Jawetz, Melnick & Adelberg

MICROBIOLOGÍA MÉDICA

booksmedicos.org

Stefan Riedel
Stephen A. Morse
Timothy A. Mietzner
Steve Miller

28ª edición

Mc Graw Hill LANGE®

ACCESS Medicina™
booksmedicos.org
Universidad Mariano Galvez de Guatemala
Access Provided by:
SILVERCHAIR INFORMATION / SYSTEMS

CAPÍTULO 1: La ciencia de la microbiología

INTRODUCCIÓN

La microbiología es el estudio de los microorganismos, un grupo amplio y diverso de organismos microscópicos que pueden estar constituidos por una sola célula o por agregados celulares; en este grupo también se incluyen los virus, los cuales son microscópicos, pero no celulares. Los microorganismos ejercen un enorme impacto en todas las formas de vida y constitución tanto física como química de nuestro planeta. Son los responsables del ciclo de los elementos químicos esenciales para la vida, incluyendo el carbono, el nitrógeno, el azufre, el hidrógeno y el oxígeno; además, los microorganismos realizan más fotosíntesis que las plantas verdes. Por lo demás, hay 100 millones de veces más bacterias en los océanos (13×10^{28}) que estrellas en el universo conocido. La tasa de infecciones virales en los océanos es de aproximadamente 1×10^{23} infecciones por segundo, y cada día estas infecciones eliminan 20 a 40% de todas las células bacterianas. Se ha estimado que existen 5×10^{30} células microbianas en la Tierra; excluyendo la celulosa, estas células constituyen aproximadamente 90% de la biomasa de toda la biosfera. Los humanos también tienen una relación íntima con los microorganismos; 50 a 60% de las células en nuestros cuerpos son microbios (véase el capítulo 10). Las bacterias presentes en el intestino humano promedio pesan alrededor de 1 kg, y un adulto humano excreta su propio peso en bacterias fecales cada año. El número de genes contenidos dentro de la flora intestinal es 150 veces mayor que el contenido dentro de nuestro genoma; incluso en nuestro propio genoma, 8% del ADN se deriva de restos de genomas virales.

PRINCIPIOS BIOLÓGICOS ILUSTRADOS POR LA MICROBIOLOGÍA

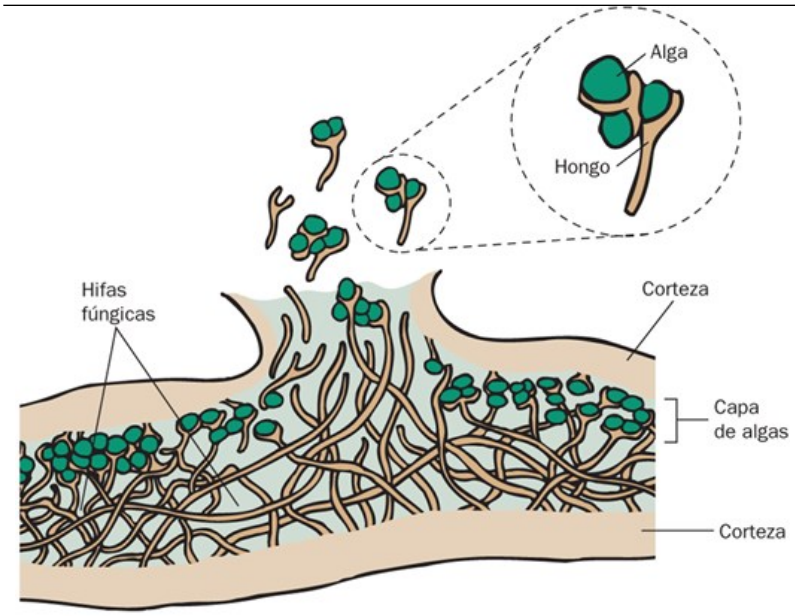
La **diversidad biológica** es más evidente en los microorganismos que en ninguna otra parte; estas criaturas no se pueden ver a simple vista sin ayuda. En cuanto a forma y función, ya sea una propiedad bioquímica o un mecanismo genético, el análisis de microorganismos nos lleva a los límites de la comprensión biológica. Por tanto, la necesidad de **originalidad**, un examen del mérito de una **hipótesis** científica, se puede satisfacer completamente en microbiología. Una hipótesis útil proporcionaría las bases para una **generalización**, y la diversidad microbiana provee el terreno para este reto.

La **predicción**, que es el resultado práctico de la ciencia, es un producto creado por una combinación de técnica y teoría. La **bioquímica**, la **biología molecular** y la **genética** proporcionan las herramientas necesarias para el análisis de los microorganismos; la **microbiología**, a su vez, amplía los horizontes de estas disciplinas científicas. Un biólogo podría describir dicho intercambio como **mutualismo**, es decir, algo que beneficia a todas las partes que contribuyen. Los líquenes son un ejemplo de mutualismo microbiano. Los líquenes constan de un hongo y un compañero fototrópico, ya sea un alga (un eucariota) o una cianobacteria (un procariota) (fig. 1–1). El componente fototrópico es el productor primario, y el hongo proporciona al fotótrofo un ancla y protección de los elementos. En biología, el mutualismo se denomina **simbiosis**, que es una asociación continua de diferentes organismos. Si el intercambio opera principalmente en beneficio de una de las partes, la asociación se describe como **parasitismo**, una relación en la cual el **hospedero** proporciona el beneficio principal al parásito. Para el aislamiento y clasificación de un parásito (p. ej., una bacteria o virus patógeno) a menudo es necesario simular en el laboratorio el ambiente de crecimiento que proporcionan las células hospederas. Esta situación a veces representa un gran desafío para los investigadores.

FIGURA 1–1

Diagrama de un liquen, formado por células de un fotótrofo, ya sea un alga o una cianobacteria, entrelazadas con hifas de un hongo con el que establece simbiosis. (Reproducido con autorización de Nester EW, Anderson DG, Roberts CE, *et al.*: *Microbiology: A Human Perspective*. 6th ed. McGraw-Hill; 2009:293. © McGraw-Hill Education.)

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Los términos *mutualismo*, *simbiosis* y *parasitismo* se relacionan con la ciencia de la **ecología**, y los principios de la biología ambiental están implícitos en la microbiología. Los microorganismos son los productos de la **evolución**, la consecuencia biológica de la **selección natural** que opera en una amplia gama de organismos genéticamente diversos. Resulta útil tener en cuenta la complejidad de la historia natural antes de generalizar sobre los microorganismos, que forman el subconjunto más heterogéneo de todas las criaturas vivientes.

Una división biológica importante separa a los eucariotas, los organismos que contienen un núcleo rodeados de una membrana, de los procariotas, organismos en los que el ADN no está físicamente separado del citoplasma. Como se describe en este capítulo y en el capítulo 2, se pueden hacer otras distinciones importantes entre los eucariotas y los procariotas. Los eucariotas, por ejemplo, se distinguen por su tamaño relativamente grande y por la presencia de organelos especializados unidos a la membrana, como las mitocondrias.

Como se describe con detalle más adelante en este capítulo, los microorganismos eucariotas, o Eukarya, desde el punto de vista filogenético, comparten su estructura celular definida e historia filogenética. Entre los grupos de microorganismos eucariotas se encuentran las **algas**, los **protozoos**, los **hongos** y los **mohos del fango**. Una clase de microorganismos que comparten características comunes tanto con procariotas como eucariotas son las arqueobacterias, las cuales se describen en el capítulo 3.

VIRUS

Las propiedades singulares de los virus los diferencian de las criaturas vivientes. Los virus carecen de muchos de los atributos de las células, incluida la capacidad de multiplicarse. Sólo cuando infecta una célula, un virus adquiere el atributo clave de un sistema vivo: la reproducción. Se sabe que los virus infectan a una amplia variedad de células hospederas en plantas y animales, así como protistas, hongos y bacterias. Sin embargo, la mayoría de los virus están restringidos a infectar tipos específicos de células de una sola especie de hospedero, una propiedad conocida como "**tropismo**". Recientemente, se han descubierto unos virus llamados **virófagos** que infectan otros virus. Las interacciones entre el hospedero y el virus tienden a ser altamente específicas, y el espectro biológico de los virus refleja la diversidad de las células hospederas potenciales. La diversidad de virus se expresa en su gran variedad de estrategias de multiplicación y supervivencia.

Las partículas virales son generalmente pequeñas (p. ej., el adenovirus tiene un diámetro de 90 nm) y consisten en una molécula de ácido nucleico, ya sea ADN o ARN, encerrada en una cubierta proteica o cápside (a veces rodeada por una envoltura de lípidos, proteínas y carbohidratos). Las proteínas, con frecuencia glucoproteínas, que comprenden la cápside y/o forman parte de la envoltura lipídica (p. ej., VIH gp120) determinan la especificidad de la interacción de un virus con su célula hospedera. La cápside protege la carga de ácido nucleico. Las proteínas de la superficie, ya sea que estén expuestas externamente en la cápside o asociadas con la envoltura facilitan la adhesión y la penetración de la célula hospedera por el virus. Una vez dentro de la célula, el ácido nucleico viral redirige la maquinaria enzimática del hospedero a las funciones asociadas con la replicación y el ensamblaje

booksmedicos.org

del virus. En algunos casos, la información genética del virus puede incorporarse como ADN en un cromosoma hospedero (un **provirus**). En otros casos, la información genética viral puede servir como base para la fabricación celular y la liberación de copias del virus. Este proceso requiere la replicación del ácido nucleico viral y la producción de proteínas virales específicas. La **maduración** consiste en armar subunidades recién sintetizadas de ácidos nucleicos y proteínas en partículas virales maduras, que luego se liberan en el entorno extracelular. Algunos virus muy pequeños requieren la asistencia de otro virus en la célula hospedera para su multiplicación. El elemento delta, también conocido como virus de la hepatitis D (HDV), tiene un genoma de ARN que es demasiado pequeño para codificar una proteína de la cápside (la única proteína codificada de HDV es el antígeno delta) y necesita ayuda del virus de la hepatitis B para su embalaje y su transmisión.

Algunos virus son grandes y complejos. Por ejemplo, el virus Mimi, un virus de ADN que infecta a *Acanthamoeba*, una ameba de suelo de vida libre, tiene un diámetro de 400 a 500 nm y un genoma que codifica 979 proteínas, incluidas las primeras cuatro aminoacil ARNt sintetasas que se han encontrado fuera de los organismos celulares. Este virus también codifica enzimas para la biosíntesis de polisacáridos, un proceso que generalmente realiza la célula infectada. Recientemente se ha descubierto un virus marino aún más grande (*Megavirus*); su genoma (1 259 197 pb) codifica 1 120 proteínas putativas y es más grande que el de algunas bacterias (consúltese el cuadro 7–1). Debido a su gran tamaño, estos virus se parecen a las bacterias cuando se observan en preparaciones teñidas con microscopia óptica; sin embargo, no experimentan división celular ni contienen ribosomas.

Algunas enfermedades transmisibles de las plantas son causadas por **viroides**, moléculas pequeñas de ARN monocatenario y circular con enlaces covalentes estrechos que existen en forma de estructuras similares a varillas con numerosos pares de bases. Su tamaño varía de 246 a 375 nucleótidos de longitud. La variedad extracelular del viroide es ARN desnudo, carece de cápside de cualquier tipo. La molécula de ARN no contiene genes que codifican proteínas y, por tanto, el viroide es totalmente dependiente de las funciones del hospedero para su multiplicación. El ARN viroide se multiplica por la ARN polimerasa dependiente de ADN de la planta hospedera; la prioridad de esta enzima quizá contribuye a la patogenia del viroide.

Se ha demostrado que los ARN de viroides contienen secuencias de bases repetidas invertidas (también conocidas como secuencias de inserción) en sus extremos 3′ y 5′, una característica de los transposones (véase capítulo 7) y retrovirus. Por tanto, es probable que hayan evolucionado a partir de elementos transponibles o retrovirus mediante la eliminación de secuencias internas.

Las propiedades generales de los virus animales patógenos para humanos se describen en el capítulo 29. Los virus bacterianos, conocidos como fagos bacterianos, se describen en el capítulo 7.

PRIONES

Una serie de notables descubrimientos en las últimas tres décadas ha llevado a la caracterización molecular y genética del agente transmisible que causa la tembladera o ***scarpie***, una enfermedad degenerativa del sistema nervioso central de las ovejas. Los estudios han identificado una proteína específica en preparaciones obtenidas de cerebros de ovinos infectados con esta enfermedad que pueden reproducir los síntomas de la tembladera en ovejas previamente no infectadas (fig. 1–2). Los intentos de identificar componentes adicionales, como el ácido nucleico, no han tenido éxito. Para distinguir este agente de los virus y viroides, se introdujo el término *prión* para enfatizar su naturaleza proteica e infecciosa. La proteína de la que están compuestos los **priones** (PrP) se encuentra en todo el cuerpo, incluso en personas sanas y en animales, y está codificada por el ADN cromosómico del hospedero. La forma normal de la proteína priónica se llama PrP^{C}. La PrP^{C} es una sialoglucoproteína con una masa molecular de 35 000 a 36 000 Da y una estructura secundaria principalmente α-helicoidal sensible a las proteasas y soluble en detergente. Existen varias formas topológicas: una forma de superficie celular anclada por un glucolípido y dos formas transmembrana. La enfermedad de la tembladera se manifiesta cuando se produce un cambio conformacional en la proteína prión, cambiándola de su forma normal o celular PrP^{C} a la isoforma causante de la enfermedad infecciosa, PrP^{Sc} (fig. 1–3); esto a su vez altera la forma en que las proteínas se interconectan. La estructura tridimensional exacta de PrP^{Sc} es desconocida; sin embargo, tiene una mayor proporción de estructuras de hoja β en lugar de las estructuras de hélice α normales. Las agregaciones de PrP^{Sc} forman fibras **amiloides** altamente estructuradas, que se acumulan para formar placas. No está claro si estos agregados son la causa del daño celular o son simplemente un efecto secundario del proceso de la enfermedad subyacente. Un modelo de replicación de priones sugiere que PrP^{C} existe sólo como fibrillas, y que los extremos de las fibrillas se unen a PrP^{C} y lo convierten en PrP^{Sc}.

FIGURA 1–2

Prión. Priones aislados del cerebro de un hámster infectado con el agente de la encefalopatía espongiforme ovina. Esta enfermedad

booksmedicos.org

neurodegenerativa es causada por un prión. (Reproducido con autorización de Stanley B. Prusiner.)

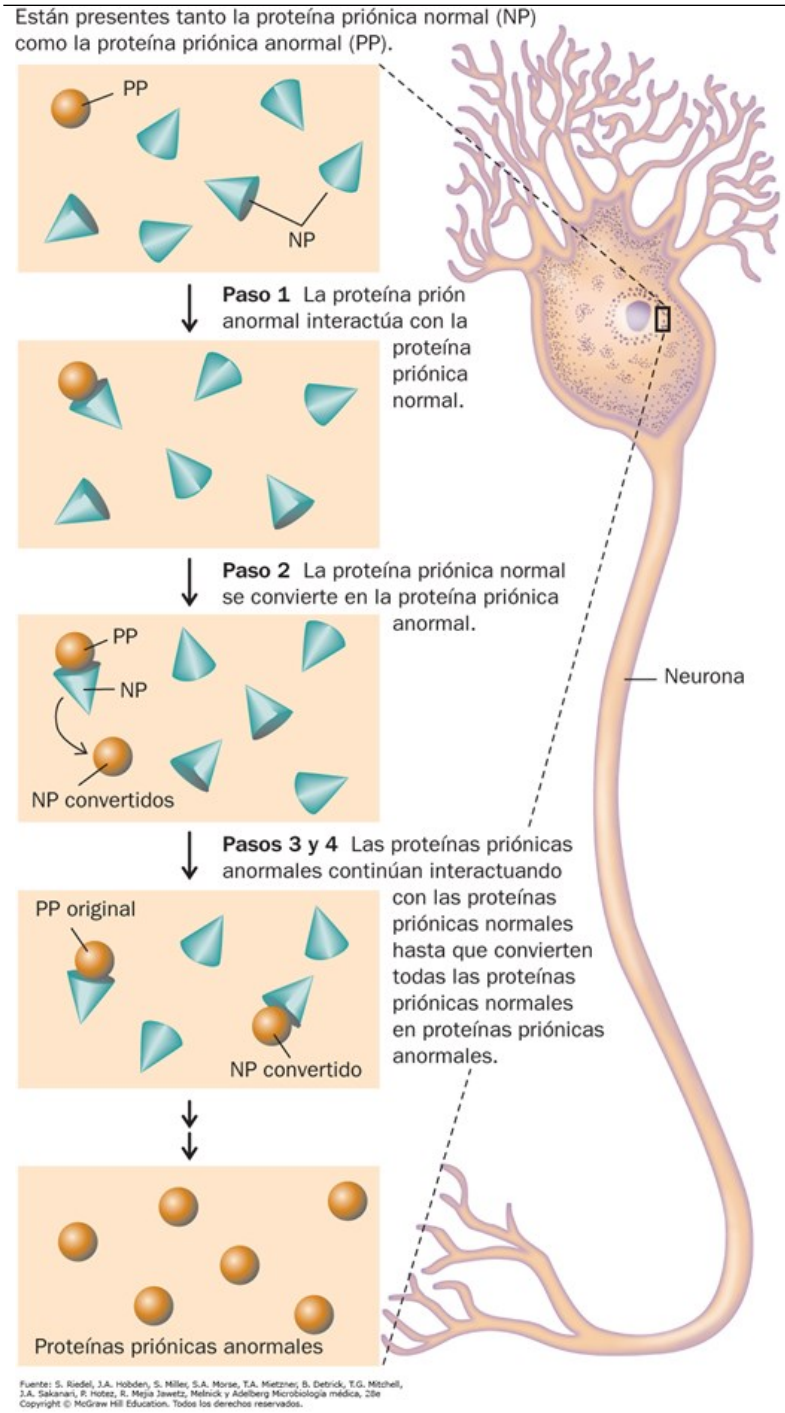


Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

FIGURA 1–3

Mecanismo propuesto por el cual los priones se replican. Las proteínas priónicas normales y anormales difieren en su estructura terciaria. (Reproducido con autorización de Nester EW, Anderson DG, Roberts CE, *et al.*: *Microbiology: A Human Perspective*. 6th ed. McGraw-Hill; 2009:342. © McGraw-Hill Education.)

booksmedicos.org



Existen varias enfermedades priónicas de importancia (cuadro 1–1 y véase capítulo 42). Kuru, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD, *Creutzfeldt-Jakob disease*), la enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker y el insomnio familiar mortal afectan a los seres humanos. La encefalopatía espongiforme bovina (BSE, *bovine spongiform encephalopathy*), que se cree se deba a la ingestión de alimentos y harina de huesos preparada a partir de restos de ovejas, ha sido responsable de la muerte de más de 184 000 cabezas de ganado en Gran Bretaña desde su descubrimiento en 1985. Una nueva variante de la CJD (vCJD) se ha asociado con la ingestión humana de carne de res infectada con priones en el Reino Unido y en Francia. Una característica común de todas estas enfermedades es la conversión de una sialoglucoproteína codificada por el hospedero a una forma resistente a la proteasa como consecuencia de la infección. Recientemente, se descubrió un prión **α-sinucleína** que causó una enfermedad neurodegenerativa llamada atrofia de sistemas múltiples en seres humanos.

booksmedicos.org

CUADRO 1–1

Enfermedades comunes en humanos y animales causadas por priones

Tipo	Nombre	Causa
Enfermedades por priones en seres humanos		
Adquiridas	Variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob[a]	Vinculada con la ingestión o inoculación de material infectado con priones
	Kuru	
	Enfermedad iatrógena de Creutzfeldt-Jakob[b]	
Esporádicas	Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob	Se desconoce el origen de la infección
Familiares	Gerstmann-Sträussler-Scheinker	Asociado con mutaciones específicas dentro del gen que codifica PrP
	Insomnio familiar letal	
	Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob	
Enfermedades por priones en animales		
Ganado vacuno	Encefalopatía espongiforme bovina	Contacto con carne y alimento de harina de hueso contaminado con priones
Ovejas	Encefalopatía espongiforme bovina	Ingestión de material contaminado con tembladera
Venados, alces	Enfermedad por desgaste crónico	Ingestión de material contaminado con priones
Visón	Encefalopatía transmisible del visón	Se desconoce el origen de la infección
Gatos	Encefalopatía espongiforme felina	Contacto con carne y alimento de harina de hueso contaminado con priones

PrP, proteína priónica.

[a] Vinculada con el contacto con materiales contaminados por encefalopatía espongiforme bovina.

[b] Vinculada con materiales biológicos contaminados por priones, como los injertos de duramadre, trasplantes de córnea y hormona del crecimiento humano derivada de cadáveres, o mediante instrumentos quirúrgicos contaminados por priones.

Reproducido con autorización de la Sociedad Americana de Microbiología. Priola SA: Cómo los priones animales causan enfermedades en los humanos. *Microbe* 2008;3(12):568.

Las enfermedades causadas por priones humanos son únicas ya que se manifiestan como enfermedades esporádicas, genéticas e infecciosas. El estudio de la biología de los priones es un área emergente importante de la investigación biomédica, y aún queda mucho por aprender.

Las características generales de los miembros no vivos del mundo microbiano se presentan en el cuadro 1–2.

booksmedicos.org

CUADRO 1–2

Características distintivas de los virus, viroides y priones

Virus	Viroides	Priones
Microorganismos intracelulares obligados	Microorganismos intracelulares obligados	Forma anormal de una proteína celular
Consisten en ADN o ARN rodeado de una cápside proteica	Consisten sólo en ARN; sin cápside proteica	Consisten sólo en proteínas; sin ADN o ARN

Reproducido con autorización de Nester EW, Anderson DG, Roberts CE, *et al.*: *Microbiology: A Human Perspective.* 6th ed. McGraw-Hill; 2009:13. © McGraw-Hill Education.

PROCARIOTAS

Las principales características distintivas de los procariotas son su tamaño relativamente pequeño, generalmente del orden de 1 µm de diámetro, y la ausencia de una membrana nuclear. El ADN de casi todas las bacterias es un círculo con una longitud aproximada de 1 mM; este es el cromosoma procariota. Las bacterias son **haploides** (si hay varias copias del cromosoma presentes, todas son iguales). La mayoría de los procariotas tiene un solo cromosoma grande que está organizado en una estructura conocida como **nucleoide**. El ADN cromosómico se debe doblar más de 1 000 veces para que quepa dentro de los límites de una célula procariota. Hay evidencia considerable que sugiere que estos dobleces se realizan de forma ordenada, acercando ciertas regiones del ADN. El **nucleoide** se puede visualizar por microscopia electrónica y también por microscopia óptica después del tratamiento de la célula para hacer que el nucleoide sea visible. Por tanto, sería un error concluir que la diferenciación subcelular, claramente delimitada por membranas en eucariotas, no existe en las procariotas. De hecho, algunos procariotas forman estructuras subcelulares unidas a la membrana con una función especializada, como los cromatóforos de las bacterias fotosintéticas (véase capítulo 2).

Diversidad procariota

El tamaño tan pequeño y la organización haploide del cromosoma procariota limitan la cantidad de información genética que puede contener. Los datos recientes basados en la secuenciación del genoma indican que el número de genes dentro de un procariota puede variar de 468 en *Mycoplasma genitalium* a 7 825 en *Streptomyces coelicolor*, y muchos de estos genes deben estar dedicados a funciones esenciales como la generación de energía, la síntesis macromolecular y la replicación celular. Cualquier procariota tiene relativamente pocos genes que permiten la adaptación fisiológica del organismo a su entorno. El rango de entornos procariotas potenciales es inimaginablemente amplio, y se deduce que el grupo procariota abarca una gama heterogénea de especialistas, cada uno adaptado a un nicho bastante restringido.

La gama de nichos procariotas se ilustra mediante la consideración de estrategias utilizadas para la generación de energía metabólica. La luz del sol es la principal fuente de energía para la vida. Algunos procariotas, como las bacterias púrpuras, convierten la energía de la luz en energía metabólica en ausencia de producción de oxígeno. Otros procariotas, ejemplificados por las bacterias verde-azules (cianobacterias), producen oxígeno que puede proporcionar energía a través de la respiración en ausencia de luz. Los **organismos aeróbicos** dependen de la respiración con oxígeno para su energía. Algunos **organismos anaeróbicos** pueden usar aceptores de electrones distintos del oxígeno en la respiración. Muchos anaerobios realizan **fermentaciones** en las que la energía se deriva de la reorganización metabólica de los sustratos de crecimiento químico. La gran variedad química de sustratos potenciales para el crecimiento tanto aerobio como anaerobio se refleja en la diversidad de procariotas que se han adaptado a su utilización.

Comunidades procariotas

Una estrategia de supervivencia útil para los especialistas es entrar en **consorcios**, arreglos en los cuales las características fisiológicas de diferentes organismos contribuyen a la supervivencia del grupo en su conjunto. Si los organismos dentro de una comunidad interconectada físicamente se derivan directamente de una sola célula, la comunidad es un **clon** que puede contener hasta 10^8 o más células. La biología de tal comunidad difiere sustancialmente de la de una sola célula. Por ejemplo, el alto número de células garantiza la presencia dentro del clon de al menos una célula que lleva

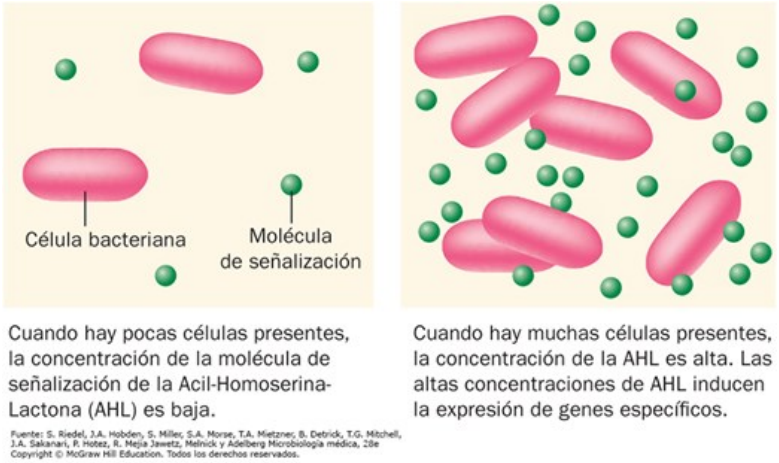
booksmedicos.org

una variante de cualquier gen en el cromosoma. Por tanto, la variabilidad genética, la fuente del proceso evolutivo llamado selección natural, se asegura dentro de un clon. El alto número de células dentro de los clones también es probable que proporcione protección fisiológica al menos a algunos miembros del grupo. Los polisacáridos extracelulares, por ejemplo, pueden brindar protección contra agentes potencialmente letales, como antibióticos o iones de metales pesados. La gran cantidad de polisacáridos producidos por numerosas células dentro de un clon permite que las que están en el interior sobrevivan al contacto con un elemento mortal a una concentración que aniquilaría a células individuales.

Muchas bacterias explotan un mecanismo de comunicación célula a célula llamado **percepción de quórum** para regular la transcripción de genes involucrados en diversos procesos fisiológicos, incluida la bioluminiscencia, la transferencia de plásmidos conyugales y la producción de determinantes de virulencia. La percepción de quórum depende de la producción de una o más moléculas de señal difusible (p. ej., Acil-Homoserina-Lactona [AHL]) denominadas **autoinductores** o **feromonas** que permiten a una bacteria monitorizar su propia densidad de población celular (fig. 1–4). Las actividades cooperativas que conducen a la formación de **biopelículas** se controlan mediante la percepción de quórum. Es un ejemplo del comportamiento multicelular en procariotas.

FIGURA 1–4

Percepción de quórum. (Reproducido con autorización de Nester EW, Anderson DG, Roberts CE, *et al.*: *Microbiology: A Human Perspective*. 6th ed. McGraw-Hill; 2009:181. © McGraw-Hill Education.)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Otra característica distintiva de los procariotas es su capacidad para intercambiar pequeños paquetes de información genética. Esta información es llevada en **plásmidos**, elementos genéticos pequeños y especializados que pueden multiplicarse dentro de al menos una línea celular procariota. En algunos casos, los plásmidos se pueden transferir de una célula a otra y, por tanto, pueden llevar conjuntos de información genética especializada a través de una población. Algunos plásmidos exhiben un **amplio rango de hospederos** que les permite transmitir conjuntos de genes a diversos organismos. De particular preocupación son los **plásmidos de resistencia a fármacos** que pueden hacer que diversas bacterias sean resistentes al tratamiento con antibióticos (capítulo 7).

La estrategia de supervivencia de una sola línea celular procariota puede conducir a un espectro de interacciones con otros organismos. Estos pueden incluir relaciones **simbióticas** ilustradas por intercambios nutricionales complejos entre organismos dentro del intestino humano. Estos intercambios benefician tanto a los microorganismos como a su hospedero humano. Las interacciones **parasitarias** pueden ser bastante perjudiciales para el hospedero. La simbiosis avanzada o el parasitismo pueden llevar a la pérdida de funciones que pueden no permitir el crecimiento del simbionte o parásito independientemente de su hospedero.

Por ejemplo, los **micoplasmas** son parásitos procariotas que han perdido la capacidad de formar una pared celular. La adaptación de estos organismos a su ambiente parasitario ha resultado en la incorporación de una cantidad sustancial de colesterol en sus membranas celulares. El colesterol, que no se encuentra en otros procariotas, se asimila del entorno metabólico proporcionado por el hospedero. La pérdida de la función se ejemplifica también por parásitos intracelulares obligados, las **clamidias** y las **rickettsias**. Estas bacterias son extremadamente pequeñas (0.2 a 0.5 µm de diámetro) y dependen de la célula hospedera para muchos metabolitos y coenzimas esenciales. Esta pérdida de función se refleja en la presencia de un genoma más pequeño con menos genes (consúltese el cuadro 7–1).

booksmedicos.org

Los ejemplos de mayor distribución de simbiontes bacterianos parecen ser los cloroplastos y las mitocondrias, los organelos energéticos de los eucariotas. Las pruebas indican que los antepasados de estos cloroplastos y mitocondrias eran **endosimbiontes**, esencialmente "bacterias domesticadas" que establecían una simbiosis dentro de la membrana celular del hospedero eucariótico ancestral. La presencia de múltiples copias de estos organelos puede haber contribuido al tamaño relativamente grande de las células eucarióticas y a su capacidad de especialización, un rasgo finalmente reflejado en la evolución de organismos multicelulares diferenciados.

Clasificación de los procariotas

Para un mejor conocimiento de cualquier grupo de organismos se requiere de su **clasificación**. Un apropiado sistema de clasificación le permite a un científico elegir características que permitan categorizar con rapidez y precisión un organismo recientemente encontrado. Esta organización categórica permite la predicción de muchos rasgos adicionales compartidos por otros miembros de la misma categoría. En el ámbito hospitalario, la clasificación exitosa de un organismo patógeno puede ofrecer la ruta más directa para su eliminación. La clasificación también puede proporcionar una comprensión amplia de las relaciones entre diferentes organismos, y dicha información puede tener un gran valor práctico. Por ejemplo, la eliminación de un organismo patógeno tendrá una duración relativamente prolongada si su hábitat está ocupado por una variante no patógena.

Los principios de la clasificación procariota se discuten en el capítulo 3. Al principio, debe reconocerse que cualquier característica procariota podría servir como un criterio potencial para la clasificación. Sin embargo, no todos los criterios son igualmente efectivos para agrupar organismos. La posesión de ADN, por ejemplo, es un criterio inútil para distinguir organismos porque todas las células contienen ADN. La presencia de un plásmido de amplio rango de hospederos no es un criterio útil porque dichos plásmidos pueden encontrarse en diversos hospederos y no es necesario que estén presentes todo el tiempo. Los criterios útiles pueden ser estructurales, fisiológicos, bioquímicos o genéticos. Las **esporas** (estructuras celulares especializadas que pueden permitir la supervivencia en ambientes extremos) son criterios estructurales útiles para la clasificación porque los subconjuntos bien caracterizados de bacterias forman esporas. Algunos grupos bacterianos pueden subdividirse de manera efectiva en función de su capacidad para fermentar carbohidratos específicos. Tales criterios pueden ser ineficaces cuando se aplican a otros grupos bacterianos que pueden carecer de capacidad de fermentación. Una prueba bioquímica, la **tinción de Gram**, es un criterio efectivo para la clasificación porque la respuesta a la tinción refleja diferencias fundamentales en la envoltura de las células bacterianas que dividen a la mayoría de las bacterias en dos grupos principales.

Los criterios genéticos se utilizan cada vez más en la clasificación bacteriana, y muchos de estos avances son posibles gracias al desarrollo de tecnologías basadas en el ADN. Ahora es posible diseñar ensayos de sonda de ADN o de amplificación de ADN (p. ej., ensayos de reacción en cadena de la polimerasa [PCR]) que identifiquen rápidamente los organismos que llevan regiones genéticas específicas con ancestros comunes. La comparación de las secuencias de ADN para algunos genes ha llevado al esclarecimiento de las **relaciones filogenéticas** entre procariotas. Las líneas celulares ancestrales se pueden rastrear, y los organismos se pueden agrupar en función de sus afinidades evolutivas. Estas investigaciones han llevado a algunas conclusiones sorprendentes. Por ejemplo, la comparación de las secuencias del citocromo c sugiere que todos los eucariotas, incluidos los humanos, surgieron de uno de tres grupos diferentes de bacterias fotosintéticas de color púrpura. Esta conclusión explica en parte el origen evolutivo de los eucariotas, pero no tiene en cuenta la opinión generalmente aceptada de que la célula eucariótica se derivó de la fusión evolutiva de diferentes líneas celulares procariotas.

Bacterias y arqueobacterias: principales subdivisiones dentro de los procariotas

Un gran éxito en la filogenia molecular ha sido la demostración de que los procariotas se dividen en dos grupos principales. La mayoría de las investigaciones se ha dirigido a un grupo, las bacterias. El otro grupo, las arqueobacterias, ha recibido relativamente poca atención hasta hace poco, en parte porque muchos de sus representantes son difíciles de estudiar en el laboratorio. Algunas arqueobacterias, por ejemplo, mueren por contacto con el oxígeno, y otras crecen a temperaturas superiores a las del agua en ebullición. Antes de contar con indicios moleculares, los principales subgrupos de arqueobacterias parecían diferentes. Los metanógenos llevan a cabo una respiración anaeróbica que da lugar al metano, los halófilos demandan concentraciones de sal extremadamente altas para crecer y los termoacidófilos necesitan altas temperaturas y acidez. Ahora se sabe que estos procariotas comparten características bioquímicas, como la pared celular o los componentes de la membrana, que los colocan en un grupo completamente aparte del de los demás microorganismos vivientes. Un rasgo intrigante compartido por arqueobacterias y eucariotas es la presencia de intrones dentro de los genes. La función de los intrones (segmentos de ADN que interrumpen el ADN informativo dentro de los genes) no está establecida. Lo que se sabe es que los **intrones** representan una característica fundamental compartida por el ADN de arqueobacteria y eucariotas. Este rasgo común ha llevado a la sugerencia de que, al igual que las mitocondrias y los cloroplastos parecen ser derivados evolutivos de las bacterias, el núcleo eucariótico se originó a partir de una arqueobacteria antecesora.

booksmedicos.org

PROTISTAS

El "verdadero núcleo" de los eucariotas (del griego *karyon*, "núcleo") es sólo una de sus características distintivas. Los organelos unidos a la membrana, los microtúbulos y los microfilamentos de los eucariotas forman una estructura intracelular compleja a diferencia de la que se encuentra en los procariotas. Los organelos responsables de la motilidad de las células eucariotas son flagelos o cilios, estructuras complejas de múltiples cadenas que no se parecen a los flagelos de procariotas. La expresión génica en eucariotas se realiza a través de una serie de eventos que logran la integración fisiológica del núcleo con el retículo endoplasmático, una estructura que no tiene contrapartida en los procariotas. Los eucariotas se diferencian por la organización de su ADN celular en cromosomas separados por un aparato mitótico distintivo durante la división celular.

En general, la transferencia genética entre los eucariotas depende de la fusión de los **gametos haploides** para formar una célula **diploide** que contiene un conjunto completo de genes derivados de cada gameto. El ciclo de vida de muchos eucariotas se encuentra casi en su totalidad en el estado diploide, una forma que no se encuentra en los procariotas. La fusión de gametos para formar la progenie reproductiva es un evento altamente específico y establece la base para las **especies** eucariotas. Este término se puede aplicar sólo metafóricamente a los procariotas, que intercambian fragmentos de ADN a través de la recombinación. Actualmente, el término *protista* se usa informalmente como un término general para los microorganismos eucarióticos unicelulares. Debido a que los protistas en su conjunto son **parafiléticos**, los sistemas de clasificación más nuevos a menudo separan las subdivisiones tradicionales o grupos basados en características morfológicas o bioquímicas.

Tradicionalmente, los eucariotas microbianos (**protistas**) se colocan en uno de los siguientes cuatro grupos principales: algas, protozoos, hongos y mohos del fango. Estas subdivisiones tradicionales, en gran parte basadas en similitudes superficiales, han sido reemplazadas en buena medida por esquemas de clasificación establecidos en grupos **filogenéticos**. Los métodos moleculares utilizados por los taxónomos modernos se emplearon para generar datos que apoyan la redistribución de algunos miembros de estos grupos en especies diversas, en ocasiones con afinidades distantes. Por ejemplo, ahora se considera que los **mohos del fango** están estrechamente relacionados con los organismos fotosintéticos, como las algas pardas y las diatomeas.

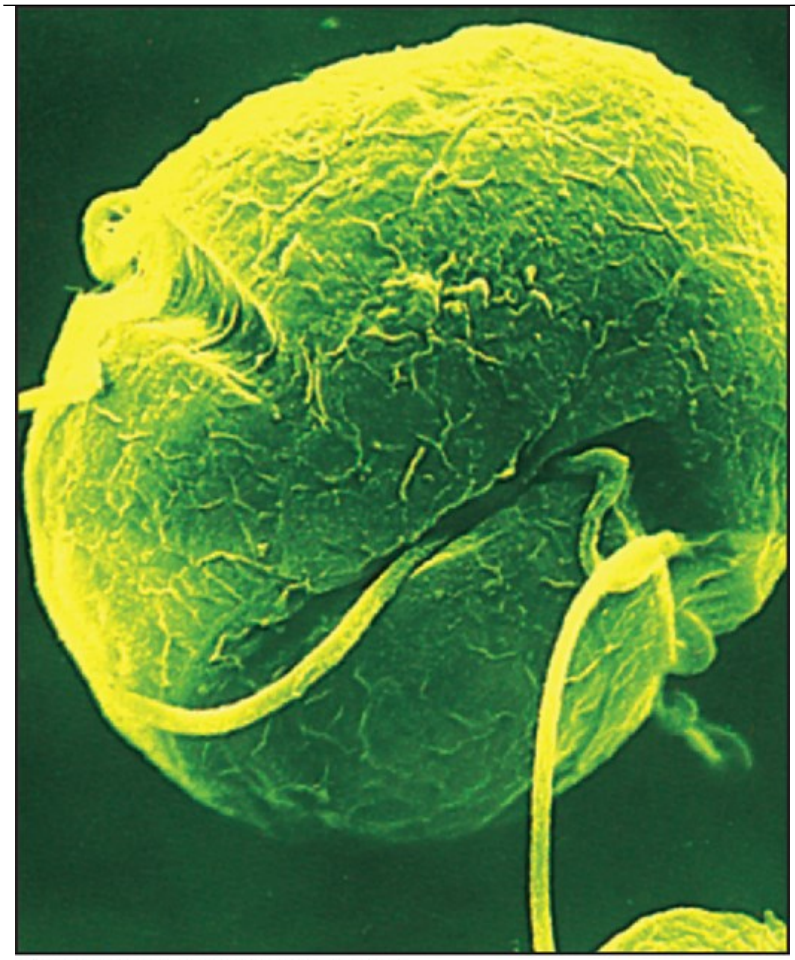
Algas

El término *algas* se ha usado durante mucho tiempo para denotar todos los organismos que producen O_2 como resultado de la fotosíntesis. Un antiguo subgrupo de estos organismos, las algas verde-azules o cianobacterias, son procariotas y ya no se denominan algas. Esta clasificación está reservada exclusivamente para un amplio y diverso grupo de organismos eucarióticos fotosintéticos. Anteriormente, se pensaba que todas las algas contenían clorofila en la membrana fotosintética de su cloroplasto, un organelo subcelular que es similar en estructura a las cianobacterias. Los enfoques taxonómicos modernos han reconocido que algunas algas carecen de clorofila y tienen un estilo de vida heterótrofo o parasitario de vida libre. Muchas especies de algas son microorganismos unicelulares. Otras algas pueden formar estructuras multicelulares extremadamente grandes. Los *kelps* o laminariales de algas marrones a veces pueden llegar a medir varios cientos de metros de longitud. Varias algas producen toxinas que son venenosas para los humanos y otros animales. Los dinoflagelados, un alga unicelular, son responsables de la proliferación de algas o **mareas rojas** en el océano (fig. 1–5). Las mareas rojas causadas por las especies de dinoflagelados *Gonyaulax* son graves porque este organismo produce neurotoxinas potentes como las **saxitoxinas** y las **gonyautoxinas**, que se acumulan en los mariscos (p. ej., almejas, mejillones, vieiras y ostras) que se alimentan de este organismo. La ingestión de estos mariscos por parte de los seres humanos produce síntomas de **intoxicación paralítica por mariscos** y puede llevar a la muerte. Algunas algas (p. ej., *Prototheca* y *Helicosporidium*) son parásitos de metazoos o plantas. La **prototecosis** es una enfermedad de perros, gatos, ganado y, rara vez, en humanos, causada por un tipo de alga, *Prototheca*, que carece de clorofila. Las dos especies más comunes son *P. wickerhamii* y *P. zopfii*; la mayoría de los casos humanos, que están asociados con un sistema inmunitario defectuoso, son causados por *P. wickerhamii*.

FIGURA 1–5

Microfotografía electrónica de un dinoflagelado *Gymnodinium* (4 000×). (Reproducido con autorización del Dr. David Phillips/Visuals Unlimited.)

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Protozoos

Protozoos es un término informal para eucariotas no fotosintéticos unicelulares que son de vida libre o parasitarios. Los protozoos son abundantes en ambientes acuosos y en suelos. Su tamaño varía desde tan sólo 1 µm hasta varios milímetros, o más. Todos los protozoos son **heterótrofos** y derivan nutrientes de otros organismos, ya sea ingiriéndolos enteros o consumiendo su tejido orgánico o productos de desecho. Algunos protozoos ingieren alimentos mediante **fagocitosis**, envuelven partículas orgánicas con **pseudópodos** (p. ej., amebas) o ingieren alimentos a través de una abertura similar a la boca llamada **citostoma**. Otros protozoos absorben los nutrientes disueltos a través de sus membranas celulares, un proceso llamado **osmotrofia**.

Históricamente, los principales grupos de protozoos incluían: **flagelados**, células móviles que poseían organelos de locomoción similares a látigos; **amebas**, células que se mueven extendiendo pseudópodos; y **ciliados**, células que poseen un gran número de organelos de motilidad, con forma de pelo corto. Se conocen formas intermedias que tienen flagelos en una etapa de su ciclo de vida y pseudópodos en otra etapa. Un cuarto grupo principal de protozoos, los esporozoos, son parásitos estrictos que generalmente no son móviles. La mayoría de estos se reproducen sexual y asexualmente en generaciones alternativas por medio de esporas. Estudios taxonómicos recientes han demostrado que sólo los ciliados son **monofiléticos**, es decir, un linaje distinto de organismos que comparten una ascendencia común. Las otras clases de protozoos son todos grupos **polifiléticos** formados por organismos que, a pesar de las similitudes en su apariencia (p. ej., Flagelados) o forma de vida (p. ej., Endoparasitarios), no están necesariamente, estrechamente relacionados entre sí. Los parásitos protozoos de los humanos se discuten en el capítulo 46.

Hongos

Los hongos son protistas no fotosintéticos que pueden o no crecer como una masa de filamentos entrelazados (“hifas”) conocida como **micelio**. Si un hongo crece simplemente como una sola célula se llama **levadura**. Si se produce un crecimiento micelial, se le llama **moho de fango**. La mayoría

booksmedicos.org

de los hongos de importancia médica crece dimórficamente, es decir, existen como un moho a temperatura ambiente, pero como una levadura a temperatura corporal. Cabe destacar que el micelio fúngico contiguo más grande conocido cubrió un área de 2 400 acres (9.7 km^2) en un sitio en el este de Oregon. Aunque las hifas presentan paredes transversales, las mismas están perforadas y permiten el paso libre de los núcleos y el citoplasma. El organismo completo es, por tanto, un **coenocito** (una masa multinucleada de citoplasma continuo) confinado dentro de una serie de tubos ramificados. Estos tubos, hechos de polisacáridos como la quitina, son homólogos a las paredes celulares.

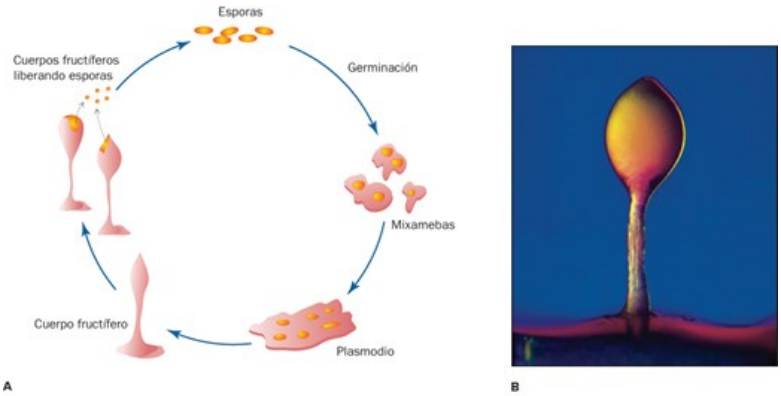
Los hongos probablemente representan una rama evolutiva de los protozoos; no están relacionados con los actinomicetos, bacterias miceliales que se parecen superficialmente. Las principales subdivisiones (filo) de los hongos son Chytridiomycota, Zygomycota (los cigomicetos), Ascomycota (los ascomicetos), Basidiomycota (los basidiomicetos) y los "deuteromicetos" (u hongos imperfectos). La evolución de los ascomicetos a partir de los fitocicetos se ve en un grupo de transición, cuyos miembros forman un cigoto, pero luego lo transforman directamente en ascos. Se cree que los basidiomicetos evolucionaron a su vez a partir de los ascomicetos. La clasificación de los hongos y su importancia médica se analizan con mayor detalle en el capítulo 45.

Mohos del fango

Estos organismos se caracterizan por la presencia, como una etapa en su ciclo de vida, de una masa de citoplasma multinucleada ameboide llamada **plasmodio**. El plasmodio de un moho del fango es análogo al micelio de un hongo verdadero. Ambos son cenocíticos. Mientras que, en este último, el flujo citoplásmico se limita a la red de ramificación de los tubos quitinosos, en el primero, el citoplasma puede ser bajo en todas las direcciones. Esta baja causa que el plasmodio migre en la dirección de su fuente de alimento, frecuentemente bacterias. En respuesta a una señal química, el AMP cíclico 3′, 5′, el plasmodio, que alcanza un tamaño macroscópico, se diferencia en un cuerpo acechado que puede producir células móviles individuales. Estas células, flageladas o ameboides, inician una nueva ronda en el ciclo de vida del moho del fango (fig. 1–6). El ciclo frecuentemente es iniciado por fusión sexual de células individuales.

FIGURA 1–6

Mohos del fango. **A.** Ciclo de vida de un moho del fango acelular. **B.** Cuerpo fructífero de un moho del fango celular. (Reproducido con autorización de Carolina Biological Supply/DIOMEDIA.)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

El crecimiento de los mohos del fango depende de los nutrientes proporcionados por las células bacterianas o, en algunos casos, de las plantas. La reproducción de los mohos del fango a través de plasmodios puede depender del reconocimiento intercelular y la fusión de células de la misma especie. El ciclo de vida de los mohos del fango ilustra un tema central de este capítulo: la interdependencia de las formas de vida. La comprensión completa de cualquier microorganismo requiere tanto el conocimiento de los otros organismos con los que evolucionó como la apreciación del rango de respuestas fisiológicas que pueden contribuir a la supervivencia.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Los microorganismos son un grupo grande y diverso de organismos que existen como células individuales o agregados celulares; dentro del cual también se incluyen los virus, que son microscópicos, pero no celulares.

booksmedicos.org

- Un virus consiste en una molécula de ácido nucleico, ya sea ADN o ARN, encerrada en una cubierta proteica o cápside, a veces encerrada por una envoltura compuesta de lípidos, proteínas y carbohidratos.
- Un prión es una proteína infecciosa, que es capaz de causar enfermedades neurológicas crónicas.
- Los procariotas consisten en bacterias y arqueobacterias.
- Los procariotas son haploides.
- Los eucariotas microbianos, o protistas, son miembros de cuatro grupos principales: algas, protozoos, hongos y mohos del fango.
- Los eucariotas tienen un verdadero núcleo y son diploides.

REFERENCES

Abrescia NGA, Bamford DH, Grimes JM, et al: Structure unifies the viral universe. *Annu Rev Biochem* 2012;81:795. [PubMed: 22482909]

Adi SM, Simpson AGB, Lane CE, et al: The revised classification of eukaryotes. *J Eukaryot Microbiol* 2012;59:429. [PubMed: 23020233]

Arslan D, Legendre M, Seltzer V, et al: Distant *Mimivirus* relative with a larger genome highlights the fundamental features of Megaviridae. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:17486. [PubMed: 21987820]

Belay ED: Transmissible spongiform encephalopathies in humans. *Annu Rev Microbiol* 1999;53:283. [PubMed: 10547693]

Colby DW, Prusiner SB: De novo generation of prion strains. *Nat Rev Microbiol* 2011;9:771. [PubMed: 21947062]

Diener TO: Viroids and the nature of viroid diseases. *Arch Virol* 1999;15(Suppl):203.

Fournier PE, Raoult D: Prospects for the future using genomics and proteomics in clinical microbiology. *Annu Rev Microbiol* 2011;65:169. [PubMed: 21639792]

Katz LA: Origin and diversification of eukaryotes. *Annu Rev Microbiol* 2012;63:411.

Lederberg J (editor): *Encyclopedia of Microbiology*, 4 vols. Academic Press, 1992.

Olsen GJ, Woese CR: The winds of (evolutionary) change: Breathing new life into microbiology. *J Bacteriol* 1994;176:1. [PubMed: 8282683]

Priola SA: How animal prions cause disease in humans. *Microbe* 2008;3:568.

Prusiner SB: Biology and genetics of prion diseases. *Annu Rev Microbiol* 1994;48:655. [PubMed: 7826022]

Prusiner SB, Woerman AL, Mordes DA, et al: Evidence for α-synuclein prions causing multiple system atrophy in humans with parkinsonism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015;112:E5308–E5317. [PubMed: 26324905]

Schloss PD, Handlesman J: Status of the microbial census. *Microbiol Mol Biol Rev* 2004;68:686. [PubMed: 15590780]

Sleigh MA: *Protozoa and Other Protists*. Chapman & Hall, 1990.

Whitman WB, Coleman DC, Wiebe WJ: Prokaryotes: The unseen majority. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:6578. [PubMed: 9618454]

booksmedicos.org

Universidad Mariano Galvez de Guatemala
Access Provided by:
SILVERCHAIR INFORMATION SYSTEMS

CAPÍTULO 2: Estructura celular

INTRODUCCIÓN

Este capítulo analiza la estructura básica y la función de los componentes que forman a las células eucariotas y a las procariotas. El capítulo inicia con un análisis del microscopio. Desde el punto de vista histórico, el microscopio reveló por primera vez la presencia de bacterias y, más tarde, los secretos de la estructura celular. Hoy día sigue siendo una herramienta poderosa en el estudio de la biología celular.

MÉTODOS ÓPTICOS

Microscopio de luz

El poder de resolución del microscopio de luz en condiciones ideales es de aproximadamente la mitad de la longitud de onda de la luz utilizada. (**El poder de resolución** es la distancia que debe separar dos puntos de fuentes de luz para que puedan observarse como dos imágenes distintas). Con la longitud de onda de la luz amarilla con 0.4 µm, los diámetros separados más pequeños son de aproximadamente 0.2 µm (es decir, un tercio el ancho de una célula procariota típica). La utilidad del microscopio radica en que la ampliación vuelve visibles a las partículas más pequeñas alcanzables por su poder de resolución. A continuación, se describen varios tipos de microscopios de luz, que se utilizan comúnmente en microbiología.

A. Microscopio de campo brillante

El microscopio de campo brillante es el más utilizado en los cursos de microbiología y consiste en dos series de lentes (**objetivo** y "lente ocular"), que actúan en conjunto para la resolución de la imagen. Estos microscopios generalmente emplean una lente objetiva con 100 aumentos y una lente ocular con 10 aumentos, lo que amplifica la muestra hasta 1 000 veces. Por tanto, partículas de 0.2 µm de diámetro son incrementadas de tamaño hasta aproximadamente 0.2 mm, por lo que se vuelven claramente visibles. Una amplificación adicional no daría mayor resolución de detalles y reduciría el área visible (**campo**).

Con este microscopio, las muestras se tornan visibles debido a las diferencias de **contraste** entre ellas y el medio circundante. Si resulta difícil una buena observación de muchas bacterias es por la falta de contraste con el medio circundante. Pueden utilizarse colorantes para teñir las células o sus organelos y para aumentar sus contrastes de manera que puedan ser visibles en la microscopia de campo brillante.

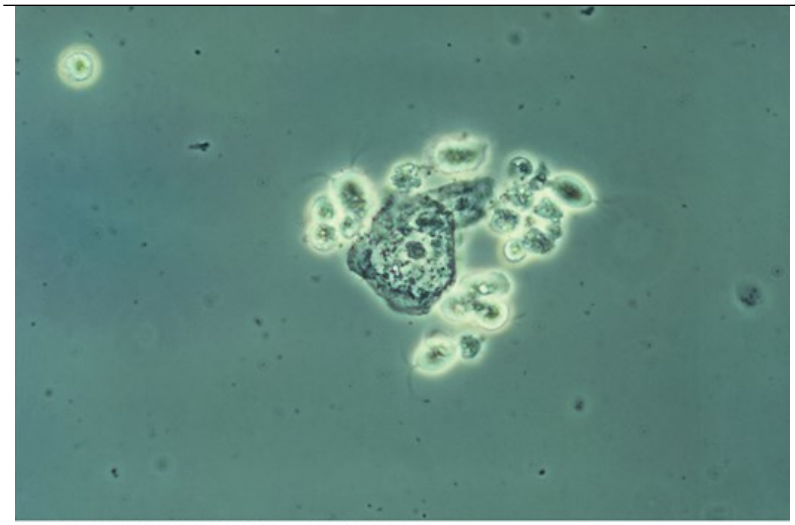
B. Microscopio de contraste de fases

El microscopio de contraste de fases se desarrolló para mejorar las diferencias de contraste entre las células y el medio circundante, lo que hace posible observar células vivas sin teñirlas; con los microscopios de campo brillante deben utilizarse preparaciones de microorganismos muertos y teñidos. El microscopio de contraste de fases aprovecha el hecho de que las ondas de luz que pasan a través de objetos transparentes, como las células, emergen en diferentes fases en dependencia de las propiedades de los materiales a través de los cuales pasan. Este efecto se amplifica por medio de un anillo especial en la lente objetivo de un microscopio de contraste de fases, lo que lleva a la formación de una imagen oscura sobre un fondo claro (fig. 2–1).

FIGURA 2–1

Utilización de la técnica de iluminación de contraste de fases, esta fotomicrografía de un montaje húmedo de un espécimen de leucorrea reveló la presencia del protozoo flagelado, *Trichomonas vaginalis*. (Cortesía de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), Biblioteca de Imágenes de Salud Pública, ID# 5238.)

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

C. Microscopio de campo oscuro

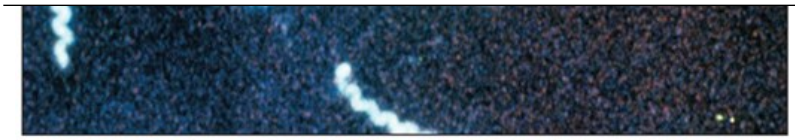
El microscopio de campo oscuro es un microscopio de luz en el cual el sistema de iluminación se ha modificado para alcanzar la muestra desde un solo lado. Esto se logra mediante el uso de un condensador especial que bloquea los rayos de luz directos y desvía la luz de un espejo en el lado del condensador en un ángulo oblicuo. Esto crea un "campo oscuro" que contrasta con el borde resaltado de las muestras y se produce cuando los rayos oblicuos se reflejan desde el borde de la muestra hacia arriba en el objetivo del microscopio. La resolución mediante microscopia de campo oscuro es bastante alta. Por tanto, esta técnica ha sido de particular utilidad para la observación de organismos tales como *Treponema pallidum,* una espiroqueta que es menor que 0.2 µm de diámetro y que por tanto no se puede observar con microscopia de campo brillante o un microscopio de contraste de fases (fig. 2–2A).

FIGURA 2–2

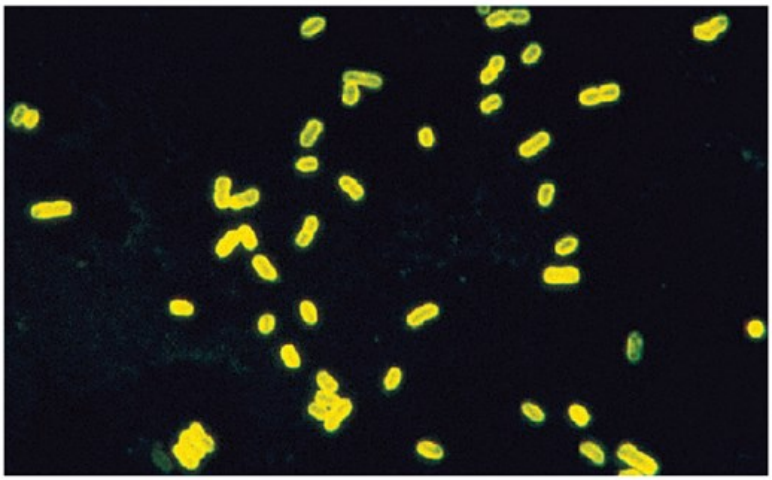
A. Examen positivo en campo oscuro. Las treponemas son reconocibles por su forma característica de sacacorchos y su movimiento deliberado hacia adelante y hacia atrás con rotación alrededor del eje longitudinal. (Reproducido con autorización. © Charles Stratton/Visuals Unlimited.) **B.** Microfotografía de fluorescencia. Una bacteria con forma de bastón marcada con un marcador fluorescente (© Evans Roberts). **C.** Microscopia de barrido electrónico de bacterias: *Staphylococcus aureus* (32 000×). (Reproducido con autorización de David M. Phillips/Photo Researchers, Inc.)



booksmedicos.org

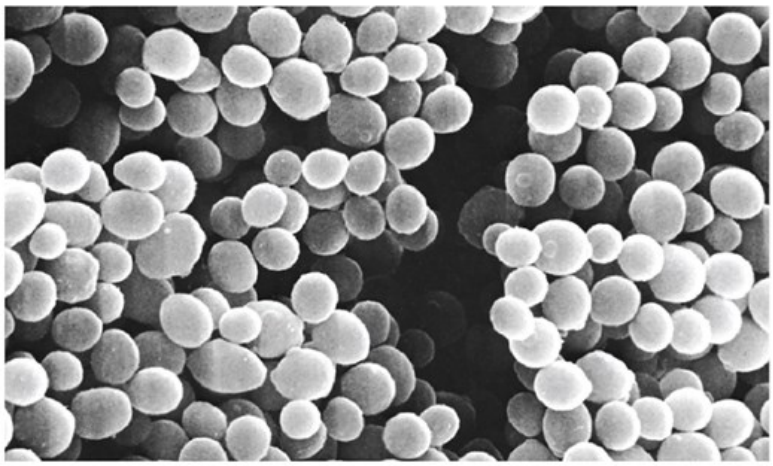


A



B

10 µm



C

Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

D. Microscopio de fluorescencia

El microscopio de fluorescencia se usa para visualizar muestras con efecto de **fluorescencia**, que es la capacidad de absorber ondas de longitud corta (ultravioleta) y emitir luz con mayor longitud de onda (luz visible). Algunos organismos emiten fluorescencia natural debido a la presencia dentro de las células de sustancias fluorescentes naturales, como la clorofila. Aquellos que no presentan fluorescencia natural pueden teñirse con un grupo de tintes fluorescentes denominados **fluorocromos**. La microscopia de fluorescencia se usa ampliamente en la microbiología de diagnóstico clínico. Por ejemplo, el fluorocromo auramina O, que adquire un color amarillo cuando es expuesto a la luz ultravioleta, es captado en gran medida por la envoltura celular de *Mycobacterium tuberculosis*, la bacteria que causa la tuberculosis. Cuando el tinte se aplica a una muestra de la que se sospecha contenga *M. tuberculosis* y se expone esta muestra a la luz ultravioleta, la bacteria puede ser detectada por la aparición de organismos de color amarillo brillante que resaltan en un campo oscuro.

El uso principal de la microscopia de fluorescencia es una técnica de diagnóstico llamada **técnica de anticuerpos fluorescentes** o

booksmedicos.org

inmunofluorescencia (FA, *fluorescent-antibody*). En esta técnica, los anticuerpos específicos (p. ej., anticuerpos contra *Legionella pneumophila*) se marcan químicamente con un fluorocromo como el **isotiocianato de fluoresceína** (FITC, *fluorescein isothiocyanate*). Estos anticuerpos fluorescentes se agregan a un portaobjetos de microscopio que contiene una muestra clínica. Si la muestra contiene *L. pneumophila,* los anticuerpos fluorescentes se unen a antígenos en la superficie de la bacteria y originan fluorescencia cuando hay exposición a luz ultravioleta (fig. 2–2B).

E. Microscopio diferencial de contraste de interferencia (DIC)

Los microscopios diferenciales de contraste de interferencia (DIC, *differential interference contrast*) emplean un polarizador para producir luz polarizada. El haz de luz polarizado atraviesa un prisma que genera dos haces distintos; estos dos haces de luz pasan a través de la muestra y entran a la lente objetivo, donde se combinan en un solo haz. Por las ligeras diferencias en el índice de refracción de las sustancias a través de las cuales pasa cada haz, los haces combinados no están totalmente en fase, sino que crean un efecto de interferencia que intensifica las diferencias sutiles en la estructura celular. Estructuras como las esporas, las vacuolas y los gránulos adquieren un aspecto tridimensional. La microscopia DIC es en particular útil para observar células no teñidas, por su capacidad para generar imágenes que revelan estructuras celulares internas que son menos evidentes por las técnicas de campo brillante.

Microscopio electrónico

El gran poder de resolución de los microscopios electrónicos ha permitido a los científicos observar hasta los detalles las estructuras de células procariotas y de células eucariotas. La resolución superior del microscopio electrónico se debe a que los electrones tienen una longitud de onda mucho más corta que los fotones de luz blanca.

Hay dos tipos de microscopios electrónicos de uso general: **el microscopio electrónico de transmisión** (TEM, *transmission electron microscope*), que tiene muchas características en común con el microscopio de luz, y el **microscopio electrónico de barrido** (SEM, *scanning electron microscope*). El TEM fue el primero en ser desarrollado y utiliza un haz de electrones proyectado desde una fuente de electrones y se dirige a partir de un condensador electromagnético hacia una muestra delgada. Cuando los electrones golpean la muestra, se dispersan diferencialmente por el número y la masa de átomos en la muestra; algunos electrones que pasan a través de la muestra son recopilados y dirigidos por una lente objetivo electromagnética, que presenta una imagen de la muestra a un sistema de proyección de lentes para su ampliación adicional. Se visualiza la imagen al permitir que se afecte la pantalla, la cual presenta fluorescencia cuando chocan los electrones. La imagen puede registrarse en película fotográfica. El TEM permite observar partículas separadas por 0.001 µm. Por tanto, los virus con diámetros de 0.01–0.2 µm pueden observarse fácilmente a través del TEM.

El SEM generalmente tiene un poder de resolución más bajo que el TEM; sin embargo, es de particular utilidad para proporcionar imágenes tridimensionales de la superficie de objetos microscópicos. Los electrones se enfocan por medio de lentes en un punto muy fino. La interacción de los electrones con la muestra da como resultado la liberación de diferentes formas de radiación (p. ej., electrones secundarios) de la superficie del material, que puede ser capturada por un detector apropiado, amplificada y luego se presenta como imágenes en una pantalla de televisión (fig. 2–2C).

Una técnica importante en microscopia electrónica es el uso del “sombreado”. Esto implica depositar una capa delgada de un metal pesado (p. ej., platino) sobre la muestra, al colocarlo en el trayecto del haz de iones metálicos en el vacío. El haz se dirige en un ángulo respecto a la muestra para que adquiera una “sombra” en forma de un área no recubierta en el otro lado. Cuando se pasa un haz de electrones a través de la preparación recubierta en el microscopio electrónico y se hace una impresión positiva de la imagen “negativa”, se logra un efecto tridimensional (p. ej., consúltese fig. 2–24).

Otras técnicas importantes en microscopia electrónica son el uso de secciones ultrafinas de material incrustado, un método de congelamiento-secado de muestras que evita la distorsión causada por los procedimientos convencionales de desecado, y el uso de tinciones negativas con un material denso para los electrones, como el ácido fosfotungsténico o sales de uranilo (p. ej., véase fig. 42–1). Sin estas sales de metales pesados, no se lograría suficiente contraste para detectar los detalles de la muestra.

Microscopio láser de barrido confocal

El **microscopio láser de barrido confocal** (CSLM, *confocal scanning laser microscope*) asocia una fuente de luz láser a un microscopio de luz. En la microscopia láser de barrido confocal, un rayo láser rebota en un espejo que dirige el haz a través de un dispositivo de escaneo. Luego, el rayo láser se dirige a través de un orificio que ajusta con precisión el plano de enfoque del rayo a una capa vertical dada dentro de la muestra. Al iluminar con

booksmedicos.org

precisión sólo un plano de la muestra, la intensidad de la iluminación desciende rápidamente por encima y por debajo del plano de enfoque, y se minimiza la luz dispersa de otros planos de enfoque. Por tanto, en una muestra relativamente gruesa se pueden observar varias capas al ajustar el plano de enfoque del rayo láser.

Las células a menudo se tiñen con tintes fluorescentes para hacerlas más visibles. De otro modo, se pueden generar imágenes de color falso al ajustar el microscopio de manera que las diferentes capas adquieran colores diferentes. El CSLM está equipado con el software de ordenador para montar imágenes digitales para su procesamiento subsiguiente. Por tanto, las imágenes obtenidas de diferentes capas pueden almacenarse y superponerse por medios digitales para reconstruir una imagen tridimensional de la totalidad de la muestra (fig. 2–3).

FIGURA 2–3

Usando luz láser, los científicos de laboratorio de los CDC a veces trabajan con un microscopio confocal cuando estudian varios patógenos. (Cortesía de James Gathany, Centros para el Control y Prevención de Enfermedades, Biblioteca de Imágenes de Salud Pública, ID# 1960.)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

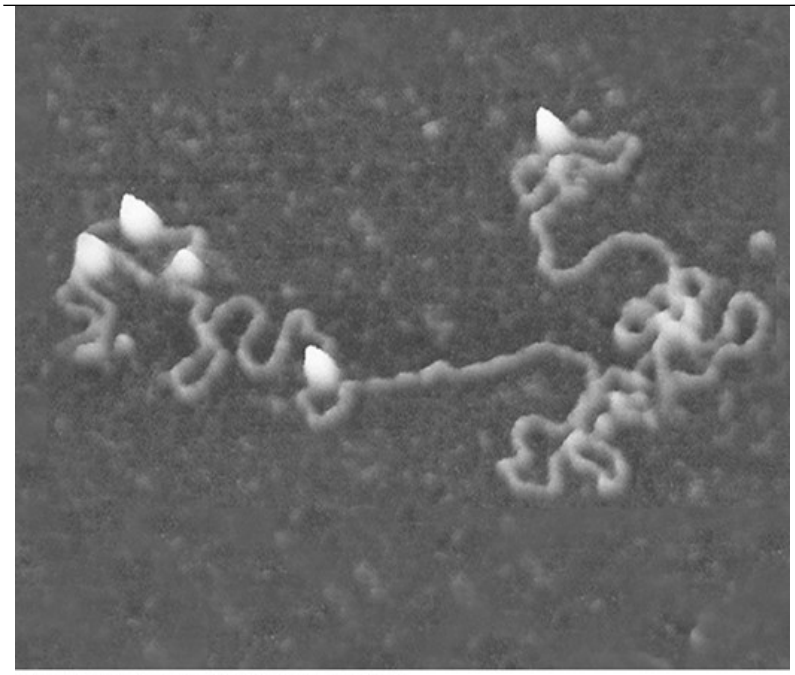
Microscopios de sonda de barrido

Una nueva clase de microscopios, llamados **microscopios de sonda de barrido**, miden las características de la superficie al desplazar una sonda aguda sobre la superficie del objeto. El **microscopio de efecto túnel** y el **microscopio de fuerza atómica** son los ejemplos de esta nueva clase de microscopios, que permiten a los científicos ver átomos o moléculas en la superficie de una muestra. Por ejemplo, las interacciones entre las proteínas de la bacteria *Escherichia coli* se pueden estudiar con el microscopio de fuerza atómica (fig. 2–4).

FIGURA 2–4

Microscopia de fuerza atómica. Micrografía de un fragmento de ADN. Los picos brillantes son enzimas unidas al ADN. (Reproducido con autorización de Torunn Berg, Photo Researchers, Inc.)

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

ESTRUCTURA DE LAS CÉLULAS EUCARIOTAS

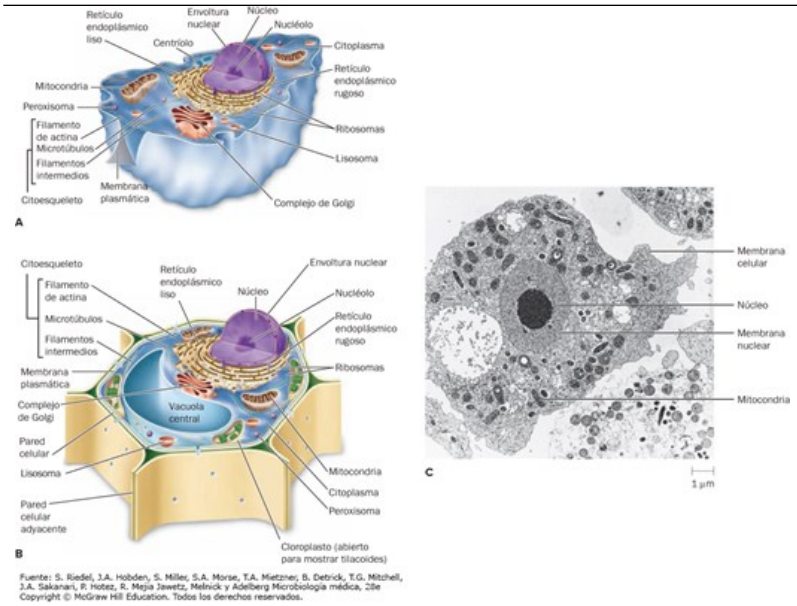
Núcleo

El **núcleo** contiene el genoma de la célula. Está limitado por una membrana que está compuesta por dos membranas cada una con dos capas de lípidos: la membrana interna y la externa. La membrana interna suele ser una bolsa simple, pero la membrana más externa es, en muchos lugares, continua con el retículo endoplásmico (ER, *endoplasmic reticulum*). La **membrana nuclear** muestra una permeabilidad selectiva por la presencia de poros, que consisten en un complejo de varias proteínas cuya función es importar y exportar sustancias desde y hacia el núcleo. Los cromosomas de las células eucariotas contienen macromoléculas de ADN lineales dispuestas como una doble hélice. Sólo son visibles con un microscopio de luz cuando la célula se está dividiendo y el ADN adopta una forma altamente condensada; en otros momentos, los cromosomas no se condensan y aparecen como en la figura 2–5. Las macromoléculas de ADN eucariota se asocian con proteínas básicas llamadas **histonas** que se unen al ADN mediante interacciones iónicas.

FIGURA 2–5

Células eucariotas. **A.** Representación esquemática de una célula animal. **B.** Representación esquemática de una célula vegetal. **C.** La micrografía de una célula animal muestra varias estructuras unidas a la membrana, entre ellas las mitocondrias y un núcleo. (Figuras **A** y **B** reproducidas con autorización de Nester EW, Anderson DG, Roberts CE, *et al.*: *Microbiology: A Human Perspective*. 6th ed. McGraw-Hill; 2009. © McGraw-Hill Education. Figura **C** reproducida con permiso de Thomas Fritsche, MD, PhD.)

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Una estructura a menudo visible dentro del núcleo es el **nucléolo,** una zona rica en ARN en la que tiene lugar la síntesis de ARN ribosómico (véase fig. 2–5). Las proteínas ribosómicas sintetizadas en el citoplasma se transportan al núcleo y se combinan con el ARN ribosómico para formar las subunidades grandes y pequeñas del ribosoma eucariota. Más tarde al citoplasma, donde se asocian para formar un ribosoma intacto que puede funcionar en la síntesis de proteínas.

Estructuras citoplasmáticas

El citoplasma de las células eucariotas se caracteriza por la presencia de un retículo endoplásmico, vacuolas, plástidos que se reproducen por sí mismos y un citoesqueleto elaborado con microtúbulos, microfilamentos y filamentos intermedios.

El **retículo endoplásmico** (ER, *endoplasmic reticulum*) es una red de conductos limitados por membranas que tienen continuidad con la membrana del núcleo. Se reconocen dos tipos de ER: el **rugoso**, al cual se unen los ribosomas 80S, y el **liso**, el cual no tiene ribosomas unidos (véase fig. 2–5). El retículo endoplásmico rugoso es un importante productor de glucoproteínas y también produce nuevo material de membrana que se transporta a través de la célula; el retículo endoplásmico liso participa en la síntesis de lípidos y en algunos aspectos del metabolismo de los carbohidratos. El **complejo de Golgi** consiste en un grupo de membranas que funcionan en conjunto con el retículo endoplásmico para modificar y organizar productos químicos de este retículo que más tarde serán secretados y aquellos que participan en la producción de otras estructuras de la membrana celular.

Los plástidos son las **mitocondrias** y los **cloroplastos**. Varias pruebas sugieren que las mitocondrias y cloroplastos se originaron a partir del englobamiento de células procariotas por células de mayor tamaño (**endosimbiosis**). Una hipótesis generalizada, utilizando el genoma mitocondrial y los datos de proteoma, sugiere que el ancestro mitocondrial estuvo más estrechamente relacionado con la alfaproteobacteria y que los cloroplastos se relacionan con cianobacterias que fijan el nitrógeno. Las mitocondrias tienen el tamaño de una célula procariota (fig. 2–5), y su membrana, que carece de esteroles, es mucho menos rígida que la membrana citoplasmática de las células eucariotas, las cuales contienen esteroles. Las mitocondrias contienen dos grupos de membranas. La membrana más externa es bastante permeable, con numerosos conductos diminutos que permiten el paso de iones y moléculas pequeñas (p. ej., trifosfato de adenosina [ATP, *adenosine triphosphate*]). La invaginación de la membrana externa forma un sistema de membranas plegadas internas denominadas **crestas**. Las crestas son los sitios de enzimas involucradas en la respiración y la producción de ATP. Las crestas también contienen proteínas de transporte específicas que regulan el paso de los metabolitos hacia el interior y el exterior de la **matriz** mitocondrial. La matriz contiene varias enzimas, particularmente las del ciclo del ácido cítrico. Los cloroplastos son organelos de las células fotosintéticas que pueden convertir la energía de la luz solar en energía química a través de la fotosíntesis. La clorofila y todos los demás componentes necesarios para la fotosíntesis se encuentran en una serie de discos aplanados de la membrana denominados **tilacoides**. El tamaño, la forma y el número de cloroplastos por célula varían notablemente; en contraste con las mitocondrias, los cloroplastos son generalmente mucho más grandes que las células procariotas. Las mitocondrias y cloroplastos contienen su propio ADN, el cual se encuentra en forma circular cerrado por medio de enlaces covalentes y codifica a algunas de sus proteínas constituyentes (no a todas) y participa en la transferencia de ARN. Las mitocondrias

booksmedicos.org

y los cloroplastos también contienen ribosomas 70S, los mismos que los de las procariotas.

Se ha demostrado recientemente que los microorganismos eucariotas que antes se creía carecían de mitocondrias (**eucariotas amitocondriados**) contenían algunos remanentes mitocondriales a través del mantenimiento de organelos respiratorios rodeados por una membrana nombrados **hidrogenosomas**, **mitosomas** o genes nucleares de origen mitocondrial. Hay dos tipos de organismos eucariotas amitocondriados: los de tipo II (p. ej., *Trichomonas vaginalis*) albergan un hidrogenosoma, mientras que los de tipo I (p. ej., *Giardia lamblia*) carecen de organelos que participan en el metabolismo energético del núcleo. Algunos parásitos amitocondriados (p. ej., *Entamoeba histolytica*) están en un grupo intermedio y parecen evolucionar de tipo II a tipo I. Se han identificado algunos hidrogenosomas que contienen ADN y ribosomas. Los hidrogenosomas, pese a que son similares a las mitocondrias en tamaño, carecen de crestas y de las enzimas del ciclo del ácido tricarboxílico. El hidrogenosoma capta al piruvato y se producen H_2, CO_2, acetato y ATP. El mitosoma ha sido descubierto y recientemente denominado, pero su función aún no ha sido identificada de una manera adecuada.

Los **lisosomas** son vesículas rodeadas por una membrana que contienen varias enzimas digestivas que la célula utiliza para digerir macromoléculas como proteínas, grasas y polisacáridos. El lisosoma permite que estas enzimas se separen del propio citoplasma, donde pueden destruir macromoléculas celulares de importancia, si no son contenidas en forma apropiada. Después de la hidrólisis de las macromoléculas en el lisosoma, los monómeros resultantes pasan del lisosoma al citoplasma, donde sirven como nutrientes.

El **peroxisoma** es una estructura rodeada por una membrana cuya función es producir H_2O_2 a partir de la reducción de O_2 que realizan varios donantes de hidrógeno. El H_2O_2 producido en el peroxisoma es posteriormente degradado a H_2O y O_2 por la acción de la enzima **catalasa**. Se cree que el origen evolutivo de los peroxisomas no está relacionado con las mitocondrias.

El **citoesqueleto** es una estructura tridimensional que llena el citoplasma. Las células eucariotas contienen tres tipos principales de filamentos en el citoesqueleto: **microfilamentos**, **filamentos intermedios** y **microtúbulos**. Cada tipo de filamento del citoesqueleto es formado por la polimerización de un tipo distinto de subunidad de proteína, y tiene su propia forma y distribución intracelular. Los microfilamentos tienen un diámetro de aproximadamente 7 nm y son polímeros compuestos por la proteína **actina**. Estas fibras forman el andamiaje a través del cual se define y mantiene la forma de la célula. Además, los microfilamentos pueden llevar a cabo la transportación, el intercambio intracelular y movimientos celulares, en los que se encuentran el deslizamiento, la contracción y la citocinesis.

Los microtúbulos son tubos cilíndricos de aproximadamente 23 nm de diámetro (el lumen tiene cerca de 15 nm de diámetro) y por lo general comprenden 13 protofilamentos que, a su vez, son polímeros de **alfa** y **betatubulina**. Los microtúbulos ayudan a los microfilamentos a mantener la estructura celular, forman las fibras que separan los cromosomas durante la mitosis y también participan de manera importante en la motilidad celular. Los filamentos intermedios están compuestos de varias proteínas (p. ej., **queratina**, **laminilla** y **desmina**), según el tipo de célula en que se encuentran. En general, los filamentos intermedios son de 8 a 12 nm de diámetro y proporcionan fuerza tensil a la célula. Se les conoce comúnmente como sistema de soporte o “andamiaje” para la célula y el núcleo. Todos los filamentos reaccionan con **proteínas accesorias** (p. ej., Rho y dineína) que regulan y vinculan los filamentos entre sí y con otros componentes celulares.

Capas superficiales

El citoplasma está rodeado de una membrana plasmática compuesta de proteínas y fosfolípidos similar a la membrana celular procariótica que se ilustra más adelante (véase fig. 2–13). La mayoría de las células animales no tiene otras capas superficiales; no obstante, las células vegetales tienen una pared celular externa compuesta por celulosa (fig. 2–5B). Muchos microorganismos eucariotas también tienen una **pared celular** externa, que puede estar compuesta de un polisacárido como la celulosa o la quitina, o pueden ser inorgánicos (p. ej., la pared de sílice de las diatomeas).

Organelos que participan en la motilidad

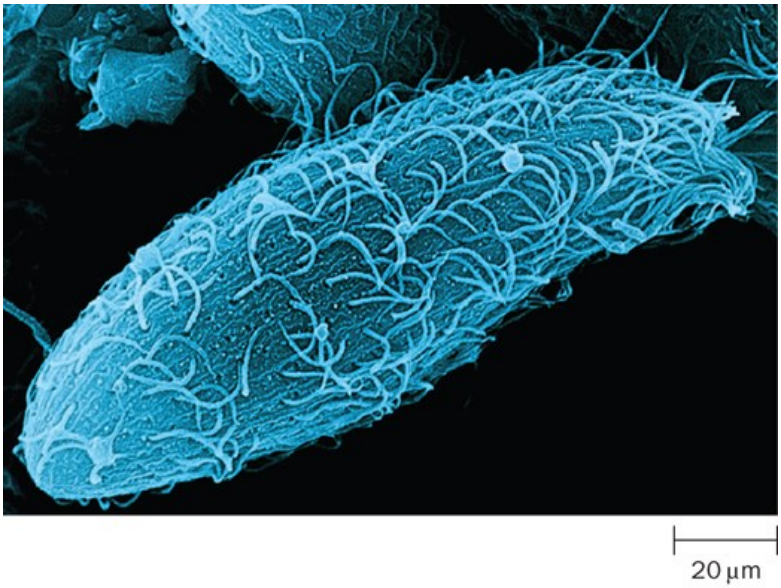
Muchos microorganismos eucariotas tienen organelos llamados **flagelos** (p. ej., *T. vaginalis*) o **cilios** (p. ej., *Paramecium*) que permiten un movimiento similar a una onda que desplaza a las células sobre el agua. Los flagelos eucariotas surgen de la región polar de la célula, donde los cilios, que son más cortos que los flagelos, rodean a las células (fig. 2–6). Tanto los flagelos como los cilios de las células eucariotas tienen las mismas estructuras básicas y composición bioquímica. Ambos consisten en una serie de microtúbulos en grupos, cilindros proteínicos huecos compuestos por una proteína llamada **tubulina** rodeada por una membrana. La disposición de los microtúbulos se conoce como “sistema 9 + 2” porque está formado de nueve pares periféricos de microtúbulos rodeados por dos microtúbulos centrales individuales (fig. 2–7). Cada doblete está conectado a

booksmedicos.org

otro por la proteína **dineína**. Los brazos de dineína unidos a los microtúbulos funcionan como motores moleculares.

FIGURA 2–6

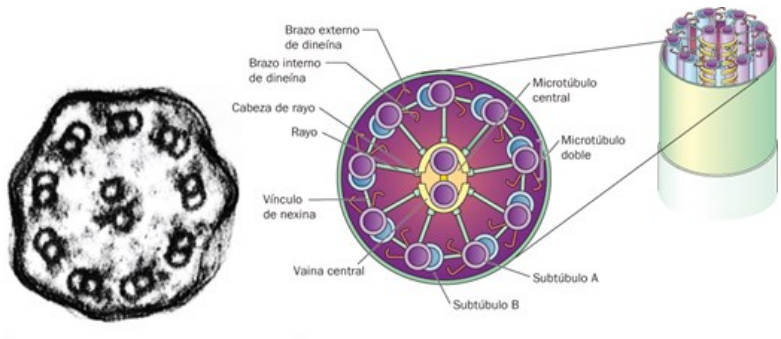
Un paramecio se mueve con la ayuda de los cilios presentes en la superficie de la célula. (© Manfred Kage.)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

FIGURA 2–7

Estructura de cilios y flagelos. **A.** Micrografía electrónica de la sección transversal de un cilio. Tenga en cuenta los dos microtúbulos centrales rodeados por nueve dobletes de microtúbulos (160 000×). (Reproducido con permiso. © Kallista Images/Visuals Unlimited, Inc.) **B.** Diagrama de cilios y estructura de flagelos. (Reproducido con autorización de Willey JM, Sherwood LM, Woolverton CJ. *Prescott, Harley y Klein's Microbiology*. 7th ed. McGraw-Hill; 2008. © McGraw-Hill Education.)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

ESTRUCTURA DE LAS CÉLULAS PROCARIOTAS

La célula procariota es más simple que la célula eucariota en todos los niveles, con una excepción: la envoltura celular es más compleja.

Nucleoide

Los procariotas no tienen un núcleo verdadero; en su lugar, almacenan su ADN en una estructura conocida como **nucleoide**. El ADN de carga negativa es neutralizado, al menos en parte, por poliaminas pequeñas y por iones de magnesio. Las histonas en la cromatina de las células eucariotas son

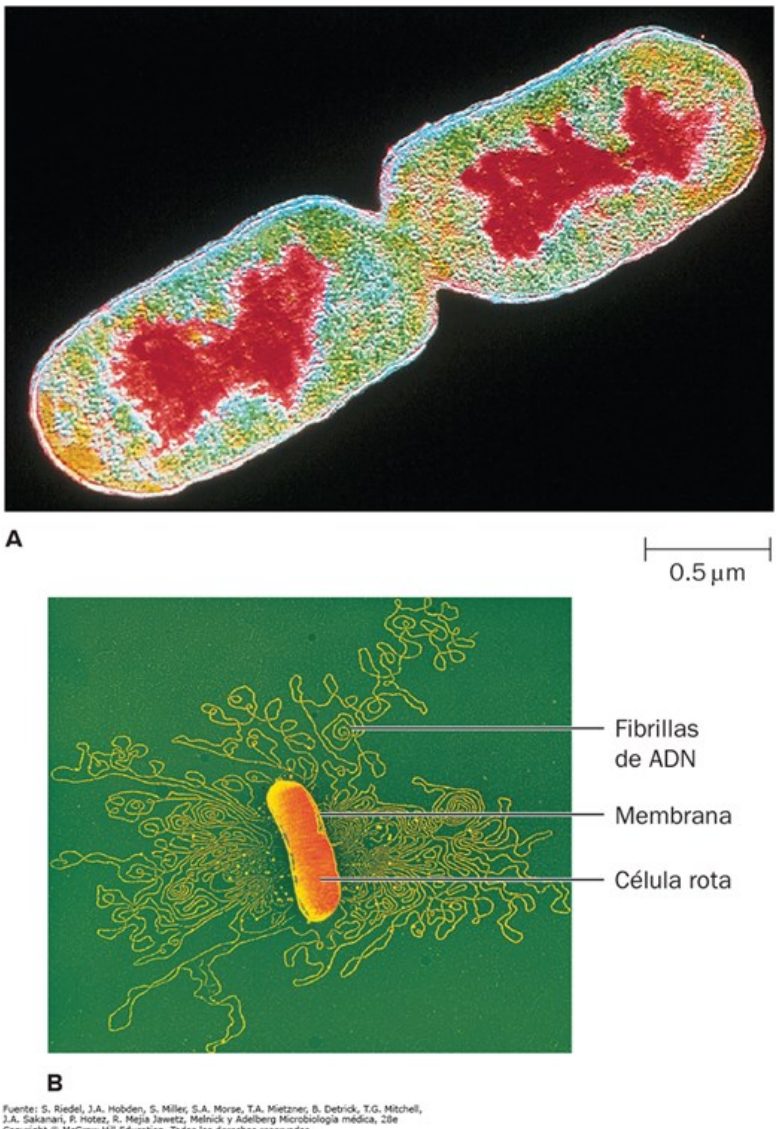
booksmedicos.org

diferentes a las proteínas asociadas a los nucleoides que existen en las bacterias.

Las micrografías electrónicas de células procariotas típicas revelan la ausencia de una membrana nuclear y de un complejo mitótico. La excepción a esta regla son los planctomicetos, un grupo divergente de bacterias acuáticas, que tienen un nucleoide rodeado por una envoltura nuclear formada por dos membranas. La distinción entre células procariotas y eucariotas que todavía se utiliza es que los procariotas no tienen un complejo mitótico como las eucariotas. La región nuclear está llena de fibrillas de ADN (fig. 2–8). El nucleoide de la mayoría de las células bacterianas consiste en una única molécula circular que varía en tamaño desde 0.58 hasta casi 10 millones de pares de bases. Sin embargo, se ha demostrado que algunas bacterias tienen dos, tres, o incluso, cuatro cromosomas diferentes. Por ejemplo, *Vibrio cholerae* y *Brucella melitensis* tienen dos cromosomas diferentes. Hay excepciones en esta regla de material genético circular porque se ha demostrado que algunos procariotas (p. ej., *Borrelia burgdorferi* y *Streptomyces coelicolor*) tienen un cromosoma lineal.

FIGURA 2–8

Núcleo. **A.** Micrografía electrónica de transmisión de *E. coli* en tinción mejorada que muestra el ADN en *rojo.* (Reproducido con autorización. © CNRI/SPL/Photo Researchers, Inc.) **B.** Cromosoma liberado de una célula de *E. coli* suavemente lisada. Nótese que el ADN debe estar estrechamente empaquetado dentro de la bacteria. (Reproducido con permiso. © Dr. Gopal Murti/SPL/Photo Researchers Inc.)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

En las bacterias, el número de nucleoides y, por tanto, el número de cromosomas, depende de las condiciones de crecimiento. Las bacterias con

booksmedicos.org

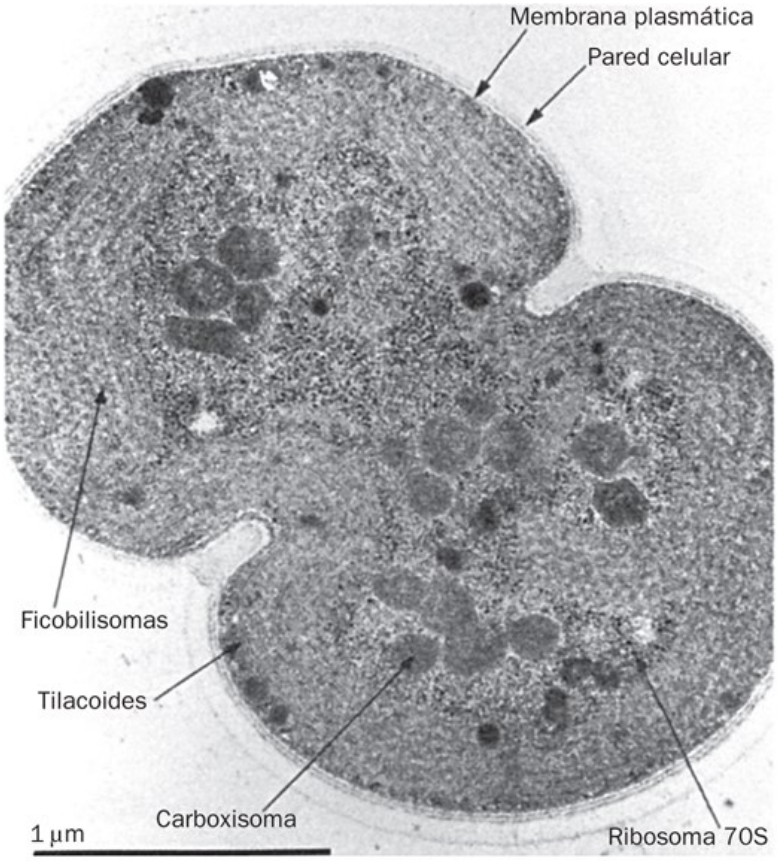
rápido crecimiento tienen más nucleoides por célula que las que crecen lentamente; sin embargo, cuando están presentes múltiples copias, todas son similares (es decir, las células procariotas son **haploides**).

Estructuras citoplasmáticas

Las células procariotas carecen de plástidos autónomos, como las mitocondrias y los cloroplastos; las enzimas de transporte de electrones se localizan en la membrana citoplasmática. Los pigmentos fotosintéticos (carotenoides, bacterioclorofila) de bacterias fotosintéticas se encuentran contenidos en sistemas de membranas intracitoplasmáticas de varias morfologías. Las vesículas de membrana (**cromatóforos**) o laminillas son tipos de membranas observadas a menudo. Algunas bacterias fotosintéticas tienen estructuras especializadas rodeadas por membrana denominadas **clorosomas**. En algunas cianobacterias (anteriormente conocidas como algas verde-azules), las membranas fotosintéticas a menudo forman estructuras de múltiples capas conocidas como **tilacoides** (fig. 2–9). Los principales pigmentos accesorios utilizados para recolectar luz son las ficobilinas que se encuentran en la superficie externa de las membranas tilacoides.

FIGURA 2–9

Corte delgado de *Synechococcus* durante la división. Muchas de las estructuras son visibles. (Reproducido de Stanier RY. La posición de las cianobacterias en el mundo de los fotótrofos. Carlsberg Res Commun 1977;42:77–98. Con el amable permiso de Springer + Business Media.)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Las bacterias a menudo almacenan materiales de reserva en forma de gránulos insolubles, que tienen el aspecto de cuerpos refractarios en el citoplasma cuando se observan mediante un microscopio de contraste de fases. Estos cuerpos llamados **cuerpos de inclusión** casi siempre funcionan en el almacenamiento de energía o como un reservorio de bloques de construcción estructurales. La mayor parte de las inclusiones celulares están limitadas por una membrana delgada y no unitaria formada por lípidos, que sirve para separar los cuerpos de inclusión del citoplasma mismo. Uno de los cuerpos de inclusión más comunes consiste en **ácido poli-β-hidroxibutírico** (PHB, *poly-β-hydroxybutyric acid*), un compuesto similar a los lípidos que consiste en cadenas de unidades de ácido β-hidroxibutírico conectadas a través de enlaces éster. El PHB se produce cuando la fuente de nitrógeno, azufre o fósforo está limitada y hay un exceso de carbono en el medio (fig. 2–10A). Otro producto de almacenamiento formado

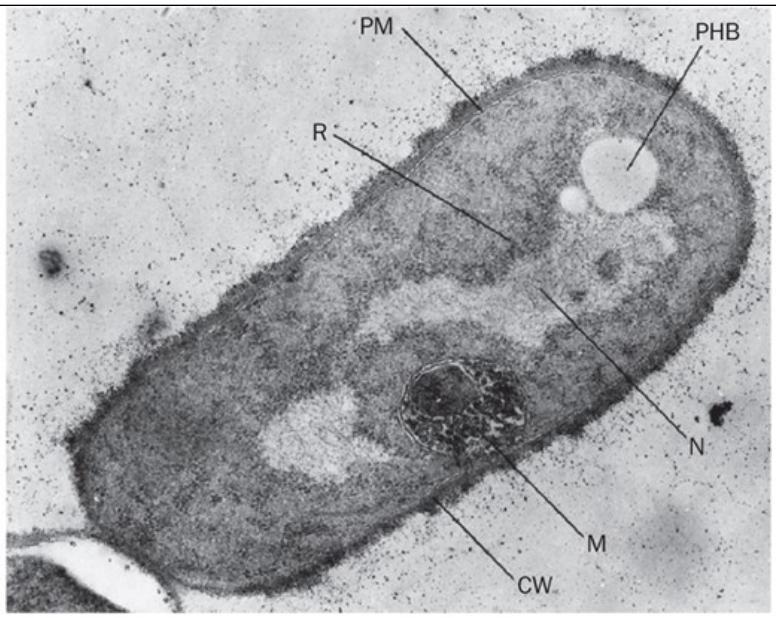
booksmedicos.org

por las células procariotas cuando hay carbono en exceso es el **glucógeno,** un polímero de glucosa. El PHB y el glucógeno se utilizan como fuentes de carbono cuando se reinicia la síntesis de proteínas y de ácido nucleico. Una variedad de procariotas es capaz de oxidar compuestos reducidos de azufre, como el sulfuro de hidrógeno y el tiosulfato, produciendo gránulos intracelulares de **azufre** elemental (fig. 2–10B). A medida que las fuentes de azufre reducido se ven limitadas, el azufre en los gránulos se oxida, generalmente a sulfato, y los gránulos desaparecen con lentitud. Muchas bacterias acumulan grandes reservas de fosfato inorgánico en forma de gránulos de **polifosfato**. Estos gránulos pueden ser degradados y se utilizan como fuentes de fosfato para el ácido nucleico y la síntesis de fosfolípidos para mantener el crecimiento. Estos gránulos son a veces denominados **gránulos de volutina** o **gránulos metacromáticos** porque se tiñen de rojo con un colorante azul. Son rasgos característicos de *Corynebacterium* (véase capítulo 13).

FIGURA 2–10

Cuerpos de inclusión en bacterias. **A.** Micrografía electrónica de *B. megaterium* (30 500×) que muestra el cuerpo de inclusión del ácido poli-β-hidroxibutírico (PHB); la pared celular (CW); el nucleoide (N); la membrana plasmática (PM); el "mesosoma" (M), y los ribosomas (R). (Reproducido con autorización. © Ralph A. Slepecky/Visuals Unlimited.) **B.** *Cromatium vinosum,* una bacteria reductora de sulfato con gránulos intracelulares de azufre en microscopia de campo brillante (2 000×). (Reproducido con autorización de Holt J, ed. *The Shorter Bergey's Manual of Determinative Bacteriology*. 8th ed. Williams & Wilkins; 1977. Copyright Bergey's Manual Trust.)

booksmedicos.org



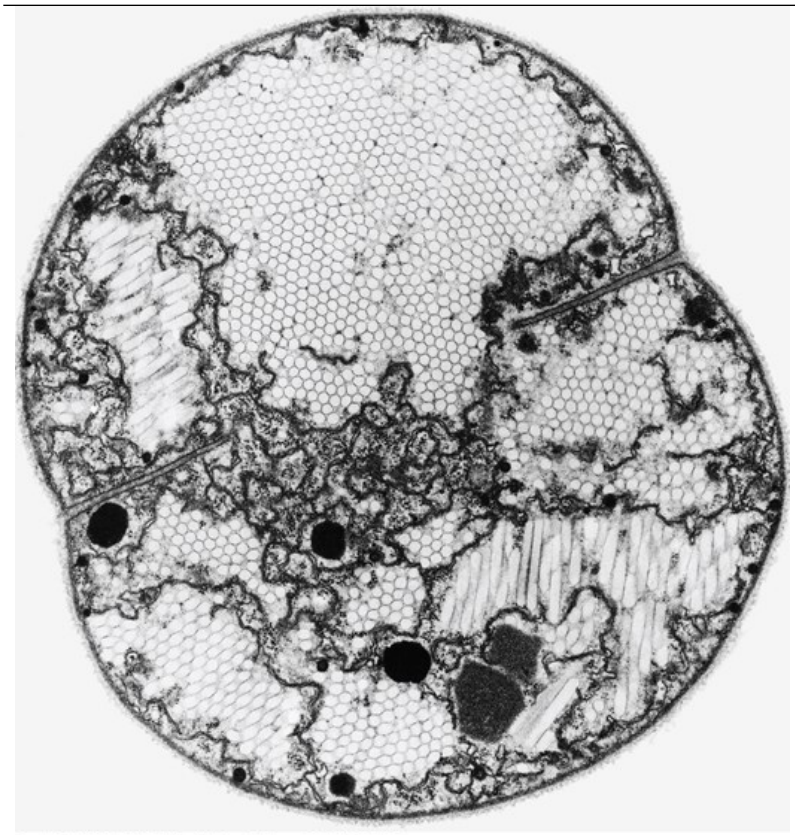
Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Ciertos grupos de bacterias autótrofas que fijan el dióxido de carbono producen bloques de construcción bioquímica que contienen cuerpos poliédricos rodeados por una cubierta proteínica (**carboxisomas**) que contiene la enzima fundamental para la fijación de CO_2, la **ribulosabifosfato carboxilasa** (véase fig. 2–9). Los **magnetosomas** son partículas cristalinas intracelulares del mineral de hierro magnetita (Fe_3O_4) que permiten que ciertas bacterias acuáticas muestren **magnetotaxis** (es decir, migración u orientación de la célula con respecto al campo magnético de la Tierra). Los magnetosomas están rodeados por una membrana no unitaria que contiene fosfolípidos, proteínas y glucoproteínas. Las **vesículas de gas** se encuentran casi exclusivamente en microorganismos de hábitats acuáticos, donde proporcionan flotabilidad. La membrana de la vesícula gaseosa es una capa de proteína con un grosor de 2 nm, es impermeable al agua y a los solutos, pero permeable a los gases; así, las vesículas de gas existen como estructuras llenas de gas rodeadas por elementos del citoplasma (fig. 2–11).

FIGURA 2–11

Corte transversal de una célula en división de una cianobacteria del género *Microcystis* que muestra agrupamiento hexagonal de vesículas cilíndricas de gas (31 500×). (Micrografía de HS Pankratz, reproducida con autorización de Walsby AE: Vesículas de gas. *Microbiol Rev.* 1994;58:94.)

booksmedicos.org



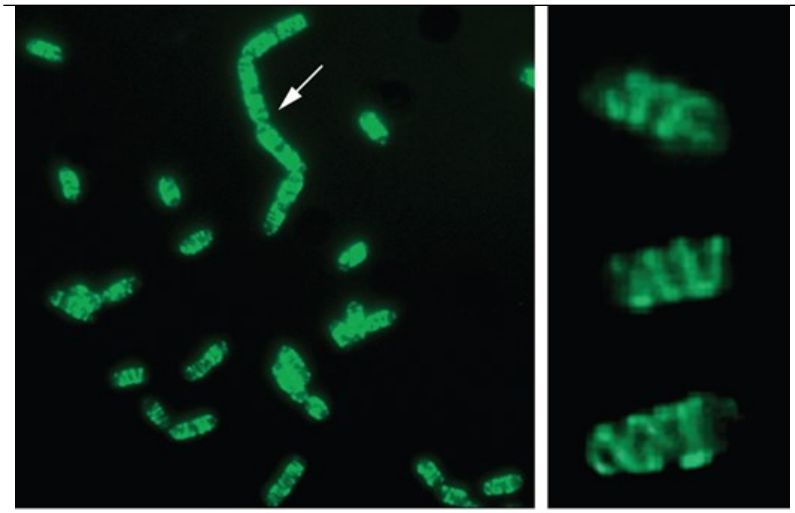
Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

La estructura intracelular más numerosa en la mayoría de las bacterias es el **ribosoma**, el sitio de síntesis de proteínas en todos los organismos vivos. Todos los procariotas tienen ribosomas 70S, mientras que los eucariotas contienen ribosomas 80S que son más grandes en su citoplasma. El ribosoma 70S está formado por subunidades 50S y 30S. La subunidad 50S contiene el ARN ribosómico 23S y 5S (ARNr), mientras que la subunidad 30S contiene el ARNr 16S. Estas moléculas de ARNr son muy complejas con una gran cantidad de proteínas ribosómicas. El citoplasma bacteriano también contiene homólogos de todas las proteínas citoesqueléticas principales de las células eucariotas, así como proteínas adicionales que desempeñan funciones citoesqueléticas (fig. 2–12). Los homólogos de la actina (p. ej., MreB y Mbl) realizan varias funciones, al ayudar a determinar la forma de la célula, segregar los cromosomas y localizar las proteínas dentro de la célula. Los homólogos de no actina (p. ej., FtsZ) y proteínas singulares del citoesqueleto bacteriano (p. ej., SecY y MinD) participan en la determinación de la forma de la célula y en la regulación de la división celular y la segregación de cromosomas.

FIGURA 2–12

Citoesqueleto de una célula procariota. Se observa la proteína citoesquelética similar a MreB (Mbl) de *Bacillus subtilis*. La proteína Mbl se fusionó con una proteína fluorescente verde y las células vivas se analizaron en un microscopio de fluorescencia. **A.** La *flecha* señala los cables helicoidales del citoesqueleto que se extienden en la longitud de las células. **B.** Se muestran tres células de la ilustración **A** con mayor aumento. (Cortesía de Rut Carballido-Lopez y Jeff Errington.)

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Envoltura celular

Las células procariotas están rodeadas por una envoltura compleja en capas que difiere en su composición de los principales grupos. Estas estructuras protegen a los organismos de los ambientes hostiles, como la osmolaridad extrema, los productos químicos nocivos e, incluso, los antibióticos.

Membrana plasmática

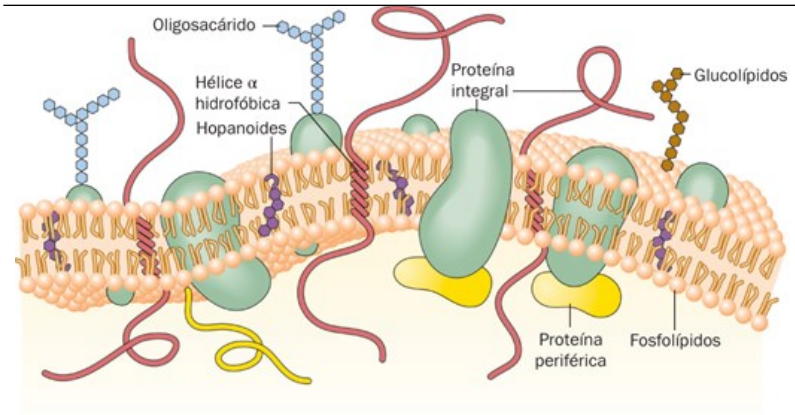
A. Estructura

La membrana plasmática, también llamada **membrana citoplasmática bacteriana**, es visible en la micrografía electrónica de cortes delgados (véase fig. 2–9). Es una "unidad de membrana" típica compuesta de fosfolípidos y más de 200 proteínas diferentes. Las proteínas representan aproximadamente 70% de la masa de la membrana, que es una proporción considerablemente mayor que la de las membranas celulares de los mamíferos. La figura 2–13 ilustra un modelo de organización de membrana. La membrana de las células procariotas se distingue de la de las células eucariotas por la ausencia de esteroles (con algunas excepciones, p. ej., micoplasmas, que también carecen de una pared celular, e incorporan esteroles, como el colesterol, en sus membranas cuando crecen en medios que contienen esterol). Sin embargo, muchas bacterias contienen compuestos estructuralmente relacionados llamados **hopanoides**, los cuales probablemente cumplen la misma función. A diferencia de los eucariotas, las bacterias pueden tener una amplia variedad de ácidos grasos dentro de sus membranas. Junto con los ácidos grasos saturados e insaturados típicos, las membranas bacterianas pueden contener ácidos grasos con grupos metilo, hidroxilo o cíclicos adicionales. Las proporciones relativas de estos ácidos grasos pueden modularse por la bacteria para mantener la fluidez óptima de la membrana. Por ejemplo, al menos 50% de la membrana citoplasmática debe estar en el estado semifluido para la célula de crecimiento que se produzca. A bajas temperaturas, esto se logra mediante un aumento considerable de la síntesis y la incorporación de ácidos grasos insaturados en los fosfolípidos de la membrana celular.

FIGURA 2–13

Estructura de la membrana plasmática bacteriana. Este diagrama del modelo de mosaico fluido de la estructura de la membrana bacteriana muestra las proteínas integrales (*verdes* y *rojas*) flotando en una bicapa lipídica. Las proteínas periféricas (*amarillas*) se asocian libremente con la superficie de la membrana interna. Las esferas pequeñas representan los extremos hidrófilos de los fosfolípidos de la membrana y colas onduladas, que corresponden a las cadenas hidrófobas de ácidos grasos. Pueden encontrarse otros lípidos de membrana, como los hopanoides (en color *morado*). Para mayor claridad, los fosfolípidos se muestran en un tamaño proporcionalmente mayor que el que se encuentra en la membrana real. (Reproducido con autorización de Willey JM, Sherwood LM, Woolverton CJ. *Prescott, Harley y Klein's Microbiology*. 7th ed. McGraw-Hill; 2008. © McGraw-Hill Education.)

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Las membranas celulares de la *Archaea* (véase capítulo 1) difieren de las de las *Bacteria*. Las membranas celulares de algunas arqueobacterias contienen un lípido singular, **isoprenoides**, en lugar de ácidos grasos, unidos a glicerol por un enlace éster. Algunos de estos lípidos no tienen grupos fosfato y, por tanto, no son fosfolípidos. En otras especies, la membrana celular está formada por una monocapa lipídica que consiste en lípidos largos (aproximadamente el doble que un fosfolípido) con éteres de glicerol en ambos extremos (tetraéteres de diglicerol). Las moléculas se orientan con los grupos de glicerol polar en las superficies y la cadena de hidrocarburo no polar en el interior. Estos lípidos poco comunes contribuyen a la capacidad de muchas *Archaea* de proliferar en condiciones tales como grandes concentraciones de sal, pH bajo o temperaturas muy elevadas.

B. Función

Las funciones principales de la membrana citoplasmática son 1) la permeabilidad selectiva y el transporte de solutos; 2) transporte de electrones y fosforilación oxidativa en especies aeróbicas; 3) excreción de exoenzimas hidrolíticas; 4) contener las enzimas y las moléculas portadoras que funcionan en la biosíntesis del ADN, los polímeros de la pared celular y los lípidos de membrana, y 5) soporte de los receptores y otras proteínas de los sistemas quimiotácticos y otros sistemas de transducción sensorial.

1. Permeabilidad y transporte

La membrana citoplasmática forma una barrera hidrófoba impermeable a la mayoría de las moléculas hidrófilas. Sin embargo, existen varios mecanismos (**sistemas de transporte**) que permiten a la célula transportar nutrientes y productos de desecho fuera de la célula. Estos sistemas de transporte funcionan contra un gradiente de concentración para aumentar las concentraciones de nutrientes dentro de la célula, una función que requiere alguna forma de energía. Hay tres mecanismos generales de transporte involucrados en el transporte de membrana: **transporte pasivo**, **transporte activo** y **translocación de grupo**.

a. Transporte pasivo Este mecanismo se basa en la difusión, no utiliza energía y funciona sólo cuando el soluto está en una concentración más alta fuera que dentro de la célula. La **difusión simple** explica la entrada de muy pocos nutrientes, entre ellos el oxígeno disuelto, el dióxido de carbono y el agua. La difusión simple no proporciona ni velocidad ni selectividad. La **difusión facilitada** tampoco utiliza energía, por lo cual el soluto nunca alcanza una concentración interna mayor que la que existe fuera de la célula. Sin embargo, la difusión facilitada es selectiva. Los **conductos de proteínas** forman canales selectivos que facilitan el paso de moléculas específicas. La difusión facilitada es común en los microorganismos eucariotas (p. ej., levadura) pero es rara en las procariotas. El glicerol es uno de los pocos compuestos que ingresa a las células procariotas por difusión facilitada.

b. Transporte activo Muchos nutrientes se concentran más de mil veces como resultado de transporte activo. Existen dos tipos de mecanismos de transporte activo en función de la fuente de energía utilizada: **transporte acoplado con iones** y **transporte de casete unido a ATP** (ABC, *ATP-binding cassette transport*).

1) Transporte acoplado con iones. Estos sistemas desplazan una molécula a través de la membrana celular a costa de un gradiente de iones establecido previamente, como una **fuerza de movimiento por sodio o de movimiento por protones**. Hay tres tipos básicos: **transporte simple (*uniport*), transporte paralelo (*symport*) y transporte antiparalelo (*antiport*)** (fig. 2–14). El transporte acoplado con iones es en

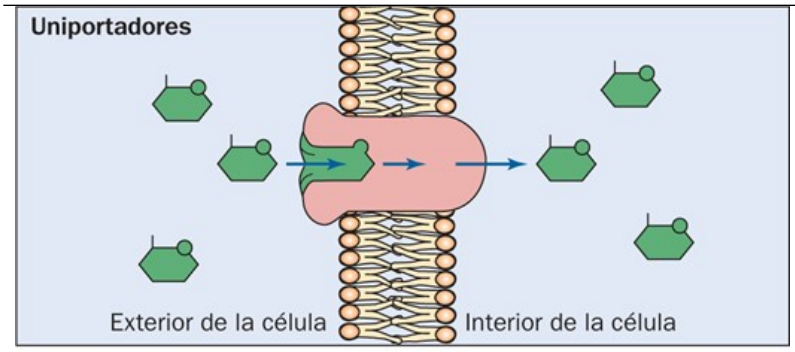
booksmedicos.org

particular común en microorganismos aerobios, que tienen mayor facilidad para generar una fuerza de desplazamiento de iones que los microorganismos anaerobios. Los uniportadores catalizan el transporte de un sustrato independiente de cualquier ion acoplado. Los simportadores catalizan el transporte simultáneo de dos sustratos en la misma dirección por un solo portador; por ejemplo, un gradiente de H^+ puede permitir la simetría de un ion de carga opuesta (p. ej., glicina) o una molécula neutra (p. ej., galactosa). Los antiportadores catalizan el transporte simultáneo de dos compuestos de carga similar en direcciones opuestas por un transportador común (p. ej., H^+:Na^+). Aproximadamente 40% de los sustratos transportados por *E. coli* utiliza este mecanismo.

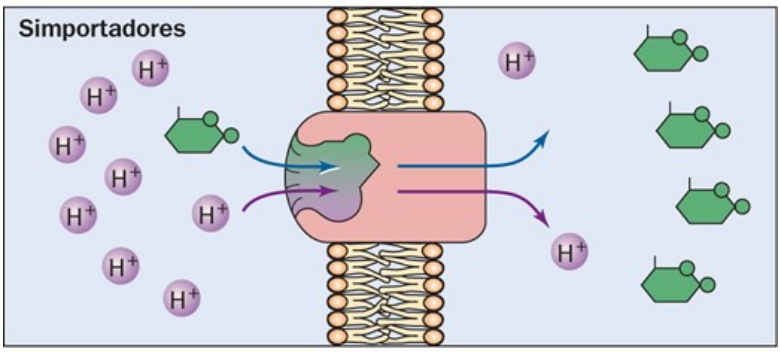
FIGURA 2–14

Tres tipos de portadores: **A.** Transportadores simples (uniportadores), **B.** Transportadores en paralelo (simportadores) y **C.** Transportadores antiparalelos (antiportadores). Los uniportadores catalizan el transporte de una sola especie de forma independiente al de otras, los simportadores catalizan el cotransporte de dos especies diferentes (generalmente un soluto y un ion con carga positiva, H^+) en la misma dirección y los antiportadores catalizan el transporte de intercambio de dos solutos similares en direcciones opuestas. Una sola proteína de transporte puede catalizar uno solo de estos procesos, dos de estos procesos, o incluso, los tres procesos, dependiendo de las condiciones. Se ha encontrado que los uniportadores, simportadores y antiportadores parecen tener similitudes estructurales y evolución relacionada y por tanto funcionan por mecanismos similares. (Reproducido con autorización de Saier MH Jr. Peter Mitchell y sus teorías quimioosmóticas. *ASM News* 1997;63:13.)

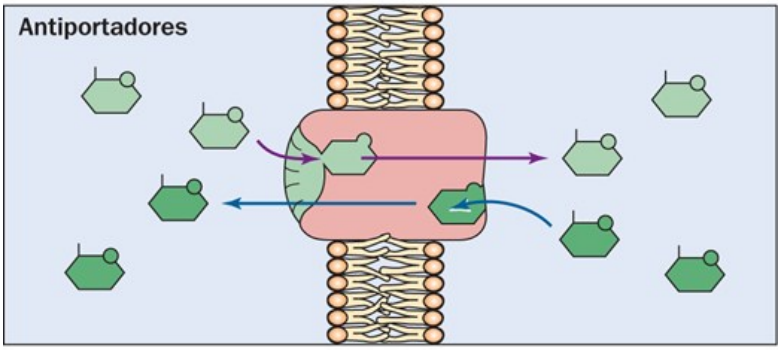
booksmedicos.org



A



B



C

Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

2) Transporte ABC. Este mecanismo utiliza ATP directamente para transportar solutos hacia el interior de la célula. En bacterias gramnegativas, el transporte de muchos nutrientes se facilita por **proteínas de unión** específicas localizadas en el espacio periplásmico; en las células grampositivas, las proteínas de unión se unen a la superficie externa de la membrana celular. Estas proteínas funcionan al transferir el sustrato unido a un complejo proteínico unido a la membrana. La hidrólisis de ATP se desencadena y la energía se utiliza para abrir el poro de la membrana y permitir el movimiento unidireccional de los sustratos hacia la célula. Aproximadamente 40% de los sustratos transportados por *E. coli* utiliza este mecanismo.

c. Translocación de grupo Además del transporte verdadero, en el cual un soluto se desplaza a través de la membrana sin cambio en su estructura, las bacterias utilizan un proceso llamado translocación de grupo (**metabolismo vectorial**) para efectuar la absorción neta de ciertos azúcares (p. ej., glucosa y manosa), el sustrato sufre fosforilación durante el proceso de transporte. En un sentido estricto, la translocación de grupo no es un transporte activo porque no participa un gradiente de concentración. Este proceso permite que las bacterias usen sus fuentes energéticas de manera eficiente al acoplar el transporte con el metabolismo. En este proceso, una proteína portadora de membrana sufre fosforilación en el citoplasma a expensas del **fosfoenolpiruvato**; la proteína portadora fosforilada se une al azúcar libre en la cara exterior de la membrana y es transportada al citoplasma, y liberada como un fosfato de azúcar. Tales sistemas de transporte de azúcar se denominan sistemas **fosfotransferasas**. Los sistemas de fosfotransferasas también participan en el movimiento hacia las fuentes de carbono (**quimiotaxis**) y en la regulación de otras vías metabólicas

booksmedicos.org

(**represión catabólica**).

d. Procesos especiales de transporte El hierro (Fe) es un nutriente esencial para el crecimiento de casi todas las bacterias. En condiciones anaeróbicas, el Fe está generalmente en el estado de oxidación +2 y es soluble. Sin embargo, en condiciones aeróbicas, el hierro está generalmente en el estado de oxidación +3 y es insoluble. Los compartimentos internos de los animales prácticamente no contienen hierro libre, pues se encuentra secuestrado en complejos con proteínas como la **transferrina** y la **lactoferrina**. Algunas bacterias resuelven este problema al secretar **sideróforos**, compuestos que causan la quelación del hierro y favorecen su transporte a complejos solubles. Un grupo importante de sideróforos consiste en derivados del ácido hidroxámico (—$CONH_2OH$), los cuales producen la quelación intensa de Fe^{3+}. El complejo de hierro-hidroxamato se transporta de manera activa hacia la célula mediante la acción cooperativa de un grupo de proteínas que abarcan la membrana externa, el periplasma y la membrana interna. El hierro se libera, y el hidroxamato puede salir de la célula y utilizarse de nuevo para el transporte de hierro.

Algunas bacterias patógenas utilizan un mecanismo fundamentalmente diferente que implica los receptores específicos que se unen a la transferina y lactoferrina (así como proteínas del hospedero que contienen hierro). El hierro se retira y se transporta hacia el interior de la célula mediante el proceso de transporte ABC.

2. Transporte de electrones y fosforilación oxidativa

Los citocromos y otras enzimas y componentes de la cadena respiratoria contienen ciertas deshidrogenasas que se encuentran en la membrana citoplasmática. La membrana celular bacteriana es un análogo funcional de la membrana mitocondrial, una relación que muchos biólogos han considerado como la base para la teoría de que las mitocondrias evolucionaron a partir de bacterias simbióticas. En el capítulo 6 se describe el mecanismo por el cual la generación de ATP se acopla al transporte de electrones.

3. Excreción de exoenzimas hidrolíticas y patogenia de las proteínas

Todos los organismos que dependen de polímeros orgánicos macromoleculares como fuente energética (p. ej., proteínas, polisacáridos, lípidos) excretan enzimas hidrolíticas que descomponen a los polímeros en subunidades lo suficientemente pequeñas como para penetrar la membrana celular. Los animales superiores secretan tales enzimas en la luz del tubo digestivo; las bacterias (tanto grampositivas y gramnegativas) las secretan directamente en el medio externo, o en el espacio periplásmico entre la capa de peptidoglucano y la membrana externa de la pared celular si se trata de bacterias gramnegativas (véase la sección “Pared celular” más adelante).

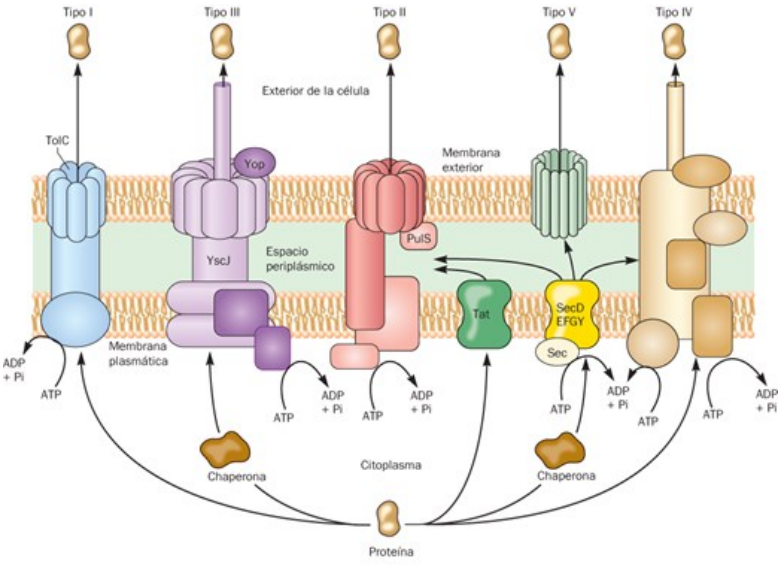
En las bacterias grampositivas, las proteínas se secretan directamente a través de la membrana citoplasmática, pero en las bacterias gramnegativas, las proteínas secretadas deben atravesar también la membrana exterior. Se han descrito al menos seis vías de secreción de proteínas en bacterias: los sistemas de secreción tipo I, tipo II, tipo III, tipo IV, tipo V y tipo VI. En la figura 2–15 se presenta una vista general y esquemática de los sistemas de los tipos I al V. Los sistemas de secreción tipo I y tipo IV han sido descritos tanto en bacterias gramnegativas como grampositivas, pero los sistemas de secreción tipos II, III, V y VI se han encontrado sólo en bacterias gramnegativas. Las proteínas secretadas por las vías tipos I y III atraviesan la membrana citoplasmática interna (IM, *inner membrane*) y la membrana externa (OM, *outer membrane*) en un solo paso, pero las proteínas secretadas por las vías tipo II y tipo V cruzan las IM y las OM en pasos separados. Las proteínas secretadas por las vías de los tipos II y V se sintetizan en los ribosomas citoplasmáticos como preproteínas que contienen una **secuencia principal adicional** o **secuencia de señales** de 15 a 40 aminoácidos, más a menudo casi 30 aminoácidos en el extremo amino terminal y requieren del sistema *secundario* (*sec*) de transporte a través de la IM. En la *E. coli*, la vía *secundaria* comprende varias proteínas IM (SecD a SecF, SecY), una ATPasa asociada a la membrana celular (SecA) que proporciona energía para la exportación, una **chaperona** (SecB) que se une a las preproteínas y una **peptidasa señal** periplasmática. Después de la translocación, la secuencia principal se separa por la peptidasa señal unida a la membrana, y la proteína madura se libera en el espacio periplásmico. En contraste, las proteínas secretadas por los sistemas de tipos I y III no tienen una secuencia principal y se exportan intactas.

FIGURA 2–15

Sistemas de secreción de proteínas de bacterias gramnegativas. Se muestran cinco sistemas de secreción de las bacterias gramnegativas. Las vías dependientes de Sec y Tat suministran proteínas del citoplasma al espacio periplásmico. Los sistemas de tipos II, V y en ocasiones el IV completan el proceso de secreción por una vía dependiente de Sec. El sistema Tat parece suministrar proteínas sólo a la vía de tipo II. Los sistemas de tipos I y III evitan las vías dependientes de Sec y Tat, desplazando proteínas directamente del citoplasma a través de la membrana externa y hacia el espacio extracelular. El sistema de tipo IV puede trabajar ya sea con una vía dependiente de Sec o puede trabajar solo para transportar proteínas al espacio

booksmedicos.org

extracelular. Las proteínas translocadas por la vía dependiente de Sec y la vía de tipo III son suministradas a estos sistemas por proteínas chaperonas. ADP, difosfato de adenosina; ATP, trifosfato de adenosina; EFGY; PuIS; SecD; TolC; Yop. (Reproducido con autorización de Willey JM, Sherwood LM, Woolverton CJ. *Prescott, Harley y Klein Microbiology.* 7th ed. McGraw-Hill; 2008. © McGraw-Hill Education.)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

En las bacterias gramnegativas y grampositivas, otro sistema de membrana citoplasmática que utiliza la translocación dirigida a la doble arginina (conocida como **vía *tat***) puede mover proteínas a través de la IM. En las bacterias gramnegativas, estas proteínas se envían al sistema de tipo II (fig. 2–15). La vía *tat* es diferente al sistema *sec* porque transporta proteínas ya plegadas.

Aunque las proteínas secretadas por los sistemas de tipos II y V son similares en el mecanismo por el que cruzan la IM, existen diferencias en la forma en que atraviesan la OM. Las proteínas secretadas por el sistema de tipo II se transmiten a través de la OM por un complejo de múltiples proteínas (véase fig. 2–15). Esta es la vía principal para la secreción de enzimas degradativas extracelulares por las bacterias gramnegativas. La elastasa, fosfolipasa C y exotoxina A se secretan por este sistema en la bacteria *Pseudomonas aeruginosa.* Sin embargo, las proteínas secretadas por el sistema de tipo V se autotransportan a través de la membrana externa en virtud de una secuencia terminal carboxilo, que se elimina enzimáticamente tras la liberación de la proteína de la OM. Algunas proteínas extracelulares (p. ej., la proteasa IgA de *Neisseria gonorrhoeae* y la citotoxina que forma vacuolas de *Helicobacter pylori*) son secretadas a través de este sistema.

Las vías de secreción de tipos I y III son "independientes de *sec*", por tanto, no incluyen el procesamiento del extremo aminoterminal de las proteínas secretadas. La secreción de proteínas por estas vías se produce en un proceso continuo sin la presencia de un intermediario citoplasmático. La secreción de tipo I se ejemplifica con la α-hemolisina de *E. coli* y la adenilil-ciclasa de *Bordetella pertussis.* La secreción de tipo I requiere tres proteínas secretoras: un casete de unión a ATP IM (transportador ABC), que proporciona energía para la secreción de proteínas; una proteína de OM y una proteína de fusión de membrana, que se encuentra fija en la membrana interna y abarca el espacio periplásmico (véase fig. 2–15). En lugar del péptido de señalización, la información se ubica dentro de los 60 aminoácidos del terminal carboxilo de la proteína secretada.

La vía de secreción de tipo III es un sistema **dependiente del contacto**. Se activa por contacto con una célula del hospedero y luego inyecta una toxina proteica directamente en la célula hospedera. El complejo de secreción tipo III está compuesto por aproximadamente 20 proteínas, la mayoría de las cuales se encuentra en la IM. Muchos de estos componentes de mensajería instantánea son homólogas al complejo de biosíntesis flagelar de las bacterias gramnegativas y grampositivas. Al igual que en la secreción de tipo I, las proteínas secretadas a través de la vía del tipo III no son objeto de procesamiento en el extremo amino terminal durante su secreción.

Las vías de tipo IV secretan toxinas polipeptídicas (dirigidas contra células eucariotas) o complejos de proteína-ADN ya sea entre dos células bacterianas o entre una célula bacteriana y una eucariótica. La secreción de tipo IV se ejemplifica por el complejo proteína-ADN administrado por *Agrobacterium tumefaciens* en una célula vegetal. Además, *B. pertussis* y *H. pylori* poseen sistemas de secreción tipo IV que median la secreción de toxina de la tos ferina y el factor inductor de interleucina-8, respectivamente. La secreción de tipo VI sec-independiente fue descrita recientemente en

booksmedicos.org

P. aeruginosa, donde contribuye a la patogenicidad en pacientes con fibrosis quística. Este sistema de secreción se compone de 15–20 proteínas cuya función bioquímica no se comprende por completo. Sin embargo, estudios recientes sugieren que algunas de estas proteínas comparten homología con las proteínas de la cola de bacteriófagos.

Las características de los sistemas de secreción de proteínas de las bacterias se resumen en el cuadro 9–5.

4. Funciones de biosíntesis

La membrana celular es el sitio de los lípidos portadores en los que se montan las subunidades de la pared celular (véase la discusión de la síntesis de sustancias de la pared celular en el capítulo 6), así como de las enzimas de la biosíntesis de la pared celular. Las enzimas de síntesis de fosfolípidos también se localizan en la membrana celular.

5. Sistemas quimiotácticos

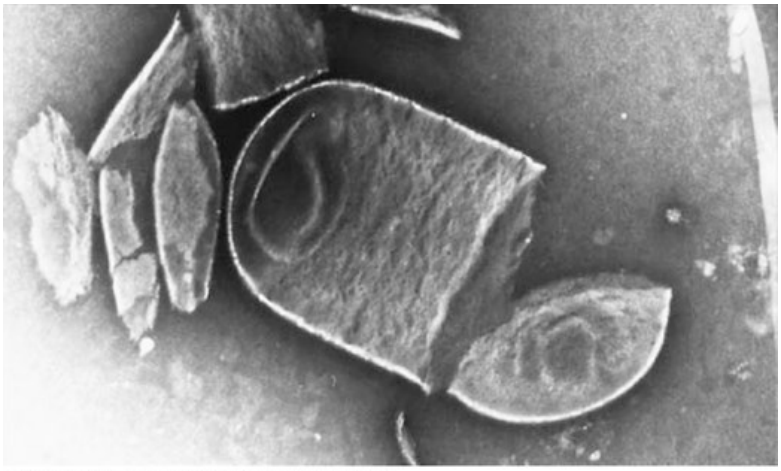
Las sustancias con capacidad de atracción y repulsión se unen a receptores específicos en la membrana bacteriana (véase la sección Flagelos, adelante). Hay al menos 20 quimiorreceptores diferentes en la membrana de *E. coli*, algunos de los cuales también funcionan como un primer paso en el proceso de transporte.

Pared celular

La presión osmótica interna de la mayoría de las bacterias varía de 5 a 20 atm como resultado de la concentración de soluto a través del transporte activo. En la mayoría de los entornos, esta presión sería suficiente para hacer estallar la célula si no fuera por la presencia de una pared celular de alta resistencia a la tracción (fig. 2–16). La pared celular bacteriana debe su fuerza a una capa compuesta de una sustancia denominada **mureína**, **mucopéptido** o **peptidoglucano** (todos son sinónimos, incluido el término “pared celular”). La estructura del peptidoglucano se presenta a continuación.

FIGURA 2–16

La pared celular rígida determina la forma de la bacteria. A pesar de que la celda se ha separado, la pared celular mantiene su forma original. (Cortesía de Dale C. Birdsell.)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

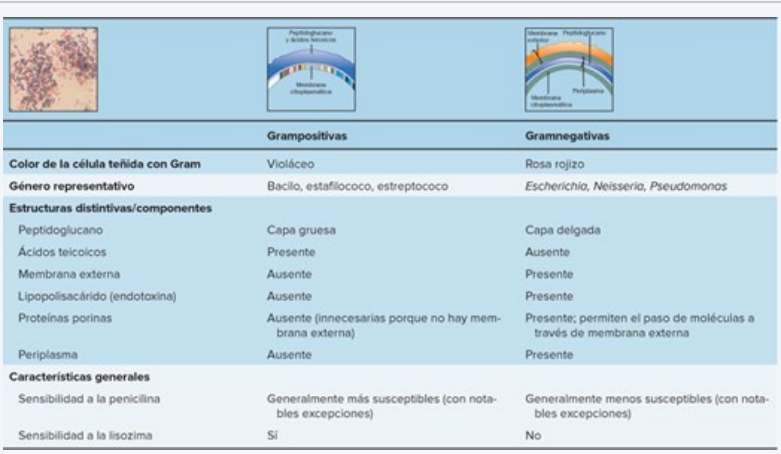
La mayoría de las bacterias se clasifican como grampositivas o gramnegativas de acuerdo con su respuesta al procedimiento de tinción de Gram; que recibió su nombre del histólogo Hans Christian Gram. Gram desarrolló este procedimiento de tinción diferencial para teñir las bacterias presentes en tejidos infectados. La tinción de Gram depende de la capacidad de ciertas bacterias (grampositivas) de retener yodo y un complejo de cristales de color violeta (un colorante de color violáceo) después de un breve lavado con alcohol o acetona. Las bacterias gramnegativas no retienen el complejo colorante-yodo y se vuelven translúcidas, pero luego pueden volverse a teñir con safranina (un colorante de color rojo). Así, las bacterias grampositivas adquieren un aspecto violáceo bajo el microscopio, en tanto que las bacterias gramnegativas se ven de color rojo. La diferenciación

booksmedicos.org

entre estos dos grupos refleja diferencias fundamentales en sus envolturas celulares (cuadro 2–1).

CUADRO 2–1

Comparación de características de bacterias grampositivas y gramnegativas



	Grampositivas	Gramnegativas
Color de la célula teñida con Gram	Violáceo	Rosa rojizo
Género representativo	Bacilo, estafilococo, estreptococo	*Escherichia, Neisseria, Pseudomonas*
Estructuras distintivas/componentes		
Peptidoglucano	Capa gruesa	Capa delgada
Ácidos teicoicos	Presente	Ausente
Membrana externa	Ausente	Presente
Lipopolisacárido (endotoxina)	Ausente	Presente
Proteínas porinas	Ausente (innecesarias porque no hay membrana externa)	Presente; permiten el paso de moléculas a través de membrana externa
Periplasma	Ausente	Presente
Características generales		
Sensibilidad a la penicilina	Generalmente más susceptibles (con notables excepciones)	Generalmente menos susceptibles (con notables excepciones)
Sensibilidad a la lisozima	Sí	No

Además de proporcionar protección osmótica, la pared celular desempeña un papel esencial en la división celular. Y también sirve como preparador para su propia biosíntesis. En términos generales, la pared celular no muestra permeabilidad selectiva; sin embargo, una capa de la pared gramnegativa (la membrana externa) evita el paso de moléculas relativamente grandes (véase más adelante).

La biosíntesis de la pared celular y los antibióticos que interfieren con este proceso se tratan en el capítulo 6.

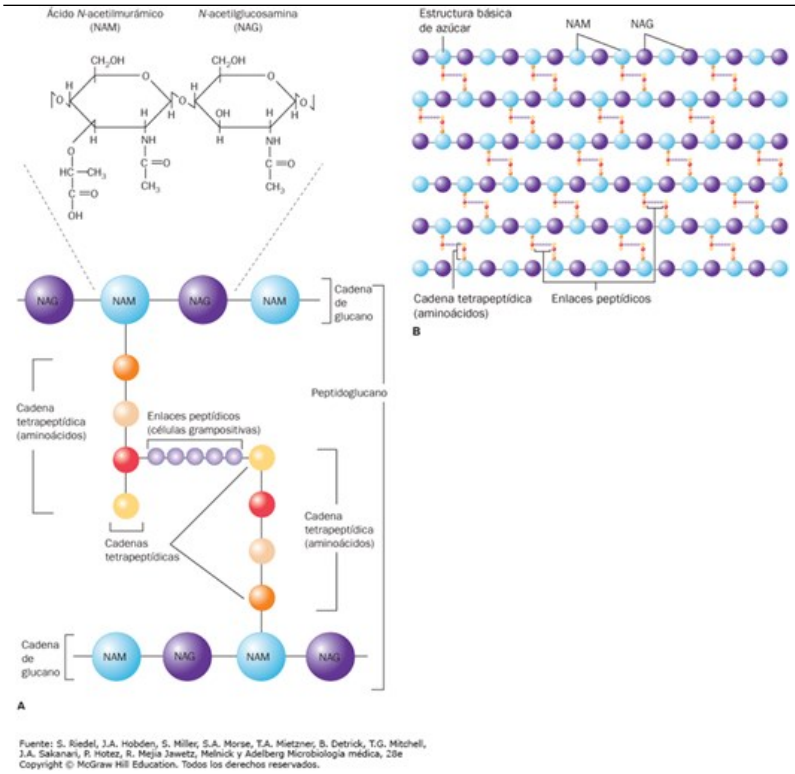
A. Capa de peptidoglucano

El peptidoglucano es un polímero complejo que consta, a los efectos de la descripción, de tres partes: un esqueleto, compuesto por moléculas alternadas de *N*-acetilglucosamina y de ácido *N*-acetilmurámico conectadas por enlaces β1→4; un conjunto de cadenas laterales de tetrapéptidos idénticas unidas al ácido *N*-acetilmurámico; y un conjunto idéntico de enlaces de péptidos cruzados (fig. 2–17). La estructura básica es la misma en todas las especies bacterianas; pero las cadenas laterales de tetrapéptidos y los enlaces peptídicos cruzados varían de una especie a otra. En la pared celular de muchas células gramnegativas, el enlace cruzado consiste en un enlace peptídico directo entre el grupo amino del ácido diaminopimélico (DAP, *diaminopimelic acid*) de un lateral de la cadena y el grupo carboxilo de la D-alanina terminal de una segunda cadena lateral.

FIGURA 2–17

Componentes y estructura del peptidoglucano. **A.** Estructura química de la *N*-acetilglucosamina (NAG, *N-acetylglucosamine*) y del ácido *N*-acetilmurámico (NAM, *N-acetylmuramic*); las estructuras anulares de las dos moléculas son glucosa. Las cadenas de glucano están compuestas por subunidades alternas de NAG y NAM unidas por enlaces covalentes. Las cadenas de glucano adyacentes se entrecruzan a través de sus cadenas tetrapeptídicas para crear peptidoglucano. **B.** Las cadenas de glucano interconectadas forman una molécula tridimensional de peptidoglucano muy grande. Los enlaces β1→4 en el esqueleto están separados por lisozima. (Reproducido con autorización de Nester EW, Anderson DG, Roberts CE, *et al.*: *Microbiology: A Human Perspective.* 6th ed. McGraw-Hill; 2009. © McGraw-Hill Education.)

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Las cadenas laterales de tetrapéptidos de todas las especies, sin embargo, tienen en común ciertas características importantes. La mayoría tiene L-alanina en la posición 1 (unida al ácido *N*-acetilmurámico), D-glutamato o D-glutamato sustituido en la posición 2, y D-alanina en la posición 4. La posición 3 es la más variable: la mayoría de las bacterias gramnegativas tiene ácido diaminopimélico en esta posición, a la cual está vinculado el componente de la pared celular de las lipoproteínas que se describe a continuación. Las bacterias grampositivas suelen tener L-lisina en la posición 3; sin embargo, algunos pueden tener ácido diaminopimélico u otro aminoácido en esta posición.

El **ácido diaminopimélico** es un elemento único de las paredes celulares bacterianas. Nunca se encuentra en las paredes celulares de arqueobacterias o de células eucariotas. El ácido diaminopimélico es el precursor inmediato de la lisina en la biosíntesis bacteriana de ese aminoácido (véase fig. 6–19). Los mutantes bacterianos que se bloquean antes del ácido diaminopimélico en la vía biosintética crecen normalmente cuando se les proporciona ácido diaminopimélico en el medio; sin embargo, cuando se les administra L-lisina sola, se lisan porque continúan creciendo, pero son específicamente incapaces de producir un nuevo peptidoglucano de la pared celular.

El hecho de que todas las cadenas de peptidoglucano tengan enlaces cruzados significa que cada capa de peptidoglucano es una única molécula gigante. En bacterias grampositivas, hay hasta 40 láminas de peptidoglucano, que comprenden hasta 50% del material de la pared celular; en las bacterias gramnegativas, parece que sólo hay una o dos hojas, que comprenden 5 a 10% del material de la pared. Las bacterias adquieren su forma, que es característica para cada especie en particular, por la estructura de su pared celular.

B. Componentes especiales de las paredes celulares grampositivas

La mayoría de las paredes celulares grampositivas contienen cantidades considerables de **ácidos teicoicos** y **teicurónicos**, que pueden representar hasta 50% del peso seco de la pared y 10% del peso seco de la totalidad de la célula. Además, algunas paredes grampositivas pueden contener moléculas de polisacáridos.

1. Ácidos teicoicos y teicurónicos

El término *ácidos teicoicos* abarca a todos los polímeros capsulares, de membrana o de pared que contienen residuos de glicerofosfato o fosfato de ribitol. Estos polialcoholes están conectados por enlaces fosfodiéster y generalmente tienen unidos otros azúcares y D-alanina (fig. 2–18A). Debido a que están cargados negativamente, los ácidos teicoicos son parcialmente responsables de la carga negativa de la superficie celular. Hay dos tipos de ácidos teicoicos: **ácido teicoico de la pared** (WTA, *wall teichoic acid*) que tiene unión covalente con los peptidoglucanos y **ácido teicoico de la**

booksmedicos.org

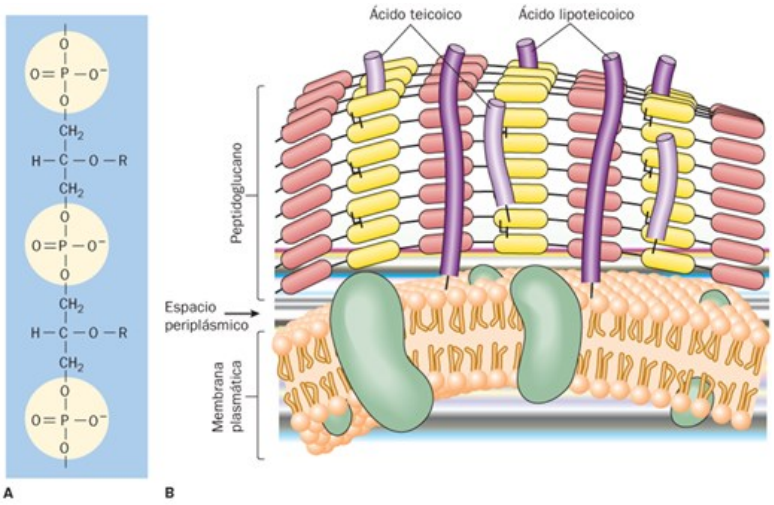
membrana que tiene unión covalente con glucolípidos de la membrana. Como estos últimos tienen asociación estrecha con los lípidos, también se han denominado **ácidos lipoteicoicos** (LTA, *lipoteichoic acids*). En conjunto con los peptidoglucanos, WTA y LTA constituyen una red polianiónica o matriz que proporciona funciones relacionadas con la elasticidad, porosidad, fuerza tensil y propiedades electrostáticas de la envoltura. No todas las bacterias grampositivas tienen LTA y WTA convencionales, pero aquellas que carecen de tales polímeros por lo común son similares desde el punto de vista funcional.

La mayor parte de los ácidos teicoicos contiene grandes cantidades de D-alanina, por lo común unida a la posición 2 o 3 de glicerol o a la posición 3 o 4 del ribitol. En algunos ácidos teicoicos más complejos la D-alanina se une a uno de los residuos de azúcar. Además de la D-alanina, otros sustitutos pueden unirse a los grupos hidroxilo libres del glicerol y ribitol (p. ej., glucosa, galactosa, *N*-acetilglucosamina, *N*-acetilgalactosamina o succinato). Una especie dada puede tener más de un tipo de azúcar sustituto además de la D-alanina; en tales casos, no se sabe si los diferentes carbohidratos se presentan en la misma molécula o en moléculas separadas de ácido teicoico. La composición del ácido teicoico formado por una especie bacteriana dada puede variar con la composición del medio en el cual es cultivada.

Los ácidos teicoicos constituyen la principal superficie de los antígenos de aquellas especies de bacterias grampositivas que los poseen y su accesibilidad para los anticuerpos se ha tomado como evidencia que se encuentran en la superficie externa del peptidoglucano. Sin embargo, su actividad a menudo se incrementa por la digestión parcial de este último; así, gran parte del ácido teicoico puede encontrarse entre la membrana citoplasmática y la capa del peptidoglucano, tal vez extendiéndose a través de los poros formados en esta última (fig. 2–18B). En el neumococo (*Streptococcus pneumoniae*) los ácidos teicoicos portan antígenos determinantes llamados **antígeno Forssman**. En el *Streptococcus pyogenes*, LTA se asocia con la proteína M que protruye desde la membrana celular a través de la capa de peptidoglucanos. Las largas moléculas de proteína M junto con LTA forman microfibrillas que facilitan la unión de *S. pyogenes* a las células animales (véase capítulo 14).

FIGURA 2–18

A. Estructura del ácido teicoico. Segmento de ácido teicoico constituido por fosfato, glicerol y una cadena lateral R. R puede representar a D-alanina, glucosa u otras moléculas. **B.** Ácidos teicoico y lipoteicoico de una envoltura de una bacteria grampositiva. (Reproducido con autorización de Willey JM, Sherwood LM, Woolverton CJ. *Prescott, Harley, and Klein's Microbiology*. 7th ed. McGraw-Hill; 2008. © McGraw-Hill Education.)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Los **ácidos teicurónicos** son polímeros similares, pero repiten unidades, entre las que se incluyen carbohidratos ácidos (como *N*-acetilmanosurónico o ácido D-glucosurónico) en lugar de ácido fosfórico. Se sintetizan en lugar de los ácidos teicoicos cuando hay limitación en la disponibilidad de fosfato.

2. Polisacáridos

La hidrólisis de paredes celulares de bacterias grampositivas de ciertas especies ha permitido la obtención de carbohidratos neutros como manosa, arabinosa, ramnosa y glucosamina, así como azúcares ácidos como el ácido glucurónico y ácido manurónico. Se ha propuesto que dichos

booksmedicos.org

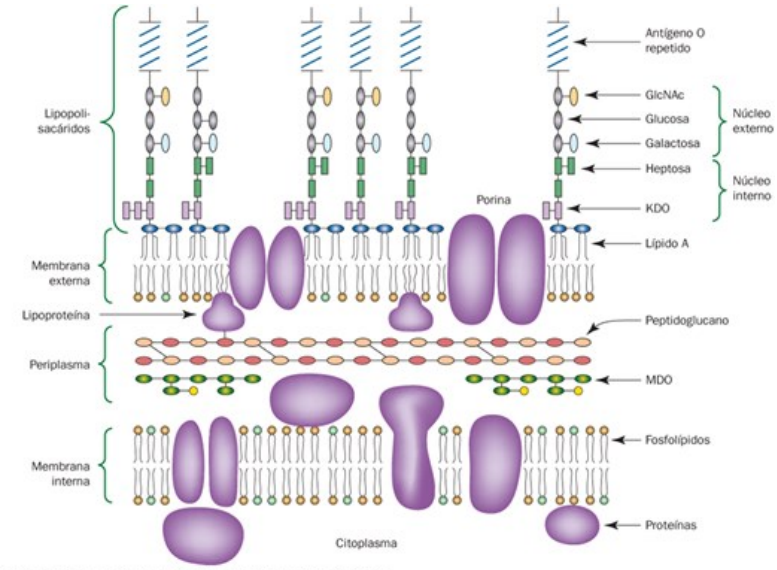
carbohidratos existen como subunidades de polisacáridos en la pared celular; sin embargo, el descubrimiento de que los ácidos teicoico y teicurónico pueden contener diversos carbohidratos hace incierto el origen de tales azúcares (véase fig. 2–18A).

C. Componentes especiales de las paredes celulares de bacterias gramnegativas

Las paredes celulares de bacterias gramnegativas contienen tres componentes que se encuentran fuera de la capa de peptidoglucanos: lipoproteínas, membrana externa y lipopolisacáridos (fig. 2–19).

FIGURA 2–19

Representación molecular de la envoltura de una bacteria gramnegativa. Los *óvalos* y *rectángulos* representan residuos de carbohidratos; los *círculos* ilustran el extremo polar de los grupos de los glicerofosfolípidos (fosfatidiletanolamina y fosfatidilglicerol). (MDO, oligosacáridos derivados de la membrana). Las regiones centrales que se muestran corresponden a *Escherichia coli* K-12, una cepa que en condiciones normales no contiene un antígeno O repetido a menos que se transforme con un plásmido apropiado. (Reproducido con autorización de Raetz CRH: Endotoxinas bacteriales: lípidos extraordinarios que activan la señal de transducción de las células eucariotas. *J Bacteriol.* 1993;175:5745.)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

1. Membrana externa

La membrana externa es diferente desde el punto de vista químico de todas las demás membranas biológicas. Es una estructura con bicapa cuya hoja interna tiene una composición similar a la de la membrana celular, en tanto que la hoja externa contiene constituyentes diferentes, **lipopolisacáridos** (LPS, *lipopolysaccharide*) (véase adelante). Como consecuencia, las hojas de esta membrana son asimétricas y las propiedades de esta bicapa difieren considerablemente de las que se observan en las membranas biológicas simétricas, como en las membranas celulares.

La capacidad de la membrana externa de excluir moléculas hidrófobas es una característica poco común entre las membranas biológicas y sirve para proteger a la célula (en el caso de bacterias entéricas) de sustancias nocivas, como las sales biliares. Por su naturaleza lipídica, es de esperarse que la membrana externa excluya también a moléculas hidrofílicas. Sin embargo, dicha membrana posee conductos especiales, formados por proteínas denominadas **porinas**, que permiten la difusión pasiva de compuestos hidrofílicos de bajo peso molecular como azúcares, aminoácidos y ciertos iones. Las moléculas grandes de antibióticos penetran la membrana externa con relativa lentitud, lo que explica la resistencia relativamente elevada a los antibióticos de las bacterias gramnegativas. La permeabilidad de la membrana externa varía ampliamente de un género bacteriano a otro; por ejemplo, *P. aeruginosa* es extremadamente resistente a los fármacos antibacterianos y tiene una membrana externa que es 100 veces menos permeable que la de *E. coli.*

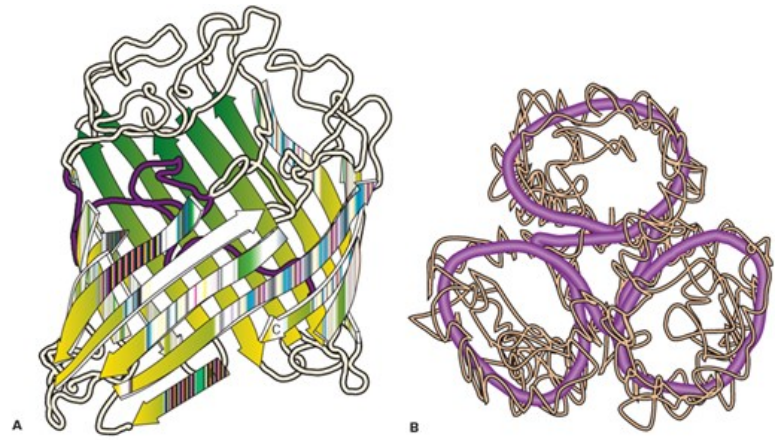
Las proteínas principales de la membrana externa reciben su nombre teniendo en cuenta los genes que las codifican, y se han clasificado en varias categorías funcionales con base en los mutantes que carecen de las mismas y con base en experimentos en los cuales se han reconstituido proteínas

booksmedicos.org

purificadas en membranas artificiales. Las porinas, ejemplificadas por OmpC, D, y F y por PhoE de *E. coli* y de *Salmonella typhimurium* son proteínas triméricas que penetran ambas capas de la membrana externa (fig. 2–20). Forman poros relativamente inespecíficos que permiten la libre difusión de solutos hidrofílicos pequeños a través de la membrana. Las porinas de diferentes géneros bacterianos tienen diferentes límites de exclusión, que van desde pesos moleculares de casi 600 en *E. coli* y *S. typhimurium* a más de 3 000 en *P. aeruginosa*.

FIGURA 2–20

A. Plegamiento general de un monómero de porina (porina OmpF de *Escherichia coli*). El gran hueco en la estructura cilíndrica β se forma por la disposición antiparalela de tiras 16 β. Las tiras se conectan por asas cortas o patrones regulares en el borde periplásmico (*porción inferior de la figura*) y grandes asas irregulares en el exterior de la célula (*porción superior de la figura*). El asa interna conecta las tiras β 5 y 6 y se extiende hacia el interior del cilindro, lo que se resalta en *color oscuro*. Se marcaron las cadenas terminales. La superficie más cercana al observador participa en las subunidades de contacto. **B.** Representación esquemática del trímero OmpF. Se observa desde el espacio extracelular sobre su eje de simetría trirradiado. (Reproducido con autorización de Schirmer T. Generalidades y especificaciones de las porinas en las bacterias de membrana externa. *J Struct Biol.* 1998;121:101.)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Los miembros de un segundo grupo de proteínas de la membrana externa, que se comportan como porinas en muchas formas se ejemplifican con LamB y Tsx. La primera es una porina inducible que también actúa como receptor para el bacteriófago lambda y que participa en la mayor parte de la difusión transmembrana de maltosa y maltodextrinas; Tsx, el receptor para el bacteriófago T6 participa en la difusión transmembrana de nucleósidos y de algunos aminoácidos. LamB permite el paso de otros solutos; sin embargo, su relativa especificidad puede reflejar debilidad en las interacciones de solutos con sitios específicos de configuración en el conducto.

La proteína OmpA es una proteína abundante en la membrana externa. Participa en la fijación de la membrana externa a la capa de peptidoglucanos y también se encuentra en el pilus sexual receptor de la conjugación bacteriana mediada por F (véase capítulo 7).

La membrana externa también contiene un grupo de proteínas menos abundantes que participan en el transporte de moléculas específicas, como vitamina B_{12} y complejos de hierro-sideróforo; muestran gran afinidad por sus sustratos y probablemente actúen como sistemas de transporte en forma de transportadores clásicos de la membrana citoplasmática. Para el funcionamiento correcto de estas proteínas se requiere energía acoplada a través de una proteína denominada **TonB**. Las proteínas menores adicionales incluyen un número limitado de enzimas, entre ellas las fosfolipasas y proteasas.

En la figura 2–19 se muestra la topología de las principales proteínas de la membrana externa, basada en estudios de enlaces cruzados y análisis de relaciones funcionales. La membrana externa se conecta a la capa de peptidoglucanos y a la membrana citoplasmática. La conexión con la capa de peptidoglucanos está mediada principalmente por lipoproteínas de la membrana externa (véase adelante). Casi una tercera parte de las moléculas de lipoproteínas tiene enlace covalente con los peptidoglucanos y ayudan a mantener las estructuras juntas. Una asociación no covalente de algunas de las porinas en la capa del peptidoglucano desempeña una función menor en conectar las membranas externas con esta estructura. Las proteínas de la membrana externa se sintetizan en los ribosomas unidos a la superficie citoplasmática de la membrana celular. Las proteínas son desplazadas en el periplasma vía translocación de sec. Entonces ellas se pliegan en el periplasma antes de ser insertadas en la membrana externa. En la bacteria *E. coli*,

booksmedicos.org

YaeT parece funcionar principalmente en la introducción de proteína en la membrana externa.

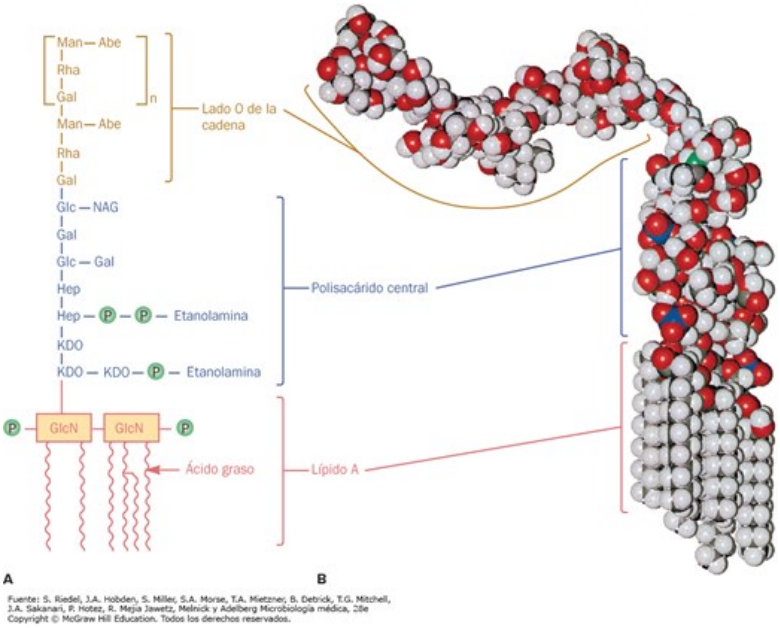
2. Lipopolisacáridos (LPS)

Los LPS de las paredes celulares de bacterias gramnegativas consisten en un glucolípido complejo, denominado lípido A, el cual está unido a un polisacárido constituido por una porción central y series terminales de unidades repetidas (fig. 2–21A). El lípido A se encuentra incrustado en la hoja externa de la membrana a la cual se unen los LPS. Estos últimos se sintetizan en la membrana citoplasmática y se transportan a su posición exterior final. En la *E. coli*, la inserción de los LPS está mediada por OstA. La presencia de LPS es necesaria para la función de muchas proteínas de la membrana externa.

El **lípido A** consiste en unidades de disacárido de glucosamina fosforilada a la cual se unen varios ácidos grasos de cadena larga (fig. 2–21A). El ácido hidroximirístico β es un ácido graso de 14 carbonos que siempre está presente y es característico de este lípido; los otros ácidos grasos, junto con sus grupos sustitutos de fosfatos, varían de acuerdo al género bacteriano.

FIGURA 2–21

Estructura de los lipopolisacáridos. **A.** Lipopolisacárido de *Salmonella*. Este esquema ligeramente simplificado ilustra una forma de lipopolisacárido (Abe, abecuosa; Gal, galactosa; GlcN, glucosamina; Hep, heptulosa; KDO, 2-ceto-3 desoxioctonato; Man, manosa; NAG, *N*-acetilglucosamina; P, fosfato; Rha, L-ramnosa). El lípido A se encuentra sepultado en la membrana externa. **B.** Modelo molecular de lipopolisacárido de *Escherichia coli*. El lípido A y los polisacáridos centrales tienen una disposición recta; el lado O de la cadena se encuentra doblado en ángulo en este modelo. (Reproducido con autorización de Willey JM, Sherwood LM, Woolverton CJ, eds. *Prescott, Harley, & Klein's Microbiology*. 7th ed. McGraw-Hill; 2008.)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

La **región central** del polisacárido, que se muestra en la figura 2–21A y B, es similar en la mayor parte de los géneros de bacterias gramnegativas que tienen LPS e incluyen dos azúcares característicos, el **ácido cetodesoxioctanoico** (KDO, *ketodeoxyoctanoic acid*) y una heptosa. Sin embargo, cada género bacteriano contiene una unidad de repetición singular y en la figura 2–21A se muestra la que se encuentra en bacterias del género *Salmonella*. Las unidades de repetición por lo general son disacáridos, tetrasacáridos o pentasacáridos lineales o ramificados. Las unidades de repetición se conocen como **antígeno O**. Las cadenas de carbohidratos hidrofílicos del antígeno O cubren la superficie bacteriana y excluyen los compuestos hidrófobos.

Las moléculas de LPS con carga negativa forman enlaces no covalentes por medio de cationes divalentes (p. ej., Ca^{2+} y Mg^{2+}); esto estabiliza la membrana y proporciona una barrera para las moléculas hidrófobas. El retiro de los cationes divalentes con sustancias quelantes o por el desplazamiento con antibióticos policatiónicos, como las polimixinas y aminoglucósidos, hace permeable la membrana externa a las moléculas hidrófobas grandes.

booksmedicos.org

Los LPS que son extremadamente tóxicos para los animales se denominan **endotoxinas** de bacterias gramnegativas porque se encuentran firmemente unidas a la superficie celular y se liberan sólo cuando las células sufren lisis. Los LPS que son extremadamente tóxicos para los animales se denominan endotoxinas de bacterias gramnegativas porque se encuentran firmemente unidas a la superficie celular y se liberan sólo cuando las células sufren lisis. Cuando los LPS se desdoblan en polisacáridos y lípidos A, toda la toxicidad se relaciona con este último. El antígeno O es muy inmunógeno en animales vertebrados. Se confiere especificidad antigénica por el antígeno O porque el antígeno es muy variable entre las especies e incluso en cepas de una misma especie. El número de posibles tipos antigénicos es muy grande: solamente de *Salmonella* se han identificado más de 1 000. No todas las bacterias gramnegativas tienen LPS en la membrana externa compuesta por números variables de unidades repetidas de oligosacáridos (fig. 2–21); los glucolípidos de la membrana externa de las bacterias que colonizan las superficies mucosas (p. ej., *Neisseria meningitidis, N. gonorrhoeae, Haemophilus influenzae* y *Haemophilus ducreyi*) poseen glucanos relativamente cortos, ramificados. Estos glucolípidos más pequeños se han comparado con las estructuras truncadas de LPS de "tipo R", que carecen de antígenos O y que son producidos por mutantes de bacterias entéricas como *E. coli*. Sin embargo, sus estructuras semejan más estrechamente aquellas de los glucoesfingolípidos de las membranas celulares de mamíferos y que se denominan de manera más apropiada como **lipooligosacáridos** (LOS, *lipooligosaccharides*). Tales moléculas muestran diversidad antigénica y estructural incluso en una sola cepa. Los lipooligosacáridos son un factor importante de virulencia. Se han identificado epítopos en todos los LOS que simulan estructuras del hospedero y que pueden permitir que estos microorganismos eviten la respuesta inmunitaria del hospedero. Algunos LOS (p. ej., los de *N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis* y *H. ducreyi*) poseen residuos de *N*-acetillactosamina (Galβ-1→4-GlcNAc) que son similares desde el punto inmunoquímico a los precursores del antígeno I de los eritrocitos humanos. En presencia de una enzima bacteriana denominada **sialiltransferasa** y sustrato bacteriano o del hospedero (ácido monofosfo-*N*-acetilneuramínico-citidina; CMP-NANA) los residuos de *N*-acetillactosamina se encuentran sialilados. Este proceso ocurre *in vivo* y proporciona a los microorganismos ventajas ambientales de simulación molecular con los antígenos del hospedero y hay un ocultamiento biológico a través del ácido siálico presente.

3. Lipoproteínas

Las moléculas poco comunes de lipoproteínas unen la membrana externa con las capas de peptidoglucanos (véase fig. 2–19). Las lipoproteínas contienen 57 residuos de aminoácidos y constituyen repeticiones de secuencias de 15 aminoácidos; presentan enlaces peptídicos con residuos de DAP de las cadenas laterales de tetrapéptidos de peptidoglucanos. El componente lipídico consiste de tioéter de diglicérido unido a un residuo de cisteína terminal que forma un enlace no covalente con la membrana externa. Las lipoproteínas son las proteínas más abundantes desde el punto de vista numérico en las células gramnegativas (casi 700 000 moléculas por célula). Su función (que se infiere por la conducta de células mutantes que carecen de ellas) es estabilizar la membrana externa y fijarla a la capa de peptidoglucano.

4. Espacio periplásmico

El espacio entre las membranas interna y externa, conocido como **espacio periplásmico** contiene la capa de peptidoglucano y una solución de proteínas que se comporta como un gel. El espacio periplásmico representa casi 20 a 40% del volumen celular, lo que de ninguna manera es insignificante. Las proteínas periplásmicas incluyen proteínas fijadoras de sustratos específicos (p. ej., aminoácidos, azúcares, vitaminas, y iones), enzimas hidrolíticas (p. ej., fosfatasa alcalina y 5′-nucleotidasa) que se desdoblan en sustratos no transportables hacia otros transportables además de incluir enzimas destoxificadoras (p. ej., lactamasa β y fosforilasa de aminoglucósidos) que inactivan ciertos antibióticos. El espacio periplásmico también contiene altas concentraciones de polímeros muy ramificados de D-glucosa con ocho a 10 residuos de longitud que han sustituido en varios sitios con fosfato de glicerol y residuos de fosfatidiletanolamina; algunos contienen ésteres de O-succinilo. Tales compuestos denominados **oligosacáridos derivados de la membrana** parecen participar en la regulación osmótica, porque las células que crecen en medios con baja osmolaridad incrementan su síntesis de estos compuestos en 16 veces.

D. Pared celular de bacterias acidorresistentes

Algunas bacterias, entre las que sobresale el bacilo tuberculoso (*M. tuberculosis*) y bacterias relacionadas poseen paredes celulares que contienen grandes cantidades de **ceras**, que consisten en complejos ramificados de hidrocarbonos (con longitudes de 70 a 90 carbonos) conocidos como **ácidos micólicos**. La pared celular está compuesta por peptidoglucanos y una bicapa lipídica asimétrica externa; la hoja interna contiene ácidos micólicos unidos a arabinoglucanos y la hoja externa contiene otros lípidos extraíbles. Es una bicapa lipídica muy ordenada, en la cual las proteínas se encuentran embebidas formando poros llenos de agua a través de los cuales pasan con lentitud ciertos fármacos y nutrientes. Algunos compuestos también pueden penetrar los dominios lipídicos de la pared celular, aunque con gran lentitud. La estructura hidrófoba confiere a estas bacterias resistencia a muchos compuestos químicos como detergentes y ácidos fuertes. Si se introduce un colorante en estas células por un proceso de

booksmedicos.org

calentamiento breve o el tratamiento con detergentes, no puede eliminarse con la aplicación de ácido clorhídrico diluido, como ocurre con otras bacterias. Dichos microorganismos se denominan **acidorresistentes**. La permeabilidad de la pared celular a las moléculas hidrofílicas es de 100 a 1 000 veces inferior que para *E. coli*, lo que puede explicar la tasa de crecimiento lenta de las micobacterias.

E. Pared celular de las arqueobacterias

Las arqueobacterias no poseen paredes celulares como las bacterias. Algunas poseen una capa S simple (véase adelante) a menudo constituida por glucoproteínas. Algunas arqueobacterias tienen pared celular rígida compuesta de polisacáridos o de un peptidoglucano conocido como **pseudomureína**. Esta última difiere de los peptidoglucanos de las bacterias porque tiene aminoácidos levógiros (L-) en lugar de aminoácidos dextrógiros (D-) y unidades de disacáridos con enlaces α-1→3 en vez de β-1→4. Las arqueobacterias que tienen una pared celular de pseudomureína son grampositivas.

F. Capas superficiales cristalinas

Muchas bacterias, tanto grampositivas, gramnegativas y arqueobacterias, poseen una capa bidimensional de subunidades cristalinas con disposición en entramado formada por proteínas o glucoproteínas (**capa S**) como los componentes más externos de la envoltura celular. En bacterias grampositivas y gramnegativas esta estructura en ocasiones tiene el grosor de varias moléculas. En algunas arqueobacterias sólo existe una capa externa a la membrana celular. Las capas S por lo general están compuestas por una molécula proteínica de un solo tipo, en ocasiones con carbohidratos unidos a ésta. Las moléculas aisladas son capaces de ensamblarse a sí mismas, es decir forman hojas similares o idénticas a las que presentan las células. Las proteínas de la capa S son resistentes a las enzimas proteolíticas y a los agentes desnaturalizadores de proteínas. La función de la capa S es incierta pero probablemente sea protectora. En algunos casos se ha demostrado que protege a la célula de las enzimas que degradan la pared celular, de la invasión por *Bdellovibrio bacteriovorus* (una bacteria depredadora) y de bacteriófagos. También participan en la conservación de la forma celular en algunas especies de arqueobacterias y pueden participar en la adhesión celular a las superficies epidérmicas del hospedero.

G. Enzimas que atacan la pared celular

El enlace β1→4 de la estructura básica de los peptidoglucanos sufre hidrólisis por acción de la enzima **lisozima** (véase fig. 2–17), que se encuentra en las secreciones animales (lágrimas, saliva, secreciones nasales), así como en la clara del huevo. En bacterias grampositivas tratadas con lisozimas en medios de lisis con baja concentración osmótica, si la fuerza osmótica del medio de cultivo se incrementa para equilibrarla con la presión osmótica interna de la célula, se liberan cuerpos esféricos conocidos como **protoplastos**. La membrana externa de las paredes celulares de bacterias gramnegativas evita el acceso de las lisozimas a menos que haya alteración por agentes como ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), un compuesto que causa quelación de cationes divalentes; en medios de cultivo protegidos desde el punto de vista osmótico, las células tratadas con EDTA-lisozimas dan origen a **esferoplastos** que aún poseen residuos de complejos de pared celular gramnegativa, lo que incluye la membrana externa.

Las bacterias por sí mismas poseen varias **autolisinas**, enzimas hidrolíticas que desdoblan a los peptidoglucanos, lo que incluye muramidasas, glucosaminidasas, endopeptidasas y carboxipeptidasas. Tales enzimas catalizan el recambio o desdoblamiento de peptidoglucanos en bacterias; además, se presume que participan en el crecimiento de la pared celular y en el recambio y separación celulares, pero su actividad es más aparente durante la disolución de células muertas (autólisis).

Las enzimas que degradan la pared celular bacteriana también se encuentran en células que digieren la totalidad de la bacteria, por ejemplo, protozoarios y células fagocíticas de animales superiores.

H. Crecimiento de la pared celular

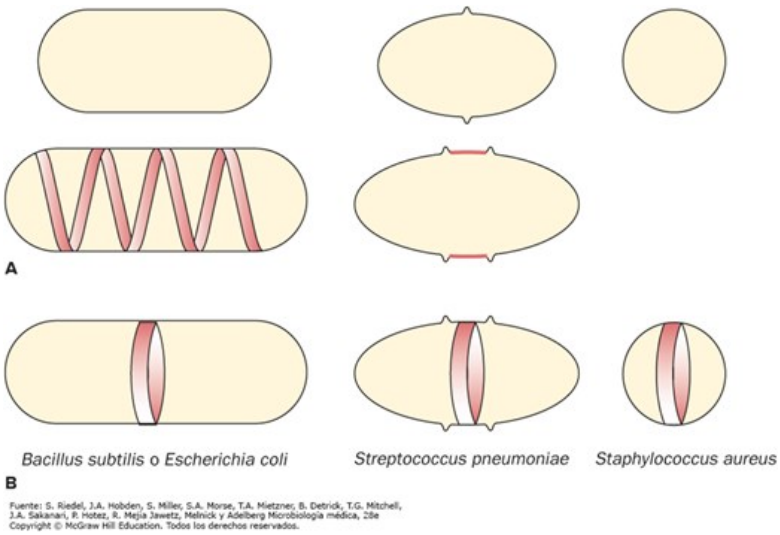
Para la división celular es necesaria la síntesis de la pared celular; sin embargo, la incorporación de nuevo material de la pared celular varía con la forma de la bacteria. Las bacterias en forma de bacilos (p. ej., *E. coli, Bacillus subtilis*) tienen dos modos de síntesis de la pared celular; se introducen nuevos peptidoglucanos con un patrón helicoidal que lleva al alargamiento de la célula y es insertado en un anillo de cierre alrededor del futuro sitio de división, llevando a la formación de la división septum. Los cocos como *S. aureus* no parecen sufrir un modo de elongación para la síntesis de la pared celular. En su lugar se insertan nuevas moléculas de peptidoglucano en el sitio de división. Una tercera forma de crecimiento de la pared celular se ejemplifca con *S. pneumoniae*, que no es un verdadero coco, porque su forma no es completamente redonda, sino que tiene un aspecto ligeramente ovalado. *S. pneumoniae* sintetiza la nueva pared celular al nivel del tabique, pero también en la región denominada **anillos**

booksmedicos.org

ecuatoriales (fig. 2–22).

FIGURA 2–22

Incorporación de una nueva pared celular en bacterias de forma diferente. Las bacterias con forma de bacilo, como *B. subtilis* o *E. coli* tienen dos modos de síntesis de la pared celular: se introduce nuevo peptidoglucano en forma helicoidal **A**, lo que da origen a la elongación de la pared lateral y se introduce en un anillo que se cierra alrededor del sitio de la futura división, lo que da origen a la formación del tabique de división **B.** Los *S. pneumoniae* tienen forma oval y se elongan al insertar nuevo material en la pared celular de forma que se originan **anillos ecuatoriales A**, que corresponden con la proliferación de la pared celular que rodea a la célula. El anillo inicial se duplica y los dos anillos resultantes se separan en forma progresiva, marcando el sitio de división futura de las células hijas. El tabique de división se sintetiza en la porción media de la célula **B.** Las células redondas, como *S. aureus*, no parecen tener un modo de elongación de la síntesis de la pared celular. En este caso se introduce nuevo peptidoglucano sólo en el tabique de división **B.** (Reproducido con autorización de Scheffers DJ and Pinho MG. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2005;69:585.)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

I. Protoplastos, esferoplastos y formas L

La eliminación de la pared bacteriana puede lograrse a través de hidrólisis con lisozimas o al bloquear la síntesis de peptidoglucano con un antibiótico como penicilinas. En los medios de cultivo con protección osmótica, tales tratamientos liberan **protoplastos** en las células bacterianas grampositivas y **esferoplastos** de las gramnegativas (los esferoplastos retienen la membrana externa y el peptidoglucano atrapado).

Si tales células son capaces de crecer y dividirse, se denominan **formas L**, y son difíciles de cultivar, por lo común requieren un medio de cultivo sólido con agar, además de encontrarse en un medio con la concentración osmótica adecuada. Las formas L se producen con mayor facilidad con la administración de penicilina que con lisozimas, lo que sugiere la necesidad de peptidoglucanos residuales.

Algunas formas L pueden cambiar a su forma bacilar normal al eliminar el estímulo inductor. Así, son capaces de reiniciar la síntesis normal de la pared celular. Otras son estables y nunca presentan reversión. El factor que determina su capacidad para la reversión puede, de nuevo, ser la presencia de peptidoglucano residual, el cual en condiciones normales actúa como cebador para su propia biosíntesis.

Algunos géneros bacterianos producen formas L de manera espontánea. La formación espontánea o inducida por antibióticos de formas L en el hospedero puede producir infecciones crónicas, en la cual los microorganismos persistentes son secuestrados en regiones protegidas del cuerpo. Como las infecciones por formas L son relativamente resistentes al tratamiento con antibióticos, constituyen problemas especiales en la quimioterapia. Su reversión a la forma bacilar puede producir recaídas de infecciones evidentes.

J. Micoplasmas

Los **micoplasmas** son bacterias que carecen de pared y que no contienen peptidoglucano. Hay también arqueobacterias carentes de pared, pero se les ha estudiado menos. El análisis genómico coloca los micoplasmas cerca de las bacterias grampositivas, a partir de las cuales se derivaron. Los

booksmedicos.org

micoplasmas carecen de un sitio de acción para los fármacos antimicrobianos que inhiben la síntesis de la pared celular (p. ej., penicilinas y cefalosporinas) y por tanto son resistentes a tales fármacos. Algunos micoplasmas causantes de neumonía, como *Mycoplasma pneumoniae*, contienen esteroles en su membrana. La diferencia entre las formas L y los micoplasmas es que es posible la síntesis de mureína, por lo que las formas L pueden adquirir nuevamente su forma original de bacterias, lo que nunca ocurre con los micoplasmas.

Cápsula y glucocáliz

Muchas bacterias sintetizan grandes cantidades de polímeros extracelulares cuando crecen en sus ambientes naturales. Con una excepción conocida (cápsulas de ácido poli-D-glutámico de *Bacillus anthracis* y *Bacillus licheniformis*), el material extracelular es un polisacárido (cuadro 2–2). Los términos **cápsula** y **capa mucilaginosa** con frecuencia se utilizan para describir capas de polisacáridos; también se utiliza el término más incluyente, **glucocáliz** que se define como el material que se encuentra fuera de la célula y que contiene polisacáridos. Una capa condensada, bien definida que rodea en forma estrecha a la célula y que excluye partículas, como la tinta china, se conoce como cápsula (fig. 2–23). Si el glucocáliz tiene una asociación laxa con la célula y no excluye partículas, se le denomina capa mucilaginosa. Los polímeros extracelulares son sintetizados en la superficie de la célula bacteriana. Por ejemplo, *Streptococcus mutans* utiliza dos enzimas (glucosiltransferasa y fructosiltransferasa) para la síntesis de dextranos de cadena larga (poli-D-glucosa) y levanos (poli-D-fructosa) a partir de sacarosa. Estos polímeros se denominan **homopolímeros**. Los polímeros que contienen más de un tipo de monosacáridos se denominan **heteropolímeros**.

booksmedicos.org

CUADRO 2–2

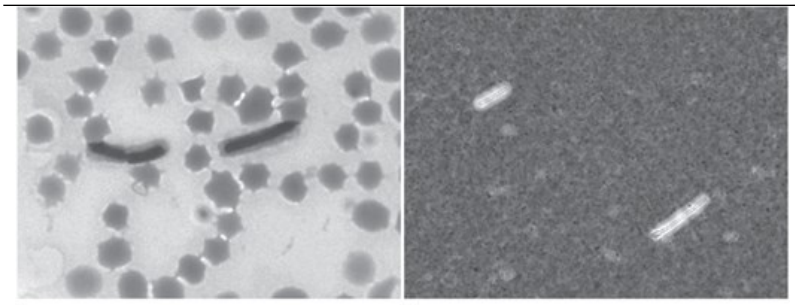
Composición química del polímero extracelular de bacterias selectas

Organismo	Polímero	Subunidades químicas
Bacillus anthracis	Polipéptido	Ácido D-glutámico
Enterobacter aerogenes	Polisacárido complejo	Glucosa, fructosa, ácido glucurónico
Haemophilus influenzae	Serogrupo b	Ribosa, ribitol, fosfato
Neisseria meningitidis	Homopolímeros y heteropolímeros, p. ej.,	
	Serogrupo A	Parcialmente *O*-acetilado *N*-acetilmanosaminofosfato
	Serogrupo B	Ácido *N*-acetilmuramínico (ácido siálico)
	Serogrupo C	Ácido siálico acetilado
	Serogrupo 135	Galactosa, ácido siálico
Pseudomonas aeruginosa	Alginato	Ácido D-manurónico, ácido L-glucurónico
Streptococcus pneumoniae (pneumococo)	Polisacáridos complejos (varios tipos), p. ej.,	
	Tipo II	Ramnosa, glucosa, ácido glucurónico
	Tipo III	Glucosa, ácido glucurónico
	Tipo VI	Galactosa, glucosa, ramnosa
	Tipo XIV	Galactosa, glucosa, *N*-acetilglucosamina
	Tipo XVIII	Ramnosa, glucosa
Streptococcus pyogenes (grupo A)	Ácido hialurónico	*N*-acetilglucosamina, ácido glucurónico
Streptococcus salivarius	Levano	Fructosa

FIGURA 2–23

Cápsulas bacterianas. **A.** Tinción de la cápsula de *Bacillus anthracis* con la técnica de M'Faydean, cultivadas a 35 °C en agar sangre de caballo, sin sibilina. **B.** Demostración de la presencia de la cápsula en *Bacillus anthracis* por tinción negativa con tinta china. Este método es útil para mejorar la visualización de bacterias encapsuladas en muestras clínicas como sangre, medios de hemocultivo o líquido cefalorraquídeo. (CDC, cortesía de Larry Stauffer, Oregon State Public Health Laboratory.)

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

La cápsula contribuye a la capacidad de invasión de la bacteria patógena; las células encapsuladas están protegidas de la fagocitosis a menos que estén cubiertas con anticuerpos anticapsulares. El glucocáliz participa en la adherencia bacteriana a las superficies en su entorno, lo que incluye células hospederas vegetales y animales o superficies inanimadas para formar **biofilamentos**. Por ejemplo, *S. mutans*, debe su capacidad de adherirse con firmeza al esmalte de los dientes a su glucocáliz. Las células bacterianas de la misma o diferente especie quedan atrapadas en el glucocáliz el cual forma una capa sobre la superficie dental conocida como placa dental. Los productos ácidos excretados por estas bacterias son los que causan las caries (véase capítulo 10). El papel esencial del glucocáliz en este proceso, y su formación a partir de la sacarosa, explica la relación de las caries dentales con el consumo de sacarosa de la población. Debido a que las capas exteriores de polisacáridos unen una cantidad importante de agua, la capa de glucocáliz puede tener también un papel en la resistencia contra la desecación.

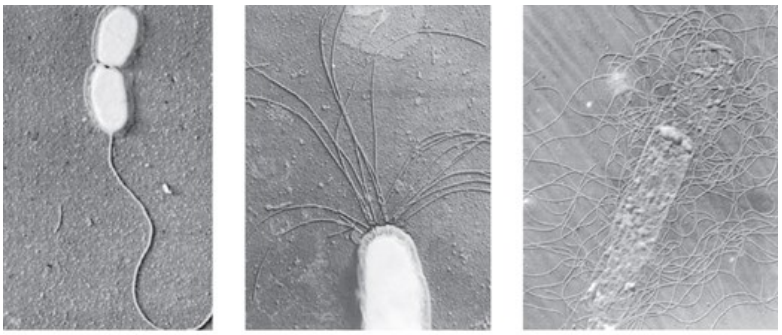
Flagelos

A. Estructura

Los flagelos bacteriales son apéndices con forma de hilos compuestos por completo por proteínas de aproximadamente 20 nm de diámetro. Son los órganos de locomoción para aquellas estructuras que los poseen. Se conocen cuatro tipos de arreglos: **monotrico** (un solo flagelo polar), **lofotrico** (múltiples flagelos polares), **anfitrico** (dos flagelos cada uno ubicado en polos opuestos), y **peritrico** (múltiples flagelos distribuidos sobre toda la célula). El arreglo de los flagelos es único para cada especie. Tres de las clases de estos flagelos se ilustran en la figura 2–24.

FIGURA 2–24

Flagelos bacterianos. **A.** *Vibrio metschnikovii*, una bacteria monotrica (7 500×). (Reproducido con autorización de Van Iterson W: *Biochim Biophys Acta* 1947;1:527.) **B.** Micrografía electrónica de *Spirillum serpens*, que muestra flagelos lofotricos (9 000×). (Reproducido con autorización de Van Iterson W: Biochim Biophys Acta 1947;1:527.) **C.** Micrografía electrónica de *Proteus vulgaris*, que muestra flagelos peritricos (9 000×). Obsérvense los gránulos basales. (Reproducido con autorización de Houwink A, Van Iterson W: *Biochim Biophys Acta* 1950;5:10.)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Un flagelo bacteriano está constituido por varios miles de moléculas de subunidades proteínicas denominadas **flagelina**. En unos cuantos microorganismos (p. ej., *Caulobacter*) los flagelos están compuestos por dos tipos de flagelina, pero en la mayor parte de los casos sólo se encuentra un tipo. El flagelo se forma por la agregación de subunidades a una estructura de forma helicoidal. Si los flagelos se eliminan por agitación mecánica de una suspensión de bacterias, con rapidez se forman nuevos flagelos por la síntesis, agregación y extrusión de subunidades de flagelina; la

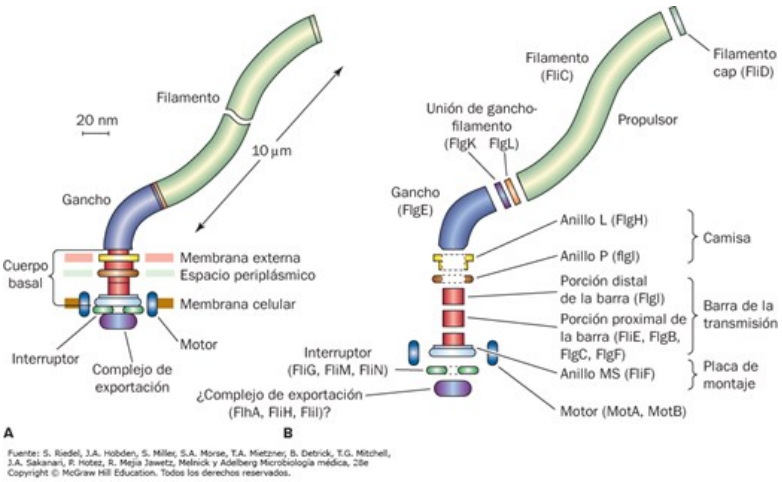
booksmedicos.org

motilidad se restablece de 3 a 6 min. La flagelina de diferentes géneros bacterianos probablemente difiera de otra en cuanto a su estructura primaria. Son muy antigénicas (**antígeno H**) y algunas de las respuestas inmunitarias a la infección se dirigen contra estas proteínas.

El flagelo se une al cuerpo celular bacteriano por una estructura compleja que consta de un gancho y un cuerpo basal. El gancho es una estructura curva corta que parece actuar como la unión universal entre el motor en la estructura basal y el flagelo. El cuerpo basal tiene una serie de anillos, un par de bacterias grampositivas y dos pares de bacterias gramnegativas. En la figura 2–25 se muestra un diagrama interpretativo de la estructura gramnegativa; los anillos marcados con L y P están ausentes en las células grampositivas. Los estudios genéticos revelan la complejidad del flagelo bacteriano, y muestran que más de 40 productos genéticos están involucrados en su ensamblaje y función.

FIGURA 2–25

A. Estructura general del flagelo de una bacteria gramnegativa, como *Escherichia coli* o *Salmonella typhimurium*. El gancho filamentoso en el complejo corporal basal se ha aislado y se describe ampliamente. La ubicación del complejo de exportación no se muestra. **B.** Un diagrama del flagelo muestra la subestructura y proteínas a partir de las cuales se construye. La proteína FliF es responsable de la característica del anillo M, del anillo S y de la disposición en collar de las subestructuras que se muestran, que en conjunto se denominan anillo MS. Se desconoce la ubicación de FliE con respecto al anillo MS y con la barra (y el orden de las proteínas FlgB, FlgC y FlgF en la barra proximal). (Tomado de Macnab RM: Genetics and biogenesis of bacterial flagella. *Annu Rev Genet* 1992;26:131. Reproducido con autorización de *Annual Review of Genetics*, Volume 26, © 1992 by Annual Reviews.)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Los flagelos se elaboran en forma escalonada (véase fig. 2–25). Primero se ensambla el cuerpo basal y se inserta en la envoltura de la célula. A continuación se añade el gancho y, finalmente, el filamento se ensambla de forma progresiva mediante la adición de subunidades de flagelina a su punta de crecimiento. Las subunidades de flagelina se extruyen a través de un conducto central hueco en los flagelos; cuando llega a la punta, se condensa con sus predecesores, así el filamento se hace más largo.

B. Motilidad

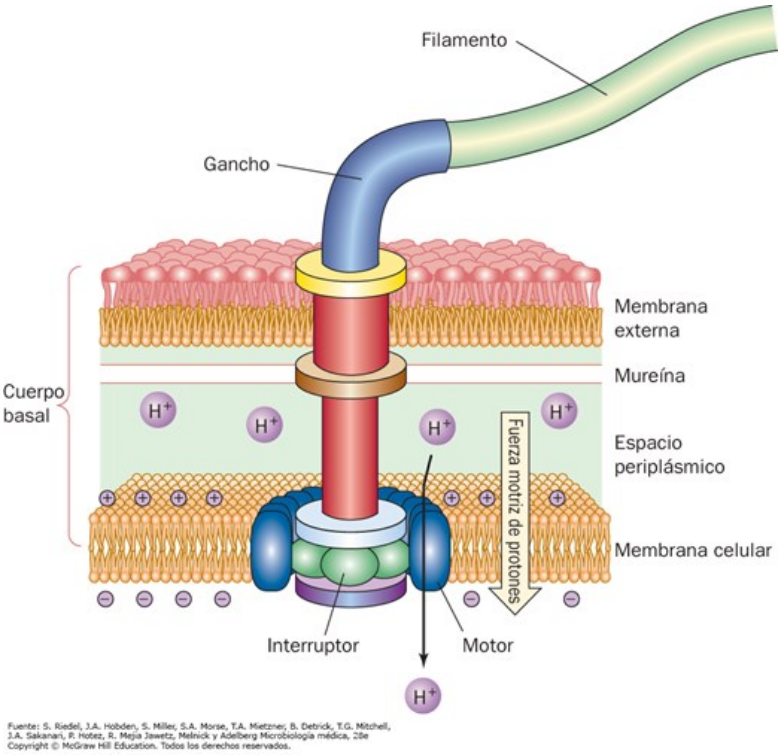
Los flagelos bacterianos son rotores helicoidales semirrígidos que imparten movimiento de rotación a la célula; esta rotación funciona por el flujo de protones dentro de la misma, siguiendo el gradiente de concentración producido por una bomba de protones primaria (véase discusión anterior); en ausencia de una fuente de energía metabólica, puede ser impulsada por una fuerza motriz de protones generada por los ionóforos. Las bacterias que viven en entornos alcalinos (alcalófilos) utilizan la energía del gradiente del ion sodio (en lugar del gradiente de protones) para hacer funcionar el motor flagelar (fig. 2–26).

FIGURA 2–26

Componentes estructurales en el cuerpo basal del flagelo que permiten que la porción interna de la estructura, los bastones y el cuerpo basal, así como el complejo de gancho-filamento unidos, presenten rotación. Los anillos externos permanecen estáticos en contacto con la membrana celular interna y externa y la pared celular (mureína), fijando el complejo del flagelo a la envoltura bacteriana. La rotación es estimulada por el flujo de protones a través del espacio periplásmico, fuera de la membrana celular, hacia el citoplasma, en respuesta a un campo eléctrico y al gradiente de protones a través de la membrana, que en conjunto constituyen la fuerza motriz de los protones. Un interruptor determina la dirección de la rotación,

booksmedicos.org

lo que a su vez determina si la bacteria se desplaza en sentido anterógrado (por rotación en sentido contrario a las manecillas del reloj) o presenta movimiento irregular (por rotación, en el sentido de las manecillas del reloj, de los flagelos). (Reproducido con autorización de Saier MH Jr. Peter Mitchell and his chemiosmotic theories. *ASM News.* 1997;63:13.)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Todos los componentes del motor flagelar se encuentran en la envoltura celular. Los flagelos unidos a una envoltura celular aislada y sellada rotan normalmente cuando el medio contiene un sustrato apropiado para la respiración o cuando se establece un gradiente de protones por medios artificiales.

Cuando una bacteria perítrica nada, sus flagelos se asocian para formar un haz posterior que hace que la célula avance en línea recta por medio de una rotación en sentido contrario a las agujas del reloj. A intervalos, los flagelos invierten su dirección de rotación y se disocian momentáneamente, lo que hace que la célula dé volteretas hasta que el desplazamiento se restablezca de nuevo, con dirección aleatoria. Este comportamiento hace posible la propiedad de la **quimiotaxis**: una célula que se desplaza de la fuente de un compuesto químico atrayente sufre una voltereta y se reorienta más a menudo de lo que ocurriría si se desplazara hacia la sustancia que causa la atracción, lo que da origen a un desplazamiento neto de la célula hacia el sitio de origen de la sustancia atrayente. La presencia de un atrayente químico (como un carbohidrato o aminoácido) es percibido por receptores específicos ubicados en la membrana celular (en muchos casos el mismo receptor también participa en el transporte de membrana de dicha molécula). Las células bacterianas son demasiado pequeñas para detectar la existencia de un gradiente químico espacial (es decir, un gradiente entre dos polos); los experimentos muestran que detecta gradientes temporales, es decir, concentraciones que disminuyen con el paso del tiempo durante el cual la célula se aleja de la fuente de atracción y que se incrementa con el tiempo durante el cual la célula se desplaza hacia dicha fuente.

Algunos compuestos actúan como repelentes en lugar de atrayentes. Un mecanismo por el cual las células responden a las sustancias atrayentes y repelentes implica la metilación mediada por cGMP y la desmetilación de proteínas específicas en la membrana. Las sustancias atrayentes causan una inhibición transitoria de la desmetilación de estas proteínas, en tanto que los repelentes estimulan su desmetilación.

El mecanismo por el cual se produce un cambio en el comportamiento celular en respuesta a un cambio en el entorno se llama **transducción sensorial**. El sensor de transducción no sólo es responsable de la quimiotaxis, sino también de la **aerotaxis** (movimiento hacia la concentración óptima de oxígeno), **fototaxis** (movimiento de bacterias fotosintéticas hacia la luz) y **aceptor de electrones taxis** (movimiento de bacterias respiratorias hacia aceptores de electrones alternativos, tales como nitrato y fumarato). En estas tres respuestas, como en la quimiotaxis, el movimiento de la red está determinado por la regulación de la respuesta a las volteretas.

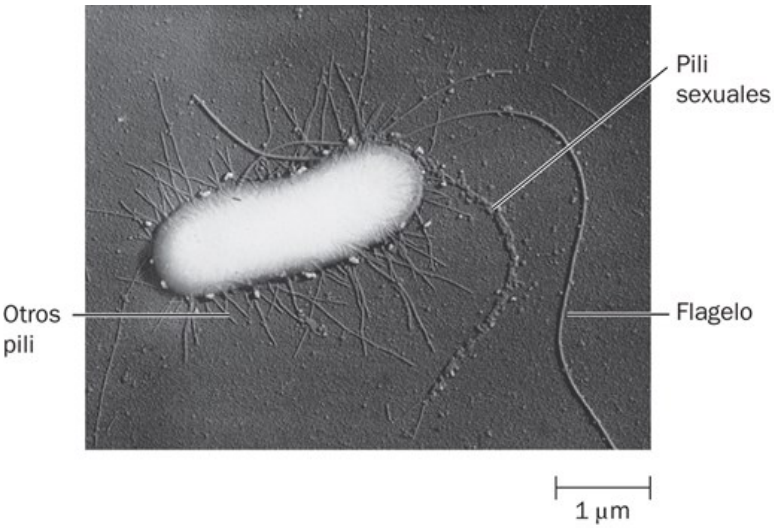
booksmedicos.org

Pili (fimbrias)

Muchas bacterias gramnegativas poseen apéndices superficiales rígidos denominados **pili** (“pelos L” o “pilosidades L”) o **fimbrias** (“flecos L”). Son más cortos y más finos que los flagelos y, al igual que estos, están compuestos por subunidades proteínicas estructurales denominadas **pilinas**. Algunos pili contienen un tipo único de pilina en tanto que otras tienen más de una. Las proteínas menores denominadas **adhesinas** se ubican en la punta de los pili y participan en sus propiedades de unión. Pueden distinguirse dos clases: pili ordinarios, que participan en la adherencia de las bacterias sintéticas y patógenas con las células del hospedero, y pili sexuales, que participan en el mecanismo de unión de células donadas y receptoras con la colonia bacteriana (véase capítulo 7). En la figura 2–27 se ilustran pili en los cuales el pili sexual ha sido cubierto por una partícula fagocítica para la cual cuentan con receptores específicos.

FIGURA 2–27

Pili. Pili en una célula de *E. coli*. Los pili cortos (fimbrias) median la adherencia; los pili sexuales están involucrados en la transferencia de ADN. (Cortesía del Dr. Charles Brinton, Jr.)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

La motilidad a través de pili es completamente diferente del movimiento flagelar. Las moléculas de pilina están dispuestas helicoidalmente para formar un cilindro recto que no gira y carece de un cuerpo basal completo. Sus puntas se adhieren fuertemente a las superficies, pero a cierta distancia de las células. Las pilinas luego se despolimerizan desde el extremo interno y se retraen así dentro de la célula. El resultado es que la bacteria se mueve en la dirección de la punta adherida. Este tipo de motilidad de la superficie se llama **fasciculaciones** y está muy extendida entre las bacterias con pili. A diferencia de los flagelos, los pili crecen desde el interior de la célula hacia afuera.

La virulencia de ciertas bacterias patógenas depende de la producción no sólo de toxinas, sino también de “antígenos de colonización”, que son pili ordinarios que proporcionan las células con propiedades adherentes. En las cepas de *E. coli* enteropatógenas, tanto las enterotoxinas como los antígenos de colonización (pili) están determinados genéticamente por los plásmidos transmisibles, como se presenta en el capítulo 7.

Los pili de diferentes bacterias son distintas desde el punto de vista antigénico y desencadenan la formación de anticuerpos por el hospedero. Los anticuerpos contra los pili de una especie bacteriana no impedirán la unión de otra especie. Algunas bacterias (véase el capítulo 21), como *N. gonorrhoeae*, pueden producir pili de diferentes tipos antigénicos (**variación antigénica**) y, por tanto, pueden adherirse a las células en presencia de anticuerpos para su tipo original de pili. Al igual que las cápsulas, los pili inhiben la capacidad fagocítica de los leucocitos.

Endosporas

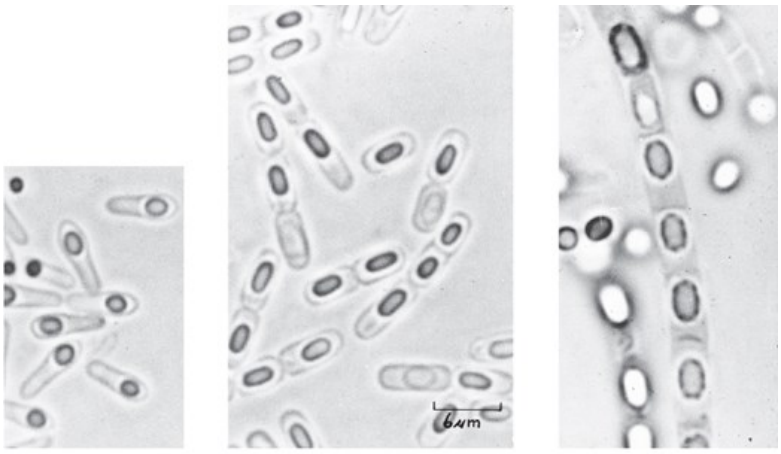
Los miembros de varios géneros bacterianos son capaces de formar **endosporas** (fig. 2–28). Los dos géneros de bacterias más comunes que producen endosporas son bacilos grampositivos: las anaerobias obligadas del género *Bacillus* y las anaerobias obligadas del género *Clostridium*. Otras bacterias que se sabe forman endosporas son *Thermoactinomyces, Sporolactobacillus, Sporosarcina, Sporotomaculum, Sporomusa* y

booksmedicos.org

Sporohalobacter. Dichos microorganismos sufren un ciclo de diferenciación en respuesta a condiciones ambientales: el proceso, denominado **esporulación**, es desencadenado por el casi agotamiento de varios nutrientes (carbono, nitrógeno o fósforo). Cada célula forma una espora interna única que es liberada cuando la célula madre sufre autólisis. La espora es una célula en reposo, muy resistente a la desecación, al calor y a los compuestos químicos; cuando se encuentra en condiciones nutricionales favorables y se activa (véase adelante) la espora **germina** para producir una célula vegetativa. La posición de una endospora dentro de una célula es específica según las especies y puede ser usada para determinar la identidad de una bacteria.

FIGURA 2–28

Células en esporulación del género de los bacilos. **A.** Bacilos no identificados provenientes del suelo. **B.** *Bacillus cereus*. **C.** *Bacillus megaterium*. (Reproducido con autorización de Robinow CF: Structure. in Gunsalus IC, Stanier RY, eds. *The Bacteria: A Treatise on Structure and Function*. Vol 1. Academic Press; 1960.)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

A. Esporulación

El proceso de esporulación se inicia cuando las condiciones nutricionales se tornan poco favorables; el casi agotamiento de las fuentes de nitrógeno o de carbono (o ambas) constituye el factor más significativo. La esporulación ocurre masivamente en cultivos que han terminado su crecimiento exponencial como consecuencia del casi agotamiento de sus nutrientes.

La esporulación implica la producción de muchas estructuras, enzimas y metabolitos nuevos junto con la desaparición de varios componentes de la célula vegetativa. Estos cambios representan un verdadero proceso de **diferenciación**: se activa una serie de genes cuyos productos determinan la formación y composición final de la espora. Tales cambios implican alteraciones en la especificidad transcripcional de la ARN polimerasa, que depende de la asociación de la proteína central de polimerasa con una u otra proteína promotora específica denominada **factor sigma**. Durante el crecimiento vegetativo, predomina un factor sigma designado como σ^A. Más tarde, durante la esporulación se forman otros cinco factores sigma que causan la expresión de varios genes de la espora a diferentes tiempos en ubicaciones específicas.

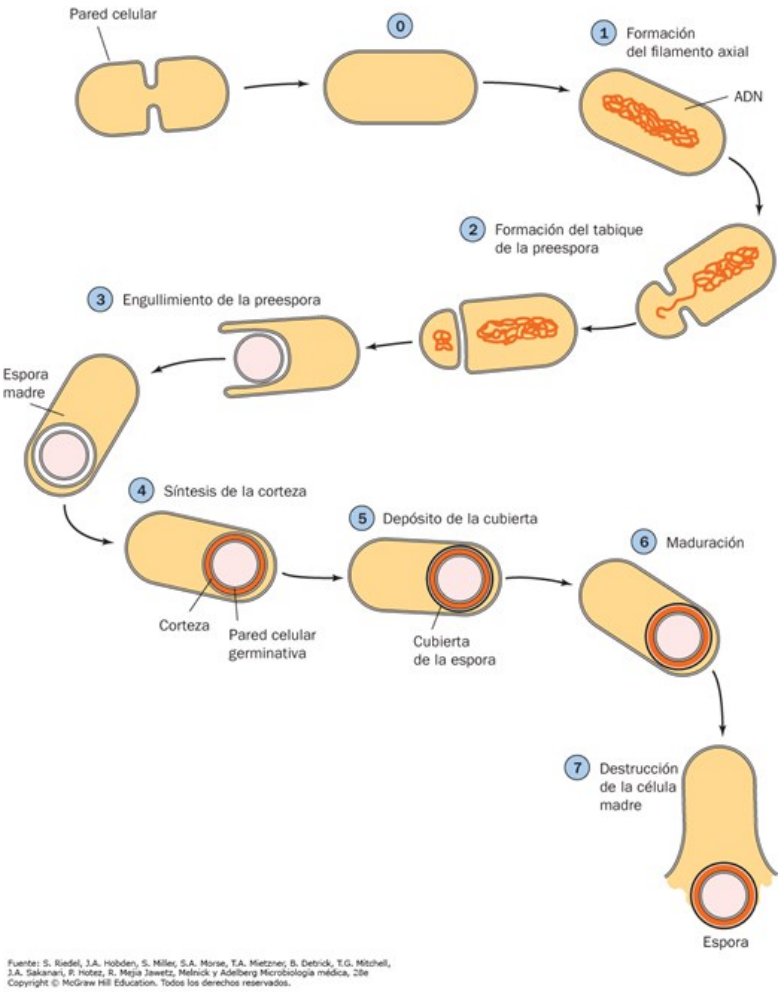
La secuencia de eventos en la esporulación es sumamente compleja: la diferenciación de una célula vegetativa de *B. subtilis* en una endospora tarda casi 7 h en crecer en condiciones de laboratorio. Diferentes eventos clínicos y morfológicos ocurren en las etapas secuenciales del proceso. Se han identificado siete etapas diferentes.

Desde el punto de vista morfológico, la esporulación se inicia con la formación de un filamento axial (fig. 2–29). El proceso continúa con un plegado de la membrana para producir una estructura de membrana doble cuyas superficies enfrentadas corresponden a la superficie de la pared celular que sintetiza la envoltura celular. Los puntos de crecimiento se mueven progresivamente hacia el polo de la célula para engullir las esporas en desarrollo.

FIGURA 2–29

booksmedicos.org

Las etapas de formación de la endospora. (Reproducido con autorización de Merrick MJ. Streptomyces. En: Parish JH, ed. *Desarrollo de biología de los procariotas*. Univ California Press; 1979.)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Las dos membranas de esporas ahora participan en la síntesis activa de capas especiales que formarán la envoltura celular: la **pared de la espora** y la **corteza**, que se encuentran fuera de las membranas enfrentadas. En el citoplasma, o núcleo recién aislado, muchas enzimas de células vegetativas se degradan y son reemplazadas por un conjunto de componentes únicos de las esporas.

B. Propiedades de las endosporas

1. Núcleo

El núcleo es el protoplasto de las esporas. Contiene un cromosoma completo, todos los componentes del complejo de síntesis de proteínas y un sistema productor de energía que depende de glucólisis. Carece de citocromos, incluso en las especies aerobias, por tanto, las esporas dependen de una vía acortada de transporte de electrones que incluye flavoproteínas. Varias enzimas de las células vegetativas incrementan su cantidad (p. ej., alanina racemasa) y un número de enzimas únicas (p. ej., la sintetasa de ácido dipicolínico). Las esporas no contienen nucleótidos de piridinas reducidos o ATP. La energía para la germinación se almacena como 3-fosfoglicerato en lugar de como ATP.

La resistencia al calor de las esporas se atribuye, en parte, a su estado deshidratado y, en parte, a la presencia en el núcleo de cantidades sustanciales (5–15% del peso seco de esporas) de **dipicolinato de calcio**, que se forma a partir de un compuesto intermedio de la vía biosintética de la lisina (véase fig. 6–19). De alguna manera aún no entendidas, estas propiedades se relacionan con la estabilización de las enzimas de las esporas, la mayoría de las cuales exhibe una capacidad de calor normal cuando son aisladas en forma soluble.

2. Pared de esporas

booksmedicos.org

La capa más interna que rodea la membrana interna de las esporas se denomina pared de esporas. Contiene peptidoglucano normal y se convierte en la pared celular de la célula vegetativa en germinación.

3. Corteza

La corteza es la capa más gruesa de la envoltura de la espora. Contiene un tipo inusual de peptidoglucano, con muchos menos enlaces cruzados que los encontrados en el peptidoglucano de la pared celular. El peptidoglucano de la corteza es extremadamente sensible a la lisozima; su autólisis participa en la germinación de la espora.

4. Cubierta

La cubierta se compone por proteínas similares a la queratina que contienen muchos enlaces disulfuro intramoleculares. La impermeabilidad de esta capa confiere a las esporas su relativa resistencia a los agentes químicos antibacterianos.

5. Exosporio

El exosporio está compuesto por proteínas, lípidos y carbohidratos. Consiste en una capa basal paracristalina y una región externa con aspecto piloso. La función del exosporio está poco clara. Las esporas de algunos microorganismos del género *Bacillus* (p. ej., *B. anthracis* y *B. cereus*) poseen un exosporio, en tanto que microorganismos de otros géneros (p. ej., *B. atrophaeus*) poseen esporas que carecen de esta estructura.

C. Germinación

El proceso de germinación ocurre en tres etapas: activación, inicio y retoño.

1. Activación

La mayor parte de las endosporas no pueden germinar de inmediato después de su formación. Pueden germinar después de que han permanecido en reposo por varios días o cuando se activan por primera vez en un medio rico en nutrientes por uno u otro agente que daña la cubierta de la espora. Entre los agentes que pueden activar a una espora en reposo se encuentran el calor, la abrasión, la acidez y los compuestos que contienen grupos sulfhidrilo libres.

2. Inicio

Una vez activada, una espora iniciará la germinación si las condiciones ambientales son favorables. En diferentes especies, han evolucionado receptores que reconocen diferentes efectores como sistemas de señalización en un entorno rico en nutrientes: así, la etapa de inicio es desencadenada por la L-alanina en algunas especies y por la adenosina en otras. La unión del efector activa a una autolisina que degrada con rapidez la corteza de peptidoglucano. Se capta agua, se libera el dipicolinato cálcico y diversos constituyentes de la espora son degradados por enzimas hidrolíticas.

3. Proliferación

La degradación de la corteza y de las capas externas da origen al surgimiento de una nueva célula vegetativa formada por protoplastos de espora con su pared circundante. Luego ocurre un periodo de biosíntesis activa que concluye con la división celular; este periodo se conoce como etapa de proliferación. Para que se lleve a cabo es necesario el suministro de todos los nutrientes esenciales para el crecimiento celular.

TINCIÓN

Los colorantes sufren combinación química con el protoplasma de la bacteria; si la célula no está muerta, el proceso de tinción la destruye, por tanto, tal proceso es drástico y puede producir artefactos.

Los colorantes utilizados a menudo son sales. Los **colorantes básicos** consisten de cationes teñidos con un anión incoloro (p. ej., cloruro$^-$ de azul de metileno$^+$); ocurre lo contrario con los **colorantes ácidos** (p. ej., eosinato$^-$ de sodio$^+$). Las células bacterianas son ricas en ácidos nucleicos y

booksmedicos.org

portan cargas negativas en los grupos fosfato. Estas cargas negativas se combinan con las cargas positivas de los colorantes básicos. Los colorantes ácidos no tiñen a las células bacterianas, y por tanto, pueden ser utilizados para teñir el material de fondo a fin de proporcionar un contraste de color (véase la sección "Tinción negativa", más adelante).

Los colorantes básicos tiñen a las células bacterianas de manera uniforme a menos que en primer lugar se destruya el ARN citoplásmico. Sin embargo, pueden utilizarse técnicas de tinción especial para diferenciar los flagelos, las cápsulas, las paredes celulares, las membranas celulares, los gránulos, los nucleoides y las esporas.

Tinción de Gram

Una característica taxonómica importante de las bacterias es su respuesta a la tinción de Gram. Las propiedades de la tinción de Gram parecen ser fundamentales; la reacción de Gram se correlaciona con muchas otras propiedades morfológicas de forma tal que se manifiesta una relación filogenética (véase capítulo 3). Un microorganismo que en potencia es positivo para la tinción de Gram puede ser sólo bajo condiciones ambientales particulares y si el cultivo es joven.

El procedimiento de tinción de Gram (véase en este mismo capítulo el acápite "Pared celular" y el capítulo 47) comienza con la aplicación de un tinte básico violeta de genciana. Luego se aplica una solución de yodo, que forma un complejo de violeta de genciana. Todas las bacterias se tiñen de color azul en este punto del procedimiento. Luego la célula se trata con alcohol. Las células grampositivas retienen el complejo cristal violeta-yodo y quedan azules; las células gramnegativas quedan completamente decoloradas por el alcohol. Como último paso se aplica otro colorante (como rojo de safranina) de forma que las células gramnegativas decoloradas adquieren un color contrastante; las células grampositivas se mantienen de un color violáceo (cuadro 2–1).

La base de la reacción diferencial a la tinción de Gram es la estructura de la pared celular, como se explicó anteriormente en este capítulo.

Tinción ácido-rápida

Las bacterias ácido-rápidas son aquellas que retienen carbolfucsina (fucsina básica disuelta en una mezcla de fenol-alcohol-agua) incluso cuando se decoloran con ácido clorhídrico en alcohol. Un frotis de las células sobre un portaobjetos se inunda con carbolfucsina y se calienta con un baño de vapor. Después de esto, la decolorización con ácido-alcohol se lleva a cabo, y se aplica finalmente un contraste para contratinción (azul o verde) (véase el capítulo 47). Las bacterias ácido-rápidas (micobacterias y algunos de los actinomicetos relacionados) aparecen de color rojo; otras adquieren el color de la contratinción.

Tinción negativa

Este procedimiento consiste en la aplicación al entorno de un colorante ácido para dejar a las células incoloras. El tinte negro nigrosina es comúnmente usado. Este método se utiliza para células o estructuras que son difíciles de teñir directamente (consúltese la fig. 2–23B).

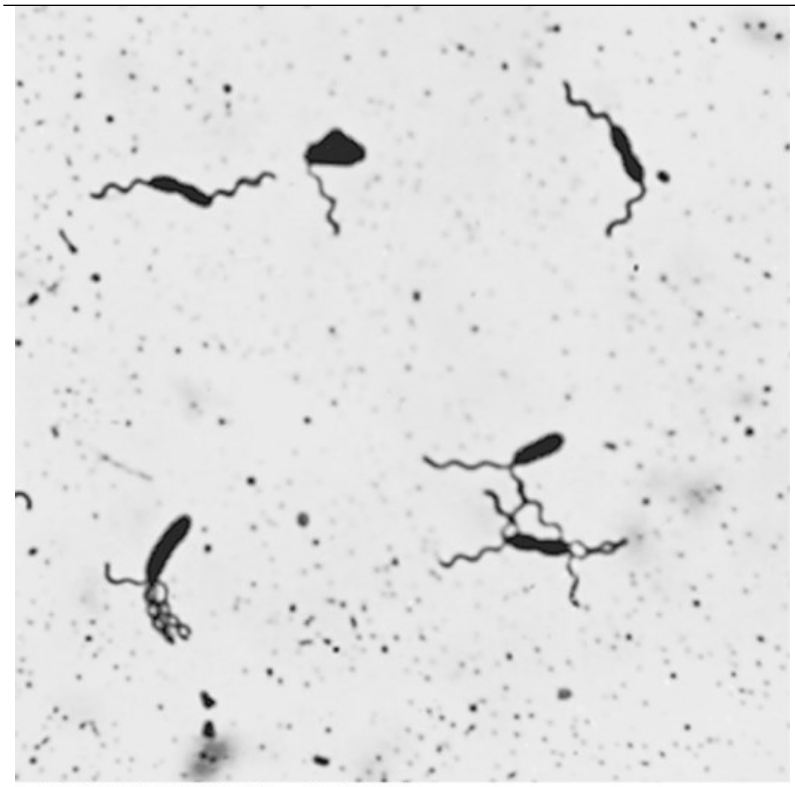
Tinción de flagelos

Los flagelos son demasiado finos (aproximadamente 20 nm de diámetro) para ser visibles en el microscopio de luz. Sin embargo, su presencia y disposición pueden ser demostradas tratando las células con una suspensión coloidal inestable de sales de ácido tánico las cuales provocan que se forme un precipitado denso en las paredes celulares y los flagelos. De esta manera, el diámetro aparente de los flagelos se incrementa hasta tal punto que la tinción posterior con fucsina básica hace que los flagelos se vuelvan visibles en el microscopio óptico. La figura 2–30 muestra las células teñidas por este método.

FIGURA 2–30

Tinción de los flagelos del género *Pseudomonas*. (Reproducido con autorización de Leifson E. Tinción, forma y disposición de los flagelos bacterianos. *J Bacteriol.* 1951;62:377.)

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

En las bacterias perítricas, los flagelos se forman en haces durante el movimiento; dichos haces pueden ser lo suficientemente gruesos como para ser observados en células vivas mediante microscopia de campo oscuro o de contraste de fase.

Tinción de la cápsula

La presencia de las cápsulas por lo general es demostrada mediante el procedimiento de tinción negativa o de una modificación del mismo (consúltese fig. 2–23). Una de estas "manchas de cápsulas" (método de Welch) implica el tratamiento con una solución de violeta de genciana, caliente, seguida de un enjuague con una solución de sulfato de cobre. Este último se usa para eliminar el exceso de mancha porque el lavado convencional con agua disolvería la cápsula. La sal de cobre también le da color al fondo y da como el resultado que la celda y el fondo aparezcan en azul oscuro y la cápsula en un azul mucho más pálido.

Tinción de nucleoides

Los nucleoides se tiñen con tinción de Feulgen, que es específica para el ADN. Las tinciones de ADN intercaladas con DAPI y bromuro de etidio son ampliamente usadas en la microscopia de fluorescencia de los nucleósidos.

Tinción de esporas

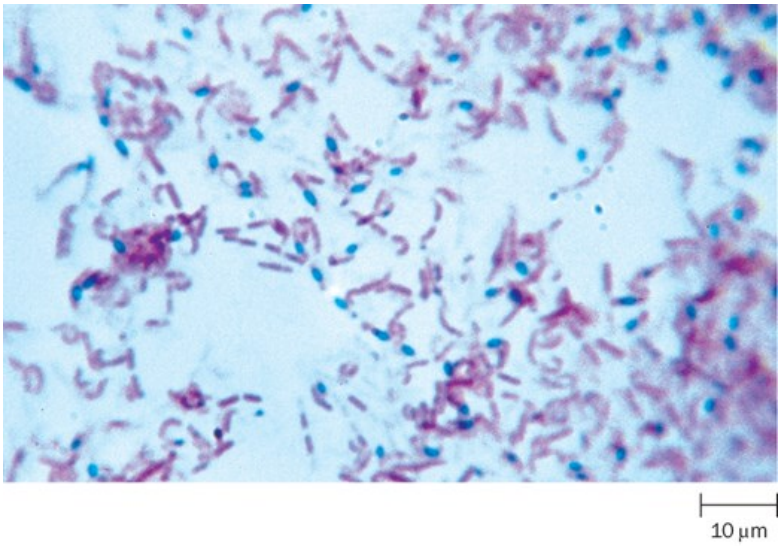
Las esporas pueden ser observadas, en su forma más simple, como cuerpos refractarios intracelulares (véase fig. 2–28) en suspensiones de células sin teñir o como áreas incoloras en las células teñidas por métodos convencionales. La pared de la espora es relativamente impermeable, pero se puede hacer que los tintes penetren en ella al calentar la preparación. La misma impermeabilidad sirve para prevenir la decoloración de la espora por un periodo de tratamiento con alcohol suficiente para decolorar las células vegetativas. Finalmente el alcohol puede ser contrarrestado. Las esporas se tiñen comúnmente con verde malaquita o carbolfucsina (fig. 2–31).

FIGURA 2–31

Tinción de endosporas. Las endosporas retienen la mancha primaria verde, verde malaquita. La contratinción con safranina imparte un color rojo a otras células. (Cortesía de Larry Stauffer, Laboratorio de Salud Pública del Estado de Oregon. *Fuente:* Centros para el Control y la Prevención de

booksmedicos.org

Enfermedades, Biblioteca de Imágenes de Salud Pública, ID# 1895; 2002.)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

CAMBIOS MORFOLÓGICOS DURANTE EL CRECIMIENTO

División celular

La mayoría de las bacterias se dividen por **fisión binaria** en dos células hijas iguales. En un cultivo de crecimiento de una bacteria en forma de bastón, tales como *E. coli*, las células se alargan y forman entonces una partición que eventualmente separa la célula en dos células hijas. La partición se conoce como **tabique** y es el resultado del crecimiento hacia el interior de la membrana citoplasmática y la pared celular desde direcciones opuestas hasta que se separan dos células hijas. Los cromosomas, que se han duplicado en número antes de la división, se distribuyen por igual a las dos células hijas.

Aunque las bacterias carecen de huso mitótico, el tabique se forma de tal manera que separa los dos cromosomas hermanos formados por la replicación cromosómica. Esto se logra mediante la unión del cromosoma a la membrana celular. Según un modelo, la finalización de un ciclo de replicación de ADN desencadena la síntesis activa de membrana entre los sitios de unión de los dos cromosomas hermanos. Los cromosomas se separan luego por el crecimiento hacia adentro del tabique; una copia va a cada célula hija.

Agrupaciones celulares

Ciertos grupos de características se manifiestan, sólo si después de la división las células permanecen temporalmente unidas. En dependencia del plano de división y del número de divisiones a través de las cuales las células permanecen unidas, lo siguiente puede ocurrir en las formas cocales: cadenas (estreptococos), pares (diplococos), haces cúbicos (*sarcinae*), racimos similares a uvas (estafilococos) o placas planas. Los bacilos pueden formar pares o cadenas.

Después de la fisión de algunas bacterias, se producen movimientos característicos posdivisión. Por ejemplo, un movimiento de “batido” puede disponer a las células en posiciones paralelas; la división repetida y el azote dan como resultado la disposición de “empalizada” característica de los bacilos de la difteria.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- La microscopia ha desempeñado un papel importante en nuestra comprensión de la estructura celular.
- Las células eucariotas se caracterizan por un núcleo unido a la membrana, un retículo endoplásmico, ribosomas 80S y plástidos (mitocondrias y cloroplastos). La membrana plasmática se caracteriza por la presencia de esteroles (colesterol). Las células procariotas carecen de un verdadero

booksmedicos.org

núcleo y son haploides. El citoplasma contiene ribosomas 70S y no tiene mitocondrias ni cloroplastos.

- Las funciones principales de la membrana celular de las células procariotas son 1) la permeabilidad selectiva y el transporte de solutos, 2) el transporte de electrones y la fosforilación oxidativa, en especies aeróbicas; 3) la excreción de enzimas hidrolíticas y de otras proteínas; 4) la contención de las enzimas y las moléculas portadoras que funcionan en la biosíntesis del ADN, los polímeros de la pared celular y los lípidos de membrana, y 5) la conducción de los receptores y las proteínas de los sistemas de transducción sensorial y quimiotácticos.
- La mayoría de las bacterias se clasifica como grampositivas o gramnegativas de acuerdo con su respuesta al procedimiento de tinción de Gram. Las diferencias entre estos dos grupos reflejan las diferencias fundamentales en sus envolturas celulares.
- La pared celular grampositiva consiste en una membrana plasmática y una capa gruesa de peptidoglucano. La pared celular gramnegativa consiste en una membrana plasmática, una capa delgada de peptidoglucano y una membrana externa asimétrica que contiene lipopolisacáridos (endotoxina). El espacio entre la membrana plasmática y la membrana externa se conoce como espacio periplásmico.
- Muchas bacterias sintetizan cantidades sustanciales de polímeros extracelulares. Cuando este polímero forma una capa condensada bien definida que rodea a la célula, excluye a partículas tales como las de tinta india y se reconoce la presencia de cápsula. Las cápsulas son un importante factor de virulencia y protegen a la célula de la fagocitosis.
- Las estructuras de la superficie celular, como los pili y los flagelos, son importantes para la adherencia y la motilidad, respectivamente.
- La formación de endosporas es una característica de *Bacillus* y *Clostridium*; se desencadena por el casi agotamiento de nutrientes en el ambiente. Las endosporas (esporas) son células en reposo, altamente resistentes a la desecación, al calor y a los agentes químicos; cuando retornan a condiciones nutricionales favorables y activadas, la espora germina para producir una célula vegetal.

REFERENCES

Balows A, et al (editors): *The Prokaryotes, A Handbook on the Biology of Bacteria: Ecophysiology, Isolation, Identification, Applications*, 2nd ed, 4 vols. Springer, 1992.

Barreteau H, et al: Cytoplasmic steps of peptidoglycan biosynthesis. *FEMS Microbiol Rev* 2008;32:168. [PubMed: 18266853]

Barton LL: *Structural and Functional Relationships in Prokaryotes*. Springer, 2005.

Bermudes D, Hinkle G, Margulis L: Do prokaryotes contain microtubules? *Microbiol Rev* 1994;58:387. [PubMed: 7968920]

Blair DF: How bacteria sense and swim. *Annu Rev Microbiol* 1995;49:489. [PubMed: 8561469]

Burrows LL: Twitching motility: Type IV pili in action. *Annu Rev Microbiol* 2012;66:492.

Dautin N, Bernstein HD: Protein secretion in Gram-negative bacteria via the autotransporter pathway. *Annu Rev Microbiol* 2007;61:89. [PubMed: 17506669]

Henderson JC, et al: The power of asymmetry: Architecture and assembly of the Gram-negative outer membrane lipid bilayer. *Annu Rev Microbiol* 2016;70:255. [PubMed: 27359214]

Hinnebusch J, Tilly K: Linear plasmids and chromosomes in bacteria. *Mol Microbiol* 1993;10:917. [PubMed: 7934868]

Henriques AO, Moran CP Jr: Structure, assembly, and function of the spore surface layers. *Annu Rev Microbiol* 2007;61:555. [PubMed: 18035610]

Hueck CJ: Type III protein secretion systems in bacterial pathogens of animals and plants. *Microbiol Mol Biol Rev* 1998;62:379. [PubMed: 9618447]

Konovalova A, Kahne DE, Silhavy TJ: Outer membrane biogenesis. *Annu Rev Microbiol* 2017;71:539. [PubMed: 28886680]

booksmedicos.org

Leiman PG, et al: Type VI secretion apparatus and phage tail-associated protein complexes share a common evolutionary origin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:4154. [PubMed: 19251641]

Messner P, et al: Biochemistry of S-layers. *FEMS Microbiol Rev* 1997;20:25–46. [PubMed: 9276927]

Naroninga N: Morphogenesis of *Escherichia coli*. *Microbiol Mol Biol Rev* 1998;62:110. [PubMed: 9529889]

Nikaido H: Molecular basis of bacterial outer membrane permeability revisited. *Microbiol Mol Biol Rev* 2003;67:593. [PubMed: 14665678]

Sauvage E, et al: The penicillin-binding proteins: structure and role in peptidoglycan biosynthesis. *FEMS Microbiol Rev* 2008;32:234. [PubMed: 18266856]

Schirmer T: General and specific porins from bacterial outer membranes. *J Struct Biol* 1998;121:101. [PubMed: 9615433]

Scott JR, Barnett TC: Surface proteins of Gram-positive bacteria and how they get there. *Annu Rev Microbiol* 2006;60:397. [PubMed: 16753030]

Setlow P, Wang S, Li Y-Q: Germination of spores of the orders *Bacillales* and *Clostridiales*. *Annu Rev Microbiol* 2017;71:459. [PubMed: 28697670]

Silverman JM, et al: Structure and regulation of the Type VI secretion system. *Annu Rev Microbiol* 2012;66:453. [PubMed: 22746332]

Sonenshein AL, Hoch JA, Losick R: *Bacillus Subtilis and Its Closest Relatives*. American Society for Microbiology, 2002.

Strahl, H, Errington J: Bacterial membranes: Structure, domains, and function. *Annu Rev Microbiol* 2017;71:519. [PubMed: 28697671]

Vaara M: Agents that increase the permeability of the outer membrane. *Microbiol Rev* 1992;56:395. [PubMed: 1406489]

Walsby AE: Gas vesicles. *Microbiol Rev* 1994;58:94. [PubMed: 8177173]

Whittaker CJ, Klier CM, Kolenbrander PE: Mechanisms of adhesion by oral bacteria. *Annu Rev Microbiol* 1996;50:513. [PubMed: 8905090]

booksmedicos.org

Universidad Mariano Galvez de Guatemala
Access Provided by:
SILVERCHAIR INFORMATION SYSTEMS

CAPÍTULO 3: Clasificación de las bacterias

TAXONOMÍA: EL VOCABULARIO DE LA MICROBIOLOGÍA MÉDICA

Sólo se necesita leer detenidamente la tabla de contenido de este libro para apreciar la diversidad de patógenos médicos asociados con enfermedades infecciosas. Se estima que en la actualidad tenemos la capacidad de identificar un número sorprendentemente pequeño de patógenos responsables de provocar enfermedades en los seres humanos. Esto se debe, en parte, a nuestra incapacidad de cultivar o ubicar estos organismos utilizando sondas moleculares. La diversidad de estos patógenos identificables es tan grande que resulta muy importante valorar las especificidades asociadas con cada agente infeccioso. La importancia de conocer estas diferencias es significativa, ya que cada agente infeccioso tiene características específicas adaptadas a un modo o modos particulares de transmisión, la capacidad de crecer en un hospedero humano (colonización), y uno o varios mecanismos que causan enfermedad (patología). Por tanto, un vocabulario que informe constantemente sobre las características particulares de los organismos infecciosos a los estudiantes, a los microbiólogos y en general a los trabajadores de la salud, es fundamental para evitar el caos que se produciría sin la existencia de pautas organizativas basadas en la **taxonomía** bacteriana (del griego *taxon* = estructuración); es decir, la clasificación de los organismos en un sistema ordenado que indica una relación natural.

Identificación, **clasificación** y **nomenclatura** son tres áreas separadas, pero interrelacionadas, de la taxonomía bacteriana. Cada una es esencial para alcanzar los objetivos finales de estudiar con exactitud las enfermedades infecciosas e informar sobre estas condiciones y otros aspectos de este campo, de una manera precisa, a quienes tienen la capacidad de actuar. y otros aspectos en este campo.

La **identificación** es el uso práctico de un esquema de clasificación para: 1) aislar y distinguir organismos específicos entre la compleja mezcla de la microbiota, 2) verificar la autenticidad o las propiedades especiales de un cultivo en un entorno clínico y 3) aislar el agente causante de una enfermedad. Este último aspecto puede conducir a la selección de tratamientos farmacológicos específicos dirigidos a su erradicación, a la creación de vacunas que mitiguen las patologías, o a la implementación de medidas de salud pública (p. ej., el lavado de las manos), que prevengan una mayor transmisión.

Los esquemas de identificación no son esquemas de clasificación, aunque pueden tener alguna similitud aparente. Por ejemplo, las publicaciones que han popularizado la literatura médica han informado que *Escherichia coli* es el agente causal del síndrome urémico-hemolítico (HUS, *hemolytic-uremic syndrome*) en niños. Existen cientos de cepas diferentes que son clasificadas como *E. coli*, pero sólo unas pocas están asociadas con HUS. Estas últimas cepas pueden ser “identificadas” entre las demás cepas de *E. coli* por la reactividad ante anticuerpos de sus antígenos O, H y K, como se describe en el capítulo 2 (p. ej., *E. coli* O157:H7). Sin embargo, están más ampliamente clasificados como miembros de la familia de las enterobacterias.

En el contexto microbiológico, la **clasificación** es la categorización de los organismos en grupos taxonómicos. Se requieren técnicas experimentales y observacionales para la clasificación taxonómica. Esto se debe a que las propiedades bioquímicas, fisiológicas, genéticas y morfológicas son históricamente necesarias para establecer una categoría taxonómica. Esta área de la microbiología es dinámica, ya que sus herramientas evolucionan continuamente (p. ej., nuevos métodos de microscopia, de análisis bioquímicos y la biología computacional de los ácidos nucleicos).

La **nomenclatura** se refiere a la denominación de un organismo por un grupo establecido de científicos y médicos. Posiblemente sea este el componente más importante de la taxonomía, porque permite a los médicos comunicarse entre sí. De la misma manera en que nuestro vocabulario social evoluciona, también lo hace el vocabulario de la microbiología médica. Todo profesional asociado con enfermedades infecciosas debe estar actualizado en la evolución de la taxonomía de los microorganismos infecciosos.

En última instancia, las categorías taxonómicas forman la base para la organización de las bacterias. La taxonomía de Linneo es el sistema más familiar para los biólogos. Utiliza las categorías formales de reino, filo (o tipo), clase, orden, familia, género, especie y subtipo (o subespecie). Las categorías inferiores son aprobadas por un consenso de expertos de la comunidad científica. De estas categorías, familia, género y especie son los más empleados (cuadro 3–1).

booksmedicos.org

CUADRO 3–1

Categorías taxonómicas

Categoría formal	Ejemplo
Reino	Procariota
División	Gracilicutes
Clase	Escotobacterias
Orden	Eubacterias
Familia	Enterobacterias
Género	*Escherichia*
Especie	*coli*
Subespecie	*Escherichia coli* O157:H7

CRITERIOS PARA LA IDENTIFICACIÓN DE BACTERIAS

Crecimiento en el medio

Los criterios adecuados para una clasificación de las bacterias parten de muchas de las propiedades que fueron descritas en el capítulo anterior. Uno de ellos es su proliferación en los diferentes tipos de medios de cultivo bacteriológicos. El cultivo de la mayoría de las bacterias requiere de medios ricos en nutrientes metabólicos. Generalmente contienen agar, una fuente de carbono, y un hidrolizado ácido o una fuente de material biológico sometida a degradación enzimática (p. ej., caseína). Además, pueden complementarse con vitaminas, e incluso, con eritrocitos intactos en el caso de los medios de agar sangre. Debido a su composición indefinida se conocen como **medios complejos**.

Las muestras clínicas tomadas de sitios normalmente no estériles (p. ej., la garganta o el colon), contienen múltiples especies de microorganismos, entre ellos patógenos potenciales y la microbiota residente. Los medios de cultivo pueden ser **no selectivos** o **selectivos**; sin embargo, los selectivos se utilizan para distinguir entre las diversas bacterias en una muestra clínica que contiene muchos organismos diferentes.

A. Medios no selectivos

El agar sangre y el agar chocolate son ejemplos de medios complejos, no selectivos, que apoyan el crecimiento de muchas bacterias diferentes. Las distintas especies de bacterias que crecen en estos tipos de agar suelen dar lugar a colonias con morfologías distintivas, por ejemplo, grandes o pequeñas, amarillas *versus* blancas, serradas o lisas. Los patrones de crecimiento de las colonias en diferentes tipos de medios pueden ser útiles en la identificación de una especie bacteriana particular.

B. Medios selectivos

Debido a la diversidad de microorganismos que normalmente residen en algunos sitios de muestreo (p. ej., la piel, el tracto respiratorio, los intestinos, la vagina), se utilizan medios selectivos para eliminar (o reducir) en estas muestras el gran número de bacterias irrelevantes. La base para los medios selectivos es la incorporación de un agente que inhibe de manera selectiva el crecimiento de las bacterias irrelevantes. Son ejemplos de tales agentes:

- La azida de sodio que selecciona a las bacterias grampositivas en una muestra que también contiene bacterias gramnegativas.

booksmedicos.org

- Las sales biliares (desoxicolato de sodio), que seleccionan a las bacterias entéricas gramnegativas mientras inhiben a las bacterias gramnegativas de las mucosas y a la mayoría de las bacterias grampositivas.
- La colistina y el ácido nalidíxico que inhiben el crecimiento de muchas bacterias gramnegativas.

Ejemplos de medios selectivos son el agar MacConkey (contiene bilis), que selecciona a los bacilos gramnegativos, y el agar sangre CNA (contiene colistina y ácido nalidíxico), que selecciona a los cocos grampositivos.

C. Medios diferenciales

Durante su cultivo, algunas bacterias producen pigmentos característicos mientras que otras pueden diferenciarse en función de su complemento de enzimas extracelulares; la actividad de estas enzimas a menudo puede ser identificada como zonas claras alrededor de colonias que crecen en presencia de sustratos insolubles (p. ej., **hemólisis** alrededor de colonias en un agar que contiene eritrocitos intactos de animales).

Muchos de los miembros de las *Enterobacteriaceae* pueden diferenciarse por su capacidad para metabolizar la lactosa. Por ejemplo, las cepas patógenas de *Salmonella* y *Shigella* que no fermentan a la lactosa en una placa MacConkey, forman colonias blancas, mientras que los miembros de las *Enterobacteriaceae* (p. ej., *E. coli*) que fermentan a la lactosa, forman colonias rojas o rosadas. Hay muchos tipos de medios diferenciales, demasiados como para ser descritos en un capítulo centrado en la taxonomía.

Microscopia

Históricamente, la tinción de Gram, junto con la visualización por medio de un microscopio óptico, ha estado entre los métodos más informativos para clasificar a las eubacterias. Esta técnica de tinción permite distinguir cómodamente a las bacterias en función de las diferencias fundamentales en la estructura de sus paredes celulares (véase capítulo 2). Es común que esto represente el primer paso para identificar muestras microbianas individuales (p. ej., si son gramnegativas o grampositivas) que crecen en cultivo, o incluso directamente, a partir de muestras de pacientes (p. ej., de orina o líquido cefalorraquídeo).

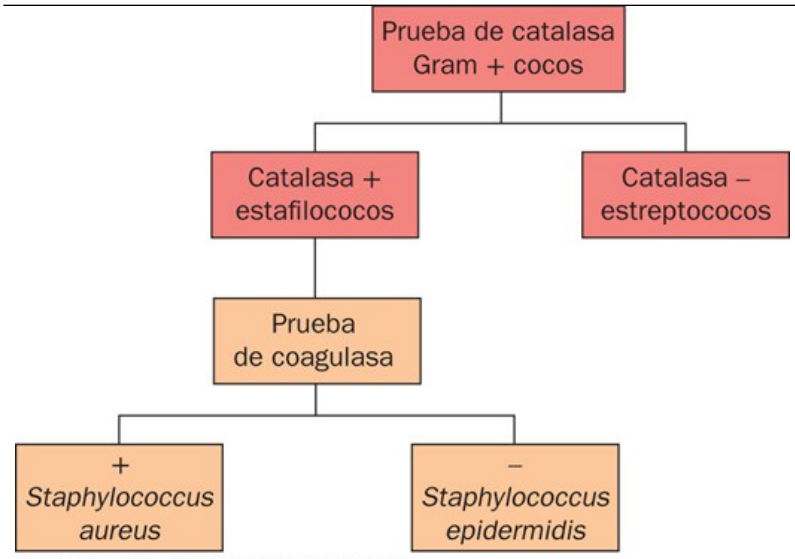
Pruebas bioquímicas

Pruebas como la **prueba de la oxidasa**, en la que se utiliza un aceptor de electrones artificial, se pueden usar para ver distinciones entre organismos a partir de la detección de la presencia o ausencia de una enzima respiratoria, el citocromo C, cuya falta diferencia a las enterobacterias de otros bacilos gramnegativos. De manera similar, la actividad de la **catalasa** se puede emplear, por ejemplo, para diferenciar a los cocos grampositivos; los estafilococos son positivos para la catalasa, mientras que las especies de estreptococos son negativas para la catalasa. Si se demuestra que un organismo es positivo para la catalasa (*Staphylococcus* spp.), la especie puede ser subdividida mediante una prueba de coagulasa en *Staphylococcus aureus* (coagulasa positiva) o *Staphylococcus epidermidis* (coagulasa negativa), como se muestra en la figura 3–1.

FIGURA 3–1

Algoritmo para diferenciar los cocos grampositivos.

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

En última instancia, hay muchos ejemplos de pruebas bioquímicas que pueden determinar la presencia de funciones metabólicas características y que, por tanto, pueden utilizarse para agrupar bacterias en un taxón específico. En el cuadro 3–2 se ofrece una lista de pruebas bioquímicas comunes.

booksmedicos.org

Universidad Mariano Galvez de Guatemala
Access Provided by:
SILVERCHAIR INFORMATION / SYSTEMS

CUADRO 3–2

Pruebas bioquímicas microbianas comunes utilizadas para diferenciar bacterias

1. **Desdoblamiento de carbohidratos.** La capacidad de producir productos metabólicos ácidos, de forma fermentativa u oxidativa, de una gama de carbohidratos (p. ej., glucosa, sacarosa y lactosa) se ha aplicado a la identificación de la mayoría de los grupos de bacterias (p. ej., la *Escherichia* spp. fermenta a la lactosa, mientras que la *Salmonella* spp. no lo hace). Tales pruebas son generales e imperfectas en la definición de los mecanismos, pero han demostrado ser útiles para fines taxonómicos. Más recientemente, la identificación por cromatografía de gases de ácidos grasos de cadena corta específicos producidos por la fermentación de la glucosa ha demostrado ser útil para clasificar muchas bacterias anaerobias.
2. **Producción de catalasa.** La enzima catalasa cataliza la conversión de peróxido de hidrógeno en agua y oxígeno. Cuando una colonia se coloca en peróxido de hidrógeno, se puede ver la liberación de oxígeno como burbujas de gas. La prueba es particularmente útil en la diferenciación de estafilococos (positiva) de estreptococos (negativa), pero también tiene una aplicación taxonómica a las bacterias gramnegativas.
3. **Utilización de citrato.** Se puede usar un medio de agar que contiene citrato de sodio como única fuente de carbono para determinar la capacidad de usar citrato. Las bacterias, como *Klebsiella pneumoniae*, que crecen en este medio se denominan **citrato positivas**.
4. **Coagulasa.** La enzima coagulasa actúa con un factor plasmático para convertir el fibrinógeno en un coágulo de fibrina. Se utiliza para diferenciar *Staphylococcus aureus* de otros estafilococos menos patógenos.
5. **Descarboxilasas y desaminasas.** La descarboxilación o desaminación de los aminoácidos lisina, ornitina y arginina se detecta por el efecto de los productos amino en el pH de la mezcla de reacción o por la formación de productos coloreados. Estas pruebas se utilizan principalmente con bacilos gramnegativos.
6. **Sulfuro de hidrógeno.** La capacidad de algunas bacterias para producir H_2S a partir de aminoácidos u otros compuestos que contienen azufre es útil en la clasificación taxonómica. El color negro de las sales de sulfuro formadas con metales pesados, como el hierro, es el medio habitual de detección. Esta prueba es útil para distinguir entre los bacilos gramnegativos.
7. **Indol.** La reacción del indol prueba la capacidad del organismo para producir indol, un benzopirrol, a partir del triptófano. El indol se detecta por la formación de un colorante rojo después de la adición de un reactivo de benzaldehído. Se puede realizar una prueba de detección en segundos usando colonias aisladas. *Proteus vulgaris* es positivo para indol.
8. **Reducción de nitrato.** Las bacterias pueden reducir los nitratos por varios mecanismos. Esta capacidad se demuestra mediante la detección de los nitritos y/o gas nitrógeno formados en el proceso. Esta prueba se incluye en una prueba de análisis de orina estándar para detectar la presencia de bacilos gramnegativos que causan infecciones del tracto urinario.
9. **Desdoblamiento de O-nitrofenil-β-D-galactosidasa (ONPG, *O-Nitrophenyl*-β-*D-galactoside*).** La prueba de ONPG está relacionada con la fermentación de la lactosa. Los organismos que poseen el β-galactósido necesario para la fermentación de la lactosa, pero carecen de la permeasa necesaria para que la lactosa ingrese a la célula son positivos a ONPG y negativos a lactosa.
10. **Producción de oxidasa.** Las pruebas de oxidasa detectan el componente *c* del complejo citocromo-oxidasa. Los reactivos utilizados cambian de transparentes a coloreados cuando se convierten del estado reducido al oxidado. La reacción de la oxidasa se demuestra comúnmente en una prueba puntual, que se puede hacer rápidamente desde colonias aisladas. Esta prueba se puede usar para distinguir entre los bacilos gramnegativos, *Pseudomonas aeruginosa* (oxidasa +) de *E. coli* (oxidasa −).
11. **Producción de proteinasa.** La actividad proteolítica se detecta haciendo crecer el organismo en presencia de sustratos como gelatina o huevo coagulado. Las cepas productoras de proteasa tales como *P. aeruginosa* y *S. aureus* son positivas en esta prueba.
12. **Producción de ureasa.** La ureasa hidroliza la urea para producir dos moléculas de amoniaco y una de CO_2. Esta reacción puede detectarse por el aumento del pH del medio de cultivo, causado por la producción de amoniaco. Las especies positivas para ureasa varían en la cantidad de enzima producida; por esta razón las bacterias pueden ser designadas como positivas, débilmente positivas o negativas. *P. vulgaris* puede ser diferenciada de otros bacilos entéricos por medio de esta prueba.
13. **Prueba de Voges-Proskauer.** La prueba de Voges-Proskauer detecta acetilmetilcarbinol (acetoína), un producto intermedio en la vía del butenglicol durante la fermentación de la glucosa. Esta prueba permite diferenciar bacilos entéricos.

(Reproducido con permiso de Ryan KJ, Ray CG. *Sherris Medical Microbiology*. 5th ed. McGraw-Hill; 2010:88. © McGraw-Hill Education. Modificado por T.A. Mietzner, 2014.)

booksmedicos.org

Pruebas inmunológicas: serotipos, serogrupos y serovares

La designación "sero" simplemente indica el uso de anticuerpos (policlonales o monoclonales) que reaccionan con estructuras de la superficie celular bacteriana, como los lipopolisacáridos (LPS, *lipopolysaccharide*), los flagelos o los antígenos capsulares. Los términos "serotipo", "serogrupo" y "serovares" son, para fines prácticos, idénticos: todos usan la especificidad de estos anticuerpos para subdividir cepas de una especie bacteriana específica. En esencia, estos reactivos son agentes "forenses", porque establecen una huella digital que vincula la fuente de un organismo con la enfermedad que han causado en un individuo. En ciertas circunstancias (p. ej., una epidemia), es importante distinguir entre las cepas de una especie dada o identificar una cepa específica. Esto se conoce como **subtipo** y se logra realizar al examinar los aislamientos bacterianos para determinar las características que permiten la discriminación por debajo del nivel de la especie. Clásicamente, la subtipificación se ha logrado mediante biotipificación, serotipificación, pruebas de susceptibilidad antimicrobiana y tipificación de bacteriófagos. Por ejemplo, más de 130 serogrupos de *Vibrio cholerae* han sido identificados en función de las diferencias antigénicas en el polisacárido O de su LPS; sin embargo, sólo los serogrupos O1 y O139 están asociados con una epidemia o pandemia de cólera. Entre estos serogrupos, sólo las cepas que producen *pili* corregulados por toxinas y las que producen la toxina del cólera son virulentas y causan la enfermedad. Por el contrario, las cepas no toxinógenas de *V. cholerae*, que no están asociadas con el cólera epidémico, generalmente se aíslan de muestras ambientales, de alimentos o de pacientes con diarrea esporádica.

La clonalidad con respecto a los aislamientos de microorganismos de un brote de fuente común (**punto de origen de la diseminación**) es un concepto importante en la epidemiología de las enfermedades infecciosas. Los agentes etiológicos asociados con estos brotes son generalmente **clonales**; en otras palabras, son la progenie de una sola célula y, para todos los propósitos prácticos, son genéticamente idénticos. Por tanto, la subtipificación desempeña un papel importante en la discriminación entre estos microorganismos. Los recientes avances en biotecnología han mejorado notablemente nuestra capacidad de subclasificar microorganismos. La tecnología de hibridomas ha dado como resultado el desarrollo de anticuerpos monoclonales contra antígenos de la superficie celular; estos anticuerpos se han utilizado para crear sistemas de subtipificación basados en anticuerpos altamente estandarizados que describen a los **serotipos** bacterianos. Esta es una herramienta importante para definir la propagación epidemiológica de una infección bacteriana.

Algunos organismos no pueden ser identificados como serotipos únicos. Por ejemplo, algunas bacterias (p. ej., *Neisseria gonorrhoeae*) o virus (p. ej., el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH] y el de la hepatitis C) se transmiten como un inóculo compuesto por **cuasiespecies** (lo que significa que existe una amplia variación antigénica entre las bacterias presentes en el inóculo). En estos casos, los grupos de hibridomas que reconocen variantes de los organismos originales se utilizan para clasificar serovariantes o **serovares**.

Diversidad genética

El valor de un criterio taxonómico depende de la comparación del grupo biológico. Los rasgos compartidos por todos los miembros de un grupo, o por ninguno, no pueden ser utilizados para hacer distinciones entre sus miembros pero sí pueden definir al grupo (p. ej., todos los estafilococos producen la enzima catalasa). Los avances en la secuenciación del ADN ahora permiten investigar la relación de los genes o genomas mediante la comparación de secuencias de diferentes bacterias. Cabe señalar que la inestabilidad genética puede hacer que algunos rasgos sean altamente variables dentro de un grupo biológico o incluso dentro de un grupo taxonómico específico. Por ejemplo, los genes de resistencia a antibióticos o los genes que codifican toxinas pueden transportarse en **plásmidos** o **bacteriófagos** (véase capítulo 7), elementos genéticos extracromosómicos que pueden transferirse entre bacterias no relacionadas o que pueden perderse de un subconjunto de cepas bacterianas idénticas en todos los demás aspectos. Muchos organismos son difíciles de cultivar, y en estos casos, las técnicas que revelan su relación a través de la medición analítica de la secuencia del ADN pueden ser valiosas.

SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN

Claves dicotómicas

Las claves dicotómicas organizan los rasgos bacterianos de una manera que permite la identificación lógica de los organismos. El sistema ideal debe contener el número mínimo de características requeridas para una categorización correcta. Los grupos se dividen en subgrupos más pequeños según la presencia (+) o la ausencia (−) de un carácter de diagnóstico. La continuación de este proceso con diferentes características guía al investigador al subgrupo definido más pequeño que contiene el organismo analizado. En las primeras etapas de este proceso, los organismos pueden asignarse a subgrupos en función de características que no reflejan su relación genética. Sería perfectamente razonable, por ejemplo, que una clave bacteriana incluya un grupo como "bacterias que forman pigmentos rojos cuando se propagan en un medio definido", aunque esto incluiría formas no

booksmedicos.org

relacionadas como *Serratia marcescens* (véase capítulo 15) y bacterias fotosintéticas púrpuras (véase capítulo 6). Estos dos conjuntos bacterianos dispares ocupan nichos distintos y dependen de formas completamente diferentes de metabolismo energético. Sin embargo, el agrupamiento preliminar de los ensamblajes sería útil porque permitiría de inmediato que el investigador que pudiera identificar un cultivo pigmentado en rojo redujera el rango de posibilidades a relativamente pocos grupos. Un ejemplo de clave dicotómica se muestra en la figura 3–1.

Taxonomía numérica por el uso de mediciones bioquímicas de actividad

La taxonomía numérica llegó a ser ampliamente utilizada en la década de 1970. Estos esquemas de clasificación emplean una serie de características no bien valoradas, pero taxonómicamente útiles. Para estas pruebas, una colonia bacteriana individual debe ser aislada para que luego se pueda inocular en ella el formato de la prueba. Un ejemplo de esto es el Índice de perfil analítico (API, *Analytical Profile Index*), que utiliza una taxonomía numérica para identificar una amplia gama de microorganismos médicamente importantes. Los API constan de varias tiras de plástico, cada una de las cuales tiene aproximadamente 20 compartimentos en miniatura que contienen reactivos bioquímicos (fig. 3–2). Usando los resultados de estas pruebas API, se pueden identificar casi todos los grupos bacterianos cultivables y más de 550 especies diferentes. Estos sistemas de identificación tienen extensas bases de datos de reacciones bioquímicas microbianas. Los conglomerados numéricos derivados de estas pruebas identifican diferentes cepas en niveles seleccionados de similitud general (generalmente >80% a nivel de especie) en función de la frecuencia con la que comparten rasgos. Además, la clasificación numérica proporciona frecuencias porcentuales de estados de caracteres positivos para todas las cepas dentro de cada grupo. La limitación de este enfoque es que es un **sistema estático**. Como tal, no permite la evolución de bacterias y el descubrimiento frecuente de nuevos patógenos bacterianos.

FIGURA 3–2

Prueba API que muestra cómo se pueden diferenciar las bacterias mediante una serie de pruebas bioquímicas. Cada compartimento pequeño contiene un polvo deshidratado que se inocula en un cultivo bacteriano. Después de la incubación, los cambios colorimétricos se pueden calificar numéricamente para producir un número que coincida con una especie bacteriana y un género específicos. (Cortesía de bioMerieux, Inc.)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Taxonomía basada en ácido nucleico

Desde 1975, los adelantos en aislamiento, amplificación y secuenciación de ácidos nucleicos ha estimulado la evolución de los sistemas de subtipificación basados en ácidos nucleicos. Estos sistemas incluyen análisis de perfil de plásmidos, análisis de endonucleasas de fragmentos de restricción, análisis de secuencia repetitiva, ribotipado, secuenciación ribosómica 16S y secuenciación genómica; cada uno se explica individualmente a continuación.

Análisis de plásmidos

Los plásmidos son elementos genéticos extracromosómicos (véase capítulo 7). Estos se pueden aislar de una bacteria aislada y se pueden separar mediante electroforesis en gel de agarosa para determinar su número y tamaño. Se ha demostrado que el análisis de plásmidos es más útil para examinar brotes que están restringidos en tiempo y espacio (p. ej., un brote en un hospital), especialmente cuando se combina con otros métodos de identificación.

Análisis de endonucleasa de restricción

El uso de enzimas de restricción para escindir el ADN en fragmentos discretos es uno de los procedimientos más básicos en la biología molecular. Las endonucleasas de restricción reconocen secuencias de ADN cortas (secuencias de restricción), y desdoblan el ADN de doble cadena dentro o adyacente a esta secuencia. Las secuencias de restricción varían de 4 a más de 12 bases de longitud y se producen en todo el cromosoma bacteriano. Las enzimas de restricción que reconocen secuencias cortas (p. ej., pares de 4 bases) funcionan con más frecuencia que aquellas que son específicas

booksmedicos.org

para secuencias más largas (p. ej., pares de 12 bases). Por tanto, las enzimas que reconocen secuencias cortas de ADN producen más fragmentos que las enzimas que reconocen secuencias largas, porque estas escisiones ocurren con poca frecuencia. Varios métodos de subtipificación utilizan ADN digerido por endonucleasas de restricción.

Un método consiste en aislar el ADN **plasmídico**, que generalmente es del tamaño de varias kilobases, y en digerir este ácido nucleico con una enzima de restricción. Después de la escisión enzimática, los segmentos de plásmidos fragmentados se separan utilizando electroforesis en gel de agarosa. Debido a que los plásmidos transportan material genético que contribuye directamente a la enfermedad y a que comúnmente se mueven de un organismo a otro, la presencia de un fragmento común puede confirmar que una cepa bacteriana específica era idéntica a otras cepas, asociadas con un brote epidémico.

Otro método implica el análisis del **ADN genómico**, que es del tamaño de varias megabases. En este caso, se usan endonucleasas de restricción que realizan cortes por sitios de restricción poco frecuentes dentro del genoma bacteriano. La digestión del ADN con estas enzimas generalmente produce entre 5 y 20 fragmentos de aproximadamente 10 a 800 kb de longitud. La separación de estos grandes fragmentos de ADN se realiza mediante una técnica llamada **electroforesis en gel de campo pulsado** (PFGE, *pulsed field gel electrophoresis*), que requiere un equipo especializado. Teóricamente, todos los aislamientos bacterianos pueden tipificarse por este método. Su ventaja es que el perfil de restricción consiste en un número finito de bandas bien resueltas que representan al cromosoma bacteriano completo en un solo patrón de fragmento de ADN.

Análisis genómico

En biología, la definición clásica de especie es el grupo más grande de organismos en el que dos individuos pueden producir descendientes fértiles, típicamente por reproducción sexual. La multiplicación de bacterias es vegetativa casi por completo, y sus mecanismos de intercambio genético rara vez involucran la recombinación de grandes porciones de sus genomas (véase capítulo 7). Por tanto, el concepto de **especie**, la unidad fundamental de la filogenia eucariota, tiene un significado completamente diferente cuando se aplica a las bacterias, lo que hace que la secuenciación del genoma bacteriano sea extremadamente útil.

El uso rutinario de la secuenciación del genoma del ADN permite la comparación precisa entre secuencias de ADN divergentes, lo que puede dar una medida de su relación. Los genes para distintas funciones, como los que codifican antígenos de superficie para escapar de la vigilancia inmunológica, divergen en diferentes velocidades en relación de los genes de “mantenimiento”, como los que codifican a los citocromos. Por tanto, las diferencias de secuencia de ADN entre los genes que divergen rápidamente pueden usarse para determinar la distancia genética entre grupos de bacterias estrechamente relacionados. Las diferencias de secuencia entre los genes de mantenimiento representan entonces la relación de grupos bacterianos ampliamente divergentes.

Existe una considerable diversidad genética entre las especies bacterianas. La caracterización química del ADN genómico bacteriano revela una amplia gama de composiciones de bases de nucleótidos entre diferentes especies bacterianas. Una medida de esto es el contenido de guanina + citosina (G + C). Si el contenido de G + C de dos especies bacterianas diferentes es similar, entonces existe entre ellas una relación taxonómica.

Análisis de secuencias repetitivas

En la actual era genómica de la medicina molecular, cientos de genomas microbianos han sido secuenciados. En este nuevo contexto, han aparecido las herramientas bioinformáticas para extraer una valiosa cantidad de información de secuencias de ADN para identificar nuevos objetivos para la subtipificación de patógenos, como las **secuencias repetitivas** que se han encontrado en diferentes especies (véase capítulo 7). Estas secuencias repetitivas se han denominado **ADN satélite** y tienen unidades de repetición que van desde 10 a 100 pb. Se les conoce comúnmente como **número variable de repeticiones en tándem** (VNTR, *variable number tandem repeats*). Se han encontrado VNTR en regiones que controlan la expresión génica y dentro de marcos de lectura abiertos. La unidad de repetición y el número de copias repetidas lado a lado definen cada *locus* VNTR. Un enfoque de genotipado que utiliza la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*), denominado **análisis de VNTR de múltiples *loci*** (MLVA, *multiple-locus VNTR analysis*), aprovecha los niveles de diversidad generados por la variación de tamaño de unidad repetida y el número de copias entre varios *loci* bien caracterizados. Ha demostrado ser especialmente útil en la subtipificación de especies monomórficas como *Bacillus anthracis*, *Yersinia pestis* y *Francisella tularensis*.

Secuenciación del ARN ribosómico

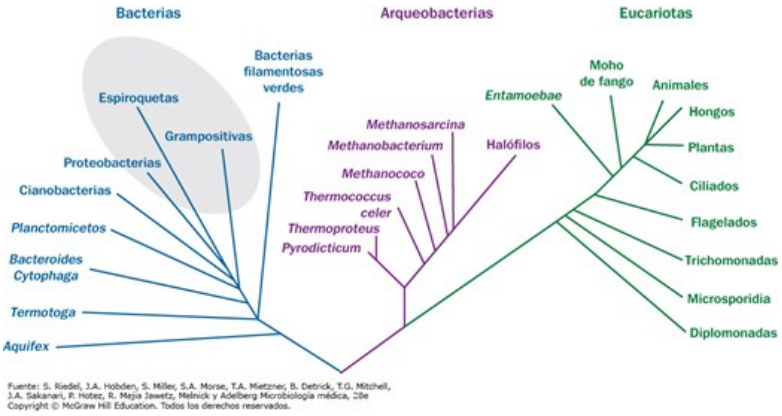
Los ribosomas tienen un papel esencial en la síntesis de proteínas en todos los organismos y, como tales, son insustituibles. Las secuencias genéticas

booksmedicos.org

que codifican tanto a los ARN ribosómicos (ARNr) como a las proteínas ribosómicas (que deben comprender un ribosoma funcional) están muy conservadas a lo largo de la evolución y se han desviado más lentamente que otros genes cromosómicos. La comparación de la secuencia de nucleótidos del ARNr 16S en un abanico de fuentes procariotas reveló relaciones evolutivas entre organismos ampliamente divergentes y ha llevado a la elucidación de un nuevo reino: las **arqueobacterias**. El árbol filogenético basado en datos de ARNr, que muestra la separación de familias de bacterias, arqueobacterias y eucariotas, se muestra en la figura 3–3, que muestra los tres dominios principales de la vida biológica tal como se entienden actualmente. A partir de este diagrama, dos reinos, las eubacterias (bacterias verdaderas) y las arqueobacterias, se diferencian de la rama eucariótica.

FIGURA 3–3

Un árbol filogenético basado en datos de secuenciación de ARNr, que muestra la separación de familias de bacterias, arqueobacterias y eucariotas. Los grupos de las principales bacterias patógenas conocidas se destacan en *gris*. El único grupo de bacterias patógenas que no se agrupa en esta *área sombreada* es el grupo *Bacteroides*.



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

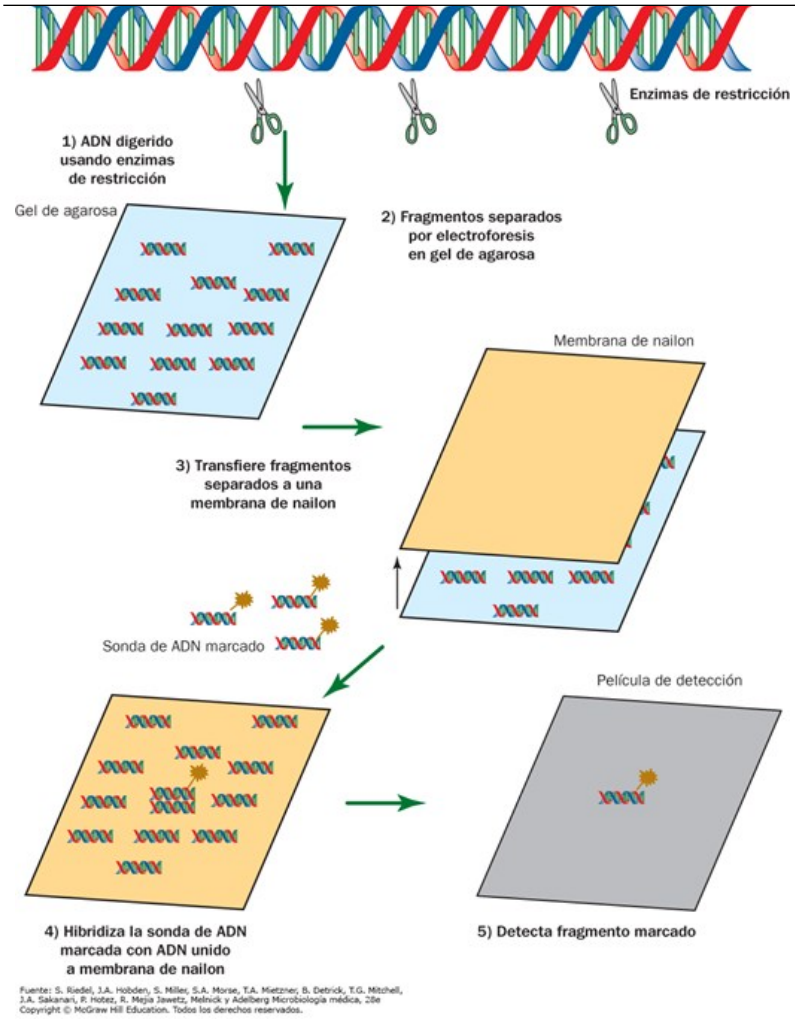
Ribotipado

La técnica de análisis de inmunotransferencia (Southern *blot*) recibió el nombre de su inventor, Edwin Mellor Southern, y se ha utilizado como método de subtipificación para identificar cepas asociadas con brotes epidémicos. Para este análisis, las preparaciones de ADN de colonias bacterianas se someten a digestión por endonucleasas de restricción. Después de la electroforesis en gel de agarosa, los fragmentos de restricción separados se transfieren a una membrana de nitrocelulosa o nailon. Estos fragmentos de ADN de doble cadena se convierten primero en secuencias lineales de cadena simple. Al utilizar un fragmento de ADN marcado como sonda, es posible identificar los fragmentos de restricción que contienen secuencias (*loci*) que son homólogas a la sonda mediante la complementación de los fragmentos unidos de cadena sencilla (fig. 3–4).

FIGURA 3–4

Procedimiento Southern *blot* que muestra cómo se pueden detectar *loci* específicos en fragmentos de ADN separados con una sonda de ADN marcada. Este procedimiento en esencia permite la discriminación del ADN en tres niveles: 1) en el nivel de reconocimiento de enzimas de restricción, 2) por el tamaño del fragmento de ADN y 3) por la hibridación de una sonda de ADN a un *locus* definido por una banda específica en una posición específica de la membrana.

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

El método de análisis de inmunotransferencia de Southern se puede usar para detectar polimorfismos de los genes de ARNr, que están presentes en todas las bacterias. Debido a que las secuencias ribosómicas están altamente conservadas, se pueden detectar con una sonda común preparada a partir del ARNr 16S y 23S de una eubacteria (véase fig. 3–6). Muchos organismos tienen copias múltiples (de cinco a siete) de estos genes, lo que da como resultado patrones con suficientes fragmentos para proporcionar un buen poder discriminatorio; sin embargo, el ribotipado tiene un valor limitado para algunos microorganismos, como las micobacterias, que tienen sólo una copia de estos genes.

DESCRIPCIÓN DE LAS PRINCIPALES CATEGORÍAS Y GRUPOS DE BACTERIAS

Manual de bacteriología sistemática de Bergey

El trabajo definitivo sobre la organización taxonómica de las bacterias es la última edición del *Manual de bacteriología sistemática de Bergey* (*Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*). Publicado por primera vez en 1923, este libro o "este material" clasifica taxonómicamente, en forma de clave, a las bacterias conocidas que han sido o no han sido cultivadas o bien descritas. Un volumen complementario, el *Manual de bacteriología determinativa de Bergey* (*Bergey's Manual of Determinative Bacteriology*), sirve como ayuda en la identificación de bacterias que ya se han descrito y cultivado. Las principales bacterias que causan enfermedades infecciosas, según se clasifican en el *Manual de Bergey*, se enumeran en el cuadro 3–3. Debido a que es probable que la información emergente sobre las relaciones filogenéticas conduzca a modificaciones adicionales en la organización de grupos bacterianos dentro del *Manual de Bergey*, sus designaciones deben considerarse como un trabajo en progreso.

CUADRO 3–3

Principales categorías y grupos de bacterias que causan enfermedades en los seres humanos como parte de un esquema de identificación descrito en el *Manual de bacteriología determinativa de Bergey*, 9a. ed.

booksmedicos.org

Manual de bacteriología determinativa de Bergey	
I. Eubacterias gramnegativas con pared celular	*Treponema*
Grupo 1: Espiroquetas	*Borrelia*
Grupo 2: Bacterias gramnegativas aerobias/microaerófilas, helicoidales móviles/vibroides	*Leptospira*
Grupo 3: Bacterias curvadas no móviles (o raramente móviles)	*Campylobacter*
Grupo 4: Cocos y bacilos gramnegativos aerobios/microaerófilos	*Helicobacter*
Grupo 5: Bacilos gramnegativos anaerobios facultativos	*Spirillum*
Grupo 6: Bacilos gramnegativos, anaerobios, rectos, curvados y helicoidales	Ninguna
Grupo 7: Bacterias desasimiladoras reductoras de sulfato o azufre	*Alcaligenes*
Grupo 8: Cocos gramnegativos anaerobios	*Bordetella*
Grupo 9: *Rickettsiae* y clamidias	*Brucella*
Grupo 10: Bacterias anoxigénicas fotótrofas	*Francisella*
Grupo 11: Bacterias oxigénicas fotótrofas	*Legionella*
Grupo 12: Bacterias quimiolitótrofas aerobias y organismos variados	*Moraxella*
Grupo 13: Bacterias con apéndice o yemas	*Neisseria*
Grupo 14: Bacterias diseminadas	*Pseudomonas*
Grupo 15: Bacterias deslizantes no fotosintéticas ni formadoras de grupos fructíferos	*Rochalimaea*
Grupo 16: Mixobacterias: bacterias deslizantes fructíferas	*Bacteroides* (algunas especies)
	Escherichia (y bacterias coliformes relacionadas)
	Klebsiella
	Proteus
	Providencia
	Salmonella
	Shigella
	Yersinia
	Vibrio
	Haemophilus
	Pasteurella
	Bacteroides
	Fusobacterium
	Prevotella
	Ninguna
	Ninguna
	Rickettsia
	Coxiella
	Chlamydia
	Chlamydophila
	Ninguna
	Ninguna
	Ninguna
	Ninguna
	Ninguna
	Capnocytophaga
	Ninguna
II. Bacterias grampositivas con pared celular	*Enterococcus*
Grupo 17: Cocos grampositivos	*Peptostreptococcus*

booksmedicos.org

Grupo 18: Cocos y bacilos grampositivos de endosporas Grupo 19: Bacilos grampositivos, regulares, sin esporas Grupo 20: Bacilos grampositivos, irregulares, sin esporas Grupo 21: Micobacterias Grupos 22–29: Actinomicetos	*Staphylococcus* *Streptococcus* *Bacillus* *Clostridium* *Erysipelothrix* *Listeria* *Actinomyces* *Corynebacterium* *Mobiluncus* *Mycobacterium* *Nocardia* *Streptomyces* *Rhodococcus* *Mycoplasma* *Ureaplasma*
III. Eubacterias sin pared celular: Micoplasmas o *Mollicutes* Grupo 30: Micoplasmas	*Mycoplasma* *Ureaplasma*
IV. Arqueobacterias Grupo 31: Metanógenas Grupo 32: Reductoras de sulfato arqueales Grupo 33: Arqueobacterias extremadamente halófilas Grupo 34: Arqueobacterias sin pared celular Grupo 35: Metabolizadores excesivamente termófilos y metabolizadores de azufre excesivamente termófilos	Ninguna Ninguna Ninguna Ninguna Ninguna

Como se analizó en el capítulo 2, hay dos grupos diferentes de organismos procarióticos: eubacterias y arqueobacterias. Ambos son pequeños organismos unicelulares que se replican asexualmente. El término eubacterias se refiere a las bacterias clásicas, tal como la ciencia las ha entendido históricamente. Carecen de un núcleo verdadero, tienen lípidos característicos que forman sus membranas, poseen una pared celular de peptidoglucano y tienen una maquinaria de síntesis de proteínas y ácidos nucleicos que puede ser inhibida selectivamente por los agentes antimicrobianos. En contraste, las arqueobacterias no tienen una pared celular de peptidoglucano clásica y tienen muchas características (p. ej., maquinaria de síntesis de proteínas y replicación de ácidos nucleicos) que son similares a las de las células eucariotas.

Eubacterias

A. Eubacterias gramnegativas

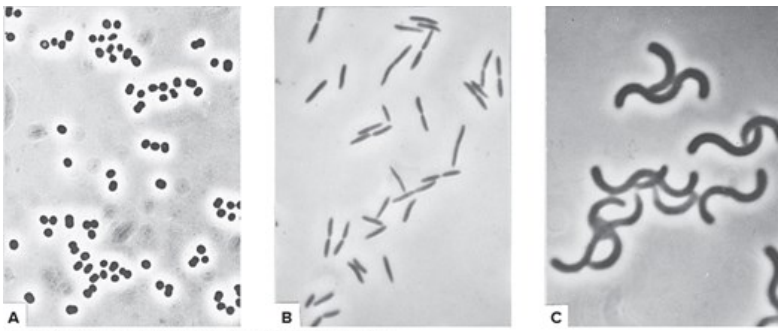
Este es un grupo heterogéneo de bacterias que tienen una envoltura celular compleja (tipo gramnegativa) que consiste en una membrana externa, un espacio periplásmico que contiene una capa delgada de peptidoglucano y una membrana citoplasmática. La forma de la célula (fig. 3–5) puede ser esférica, ovalada, con forma de bastón recto o curvo, helicoidal o filamentosa; algunas de estas formas pueden estar recubiertas o encapsuladas. La reproducción es por fisión binaria, pero algunos grupos se reproducen por gemación. Los cuerpos fructíferos y las mixosporas pueden estar formados por mixobacterias. La motilidad, si está presente, ocurre por medio de flagelos o por deslizamiento. Los miembros de esta categoría pueden ser bacterias **fotótrofas** o **no fotótrofas** (véase capítulo 5) y comprenden especies **aerobias**, **anaerobias**, **facultativamente anaerobias** y especies **microaerófilas**.

FIGURA 3–5

Las formas celulares que se producen entre las bacterias celulares verdaderas. **A.** Coco. **B.** Bacilo. **C.** Espiral. (Contraste de fase, 1500 ×.) (Reproducido

booksmedicos.org

con permiso de Stanier RY, Doudoroff M, Adelberg EA. *The Microbial World.* 3rd ed. Copyright © 1970. Reimpreso con permiso de Pearson Education, Inc., Nueva York, Nueva York.)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

B. Eubacterias grampositivas

Estas bacterias tienen un perfil de pared celular del tipo grampositivo; las células, generalmente, pero no siempre, se tiñen grampositivas. La envoltura celular de los organismos grampositivos consiste en una pared celular gruesa que determina la forma celular y en una membrana citoplásmica. Estas células pueden estar encapsuladas y pueden exhibir motilidad mediada por flagelos. Además, pueden ser esféricas, tener forma de bacilos o filamentos; los bacilos y los filamentos pueden ser no ramificados o pueden mostrar una ramificación verdadera. La reproducción es generalmente por fisión binaria. Algunas bacterias en esta categoría producen **esporas** (p. ej., *Bacillus* y *Clostridium* spp.) como formas latentes que son altamente resistentes a la desinfección. Las eubacterias grampositivas son por lo regular **heterótrofos quimiosintéticos** (véase capítulo 5) y comprenden especies aerobias, anaerobias y facultativamente anaerobias. Los grupos dentro de esta categoría incluyen a bacterias asporógenas simples y esporógenas simples, así como a los actinomicetos estructuralmente complejos y a sus parientes.

C. Eubacterias que carecen de paredes celulares

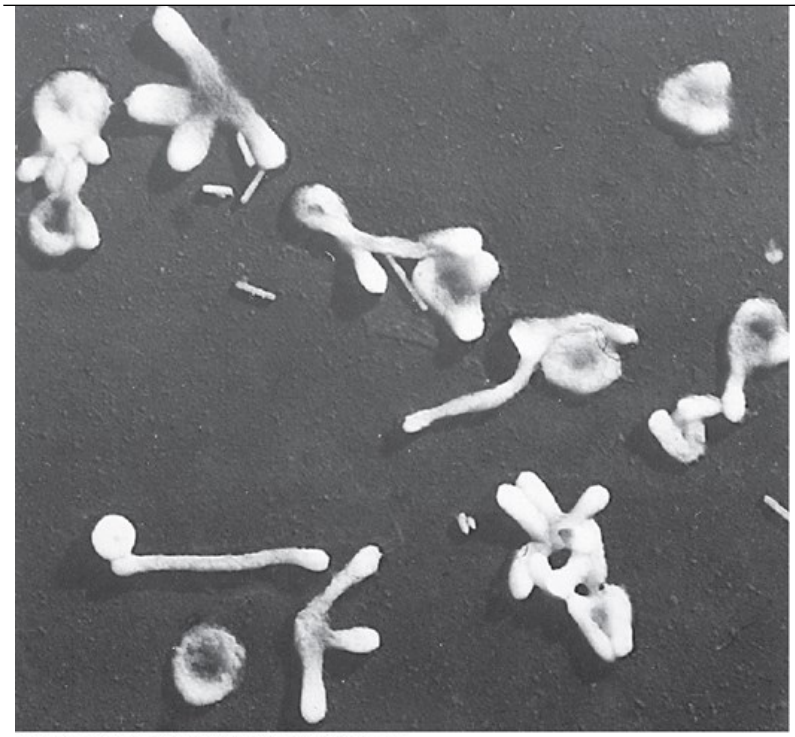
Las eubacterias son microorganismos que carecen de paredes celulares (comúnmente llamados **micoplasmas** y que forman la clase Mollicutes) y no sintetizan a los precursores del peptidoglucano. Los micoplasmas están encerrados en una membrana unitaria, la membrana plasmática (fig. 3–6). Se asemejan a las **formas L** que pueden generarse al romper la pared celular de eubacterias notablemente grampositivas; a diferencia de las formas L, sin embargo, los micoplasmas nunca vuelven al estado con pared.

FIGURA 3–6

Micrografía electrónica de células de un miembro del grupo micoplasma, el agente de la bronconeumonía en la rata (1960×). (Reproducido con permiso de Klieneberger-Nobel E, Cuckow FW: Un estudio de organismos del grupo de pleuroneumonía por microscopia electrónica. *J Gen Microbiol.* 1955;12:99.)

booksmedicos.org

Universidad Mariano Galvez de Guatemala
Access Provided by:
SILVERCHAIR INFORMATION SYSTEMS



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Seis géneros han sido designados como micoplasmas con base en su hábitat; sin embargo, sólo dos géneros contienen patógenos animales. Los micoplasmas son organismos muy polimórficos y varían en tamaño desde formas similares a vesículas a formas filtrables muy pequeñas (0.2 µm) (lo que significa que son demasiado pequeñas como para ser capturadas en filtros que atrapan habitualmente a la mayoría de las bacterias). Su reproducción puede ser por gemación, fragmentación o fisión binaria, individualmente o en combinación. La mayoría de las especies requiere de un medio complejo para su crecimiento y tiende a formar colonias características con forma de "huevo frito" en un medio sólido. Una característica única de los Mollicutes es que algunos géneros necesitan colesterol para su crecimiento; el colesterol no esterificado es un componente único de las membranas tanto de las especies que requieren de esteroles como de aquellas que no los requieren.

Arqueobacterias

Estos microorganismos habitan principalmente ambientes terrestres y acuáticos extremos (alto contenido de sal, altas temperaturas, anaerobios) y a menudo se les denomina *"extremófilas"*; algunas son simbiontes en el tubo digestivo de los seres humanos y otros animales. Las arqueobacterias comprenden organismos aerobios, anaerobios y anaerobios facultativos que son **quimiolitótrofos, heterótrofos** o **heterótrofos facultativos**. Algunas especies son **mesófilas**, pero otras pueden crecer a temperaturas superiores a 100 °C. Estas arqueobacterias hipertermófilas están adaptadas de forma única para su crecimiento a altas temperaturas. Con pocas excepciones, las enzimas aisladas de estos organismos son intrínsecamente más termoestables que sus equivalentes de organismos mesofílicos. Algunas de estas enzimas termoestables, como la ADN polimerasa de *Thermus aquaticus* (Taq polimerasa), son componentes importantes de los métodos de amplificación de ADN como la PCR.

Las arqueobacterias se pueden distinguir de las eubacterias en parte por la falta de una pared celular de peptidoglucano, la posesión de lípidos con diéteres de isoprenol o tetraéteres de glicerol y por sus secuencias de ARNr características. Las arqueobacterias también comparten algunas características moleculares con las eubacterias (cuadro 3–4). Las células pueden tener una diversidad de formas: esférica, espiral, tipo placa o bastón. También se producen formas unicelulares y multicelulares en filamentos o agregados. La multiplicación se produce por fisión binaria, gemación, constricciones, fragmentación o por otros mecanismos aún desconocidos.

booksmedicos.org

CUADRO 3–4

Características clave compartidas por las arqueobacterias y las células eucariotas que están ausentes de las eubacterias

Características	Eubacterias	Arqueobacterias, eucariotas
El factor de elongación 2 (EF-2) contiene al aminoácido diftamida y, por tanto, es ADP-ribosilable por la toxina de la difteria	No	Sí
El ARNt iniciador de metionilo no está formilado	No	Sí
Algunos genes de ARNt contienen intrones	No	Sí en eucariotas
La síntesis de proteínas está inhibida por la anisomicina pero no por el cloranfenicol	No	Sí
Las ARN polimerasas dependientes de ADN son enzimas multicomponentes resistentes a los antibióticos rifampicina y estreptomicina	No	Sí
Las ARN polimerasas dependientes de ADN son enzimas multicomponentes y son resistentes a los antibióticos rifampicina y estreptolidigina	No	Sí

MÉTODOS CON LOS QUE NO SE REQUIERE DE CULTIVO PARA LA IDENTIFICACIÓN DE MICROORGANISMOS PATOGÉNICOS

Los intentos para estimar el número total de eubacterias y arqueobacterias son problemáticos debido a dificultades tales como su detección y aislamiento del medio ambiente. Como se indicó anteriormente, las estimaciones indican que el número de taxones microbianos no cultivados excede en gran medida a los de los organismos que sí se han cultivado. Cálculos recientes sugieren que el número de especies bacterianas en el mundo está entre 10^7 y 10^9. Hasta hace muy poco, la identificación microbiana requería el aislamiento de cultivos puros, seguido de una serie de pruebas para identificar múltiples características fisiológicas y bioquímicas. Desde hace mucho tiempo los médicos conocen acerca de las enfermedades humanas que están asociadas a microorganismos visibles pero no cultivables. Pero hoy día los científicos están utilizando un enfoque asistido por PCR que utiliza el ARNr como objetivo para identificar microorganismos patógenos *in situ*. La primera fase de este enfoque implica la extracción de ADN de una muestra adecuada, la amplificación por PCR del ADN ribosómico, la secuenciación de la información de secuencia de ARNr y un análisis comparativo de las secuencias recuperadas. Esto proporciona información sobre la identidad o la relación de las secuencias en comparación con la base de datos disponible. Este enfoque se ha utilizado en la identificación de microorganismos patógenos. Por ejemplo, un patógeno no caracterizado anteriormente ha sido identificado como la bacteria en forma de bastón asociada a la enfermedad de Whipple ahora denominada *Tropheryma whipplei*. Este enfoque de ARNr también se ha utilizado para identificar el agente etiológico de la angiomatosis bacilar como *Bartonella henselae* y para mostrar que el patógeno oportunista *Pneumocystis jiroveci* forma parte de la familia de los hongos. Sin lugar a dudas, estas y otras técnicas permitirán la identificación de agentes etiológicos adicionales en el futuro.

ACTUALIZACIONES DE LOS CAMBIOS TAXONÓMICOS

Los avances tecnológicos en los campos de la genética molecular y la investigación de microbiomas han llevado a una explosión en el número de especies recientemente identificadas en comparación con la tasa a la que se descubrieron incluso hace una década. Debido a esto, las nuevas actualizaciones deben ser sistemáticamente incorporadas a la literatura médica. En el caso de la microbiología médica, las actualizaciones bienales en el campo de la taxonomía microbiológica se publican en el *Diario de microbiología clínica* (*Journal of Clinical Microbiology*).

OBJETIVOS

booksmedicos.org

1. Comprender cómo el vocabulario de la taxonomía es fundamental en la comunicación de la información científica de las enfermedades infecciosas.
2. Conocer las clasificaciones taxonómicas.
3. Apreciar las características genéticas, bioquímicas y de crecimiento que se utilizan para diferenciar bacterias.
4. Comprender las diferencias entre eubacterias, arqueobacterias y eucariotas.
5. Comprender las diferentes herramientas para la taxonomía basada en ácidos nucleicos.

REFERENCES

Achtman M, Wagner M: Microbial diversity and the genetic nature of microbial species. *Nat Rev Microbiol* 2008;6:431. [PubMed: 18461076]

Brenner DJ, Krieg NR, Staley JT (editors): Part A. Introductory essays. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology: The Proteobacteria*, vol 2. Springer, 2005.

Brenner DJ, Krieg NR, Staley JT (editors): Part B. The gammaproteobacteria. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology: The Proteobacteria*, vol 2. Springer, 2005.

Brenner DJ, Krieg NR, Staley JT (editors): Part C. The alpha-, beta-, delta-, and epsilonproteobacteria. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology: The Proteobacteria*, vol 3. Springer, 2005.

Colwell RR, Grimes DJ (editors): *Nonculturable Microorganisms in the Environment*. ASM Press, 2000.

Curtis TP, Sloan WT, Scannell JW: Estimating prokaryotic diversity and its limits. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:10494. [PubMed: 12097644]

Edman JC, et al: Ribosomal RNA sequence shows *Pneumocystis carinii* to be a member of the fungi. *Nature (London)* 1988;334:519.

Fernandez LA: Exploring prokaryotic diversity: There are other molecular worlds. *Molec Microbiol* 2005;55:5–15.

Fredericks DN, Relman DA: Sequence-based identification of microbial pathogens: A reconsideration of Koch's postulates. *Clin Microbiol Rev* 1996;9:18. [PubMed: 8665474]

Holt JG, et al (editors): *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology*, 9th ed. Williams & Wilkins, 1994.

Medini D, et al: Microbiology in the post-genomic era. *Nat Rev Microbiol* 2008;6:429.

Mizrahi-Man O, Davenport ER, Gilad Y: Taxonomic classification of bacterial 16S rRNA genes using short sequencing reads: Evaluation of effective study designs. *PLoS One* 2013;8:e532608

Munson E, Carroll KC: What's in a name? New bacterial species and changes to taxonomic status from 2012 through 2015. *J Clin Microbiol* 2017;55:24. [PubMed: 27795334]

Persing DH, et al (editors): *Molecular Microbiology. Diagnostic Principles and Practice*. ASM Press, 2004.

Riley LW: *Molecular Epidemiology of Infectious Diseases. Principles and Practices*. ASM Press, 2004.

Rosello-Mora R, Amann R: The species concept for prokaryotes. *FEMS Microbiol Rev* 2001;25:39. [PubMed: 11152940]

booksmedicos.org

Schloss PD, Handelsman J: Status of the microbial census. *Microbiol Molec Biol Rev* 2004;68:686.

Stringer JR, et al: A new name (*Pneumocystis jiroveci*) for *Pneumocystis* from humans. *Emerg Infect Dis* 2002;8:891. [PubMed: 12194762]

Whitman WB, Coleman DC, Wiebe WJ: Prokaryotes: The unseen majority. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:6578. [PubMed: 9618454]

booksmedicos.org

Universidad Mariano Galvez de Guatemala
Access Provided by:
SILVERCHAIR

CAPÍTULO 4: Desarrollo, supervivencia y muerte de los microorganismos

SUPERVIVENCIA DE LOS MICROORGANISMOS EN EL AMBIENTE NATURAL

La población de microorganismos en la biosfera se mantiene más o menos constante, ya que su crecimiento está equilibrado por su muerte. La supervivencia de cualquier grupo microbiano dentro de un nicho ambiental está en última instancia influenciada por la competencia exitosa por los nutrientes y por el mantenimiento de un depósito de todas las células vivas, a menudo compuesta de células humanas y un conglomerado de diferentes microorganismos (conocido como microbioma o microbiota). Comprender la competencia por los recursos nutricionales dentro de un microambiente determinado es esencial para entender el crecimiento, supervivencia y muerte de las especies bacterianas (también conocida como fisiología).

Gran parte de nuestro conocimiento de la fisiología microbiana tiene su origen en el estudio de cultivos aislados cultivados bajo condiciones óptimas en laboratorios (exceso de nutrientes). Sin embargo, la mayoría de los microorganismos compite en el medio natural bajo estrés nutricional. Además, un nicho microbiano medioambiental vacante pronto se ocupará con un microbioma diferente. Por otra parte, en la apreciación de las complejas interacciones que aseguran la supervivencia de un microbioma específico está el equilibrio entre la disponibilidad de nutrientes y la eficiencia fisiológica.

IMPORTANCIA DEL CRECIMIENTO

El crecimiento es el aumento ordenado en la suma de todos los componentes de un organismo. El aumento de tamaño que se produce cuando una célula absorbe agua o deposita lípidos o polisacáridos no es un verdadero crecimiento. La multiplicación celular es una consecuencia de la fusión binaria que conduce a un aumento en el número de bacterias individuales formando una población, llamada cultivo.

Medición de las concentraciones microbianas

Las concentraciones microbianas se pueden medir en términos de concentración celular (el número de células viables por unidad de volumen de cultivo) o de la concentración de biomasa (peso seco de células por unidad de volumen de cultivo). Estos dos parámetros no son siempre equivalentes porque el peso seco promedio de la célula varía en las diferentes etapas de un cultivo. Tampoco tienen igual significado, por ejemplo, en estudios de genética microbiana o desactivación celular, la concentración celular es quien tiene la cantidad significativa; en estudios sobre bioquímica o nutrición microbiana, la concentración de biomasa es la cantidad importante.

A. Recuento de células viables

El **recuento de células viables** (cuadro 4–1) se considera típicamente la medida de la concentración celular. Para esto, un volumen de 1 mL se retira de una suspensión bacteriana y se diluye en serie 10 veces seguidas de la siembra en placa de alícuotas de 0.1 mL en un medio de agar adecuado. Cada una de las bacterias invisibles (o grupo de bacterias) crecerá hasta convertirse en una colonia visible que se puede contar (véase capítulo 5). A efectos estadísticos, las placas que contienen entre 30 y 300 colonias dan los datos más precisos. El conteo de la placa × la dilución × 10 dará el número de unidades formadoras de colonias (CFU, *colony forming units*)/mL en la suspensión bacteriana sin diluir. Usando este método, las bacterias muertas dentro de la suspensión no contribuyen al recuento bacteriano final.

booksmedicos.org

CUADRO 4–1

Ejemplo de un recuento viable

Disolución	Recuento de placa (colonias)[a]
Sin diluir	Demasiadas para contar
10−1	Demasiadas para contar
10−2	510
10−3	72
10−4	5
10−5	1

[a] Cada recuento es un promedio de tres placas replicadas.

B. Turbidez

La turbidez es la nubosidad o enturbiamiento de un fluido causado por grandes cantidades de partículas individuales que generalmente son invisibles a simple vista. Para la mayoría de los propósitos, la **turbidez** de un cultivo, medida por medios fotoeléctricos, puede relacionarse con el recuento viable utilizando una **curva estándar**. Como alternativa una estimación visual aproximada a veces es posible, por ejemplo, una suspensión apenas turbia de *Escherichia coli* contiene aproximadamente 10^7 células por mililitro y una suspensión bastante turbia contiene alrededor de 10^8 células por mililitro. La correlación entre turbidez y el recuento viable puede variar durante el crecimiento y la muerte de un cultivo; las células pueden perder viabilidad sin producir una pérdida en la turbidez del cultivo.

C. Densidad de biomasa

En principio, la biomasa se puede medir directamente determinando el peso seco de un cultivo microbiano después de haber sido lavado con agua destilada. En la práctica, este procedimiento es engorroso, y el investigador prepara habitualmente una curva estándar que correlaciona el peso seco con el recuento de células viables. Alternativamente, la concentración de biomasa se puede estimar indirectamente midiendo un componente celular importante, como la proteína, o determinando el volumen ocupado por las células que se han sedimentado.

CRECIMIENTO EXPONENCIAL

Constante de la tasa de crecimiento

La tasa de crecimiento de las células sin limitación de nutrientes es de primer orden: la tasa de crecimiento (medida en gramos de biomasa producida por hora) es el producto del **tiempo** (t), la **constante de tasa de crecimiento** (k) y la **concentración de biomasa** B:

(1)

$$\frac{dB}{dt} = kB$$

La reestructuración de la ecuación (1) demuestra que la constante de tasa de crecimiento es la velocidad a la que las células producen más células:

booksmedicos.org

(2)

$$k = \frac{B\mathrm{d}t}{\mathrm{d}B}$$

Una constante de la tasa de crecimiento de 4.3 h^{-1}, una de las más altas registradas, significa que cada gramo de células produce 4.3 g de células por hora durante este periodo de incremento. Los organismos de crecimiento más lento pueden tener constantes de tasas de crecimiento tan bajas como 0.02 h^{-1}. Con esta constante de tasa de crecimiento, cada gramo de células en el cultivo produce 0.02 g de células por hora.

Integración de los resultados de la ecuación (2)

(3)

$$\ln \frac{B_1}{B_0} = 2.3 \log_{10} \frac{B_1}{B_0} = k(t_1 - t_0)$$

El logaritmo natural de la relación de B_1 (la biomasa en el tiempo 1 [t_1]) y B_0 (la biomasa en el instante cero [t_0]) es igual al producto de la constante de la tasa de crecimiento (k) y la diferencia de tiempo ($t_1 - t_0$). El crecimiento que obedece a la ecuación (3) se denomina exponencial debido a que la biomasa aumenta exponencialmente con respecto al tiempo. Las correlaciones lineales del crecimiento exponencial se producen al representar el logaritmo de la concentración de biomasa (B) como una función del tiempo (t).

Cálculo de la constante de la tasa de crecimiento y predicción de la magnitud de crecimiento

Las bacterias se reproducen por **fisión binaria**, y el tiempo promedio requerido para que la población, o la biomasa, se duplique se conoce como **tiempo de generación** o **tiempo de duplicación** (t_d). Normalmente, el t_d se determina graficando la cantidad de crecimiento en una escala semilogarítmica como una función del tiempo; el tiempo requerido para duplicar la biomasa es t_d (fig. 4–1). La constante de la tasa de crecimiento puede calcularse a partir del tiempo de duplicación sustituyendo el valor 2 por B_1/B_0 y t_d por $t_1 - t_0$ en la ecuación (3), lo cual es igual a:

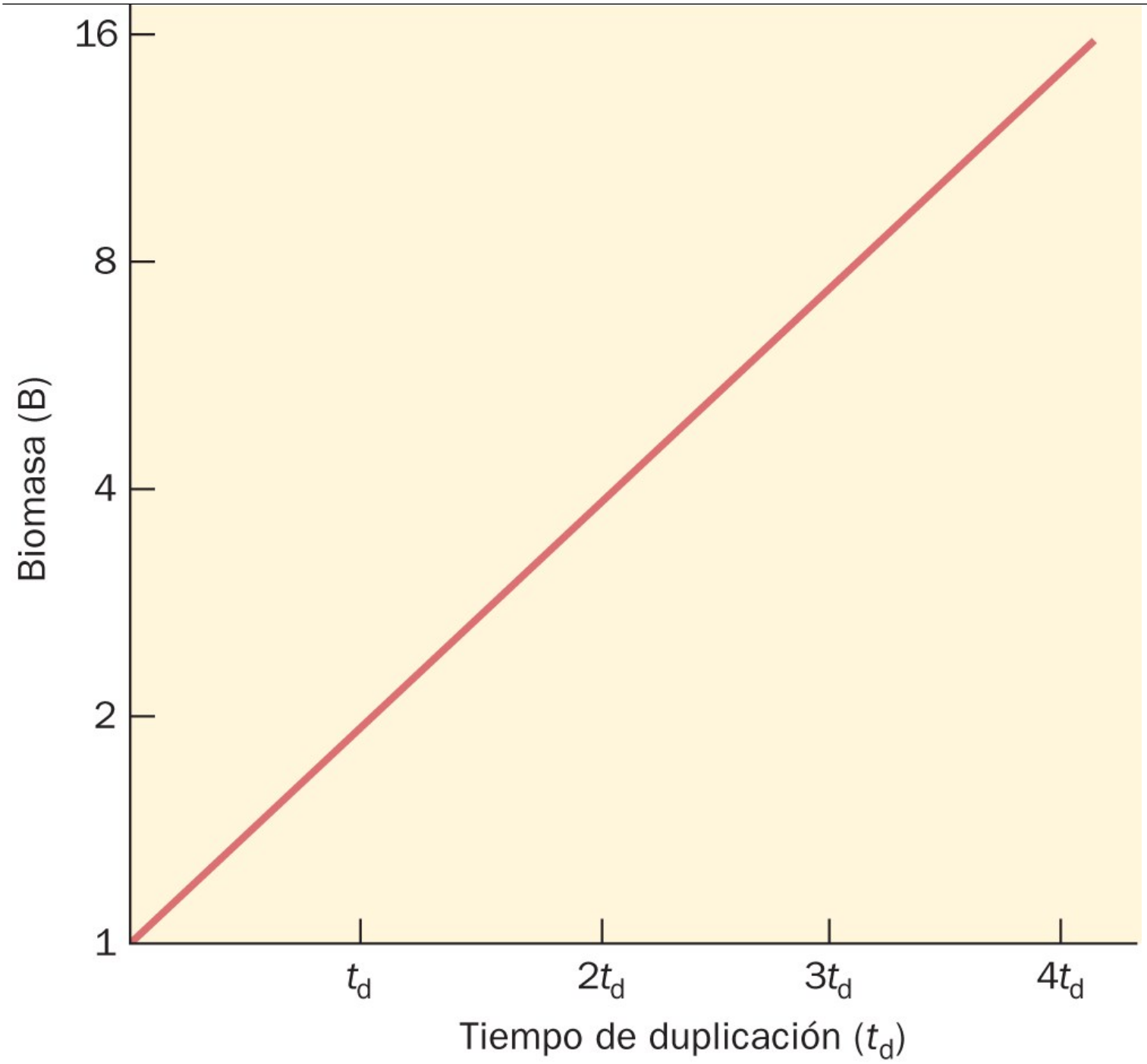
(4)

$$\ln 2 = kt_d$$
$$k = \frac{\ln 2}{t_d}$$

FIGURA 4–1

Una gráfica de biomasa *versus* tiempo de duplicación que muestra el crecimiento exponencial lineal que ocurriría en un sistema cerrado. La biomasa (B) se duplica con cada tiempo de duplicación (t_d).

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Un tiempo de duplicación rápido corresponde a una elevada constante de la tasa de crecimiento. Por ejemplo, un tiempo de duplicación de 10 minutos (0.17 horas) corresponde a una constante de la tasa de crecimiento de 4.1 h^{-1}. El tiempo de duplicación relativamente largo de 35 horas indica una constante de la tasa de crecimiento de 0.02 h^{-1}.

La constante de la tasa de crecimiento calculada se puede usar para determinar la cantidad de crecimiento que se producirá en un periodo específico o para prever el tiempo requerido para un crecimiento determinado.

El crecimiento dentro de un periodo específico se puede predecir con base en el siguiente despeje de la ecuación (3):

booksmedicos.org

(5)

$$\log_{10}\frac{B_1}{B_0}=\frac{k(t_1-t_0)}{2.3}$$

Es posible determinar el crecimiento que se produciría si un cultivo con una constante de la tasa de crecimiento de 4.1 h^{-1} creciera exponencialmente durante 5 horas:

(6)

$$\log_{10}\frac{B_1}{B_0}=\frac{4.1\ h^{-1}\times 5\ h}{2.3}$$

En este ejemplo el aumento de la biomasa es de 10^{-9}; una sola célula bacteriana con un peso seco de 2×10^{-13} g daría lugar a 2×10^{-4} g (0.2 mg) de biomasa, una cantidad que poblaría densamente un cultivo de 5 mL. Otras 5 horas de crecimiento a este ritmo producirían 200 kg de peso seco de biomasa, o aproximadamente 1 tonelada de células. Esto supone que los nutrientes son ilimitados, lo que es una suposición que no ocurre en la naturaleza.

Otro despeje de la ecuación (3) permite el cálculo de la cantidad de tiempo requerido para que tenga lugar una cantidad específica de crecimiento. En la ecuación (7), que se muestra a continuación, *N*, concentración celular, se sustituye por *B*, concentración de biomasa, para permitir el cálculo del tiempo requerido para un aumento específico en el número de células.

(7)

$$t_1-t_0=\frac{2.3\log_{10}(N_1/N_0)}{k}$$

Usando la ecuación (7), es posible, por ejemplo, determinar el tiempo requerido para que un organismo de crecimiento lento con una constante de la tasa de crecimiento de 0.02 h^{-1} prolifere de una célula a una suspensión de células ligeramente turbias con una concentración de 10^7 células por mililitro.

(8)

$$t_1-t_0=\frac{2.3\times 7}{0.02\ h^{-1}}$$

La resolución de la ecuación (8) revela que se necesitarían aproximadamente 800 horas, un poco más de un mes, para que ocurra este nivel de crecimiento. La supervivencia de los organismos de crecimiento lento implica que la carrera por la supervivencia biológica no siempre es tan rápida: estas especies prosperan y compiten con éxito por los nutrientes y evitan la aniquilación por parte de los depredadores y otros riesgos ambientales.

CURVA DE CRECIMIENTO EN CULTIVOS DISCONTINUOS

Si un volumen fijo de un medio líquido es inoculado con células microbianas tomado de un cultivo que ha sido previamente cultivado hasta la saturación y el número de células viables por milímetro está determinado periódicamente y graficado usualmente se obtiene una curva del tipo que se observa en la figura 4–2. Las fases de la curva del crecimiento bacteriano mostradas en la figura 4–2 son reflejo de los eventos que ocurren en una población de células, no en células individuales. Este tipo de cultivo es llamado **cultivo discontinuo**. La curva de crecimiento típica puede ser analizada en términos de cuatro fases (cuadro 4–2). El cultivo discontinuo es un sistema cerrado con recurso limitados; es muy diferente del ambiente del hospedero humano donde los nutrientes son metabolizados por bacterias y células humanas. No obstante, la comprensión del crecimiento del cultivo discontinuo provee un conocimiento fundamental acerca de la genética y la fisiología de la replicación bacteriana, incluyendo las fases que comprenden este proceso: latente, exponencial, estacionaria y de muerte.

booksmedicos.org

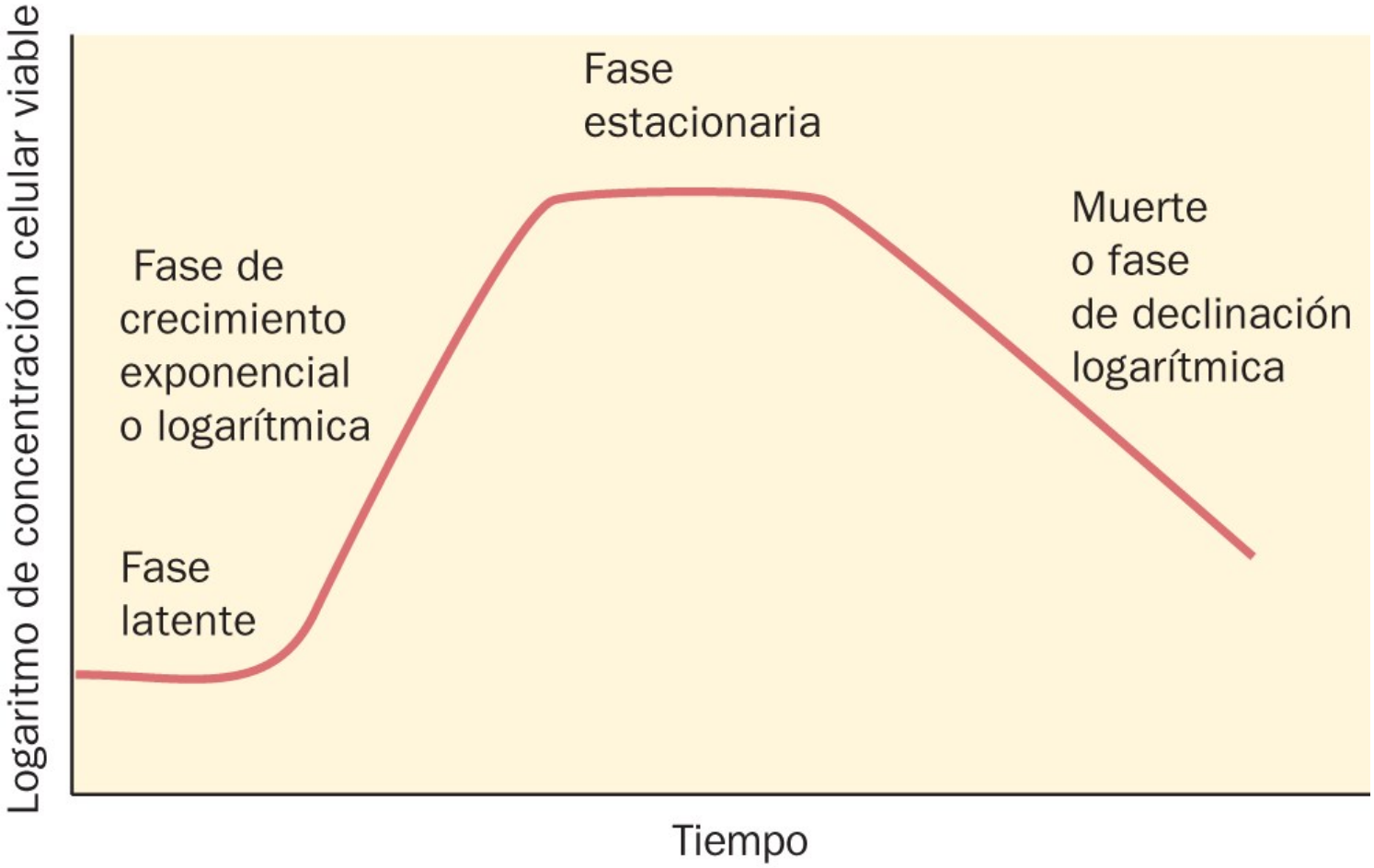
CUADRO 4–2

Fases de la curva de crecimiento microbiano

Fase	Tasa de crecimiento
De latencia	Cero
Exponencial	Constante
Estacionaria máxima	Cero
De declinación	Negativa (muerte)

FIGURA 4–2

Curva de crecimiento bacteriano ideal representando la concentración celular viable logarítmicamente *versus* tiempo. Nótese en la figura las fases latente, exponencial, estacionaria y de muerte con las tasas aproximadas de incremento o decrecimiento representando lo que se puede observar con la inoculación de una colonia bacterial individual en un sistema cerrado de cultivo discontinuo.



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

booksmedicos.org

Fase de latencia

La fase de latencia representa un periodo durante el cual las células agotadas de metabolitos y enzimas como resultado de condiciones desfavorables que existieron al final de su historia previa en cultivo, se adaptan a su nuevo medio. Las enzimas y sustancias intermedias se forman y acumulan hasta que están presentes en concentraciones que permiten la reanudación del crecimiento.

Si las células son tomadas de un medio enteramente diferente, con frecuencia sucede que son incapaces de desarrollarse en el nuevo medio. En estos casos, la fase latente es prolongada y representa el periodo necesario para que unas cuantas mutantes en el inóculo se multipliquen lo suficiente como para que sea evidente un incremento neto en el número de células.

Fase exponencial

Durante la fase exponencial, las células están en un estado estable y crecen como se modela en las ecuaciones (5) a (7). El nuevo material celular se está sintetizando a una velocidad constante, pero el nuevo material es en sí mismo catalítico, y la masa aumenta de manera exponencial. Esto continúa hasta que sucede una de dos cosas: uno o más nutrientes en el medio se agotan o los productos metabólicos tóxicos se acumulan e inhiben el crecimiento. Para los organismos aerobios, el nutriente que se vuelve limitante suele ser el oxígeno. Cuando la concentración celular excede aproximadamente 1×10^7/mL, la tasa de crecimiento disminuye a menos que se introduzca oxígeno por medio de agitación o introduciendo aire en forma de burbujas. Cuando la concentración bacteriana alcanza $4–5 \times 10^9$/mL, la tasa de difusión del oxígeno no puede satisfacer la demanda, incluso en un medio ventilado, por lo que la tasa de crecimiento disminuye de manera progresiva.

Fase estacionaria

Finalmente, el agotamiento de los nutrientes o la acumulación de productos tóxicos hace que el crecimiento cese por completo. En la mayoría de los casos, sin embargo, el recambio celular se produce en la fase estacionaria: hay una pérdida lenta de células a través de la muerte, que se equilibra con la formación de nuevas células a través del crecimiento y la división. Cuando esto ocurre, el recuento total de células aumenta lentamente, aunque el recuento viable se mantiene constante.

Fase de muerte

Después de un periodo en la fase latente, la viabilidad celular comienza a disminuir a una velocidad definida. Esto varía con el organismo y con las condiciones de cultivo; la tasa de mortalidad aumenta hasta que alcanza un nivel estable. Las cifras matemáticas del proceso de muerte en estado estacionario se explican a continuación. En la mayoría de los casos, la tasa de muerte celular es mucho más lenta que la del crecimiento exponencial. Con frecuencia, después de que la mayoría de las células ha muerto, la tasa de mortalidad disminuye drásticamente, por lo que un pequeño número de sobrevivientes puede persistir durante meses o incluso años. Esta persistencia puede, en algunos casos, reflejar el recambio celular, algunas células que crecen a expensas de los nutrientes liberados por las células que mueren y sufren lisis.

Se cree que un fenómeno de los cultivos bacterianos conocido como células **viables pero no cultivables** (VBNC, *viable but not culturable*) es el resultado de una respuesta genética desencadenada en las células sin nutrientes en fase estacionaria. Al igual que algunas bacterias forman esporas como mecanismo de supervivencia, otras pueden quedarse inactivas sin cambios en la morfología. Cuando las condiciones adecuadas están disponibles (p. ej., el paso a través de un animal), los microbios VNBC reanudan su desarrollo.

MANTENIMIENTO DE CÉLULAS EN LA FASE EXPONENCIAL

El quimiostato

Las células se pueden mantener en la fase exponencial transfiriéndolas repetidamente a un medio nuevo de composición idéntica mientras aún crecen exponencialmente. Esto se conoce como **cultivo continuo**. En el laboratorio, los cultivos se pueden mantener en un estado de cultivo continuo en un rango de tasas de crecimiento utilizando un dispositivo de cultivo continuo o quimiostato. Este dispositivo consiste en un recipiente de cultivo equipado con un rebosadero con sifón y una bomba dosificadora o una válvula, que agrega medio fresco desde un reservorio a una velocidad regulada. El medio en el recipiente de cultivo se agita con una corriente de aire estéril; cada gota de medio fresco que entra provoca la salida de una gota de cultivo a través del sifón. El medio se prepara de tal manera que un nutriente limita la tasa de crecimiento. El contenedor es inoculado y las

booksmedicos.org

células crecen hasta que se agota el nutriente limitante; el medio fresco del reservorio se deja fluir a una velocidad tal que las células agotan el nutriente limitante tan rápido como se suministra. En estas condiciones, la concentración celular, que está determinada por la concentración del nutriente limitante, permanece constante; la tasa de crecimiento es directamente proporcional a la tasa de flujo del medio. El cultivo continuo se parece más a las condiciones que los organismos encuentran en el mundo real (p. ej., el cuerpo humano), donde los nutrientes limitantes se reemplazan constantemente.

CRECIMIENTO EN BIOPELÍCULAS

Se ha reconocido cada vez más que muchas infecciones son causadas por bacterias que no crecen de forma individual (planctónica); más bien, existen en comunidades multicelulares complejas en las que los microbios son sésiles. Por lo general, las comunidades microbianas se forman en las superficies, por tanto, en "biopelículas". Por ejemplo, es habitual que desbridemos nuestros dientes todos los días para eliminar la biopelícula bacteriana que se acumula mientras dormimos. De manera similar, las biopelículas se asocian con *Streptococcus viridans* en las válvulas cardiacas, las infecciones pulmonares por *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* en los catéteres o la colonización por *Legionella pneumophila* de los sistemas de agua de los hospitales, entre muchos otros. En la naturaleza, las biopelículas a menudo consisten en varias especies microbianas diferentes (véase capítulo 10). Comprender el crecimiento de las biopelículas bacterianas se ha convertido en un aspecto cada vez más importante de la microbiología médica.

Una variedad de factores estresantes desencadena la formación de biopelículas y cada microorganismo es único en las señales a las que responde. Las biopelículas comienzan con una única bacteria que se adhiere a una superficie seguida por una fisión binaria y, en última instancia, a la formación de una comunidad íntima de bacterias de la progenie (véase capítulo 10). Eventualmente, esta comunidad bacteriana se rodea con un glucocáliz para la protección del medio ambiente. El glucocáliz también sirve para mantener intacta la comunidad de biopelículas. Las bacterias dentro de una biopelícula producen moléculas pequeñas, como la homoserina lactona, que son absorbidas por bacterias adyacentes y sirven funcionalmente como un sistema de "telecomunicación" de colonias, que informa a las bacterias individuales para activar ciertos genes en un momento determinado (**percepción de quórum**). Estas señales son conocidas como sensores de quórum.

Conceptualmente, la estrategia de formación de biopelículas es lógica. Promueve el aumento de la diversidad metabólica. Por ejemplo, las bacterias en la periferia de la biopelícula pueden tener más acceso al oxígeno y otros nutrientes que los organismos en las partes internas de la película. Por otro lado, las células en las partes internas pueden estar protegidas de la depredación por células inmunes o de antibióticos. Las bacterias unidas íntimamente pueden ser capaces de transferir genes de manera eficiente que darían como resultado una versatilidad fenotípica en comparación con las células planctónicas. Debido a todas estas variables, es difícil modelar matemáticamente el crecimiento de la biopelícula en comparación con el crecimiento en el cultivo discontinuo. Esta es un área importante de la microbiología médica que debe considerarse en el contexto más amplio de las enfermedades infecciosas.

DEFINICIÓN Y CUANTIFICACIÓN DE MUERTE

Significado de muerte bacteriana

Para una célula microbiana, la muerte significa la pérdida irreversible de la capacidad de reproducirse (crecer y dividirse). Notando la excepción de los organismos VBMC descritos anteriormente, la prueba empírica de la muerte es el cultivo de células en medios sólidos: una célula se considera muerta si no da lugar a una colonia en el medio apropiado. Obviamente, entonces, la confiabilidad de la prueba depende de la elección del medio y las condiciones: por ejemplo, un cultivo en el cual 99% de las células aparecen "muertas" en términos de la capacidad de formar colonias en un medio puede demostrar ser 100% viable si se prueba en otro medio. Además, la detección de unas pocas células viables en un gran espécimen clínico puede no ser posible colocando directamente en placa una muestra porque el fluido de la muestra en sí puede ser inhibidor del crecimiento microbiano. En tales casos, es posible que la muestra deba diluirse primero en medio líquido, permitiendo el crecimiento de células viables antes de la siembra.

Las condiciones de incubación en la primera hora después del tratamiento también son esenciales en la determinación de la "muerte". Por ejemplo, si las células bacterianas se irradian con luz ultravioleta y se colocan en placas de inmediato en cualquier medio, puede parecer que 99.99% de las células ha muerto. Si dichas células irradiadas se incuban primero en un medio adecuado durante 20 minutos, la siembra puede indicar sólo 10% de muertes. En otras palabras, la irradiación determina que una célula "morirá" si se coloca en placas de inmediato, pero vivirá si se le permite reparar el daño de radiación antes de colocar en placas. Una célula microbiana que no se interrumpe físicamente está, por tanto, "muerta" sólo en términos de

booksmedicos.org

las condiciones utilizadas para probar la viabilidad.

Cuantificación de muerte bacteriana

Cuando se trata de microorganismos, no se valora habitualmente la muerte de una célula individual, sino la muerte de una población. Este es un problema estadístico: bajo cualquier condición que pueda llevar a la muerte celular, la probabilidad de muerte de una célula dada es constante por unidad de tiempo. Por ejemplo, si se utiliza una condición que hace que 90% de las células muera en los primeros 10 minutos, la probabilidad de que una célula muera en un intervalo de 10 minutos es de 0.9. Por tanto, se puede esperar que 90% de las células supervivientes muera en cada intervalo de 10 minutos posterior, y se puede generar una curva de muerte. El número de células que mueren en cada intervalo es, por tanto, una función del número de sobrevivientes presentes, de modo que la muerte de una población se desarrolla como un proceso exponencial según la fórmula general:

(9)

$$S = S_0 e^{-kt}$$

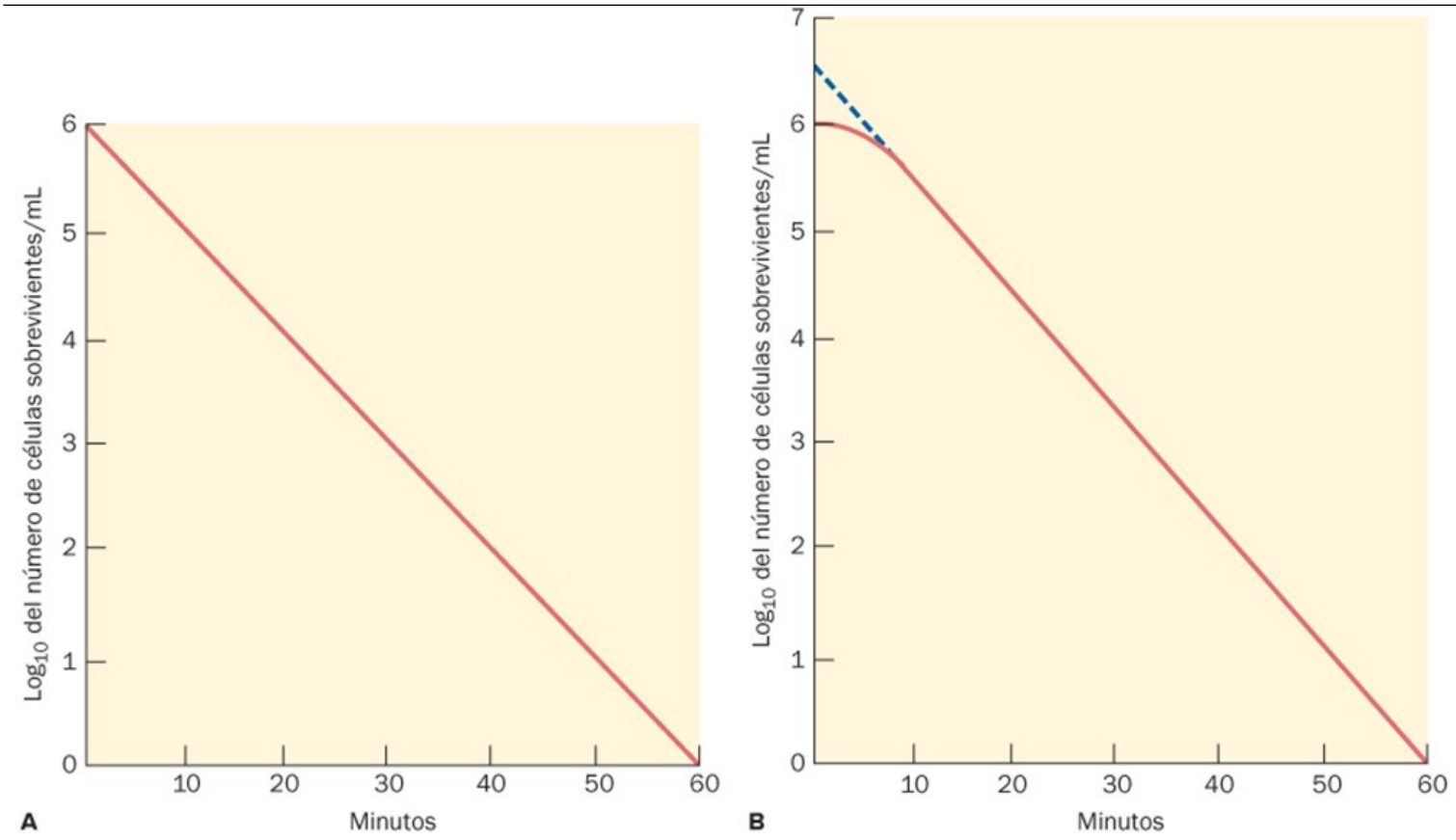
Donde S_0 es el número de sobrevivientes en el instante cero y S es el número de sobrevivientes en cualquier tiempo posterior t. Como en el caso del crecimiento exponencial, k representa la tasa de muerte exponencial cuando la fracción $\ln(S/S_0)$ se representa en función del tiempo.

La cinética de la muerte celular bacteriana es también una función del número de objetivos requeridos para ser golpeados por un agente particular para matar un microbio planctónico específico. Por ejemplo, un solo “encuentro” puede apuntar el cromosoma haploide de una bacteria o apuntar a su membrana celular. Por el contrario, una célula que contiene varias copias del objetivo para ser inactivada exhibe una curva de encuentros múltiples. Este análisis se muestra gráficamente en la figura 4–3.

FIGURA 4–3

Curva de muerte de una suspensión de 10^6 microorganismos viables por mililitro. **A.** Curva de un solo encuentro. La curva de un encuentro es típica de la cinética de inactivación observada con muchos agentes antimicrobianos. El hecho de que sea una línea recta desde el instante cero (dosis cero) en lugar de mostrar un canto inicial, significa que basta un solo “encuentro” con la sustancia desactivadora para matar a la célula (es decir, sólo se debe dañar un solo objetivo para que toda la célula esté inactivada). **B.** Curva de encuentros múltiples. Una célula que contiene varias copias del objetivo para ser inactivada. La porción de línea recta extrapola a 6.5, correspondiente a 4×10^6 células. El número de objetivos es, pues, 4×10^6, o cuatro por célula.

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

CONTROL AMBIENTAL DEL CRECIMIENTO MICROBIANO

La naturaleza enérgica del crecimiento microbiano no controlada presenta claramente un conflicto con la vida humana. Para coexistir con las bacterias, las especies superiores tienen que controlar el crecimiento bacteriano. Nosotros, como humanos, hacemos esto en un contexto biológico utilizando un sistema inmune y una limitación de nutrientes. También utilizamos métodos físicos para prevenir la exposición a microorganismos. Términos como **esterilización, desinfección**, **pasteurización** y **asepsia** deben entenderse con precisión para articularlos en un sentido adecuado. En el cuadro 4–3 se proporciona una relación de estos términos y sus definiciones.

booksmedicos.org

CUADRO 4–3

Términos comunes relacionados con el control microbiano

Término	Definición
Esterilización	Proceso que destruye o elimina todas las formas de vida microbiana de un objeto o entorno. Esto incluye esporas bacterianas altamente resistentes
Desinfección	Proceso que elimina muchos o todos los microorganismos patógenos, excepto las esporas bacterianas, de un objeto o entorno
Pasteurización	Proceso de aplicación de calor, generalmente a la leche o al queso, durante un periodo específico con el propósito de eliminar o retardar el crecimiento de bacterias patógenas
Saneamiento	El proceso por el cual los organismos patógenos se reducen a niveles inocuos en objetos inanimados, lo que reduce la probabilidad de infección cruzada
Limpieza	La eliminación de la suciedad visible (p. ej., material orgánico e inorgánico) de objetos y superficies normalmente se realiza de forma manual o mecánica utilizando agua con detergentes o productos enzimáticos
Biocida	Un agente químico o físico, generalmente de amplio espectro, que inactiva los microorganismos
Bactericida	Un término específico que se refiere a la propiedad por la cual un biocida puede eliminar bacterias. La acción bactericida difiere de la bacteriostasis sólo en ser irreversible (es decir, el organismo "muerto" ya no puede reproducirse incluso después de haber sido retirado del contacto con el agente). En algunos casos, el agente causa la lisis (disolución) de las células; en otros casos, las células permanecen intactas e incluso pueden continuar siendo metabólicamente activas. (Los términos **fungicida**, **esporicida** y **viricida** se refieren a la propiedad por la cual los biocidas pueden eliminar hongos, esporas y virus, respectivamente)
Bacteriostático	Un término específico que se refiere a la propiedad por la cual un biocida inhibe la multiplicación bacteriana; al retirar el agente, se reanuda la multiplicación. (Los términos **fungistático** y **esporostático** se refieren a biocidas que inhiben el crecimiento de hongos y esporas, respectivamente)
Séptico	Caracterizado por la presencia de microbios patógenos en tejidos vivos o fluidos asociados
Aséptico	Libre de, o uso de métodos para mantener libre de, microorganismos
Antiséptico	Un agente que destruye o inhibe el crecimiento de microorganismos en o sobre tejidos vivos o fluidos biológicos
Preservativo	Una sustancia agregada a los productos alimenticios o a una solución orgánica para prevenir el cambio químico o la acción bacteriana
Antibiótico	Una sustancia natural o semisintética que elimina (bactericida) o inhibe el crecimiento (bacteriostático) de una bacteria

Como ejemplo de la importancia de comprender estos términos, hablamos de **esterilización** como el proceso de eliminar todos los organismos, incluidas las esporas, en una preparación determinada. Comprender este concepto es particularmente importante para los instrumentos quirúrgicos, ya que no se quiere introducir esporas en el sitio quirúrgico. Por el contrario, la "desinfección" de estos instrumentos puede eliminar las células vegetativas pero no las esporas. Además, la "limpieza" física de los instrumentos puede no eliminar todas las células vegetativas y las esporas, sino simplemente disminuir la carga biológica en el instrumento. El punto es que la comprensión de los términos utilizados en el cuadro 4–3 es fundamental para controlar el impacto ambiental de los microorganismos en el contexto de la salud humana.

ESTRATEGIAS PARA CONTROLAR LAS BACTERIAS A NIVEL AMBIENTAL

booksmedicos.org

En microbiología médica, con frecuencia los antibióticos son considerados el estándar de oro en el tratamiento de infecciones para el control de las bacterias que infectan a los humanos. Si bien es cierto, la primera línea real es prevenir la exposición a agentes infecciosos. Por ejemplo, casi 240 000 muertes al año ocurren en todo el mundo como resultado del tétanos neonatal. Sin embargo, esta enfermedad es muy rara en los países desarrollados. Un factor importante que contribuye es la incapacidad de "esterilizar" los instrumentos (además de la inmunización de rutina con la vacuna contra el tétanos) en muchos países en desarrollo. Si se usaran prácticas adecuadas en regiones subdesarrolladas, la prevalencia de esta enfermedad podría reducirse sustancialmente. Por tanto, uno debe entender los métodos de *esterilización*, *desinfección* y *pasteurización*, entre otros. Las técnicas utilizadas para mitigar la infección microbiana deben entenderse a nivel del mecanismo de acción para aplicarlas en la situación apropiada. El cuadro 4–4 representa una lista no exhaustiva de **biocidas** utilizados habitualmente. Es importante comprender los términos **bacteriostático** y **bactericida** tal como se definen en el cuadro 4–4. Los mecanismos generales por los cuales estos biocidas cumplen su actividad antimicrobiana se resumen en la siguiente sección.

CUADRO 4–4

Algunos biocidas comunes utilizados para la antisepsia, desinfección, preservación y otros fines

MECANISMOS DE ACCIÓN GENERALES DE LOS BIOCIDAs

Disrupción de la pared celular o de la membrana plasmática

La membrana celular actúa como una barrera selectiva, permitiendo que algunos solutos pasen y excluyendo a otros. Muchos compuestos se transportan activamente a través de la membrana, concentrándose dentro de la célula. La membrana también es el sitio de enzimas involucradas en la biosíntesis de los componentes de la envoltura celular. Las sustancias que se concentran en la superficie celular pueden alterar las propiedades físicas y químicas de la membrana, impidiendo sus funciones normales y, por tanto, matando o inhibiendo la célula.

La pared celular actúa como una estructura de corsé (mejor caracterizada como una red de pesca), protegiendo la célula contra la lisis osmótica. Por tanto, los agentes que destruyen la pared (p. ej., la lisozima, que rompe los enlaces de azúcar de peptidoglucano) o impiden su síntesis normal (p. ej., la penicilina, que interrumpe los enlaces cruzados de peptidilo) pueden provocar la lisis de la célula.

Desnaturalización de proteínas

Las proteínas existen en un estado plegado tridimensional que depende de enlaces disulfuro covalentes intramoleculares y de varios enlaces no covalentes como puentes iónicos, hidrófobos y de hidrógeno. Este estado se llama estructura terciaria de la proteína; es fácilmente interrumpido por varios agentes físicos (p. ej., calor) o químicos (p. ej., alcohol), lo que hace que la proteína deje de funcionar. La disrupción de la estructura terciaria de una proteína se denomina **desnaturalización de la proteína**.

Disrupción de los grupos sulfhidrilo libres

Las enzimas que contienen cisteína tienen cadenas laterales que terminan en grupos sulfhidrilo. Además de estos, coenzimas tales como coenzima A y dihidrolipoato contienen grupos sulfhidrilo libres. Tales enzimas y coenzimas no pueden funcionar a menos que los grupos sulfhidrilo permanezcan libres y reducidos. Los agentes oxidantes interfieren con el metabolismo formando enlaces disulfuro entre los grupos sulfhidrilo vecinos:

$$\mathrm{R{-}SH + HS{-}R \xrightarrow{-2H} R{-}S{-}S{-}R}$$

Muchos metales, como el ion mercúrico, también interfieren al combinarse con sulfhidrilos. Hay muchas enzimas que contienen sulfhidrilo en la célula, por lo que los agentes oxidantes y los metales pesados causan daños generalizados.

booksmedicos.org

Daño al ADN

Varios agentes físicos y químicos actúan dañando el ADN; estos incluyen las radiaciones ionizantes, la luz ultravioleta y los productos químicos reactivos al ADN. Entre las últimas categorías se encuentran los agentes alquilantes y otros compuestos que reaccionan covalentemente con las bases de purina y pirimidina para formar aductos de ADN o enlaces cruzados entre cadenas. La radiación puede dañar el ADN de varias maneras: la luz ultravioleta, por ejemplo, induce a enlaces cruzados entre pirimidinas adyacentes en una u otra de las dos cadenas de polinucleótidos, formando dímeros de pirimidina; las radiaciones ionizantes producen rupturas en hebras simples y dobles. Las lesiones de ADN inducidas por radiación y las inducidas químicamente matan a la célula principalmente al interferir con la replicación del ADN. Véase el capítulo 7 para realizar un análisis de los sistemas de reparación de ADN.

Antagonismo químico

La interferencia de un agente químico con la reacción normal entre una enzima específica y su sustrato se conoce como **antagonismo químico**. El **antagonista** actúa combinándose con alguna parte de la holoenzima (la proteína apoenzima, el activador mineral o la coenzima), evitando así la unión del sustrato normal. (El sustrato aquí se usa en sentido amplio para incluir casos en los que el inhibidor se combina con la apoenzima, evitando así la unión de la coenzima.)

Un antagonista se combina con una enzima debido a su afinidad química por un sitio esencial en esa enzima. Las enzimas realizan su función catalítica en virtud de su afinidad por sus sustratos naturales; por tanto, cualquier compuesto que se asemeja estructuralmente a un sustrato en aspectos esenciales también puede tener una afinidad por la enzima. Si esta afinidad es lo suficientemente grande, el "análogo" desplazará el sustrato normal y evitará que se produzca la reacción adecuada.

Muchas holoenzimas incluyen un ion mineral como puente entre la enzima y la coenzima o entre la enzima y el sustrato. Los productos químicos que se combinan fácilmente con estos minerales evitarán nuevamente la unión de coenzima o sustrato (p. ej., el monóxido de carbono y el cianuro se combinan con el átomo de hierro en las enzimas que contienen hem impidiendo su función en la respiración).

Los antagonistas químicos pueden analizarse convenientemente bajo dos encabezados: *a*) antagonistas de los procesos que liberan energía y *b*) antagonistas de los procesos biosintéticos. Los primeros incluyen venenos de enzimas respiratorias (monóxido de carbono, cianuro) y de fosforilación oxidativa (dinitrofenol); los últimos incluyen aminoácidos y análogos de ácidos nucleicos. En algunos casos, el análogo simplemente evita la incorporación del metabolito normal (p. ej., el 5-metiltriptófano evita la incorporación de triptófano a las proteínas), y en otros casos, el análogo reemplaza al metabolito normal en la macromolécula, lo que hace que no sea funcional. La incorporación de *p*-fluorofenilalanina en lugar de fenilalanina en proteínas es un ejemplo del último tipo de antagonismo.

ACCIONES ESPECÍFICAS DE BIOCIDAS SELECCIONADOS

Los agentes físicos y químicos importantes seleccionados se describen en las siguientes secciones.

Métodos físicos

A. Calor

La aplicación de calor es el medio más simple de esterilización de materiales, siempre que el material sea resistente al daño por calor. Una temperatura de 100 °C matará a todos menos a las esporas de las eubacterias, en 2 a 3 minutos en cultivos a escala de laboratorio; se usa una temperatura de 121 °C durante 15 minutos para matar las esporas. El vapor se utiliza generalmente, ya que las bacterias se eliminan más rápidamente con la humedad y porque el vapor proporciona un medio para distribuir el calor a todas las partes del recipiente de esterilización. A nivel del mar, el vapor debe mantenerse a una presión de 15 lb/pulgada cuadrada (psi) por encima de la presión atmosférica para obtener una temperatura de 121 °C; para este propósito se utilizan autoclaves u ollas a presión. En altitudes más altas, la presión debe ser superior a 15 psi para alcanzar 121 °C. Para los materiales de esterilización que deben permanecer secos, hay disponibles hornos eléctricos con circulación de aire caliente; debido a que el calor es menos efectivo en el material seco, es habitual aplicar una temperatura de 160 a 170 °C durante 1 hora o más. En estas condiciones (es decir, temperaturas excesivas aplicadas durante largos periodos), el calor actúa desnaturalizando las proteínas celulares y los ácidos nucleicos y rompiendo las membranas celulares. Este tratamiento, si se realiza adecuadamente, es esporicida.

booksmedicos.org

B. Radiación

La radiación ultravioleta (UV) que tiene una longitud de onda de aproximadamente 260 nm hace que los dímeros de timidina den como resultado la incapacidad del ADN bacteriano para replicarse. Generalmente es bactericida pero puede que no sea esporicida.

La radiación ionizante de 1 nm o menos (rayos gamma o rayos X) causa la formación de radicales libres que dañan las proteínas, el ADN y los lípidos. Estos tratamientos son tanto bactericidas como esporicidas.

Agentes químicos

Las estructuras químicas y los usos de los biocidas se muestran en el cuadro 4–4; las actividades selectivas de estos se describen en las siguientes secciones.

C. Alcoholes

Estos agentes eliminan eficazmente el agua de los sistemas biológicos. Por tanto, actúan funcionalmente como “desecantes líquidos”. El alcohol etílico, alcohol isopropílico y el *n*-propanol exhiben una actividad antimicrobiana rápida y de amplio espectro contra bacterias vegetativas, virus y hongos, pero no son esporicidas. La actividad es óptima cuando se diluyen a una concentración de 60 a 90% con agua. Esta estrategia de tratamiento generalmente se considera bactericida pero no esporicida.

D. Aldehídos

Los compuestos como el glutaraldehído o el formaldehído se utilizan para la desinfección a baja temperatura y la esterilización de instrumentos, endoscopios así como herramientas quirúrgicas. Normalmente se utilizan como una solución a 2% para lograr la actividad esporicida. Estos compuestos son generalmente bactericidas y esporicidas.

E. Biguanidas

La clorhexidina se usa ampliamente en el lavado de manos y productos orales y como desinfectante y conservante. Estos compuestos son bactericidas pero no esporicidas. Las micobacterias, debido a su envoltura única de células cerosas, son generalmente muy resistentes a estos compuestos.

F. Bisfenoles

Los bisfenoles son ampliamente utilizados en jabones antisépticos y enjuagues para manos. En general, tienen una actividad microbicida de amplio espectro, pero tienen poca actividad contra *P. aeruginosa* y mohos. El triclosán y el hexaclorofeno son bactericidas y esporostáticos (no esporicidas).

G. Agentes liberadores de halógenos

Los tipos más importantes de agentes liberadores de cloro son el hipoclorito de sodio, el dióxido de cloro y el dicloroisocianurato de sodio, que son agentes oxidantes que destruyen la actividad celular de las proteínas. El ácido hipocloroso es el compuesto activo responsable del efecto bactericida de estos compuestos. A concentraciones más altas, este grupo es esporicida. El yodo (I_2) es rápidamente bactericida y esporicida. Los yodóforos (p. ej., yodo povidona) son compuestos de yodo y un agente solubilizante o transportador, que actúa como un depósito del I_2 activo.

H. Derivados de metales pesados

La sulfadiazina de plata (Ag+), una combinación de dos agentes antibacterianos, Ag+ y sulfadiazina, tiene un amplio espectro de actividad. La unión a componentes celulares como el ADN es principalmente responsable de sus propiedades inhibitorias. Estos compuestos no son esporicidas.

I. Ácidos orgánicos

Los ácidos orgánicos se utilizan como preservantes en las industrias farmacéutica y alimentaria. El ácido benzoico es fungistático, mientras que el ácido propiónico es bacteriostático y fungistático. Tampoco son esporicidas.

booksmedicos.org

J. Peroxígenos

El peróxido de hidrógeno (H_2O_2) tiene una actividad de amplio espectro contra virus, bacterias, levaduras y esporas bacterianas. La actividad esporicida requiere concentraciones más altas (10 a 30%) de H_2O_2 y tiempos de contacto más largos.

K. Fenoles

El fenol y muchos compuestos fenólicos tienen propiedades antisépticas, desinfectantes o preservantes. En general, estos no son esporicidas.

L. Compuestos de amonio cuaternario

Estos compuestos tienen dos regiones en sus estructuras moleculares, una la forma un grupo repelente al agua (hidrófobo) y la otra un grupo que atrae el agua (hidrófilo). Los detergentes catiónicos, ejemplificados por los compuestos de amonio cuaternario (QAC, *quaternary ammonium compounds*), son antisépticos y desinfectantes útiles. Los QAC se han utilizado para una variedad de propósitos clínicos (p. ej., la desinfección preoperatoria de la piel intacta), así como para limpiar superficies duras. Son esporostáticos; inhiben el crecimiento de esporas, pero no el proceso de germinación real. Los QAC tienen un efecto en virus envueltos pero no en los no envueltos. En general, estos no son esporicidas.

M. Esterilizadores en fase de vapor

Los dispositivos médicos sensibles al calor y los suministros quirúrgicos se pueden esterilizar eficazmente mediante sistemas en fase de vapor utilizando óxido de etileno, formaldehído, peróxido de hidrógeno o ácido peracético. Estos son esporicidas.

RELACIÓN ENTRE LA CONCENTRACIÓN DE BIOCIDAS Y EL TIEMPO DE MUERTE ANTIMICROBIANA

Cuando los biocidas descritos anteriormente se utilizan para afectar a poblaciones microbianas, se deben considerar las variables de tiempo y concentración. Se observa comúnmente que la concentración de la sustancia utilizada está relacionada con el tiempo requerido para matar a una fracción dada de la población por la siguiente expresión:

(10)

$$C^n t = K$$

En esta ecuación, C es la concentración de biocida, t es el tiempo requerido para matar una fracción dada de las células, y n y K son constantes.

Esta expresión dice que, por ejemplo, si $n = 6$ (como lo es para el fenol), duplicar la concentración del fármaco reducirá el tiempo requerido para lograr el mismo grado de inactivación 64 veces. El hecho de que la eficacia de un biocida varíe con la sexta potencia de la concentración sugiere que se requieren seis moléculas del biocida para inactivar una célula, aunque no existe evidencia química directa para esta conclusión.

Para determinar el valor de n para cualquier biocida, se obtienen curvas de inactivación para cada una de varias concentraciones, y se determina el tiempo requerido en cada concentración para inactivar una fracción fija de la población. Por ejemplo, deje que la primera concentración utilizada se anote como C_1 y el tiempo requerido para desactivar 99% de las células sea t_1. De manera similar, sea C_2 y t_2 la segunda concentración y el tiempo requerido para desactivar 99% de las células. De la ecuación (10), vemos que:

(11)

$$C_1^n t_1 = C_2^n t_2$$

Resolviendo para n se obtiene:

(12)

booksmedicos.org

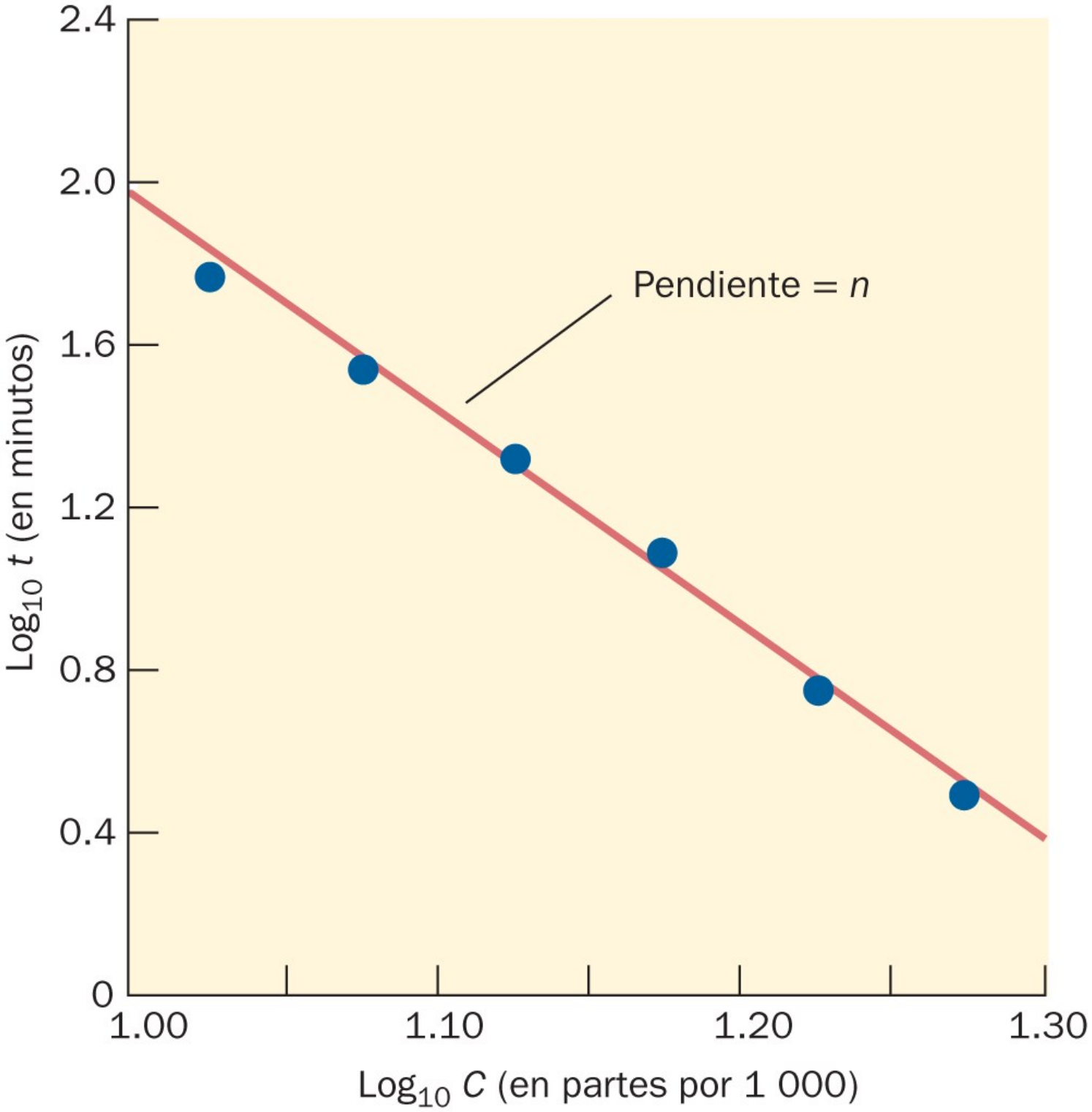
$$n = \frac{\log t_2 - \log t_1}{\log C_1 - \log C_2}$$

Por tanto, *n* puede determinarse midiendo la pendiente de la línea que se conforma cuando el log *t* se grafica contra el log *C* (fig. 4–4). Si *n* se determina experimentalmente de esta manera, se puede determinar *K* sustituyendo los valores observados por *C*, *t* y *n* en la ecuación (10).

FIGURA 4–4

Relación entre la concentración de biocida (*C*) y el tiempo requerido (*t*) para matar una fracción dada de una población celular.

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Reversión de la actividad de los biocidas

Además de la cinética dependiente del tiempo y la concentración, otras consideraciones de la actividad biocida involucran la capacidad de revertir la actividad antimicrobiana. El cuadro 4–5 resume una lista de mecanismos que pueden revertir la actividad de los biocidas. Estos incluyen la eliminación

booksmedicos.org

de agentes, la competencia de sustratos y la inactivación de agentes. La neutralización de los biocidas debe considerarse como parte de la estrategia de esterilización/desinfección.

CUADRO 4–5

Ejemplos de mecanismos que pueden revertir la actividad de los biocidas

Mecanismo	Ejemplo
Retiro del agente	Cuando las células que son inhibidas por la presencia de un agente bacteriostático se eliminan mediante el enjuague de la superficie o la centrifugación, lo cual elimina las bacterias de la sustancia bacteriostática, la multiplicación normal se reanuda
Competencia de sustratos	Cuando un antagonista químico del tipo análogo se une reversiblemente a una enzima, es posible desplazarlo agregando una alta concentración de su sustrato normal. Tales casos se denominan **inhibición competitiva**. La relación de la concentración del inhibidor a la concentración de sustrato que invierte la inhibición se denomina **índice antimicrobiano**; por lo general, es muy alto (100–10 000), lo que indica que la enzima tiene una afinidad mucho mayor por el análogo que por su sustrato normal
Inactivación del agente	Un agente a menudo se puede inactivar agregando una sustancia que se combina con él al medio, evitando así su interacción con los constituyentes celulares. Por ejemplo, el ion mercúrico se puede inactivar mediante la adición al medio de compuestos sulfhidrilo así como de ácido tioglicólico

RESUMEN DEL CAPÍTULO

Apreciar el crecimiento y la muerte de las bacterias es fundamental para comprender la interacción compleja que existe entre las bacterias patógenas y sus hospederos. Si no se controla por un sistema inmune intacto y la limitación de nutrientes, el crecimiento logarítmico de las bacterias superaría rápidamente al hospedero por los nutrientes. El control ambiental del crecimiento microbiano por los biocidas limita la exposición a microorganismos potencialmente patógenos. Los conceptos de esterilización, desinfección, pasteurización y otros son fundamentales para el control bacteriano y, en última instancia, para la salud humana. Al final, comprender el desarrollo y la muerte de los microbios es el primer paso hacia el control efectivo de las enfermedades infecciosas.

CONCEPTOS CLAVE

1. Las bacterias en los seres humanos existen como biosistemas complejos conocidos como microbiota.
2. La cuantificación de células bacterianas se puede lograr utilizando un recuento de células viables, turbidez y biomasa.
3. La biomasa y el tiempo de generación están relacionados matemáticamente.
4. La inoculación de una única colonia bacteriana en un volumen fijo de medio líquido se conoce como cultivo discontinuo. En este sistema, el crecimiento bacteriano exhibe cuatro fases: latente, exponencial, estacionaria y de muerte.
5. Algunas bacterias existen en un estado que se define como viable pero no cultivable.
6. El crecimiento en cultivo continuo o como una biopelícula se aproxima más al crecimiento bacteriano dentro del hospedero humano.
7. La esterilización, la desinfección, la pasteurización, así como otros términos (véase el cuadro 4–3) son fundamentales para comprender y comunicar la ciencia de la microbiología.
8. Se deben entender las estructuras generales de los biocidas (véase cuadro 4–4) y los mecanismos de acción.
9. Dependiendo del mecanismo de acción, los diferentes biocidas son bacteriostáticos, bactericidas y/o esporicidas.

booksmedicos.org

10. La actividad biocida depende del tiempo y la concentración. Esta actividad se puede revertir mediante la eliminación del agente, la competencia de sustratos y la inactivación del agente.

REFERENCES

Barcina I, Arana I: The viable but nonculturable phenotype: a crossroads in the life-cycle of non-differentiating bacteria? *Rev Environ Sci Biotechnol* 2009;8:245–255.

Block SS (editor): *Disinfection, Sterilization, and Preservation*, 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2001.

Colwell RR, Grimes DJ (editors): *Nonculturable Microorganisms in the Environment*. American Society for Microbiology Press, 2000.

Fraise A, Maillard J-Y, Sattar S (editors): *Russell, Hugo & Aycliffe's Principles and Practice of Disinfection, Preservation and Sterilization*, 5th ed. Blackwell Scientific Publications, 2013.

Gerhardt P, et al (editors): *Manual of Methods for General Bacteriology*. American Society for Microbiology, 1981.

Hans-Curt F, Jost W: The biofilm matrix. *Nat Rev Microbiol* 2010;8:623–633. [PubMed: 20676145]

McDonnell GE: *Antisepsis, Disinfection, and Sterilization: Types, Action, and Resistance*. American Society for Microbiology Press, 2007.

McDonnell G, Russell AD: Antiseptics and disinfectants: Activity, action, and resistance. *Clin Microbiol Rev* 1999;12:147. [PubMed: 9880479]

Rutala WA, Weber DJ, Health Care Practices Advisory Committee: *Guideline for Disinfection and Sterilization in Healthcare Facilities, 2008*. Centers for Disease Control and Prevention, 2008. http://www.cdc.gov/hicpac/Disinfection_Sterilization/acknowledg.html

Siegels DA, Kolter R: Life after log. *J Bacteriol* 1992;174:345. [PubMed: 1729229]

booksmedicos.org

Universidad Mariano Galvez de Guatemala
Access Provided by:
SILVERCHAIR

CAPÍTULO 5: Cultivo de microorganismos

INTRODUCCIÓN

El cultivo es el proceso de proliferación de organismos tras proporcionarles un entorno con condiciones apropiadas. En general, se necesita cultivar parásitos, bacterias y virus para poder estudiarlos con detalle. La mayor experiencia en el cultivo de bacterias la posee el campo de la microbiología, por tanto, es el cultivo el enfoque de este capítulo.

Las bacterias se dividen por **fisión binaria**, es decir, su reproducción asexual ocurre cuando una célula se divide en dos, que a su vez dan lugar a cuatro, y así sucesivamente. Para este proceso de replicación se requiere la adquisición de los elementos de su composición química. Los nutrientes del medio ambiente proporcionan estos elementos en formas metabólicamente accesibles. Además, los organismos necesitan energía metabólica para sintetizar macromoléculas y mantener los gradientes químicos esenciales a través de sus membranas. Los factores que deben controlarse durante el crecimiento son los nutrientes, el pH, la temperatura, la aireación, la concentración de sales y la fuerza iónica del medio.

REQUISITOS PARA EL CRECIMIENTO

La mayor parte del peso seco de los microorganismos es materia orgánica que contiene elementos como carbono, hidrógeno, nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre. Además, se requieren iones inorgánicos tales como potasio, sodio, hierro, magnesio, calcio y cloruro para facilitar la catálisis enzimática y mantener gradientes químicos a través de la membrana celular.

En su mayor parte, la materia orgánica consiste en macromoléculas formadas por la introducción de **enlaces anhidro** entre las estructuras. La síntesis de los enlaces anhídrido requiere energía química, que es proporcionada por los dos enlaces fosfodiéster del trifosfato de adenosina (ATP, *adenosine triphosphate*; véase capítulo 6). La energía adicional necesaria para mantener una composición citoplásmica relativamente constante durante el crecimiento, en un rango de ambientes químicos extracelulares, se deriva de la **fuerza motriz protónica**. La fuerza motriz protónica es la energía potencial que puede derivarse al pasar un protón a través de una membrana. En los eucariotas, la membrana puede ser parte de la mitocondria o el cloroplasto. En procariotas, la membrana es la membrana citoplásmica de la célula.

La fuerza motriz protónica es un gradiente electroquímico con dos componentes: una diferencia en el pH (concentración de iones hidrógeno) y una diferencia en la carga iónica. La carga en el exterior de la membrana bacteriana es más positiva que la carga en el interior; la diferencia en las cargas contribuye a la liberación de energía libre cuando un protón entra al citoplasma desde fuera de la membrana. Los procesos metabólicos que generan la fuerza motriz protónica se analizan en el capítulo 6. La energía libre se puede usar para mover la célula, mantener gradientes iónicos o moleculares a través de la membrana, sintetizar enlaces anhidro en ATP, o para una combinación de estos fines. De manera alternativa, las células que reciben una fuente de ATP pueden usar su energía de enlace anhídrido para crear la fuerza motriz protónica que, a su vez, puede ser empleada para mover la célula y mantener los gradientes químicos.

Para desarrollarse, una bacteria requiere de todos los elementos en su materia orgánica, así como del complemento de iones necesarios para la energía y la catálisis. Además, debe haber una fuente de energía para establecer la fuerza motriz protónica y para permitir la síntesis macromolecular. Los microorganismos varían ampliamente en sus demandas nutricionales y en sus fuentes de energía metabólica.

FUENTES DE ENERGÍA METABÓLICA

Los tres mecanismos principales para generar energía metabólica son la **fermentación**, la **respiración** y la **fotosíntesis**. Para el desarrollo del microorganismo debe utilizarse al menos uno de ellos.

Fermentación

booksmedicos.org

En la fermentación, la formación de ATP no está acoplada a la transferencia de electrones. La fermentación se caracteriza por la **fosforilación del sustrato**, un proceso enzimático en el que un enlace pirofosfato es directamente donado al difosfato de adenosina (ADP, *adenosine diphosphate*) por un intermediario metabólico fosforilado. Los intermediarios fosforilados se forman por el reordenamiento metabólico de un sustrato fermentable como glucosa, lactosa o arginina. Debido a que las fermentaciones no están acompañadas por un cambio en el estado general de oxidación-reducción del sustrato fermentable, la composición elemental de los productos de la fermentación debe ser idéntica a la de los sustratos. Por ejemplo, la fermentación de una molécula de glucosa ($C_6H_{12}O_6$) por la vía de Embden-Meyerhof (véase capítulo 6) produce una ganancia neta de dos enlaces pirofosfato en ATP y dos moléculas de ácido láctico ($C_3H_6O_3$).

Respiración

La respiración es análoga a los procesos de acoplamiento dependientes de energía para descargar una batería. La reducción química de un oxidante (aceptor de electrones) a través de una serie específica de portadores de electrones en la membrana establece la fuerza motriz de protones a través de la membrana bacteriana. El reductor (donador de electrones) puede ser orgánico o inorgánico (p. ej., el ácido láctico sirve como reductor para algunos organismos y el gas hidrógeno es un reductor para otros). A menudo se utiliza oxígeno gaseoso (O_2) como oxidante, pero algunos microorganismos pueden utilizar oxidantes alternativos como dióxido de carbono (CO_2), sulfato (SO_4^{2-}) y nitrato (NO_3^-).

Fotosíntesis

La fotosíntesis es similar a la respiración, ya que la reducción de un oxidante a través de una serie específica de portadores de electrones establece la fuerza motriz protónica. La diferencia entre ambos procesos es que, en la fotosíntesis, el reductor y el oxidante se crean fotoquímicamente por la energía de la luz absorbida por los pigmentos en la membrana, por tanto, la fotosíntesis puede continuar sólo si hay una fuente de energía luminosa. Las plantas y algunas bacterias pueden invertir una cantidad sustancial de energía luminosa para hacer que el agua sea un reductor para el dióxido de carbono. El oxígeno participa en este proceso y se produce materia orgánica. La respiración, la oxidación favorable, desde el punto de vista energético, de la materia orgánica por un aceptor de electrones, como el oxígeno, puede proporcionar energía a los organismos fotosintéticos en ausencia de luz.

NUTRICIÓN

Los nutrientes en los medios de cultivo deben contener todos los elementos necesarios para la síntesis biológica de nuevos organismos. En el siguiente análisis, los nutrientes se clasifican de acuerdo con los elementos que suministran.

Fuentes de carbono

Como ya se mencionó, las plantas y algunas bacterias pueden utilizar la energía fotosintética para reducir el dióxido de carbono a expensas del agua. Estos organismos se conocen como **autótrofos**; lo son bacterias que no requieren nutrientes orgánicos para su crecimiento. Otros microorganismos autótrofos son los **quimiolitótrofos**, organismos que utilizan sustratos inorgánicos como el hidrógeno o el tiosulfato como reductor y dióxido de carbono como fuente de carbono.

Los **heterótrofos** requieren de carbono orgánico para su crecimiento, el cual debe encontrarse en una forma que puedan asimilar. El naftaleno, por ejemplo, puede proporcionar todo el carbono y la energía necesarios para el crecimiento heterótrofo respiratorio, pero muy pocos organismos poseen la vía metabólica necesaria para su asimilación. La glucosa, por otro lado, puede apoyar el crecimiento fermentativo o respiratorio de muchos organismos. Es importante que los sustratos de crecimiento se suministren en los niveles adecuados para la cepa microbiana que se está cultivando. Los niveles que apoyan el crecimiento de un organismo pueden inhibir el crecimiento de otro.

El dióxido de carbono es necesario para varias reacciones biosintéticas. Muchos organismos respiratorios producen suficiente dióxido de carbono para cumplir con este requisito, pero otros necesitan una fuente de dióxido de carbono en su medio de crecimiento.

Fuentes de nitrógeno

El nitrógeno es un componente importante de las proteínas, los ácidos nucleicos y otros compuestos; representa casi 5% del peso seco de una célula bacteriana típica. Predomina el dinitrógeno inorgánico (N_2), pues constituye alrededor de 80% de la atmósfera terrestre. También es un compuesto

booksmedicos.org

muy estable, principalmente debido a la alta energía de activación requerida para romper el triple enlace nitrógeno-nitrógeno. Sin embargo, el nitrógeno puede ser suministrado en diferentes formas y los microorganismos varían en sus capacidades para asimilar el nitrógeno (cuadro 5–1). El producto terminal de todas las vías para la asimilación de nitrógeno es la forma más reducida del elemento, el amoniaco (NH_3). Cuando el NH_3 está disponible, se difunde hacia el interior de la mayoría de las bacterias a través de los canales transmembrana, como NH_3 gaseoso disuelto, en lugar del ion amonio (NH_4^+).

CUADRO 5–1

Fuentes de nitrógeno en la nutrición bacteriana

Compuesto	Valencia del nitrógeno
NO_3^-	+5
NO_2^-	+3
N_2	0
NH_4^+	−3
R-NH_2[a]	−3

[a] R (*organic radical*): radical orgánico.

La capacidad de asimilar N_2 en forma reducida como NH_3, proceso denominado **fijación de nitrógeno**, es una propiedad exclusiva de las procariotas, y muy pocas bacterias pueden desdoblar el triple enlace nitrógeno-nitrógeno. Este proceso (véase capítulo 6) requiere de una gran cantidad de energía metabólica y es inactivado fácilmente por el oxígeno. La capacidad de fijar nitrógeno se encuentra en bacterias muy divergentes que además cuentan con estrategias bioquímicas bastante diferentes para proteger sus enzimas fijadoras de nitrógeno de la exposición con el oxígeno.

La mayoría de los microorganismos puede usar NH_3 como única fuente de nitrógeno. Además, muchos organismos poseen la capacidad de producir NH_3 a partir de aminas (R—NH_2) o de aminoácidos ($RCHNH_2COOH$), por lo común en el interior de la célula. La producción de NH_3 a partir de la desaminación de aminoácidos se llama **amonificación**. El amoniaco se introduce en la materia orgánica por vías bioquímicas que incluyen al glutamato y la glutamina. Estas vías se discuten en el capítulo 6.

Muchos microorganismos poseen la capacidad de asimilar reductivamente el nitrato (NO_3^-) y el nitrito (NO_2^-) mediante la conversión de estos iones en NH_3. Estos procesos se denominan **reducción de nitratos por asimilación** y **reducción de nitritos por asimilación**, respectivamente. Ambos difieren de las vías utilizadas para catabolizar nitratos y nitritos. Estas vías son utilizadas por organismos que usan a estos iones como receptores terminales de electrones en la respiración. Algunas bacterias autótrofas (p. ej., *Nitrosomonas*, *Nitrobacter* spp.) pueden convertir NH_3 en N_2 gaseoso en condiciones anaerobias. Este proceso se conoce como **desnitrificación**.

Continúa en evolución nuestra comprensión del ciclo del nitrógeno. A mediados de la década de 1990 se descubrió la oxidación anaerobia del ion amonio:

$$NH_4^+ NO_2^- \rightarrow N_2 + 2H_2O$$

La reacción en la que el nitrito oxida el amoniaco es un proceso microbiano que ocurre en las aguas anóxicas del océano y es una vía importante por la

booksmedicos.org

cual el nitrógeno regresa a la atmósfera.

Fuente de azufre

Al igual que el nitrógeno, el azufre es un componente de muchas sustancias celulares orgánicas. Forma parte de la estructura de varias coenzimas y se halla en las cadenas laterales de cistenilo y metionilo de las proteínas. El azufre, en su forma elemental, no puede ser utilizado por plantas o animales. Sin embargo, algunas bacterias autótrofas pueden oxidar el azufre a sulfato (SO_4^{2-}). La mayoría de los microorganismos pueden usar sulfato como fuente de azufre, reduciéndolo a sulfuro de hidrógeno (H_2S). Algunos microorganismos pueden asimilar de forma directa el H_2S de su medio de crecimiento. Sin embargo, este compuesto puede ser tóxico para muchos organismos.

Fuente de fósforo

El fosfato (PO_4^{3-}) es un componente necesario del ATP, los ácidos nucleicos y de coenzimas tales como NAD, NADP y flavinas. Además, están fosforilados muchos metabolitos, los lípidos (fosfolípidos, lípidos A), los componentes de la pared celular (ácido teicoico), algunos polisacáridos capsulares y algunas proteínas. El fosfato siempre se asimila como fosfato inorgánico libre (P_i).

Fuentes minerales

Son necesarios numerosos minerales para la función enzimática. Los iones de magnesio (Mg^{2+}) y hierro (Fe^{2+}) se hallan en los derivados de la porfirina: el magnesio, en la molécula de clorofila, y hierro, como parte de las coenzimas de los citocromos y las peroxidasas. Mg^{2+} y K^+ son esenciales para la función e integridad de los ribosomas. Ca^{2+} es un componente necesario de las paredes celulares grampositivas, aunque es prescindible para las bacterias gramnegativas. Muchos organismos marinos requieren de altas concentraciones de Na^+ para su desarrollo.

Durante la elaboración de un medio para el cultivo de la mayor parte de los microorganismos, es necesario proporcionar fuentes de potasio, aluminio, magnesio, calcio y hierro, generalmente como sus iones (K^+, Al^{2+}, Mg^{2+}, Ca^{2+} y Fe^{2+}). Muchos otros minerales (p. ej., Mn^{2+}, Mo^{2+}, Co^{2+}, Cu^{2+} y Zn^{2+}) son necesarios en cantidades mínimas. Por eso con frecuencia pueden ser administrados en agua corriente, o como contaminantes de otras sustancias del medio.

La absorción de hierro, que forma hidróxidos insolubles a pH neutro, se facilita en muchas bacterias y hongos por su producción de **sideróforos**, compuestos que provocan la quelación del hierro y que promueven su transporte como un complejo soluble. Entre estos compuestos se encuentran los hidroxamatos (—$CONH_2OH$) llamados sideraminas y los derivados del catecol (p. ej., 2,3-dihidroxi-benzoilserina). Los sideróforos determinados por plásmidos desempeñan un papel importante en la capacidad de invasión de algunos patógenos bacterianos (véase capítulo 7). Los mecanismos de captación de hierro por las bacterias, dependientes de sideróforos y de no sideróforos, se revisan en el capítulo 9.

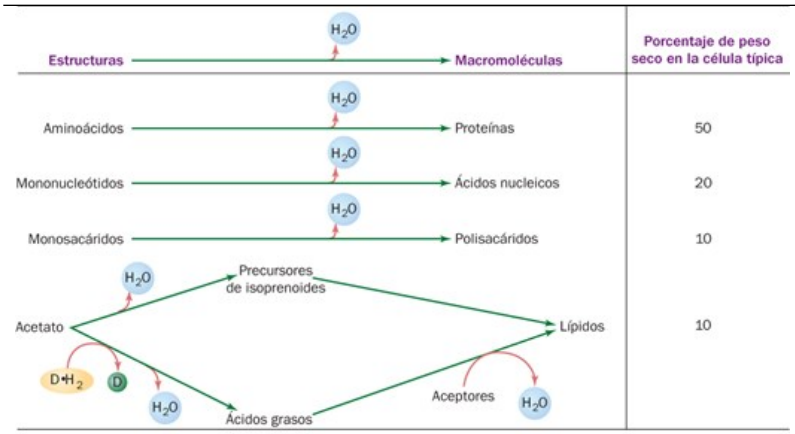
Factores de crecimiento

Un factor de crecimiento es un compuesto orgánico que debe contener una célula para desarrollarse, pero que es incapaz de sintetizar. Muchos microorganismos, cuando reciben los nutrientes antes mencionados, pueden sintetizar todas las estructuras en macromoléculas (fig. 5–1), las cuales son aminoácidos, purinas, pirimidinas y pentosas (los precursores metabólicos de los ácidos nucleicos), carbohidratos adicionales (precursores de polisacáridos), ácidos grasos y compuestos isoprenoides. Además, los organismos de vida libre deben poder sintetizar las vitaminas complejas que son precursoras de las coenzimas.

FIGURA 5–1

Síntesis de macromoléculas. La polimerización de estructuras en macromoléculas se logra en gran medida mediante la introducción de enlaces anhídrido. La formación de ácidos grasos a partir de acetato requiere varias etapas de reducción bioquímica en la que se utilizan donantes de hidrógeno orgánico ($D \cdot H_2$).

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Cada uno de estos compuestos esenciales es sintetizado a través de una secuencia discreta de reacciones enzimáticas. Cada enzima es producida bajo el control de un gen específico. Cuando un organismo sufre una mutación genética que hace que una de estas enzimas no funcione, la cadena se rompe y ya no se sintetiza el producto terminal. Entonces el organismo debe obtener ese compuesto del medio ambiente: el compuesto se ha convertido en un **factor de crecimiento** para el organismo.

Diferentes especies microbianas varían ampliamente en sus requisitos de factores de crecimiento. Los compuestos involucrados se encuentran en todos los microorganismos y son esenciales para cada uno de ellos. Las diferencias en cuanto a necesidades de factores de crecimiento, refleja las diferencias en sus capacidades de síntesis. Algunas especies no requieren de factores de crecimiento, pero otras, como algunos de los lactobacilos, perdieron, durante la evolución, su capacidad de sintetizar de 30 a 40 compuestos esenciales, por tanto, necesitan obtenerlos de su medio ambiente. Por inferencia, muchos organismos que no pueden todavía ser cultivados requieren de factores de crecimiento aún no identificados.

FACTORES AMBIENTALES QUE AFECTAN EL CRECIMIENTO

Un medio de crecimiento adecuado debe contener todos los nutrientes requeridos por el organismo para ser cultivado; además, factores como el pH, la temperatura y la aireación deben ser cuidadosamente controlados. Esto se logra de manera típica en un medio líquido o en un medio semisólido gelificado mediante la adición de agar (típicamente a 1.5% del peso por volumen). El agar, un extracto de polisacárido de un alga marina, es especialmente adecuado para el cultivo de microorganismos, porque es resistente a la acción microbiana y se disuelve a 100 °C, pero no se gelifica hasta que se enfría a menos de 45 °C. Las células (p. ej., los eritrocitos de oveja) se pueden suspender en el medio a 45 °C y se puede enfriar el medio rápidamente hasta formar un gel sin dañar las bacterias. También se debe tener en cuenta que el agar es un azúcar cargado negativamente que puede unirse a moléculas cargadas positivamente, por lo que puede restringir el suministro de azúcar a bacterias en crecimiento. Por ejemplo, los antibióticos de difusión libre se analizan de forma rutinaria para determinar su capacidad para inhibir el crecimiento bacteriano. Sin embargo, los péptidos antimicrobianos catiónicos (cargados positivamente) son inhibidos en un medio de agar porque están unidos por el agar cargado negativamente en el medio.

Nutrientes

En este capítulo se describió la función de cada tipo de nutriente y se presentó una lista de sustancias adecuadas. En general, se debe proporcionar: 1) donadores y aceptadores de hidrógeno, alrededor de 2 g/L; 2) fuente de carbono, aproximadamente 1 g/L; 3) fuente de nitrógeno, casi 1 g/L; 4) minerales: azufre y fósforo, cerca de 50 mg/L de cada uno, y oligoelementos, 0.1–1 mg/L de cada uno; 5) factores de crecimiento: aminoácidos, purinas y pirimidinas, casi 50 mg/L de cada uno, y vitaminas, 0.1–1 mg/L de cada uno. Para muchos organismos, un único compuesto (p. ej., un aminoácido) puede servir como fuente de energía, de carbono y nitrógeno. Otros requieren compuestos separados para cada uno de estos elementos.

Para estudios del metabolismo microbiano, usualmente es necesario preparar un medio sintético del que se conozcan las características y la concentración exactas de cada ingrediente. Este tipo de medio se conoce como **medio definido**. De lo contrario, es mucho menos costoso y más sencillo utilizar materiales naturales como el extracto de levadura, proteínas digeridas o sustancias similares. La mayoría de los microbios de vida libre crece bien con el extracto de levadura. Sin embargo, algunos patógenos bacterianos no pueden crecer *in vitro*.

booksmedicos.org

Concentración de iones de hidrógeno (pH)

La mayoría de los organismos tiene un rango de pH óptimo bastante estrecho. El pH óptimo debe determinarse empíricamente para cada especie. La mayoría de los organismos (**neutrófilos**) crece mejor a un pH de 6 a 8, aunque algunas formas (**acidófilos**) tienen pH óptimos tan bajos como 3, y otros (**alcalófilos**) tienen pH óptimos tan altos como 10.5.

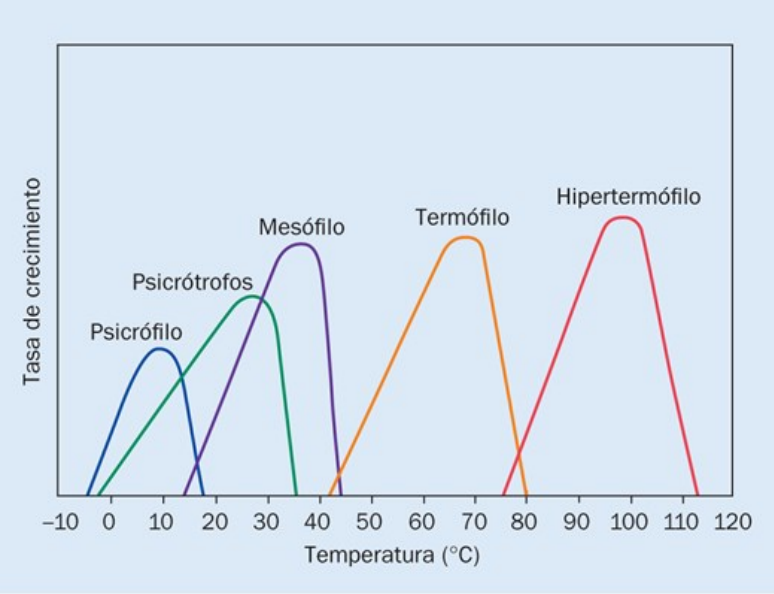
Los microorganismos regulan su pH interno en un amplio rango de valores de pH externo bombeando protones hacia dentro o hacia fuera de sus células. Los acidófilos mantienen un pH interno de aproximadamente 6.5 en un rango externo de 1 a 5. Los principales neutrófilos mantienen un pH interno de alrededor de 7.5 en un rango externo de 5.5 a 8.5, y los alcalófilos mantienen un pH interno de casi 9.5 en un rango externo de 9 a 11. El pH interno está regulado por un conjunto de sistemas de transporte de protones en la membrana citoplásmica, que incluye una bomba de protones impulsada por ATP y un intercambiador de Na^+/H^+. También se ha propuesto un sistema de intercambio de K^+/H^+ que contribuye a la regulación del pH interno de los neutrófilos.

Temperatura

Las diferentes especies microbianas varían ampliamente en sus rangos óptimos de temperatura para el crecimiento (fig. 5–2): las formas **psicrófilas** crecen mejor a bajas temperaturas (–5 a 15 °C) y generalmente se encuentran en entornos como las regiones Ártica y Antártica. Los **psicrótrofos** tienen una temperatura óptima entre 20 y 30 °C, pero crecen adecuadamente a temperaturas más bajas. Los psicrótrofos son una causa importante del deterioro de los alimentos y en el caso de *Listeria monocytogenes* puede causar importantes enfermedades del sistema nervioso y del tubo digestivo humanos. Las formas **mesófilas** crecen mejor a 30–37 °C, y la mayoría de las formas **termófilas** crecen mejor a 50–60 °C. Algunos organismos son **hipertermófilos** y pueden crecer muy por encima de la temperatura del vapor de agua, que existe a alta presión en las profundidades del océano. La mayoría de los organismos son mesófilos. La temperatura óptima para muchas formas de vida libre es 30 °C. La temperatura corporal del hospedero es óptima para los simbiontes de animales de sangre caliente.

FIGURA 5–2

Requisitos de temperatura para el crecimiento. Los procariotas se dividen comúnmente en cinco grupos según sus temperaturas de crecimiento óptimas. Tenga en cuenta que la temperatura óptima, el punto donde la tasa de crecimiento es más alta, está cerca del límite superior del rango. (Reproducido con permiso de Nester EW, Anderson DG, Roberts CE, *et al.*: *Microbiology: A Human Perspective*. 6th ed. McGraw-Hill; 2009:91. © McGraw-Hill Education.)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

El límite superior del rango de temperatura tolerado por cada especie particular se correlaciona bien con la estabilidad térmica general de las proteínas de esa misma especie particular medida en extractos celulares. Los microorganismos comparten con las plantas y los animales la

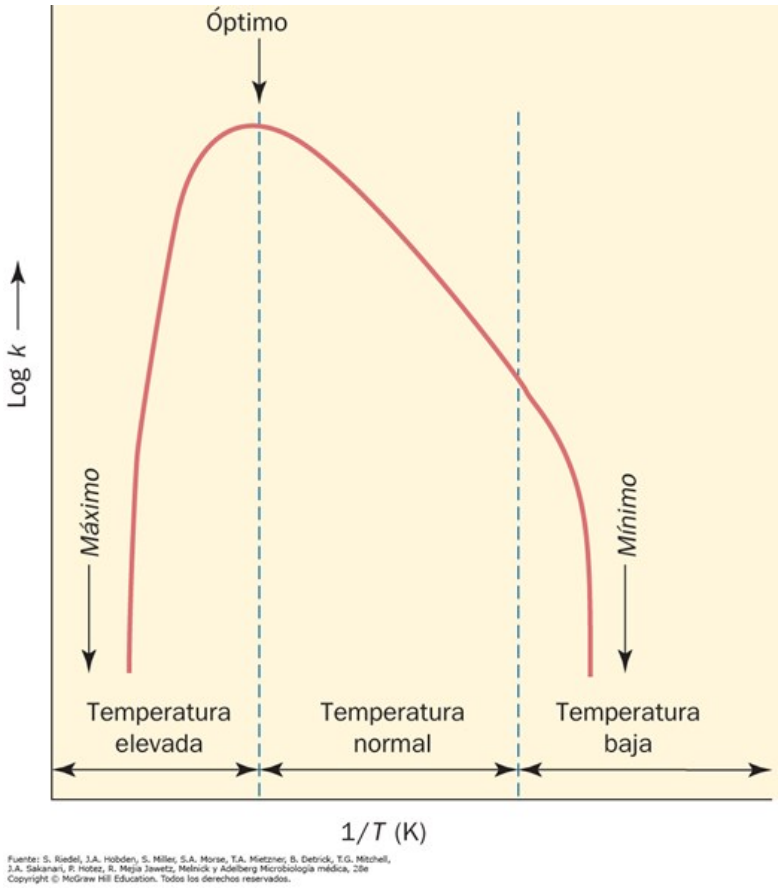
booksmedicos.org

respuesta al choque térmico, una síntesis transitoria de un conjunto de "proteínas de choque térmico", cuando se exponen a un aumento repentino de la temperatura por encima del óptimo para su crecimiento. Estas proteínas parecen ser inusualmente resistentes a la temperatura y pueden estabilizar otras proteínas celulares sensibles al calor.

La relación entre la tasa de crecimiento y la temperatura para cualquier microorganismo se ve en una gráfica típica de Arrhenius (fig. 5–3). Arrhenius demostró que el logaritmo de la velocidad de cualquier reacción química (log *k*) es una función lineal del recíproco de la temperatura (1/*T*). Debido a que el crecimiento celular es el resultado de un conjunto de reacciones químicas, es lógico que se presente esta relación. La figura 5–3 muestra que este es el caso en el rango normal de temperaturas para una especie dada; el log *k* disminuye linealmente con 1/*T*. Sin embargo, por encima y por debajo del rango normal, el log *k* cae rápidamente, de modo que estas caídas definen los valores de temperatura máxima y mínima.

FIGURA 5–3

Forma general del gráfico de Arrhenius de crecimiento bacteriano. (Reproducido con autorización de Ingraham JL. Growth of psychrophilic bacteria. *J Bacteriol.* 1958;76(1):75–80.)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Más allá de sus efectos sobre la tasa de crecimiento, las temperaturas extremas matan a los microorganismos. El calor extremo se utiliza para esterilizar las preparaciones (véase capítulo 4). El frío extremo también mata las células microbianas, aunque no puede usarse para una esterilización efectiva. Las bacterias también exhiben un fenómeno llamado **choque de enfriamiento**, que es la destrucción de las células mediante un enfriamiento rápido, en lugar de uno lento. Por ejemplo, el enfriamiento rápido de *Escherichia coli* de 37 a 5 °C puede destruir 90% de las células. Una serie de compuestos protege a las células contra la congelación o el choque por frío. El glicerol y el dimetilsulfóxido son los más utilizados.

Aireación

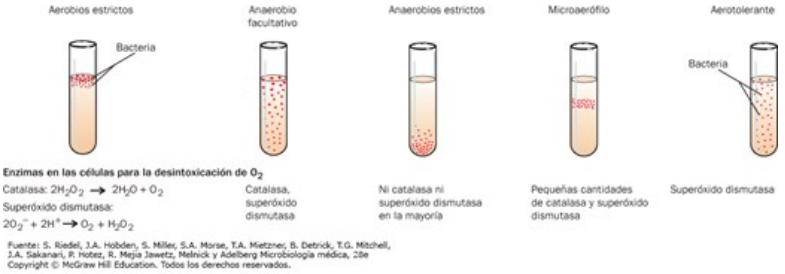
El papel del oxígeno como aceptor de hidrógeno se describe en el capítulo 6. Muchos organismos son **aerobios estrictos**, esto específicamente quiere decir que requieren de oxígeno como aceptor de hidrógeno. Algunos son **anaerobios facultativos**, es decir, son capaces de vivir aeróbicamente o anaeróbicamente. Algunos son **microaerófilos**, o lo que es lo mismo, requieren de pequeñas cantidades de oxígeno (2 a 10%) para

booksmedicos.org

la respiración aeróbica (la concentración más elevada es inhibidora). Algunos son **anaerobios estrictos** que requieren de una sustancia distinta del oxígeno como aceptor de hidrógeno y son sensibles a la inhibición del oxígeno. Otros son **anaerobios aerotolerantes**, indiferentes al oxígeno; pueden crecer en su presencia, pero no lo utilizan como un aceptor de hidrógeno (fig. 5–4).

FIGURA 5–4

Requerimientos de oxígeno (O_2) de procariotas. (Reproducido con permiso de Nester EW, Anderson DG, Roberts CE, *et al.*: *Microbiology: A Human Perspective*. 6th ed. McGraw-Hill; 2009:92. © McGraw-Hill Education.)



Los subproductos naturales del metabolismo aeróbico son los compuestos reactivos peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y superóxido (O_2^-). En presencia de hierro, estas dos especies pueden generar radicales hidroxilo (•OH), los cuales pueden dañar a cualquier macromolécula biológica:

$$O_2^- + H_2O_2 \xrightarrow{Fe^3/Fe^{2+}} O_2 + OH_2^- + \bullet OH$$

Muchos organismos aerobios y anaerobios aerotolerantes están protegidos de estos productos por la presencia de superóxido dismutasa, una enzima que cataliza la reacción:

$$2O_2^- + 2H^+ \rightarrow O_2 + H_2O_2$$

y por la presencia de catalasa, otra enzima que también cataliza la reacción:

$$2H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2$$

Algunos organismos fermentativos (p. ej., *Lactobacillus plantarum*) son aerotolerantes, pero no contienen catalasa o superóxido dismutasa. El oxígeno no se reduce y, por tanto, no se producen H_2O_2 y O_2^-. Todos los anaerobios estrictos carecen de superóxido dismutasa y de catalasa. Algunos organismos anaerobios (p. ej., *Peptococcus anaerobius*) tienen una considerable tolerancia al oxígeno debido a su capacidad para producir altos niveles de NADH oxidasa, una sustancia que reduce el oxígeno a agua de acuerdo con la reacción:

$$NADH + H^+ + \tfrac{1}{2}\, O_2 \rightarrow NAD^+ + H_2O$$

El peróxido de hidrógeno debe gran parte de su toxicidad al daño que causa al ADN. Los mutantes deficientes en la reparación de ADN son excepcionalmente sensibles al peróxido de hidrógeno. El producto del gen *recA,* el cual funciona tanto en la recombinación genética como en la reparación, es más importante que la catalasa o la superóxido dismutasa para proteger las células de *E. coli* contra la toxicidad del peróxido de hidrógeno.

El proporcionar aire a cultivos líquidos de aerobios es un problema técnico importante. Los recipientes se agitan, por lo general mecánicamente, para introducir oxígeno en el medio, o el aire es forzado a través del medio por presión. La difusión de oxígeno a menudo se convierte en el factor limitante del crecimiento de bacterias aeróbicas. Cuando se alcanza una concentración celular de 4–5 × 10^9/mL, la velocidad de difusión del oxígeno a las células limita considerablemente la velocidad de crecimiento adicional.

Por otra parte, los anaerobios estrictos presentan el problema de la eliminación de oxígeno. Hay muchos métodos disponibles para esto. Por ejemplo, se pueden agregar agentes reductores como el tioglucolato de sodio a los cultivos líquidos, los tubos de agar se pueden sellar con una capa de vaselina y parafina, el recipiente de cultivo se puede colocar en un recipiente del cual se retira el oxígeno por medio de vacío o por agentes químicos, o

booksmedicos.org

el organismo puede ser manejado dentro de una caja cerrada en un medio anaerobio.

Concentración iónica y presión osmótica

La mayoría de las bacterias puede tolerar una amplia gama de fuerzas iónicas externas y de presiones osmóticas, debido a su capacidad de regular la osmolalidad interna y la concentración de iones. La osmolalidad está regulada por el transporte activo de iones K^+ hacia la célula. La fuerza iónica interna se mantiene constante por la excreción compensadora de putresceína, una poliamina orgánica con carga positiva. Debido a que la putresceína transporta varias cargas positivas por molécula, una gran caída en la fuerza iónica se ve afectada con un costo pequeño en la fuerza osmótica.

En un pequeño subconjunto de bacterias altamente adaptadas, factores como la presión osmótica y la concentración de sales forman parte de su entorno y deben controlarse para el cultivo *in vitro*. Por ejemplo, las bacterias marinas sólo pueden crecer en presencia de altas concentraciones de sal, por eso se llaman **halófilas**. Por el contrario, los organismos capaces de crecer en altas concentraciones de azúcares se llaman **osmófilos**.

MÉTODOS DE CULTIVO

Existen dos problemas prácticos que deben ser considerados para lograr el cultivo de un microorganismo: 1) la elección de un medio adecuado y 2) el aislamiento de un organismo bacteriano en un cultivo puro.

Medios de cultivo

La técnica utilizada y el tipo de medio seleccionado dependen de la naturaleza de la investigación. En general, el objetivo es uno de estos tres: 1) amplificar un clon bacteriano definido con el propósito de aumentar la cantidad de un producto deseado (p. ej., ácido nucleico o proteína); 2) determinar los números y tipos de organismos presentes en una muestra dada, o 3) aislar un tipo particular de microorganismo de una fuente natural.

A. Amplificación de un clon bacteriano definido

Las bacterias han evolucionado para crecer en ambientes específicos. Ciertos organismos, como *E. coli*, que se utilizan en la amplificación génica de rutina y la producción de proteínas, crecen con muy pocas restricciones. Otros organismos, como *Legionella pneumophila*, son **exigentes** y requieren de condiciones de crecimiento que simulen su entorno natural. Para estos organismos complicados, el pH, la temperatura y la aireación son fáciles de replicar. Es la formulación de nutrientes la que representa el mayor problema.

Una bacteria exigente puede requerir de un extracto del tejido hospedero para incluir todos los factores de crecimiento necesarios para su expansión. Puede ser necesaria una experimentación considerable para determinar los requisitos del organismo; el éxito depende de proporcionar una fuente adecuada de cada categoría de nutriente enumerada al principio de este capítulo. Algunos organismos, como *Chlamydiae* y *Rickettsiae*, son bacterias intracelulares obligadas y requieren de células eucariotas viables dentro de las cuales poder crecer. En estos casos, es necesario un cultivo de células eucariotas de laboratorio, seguido de una infección bacteriana, con el fin de amplificar la bacteria para su posterior estudio.

B. Estudio microbiológico de muestras naturales

La población total de bacterias que existen dentro de una muestra dada, por ejemplo, agua de estanque u orina, se conoce como **microbioma**. Dentro de cualquier muestra existen muchos microentornos. Por ejemplo, la concentración de oxígeno en la parte superior de un estanque es mucho más alta que en su parte inferior. El crecimiento de bacterias aeróbicas se ve favorecido en la parte superior del estanque, mientras que el de bacterias microaerófilas, en el fondo. No obstante, una muestra de agua de ese mismo estanque contendrá ambas especies de bacterias. La determinación de qué organismos comprenden el bioma total de la muestra de agua del estanque dado dependerá de cómo se cultive la muestra. Colocar una muestra del material en un conjunto de condiciones (p. ej., en presencia de oxígeno) permitirá que un grupo seleccionado de microorganismos (en este caso, aerobios) produzca colonias, pero pasará por alto muchos otros tipos (en este caso, microaerófilos). Por esta razón, es habitual cultivar muestras del material utilizando tantos medios diferentes y condiciones de incubación como sean posibles. No es irracional utilizar seis u ocho medios de cultivo y condiciones de cultivo diferentes si se pretende identificar a la mayor parte de las formas presentes.

C. Aislamiento de un microorganismo en particular

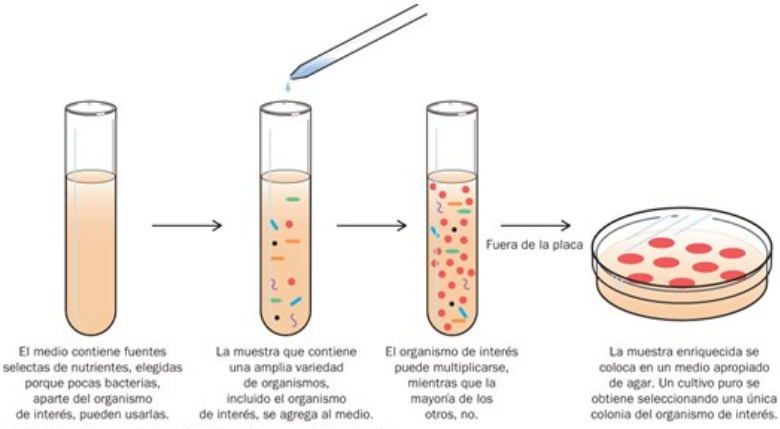
Una pequeña muestra de suelo, si se maneja adecuadamente, producirá un tipo diferente de organismo para cada microambiente presente. Para

booksmedicos.org

suelos fértiles (húmedos, aireados, ricos en minerales y material orgánico), esto significa que cientos, o incluso miles de tipos bacterianos, pueden ser aislados. Esto se hace cuando se selecciona el tipo deseado. Por ejemplo, si un gramo de tierra se deposita en un frasco con un medio de cultivo líquido; se pueden aislar del mismo azobacterias, son organismos aeróbicos fijadores de nitrógeno. En este caso, el medio no contendrá nitrógeno combinado y se incubará aeróbicamente. Si hay células de azobacterias presentes en el suelo, crecerán bien en este medio. Las bacterias que no pueden fijar nitrógeno crecerán sólo en la medida en que los contaminantes del medio sean capaces de introducir nitrógeno fijo. Cuando el cultivo se haya desarrollado por completo, el porcentaje de *Azotobacter* en la población total se habrá incrementado en gran medida. Este método se llama **cultivo enriquecido**. La transferencia de una muestra de este cultivo a un medio fresco dará como resultado enriquecerlo en azobacterias. Después de varias transferencias en serie, el cultivo puede colocarse en un medio de enriquecimiento solidificado y de colonias de *Azotobacter* aisladas. El cultivo de enriquecimiento simula el entorno natural ("nicho") del microorganismo deseado, seleccionándolo así (fig. 5–5). Un principio importante involucrado en esa selección es el siguiente: el organismo seleccionado será el tipo cuyos requerimientos nutricionales queden satisfechos. Las azobacterias, por ejemplo, crecen mejor en medios que contienen nitrógeno orgánico, pero su requisito mínimo es la presencia de N_2. Por tanto, se selecciona un medio que contenga N_2 como la única fuente de nitrógeno. Si se añade nitrógeno orgánico al medio, las condiciones ya no serán selectivas para *Azotobacter* sino más bien para la forma en la que el nitrógeno orgánico es el requisito mínimo.

FIGURA 5–5

Cultivo de enriquecimiento. El medio y las condiciones de incubación favorecen el crecimiento de las especies deseadas sobre otras bacterias en la misma muestra. (Reproducido con permiso de Nester EW, Anderson DG, Roberts CE, *et al.*: *Microbiology: A Human Perspective*. 6th ed. McGraw-Hill; 2009:99. © McGraw-Hill Education.)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Cuando se busca un tipo particular de organismo que forma parte de una población mixta, se utilizan **medios selectivos** y **medios diferenciales**. Los medios selectivos inhiben el crecimiento de organismos distintos del que se busca. Por ejemplo, el agar Thayer-Martin se utiliza para aislar *Neisseria gonorrhoeae*, la causa de la gonorrea, a partir de muestras vaginales que contienen la compleja flora del cuello uterino. Este medio contiene vancomicina, que es capaz de matar a la mayoría de los organismos grampositivos; colistina, que se agrega para matar la mayoría de los organismos gramnegativos, excepto *Neisseria*, y nistatina, que mata a la mayoría de los hongos. Una torunda vaginal de una paciente con gonorrea, colocada en agar Thayer-Martin, desarrollará predominantemente sólo la cepa de *N. gonorrhoeae* que causa los síntomas de su enfermedad.

Los medios diferenciales contienen sustancias en contacto con las cuales algunas bacterias cambian de manera apreciable. En otro ejemplo, las colonias de *E. coli* adquieren un brillo iridiscente característico en un agar que contiene los colorantes eosina y azul de metileno (agar EMB). El agar EMB, que contiene una alta concentración de un azúcar, también hará que las colonias de *E. coli* fermenten ese azúcar y formen colonias rojizas. Los medios diferenciales se utilizan para fines como el reconocimiento de la presencia de bacterias entéricas en el agua o la leche y la presencia de ciertos patógenos en muestras clínicas. El cuadro 5–2 presenta las características de los medios representativos utilizados para cultivar bacterias.

booksmedicos.org

CUADRO 5–2

Características de los medios representativos utilizados para cultivar bacterias

Medio	Característica
Agar sangre	Medio complejo utilizado habitualmente en laboratorios clínicos. Se considera diferencial porque las colonias de organismos hemolíticos están rodeadas por una zona limpia o libre de eritrocitos. No selectivo
Agar chocolate	Medio complejo utilizado para cultivar bacterias complejas, en particular las que se encuentran en muestras clínicas. No selectivo ni diferencial
Agar sales de glucosa	Medio químicamente definido. Se utiliza en experimentos de laboratorio para estudiar los requerimientos nutricionales de las bacterias. No selectivo ni diferencial
Agar MacConkey	Medio complejo utilizado para aislar bacilos gramnegativos que por lo general residen en el intestino. Selectivo porque las sales biliares y los colorantes inhiben los organismos grampositivos y los cocos gramnegativos. Se considera diferencial porque el indicador de pH se vuelve rojo rosado cuando el azúcar del medio, la lactosa, se fermenta
Agar nutriente	Medio complejo usado para trabajo de rutina de laboratorio. Útil en el crecimiento de una variedad de bacterias no exigentes. No es selectivo ni diferencial
Agar Thayer-Martin	Medio complejo para aislar especies *Neisseria*, que son bacterias exigentes. Es selectivo porque contiene antibióticos que inhiben la mayor parte de organismos excepto especies *Neisseria*. No es diferencial

(Reproducido con permiso de Nester EW, Anderson DG, Roberts CE, *et al.*: *Microbiology*: *A Human Perspective*. 6th ed. McGraw-Hill; 2009:96. © McGraw-Hill Education.)

Aislamiento de microorganismos en cultivos propios

Para estudiar las propiedades de un organismo dado es necesario manejarlo en un cultivo puro, libre de los otros tipos de microorganismos. Para hacer esto, una sola célula debe ser aislada de todas las demás y cultivada de tal manera que su progenie colectiva también permanezca aislada. Se encuentran disponibles los medios que se describen en los siguientes acápites.

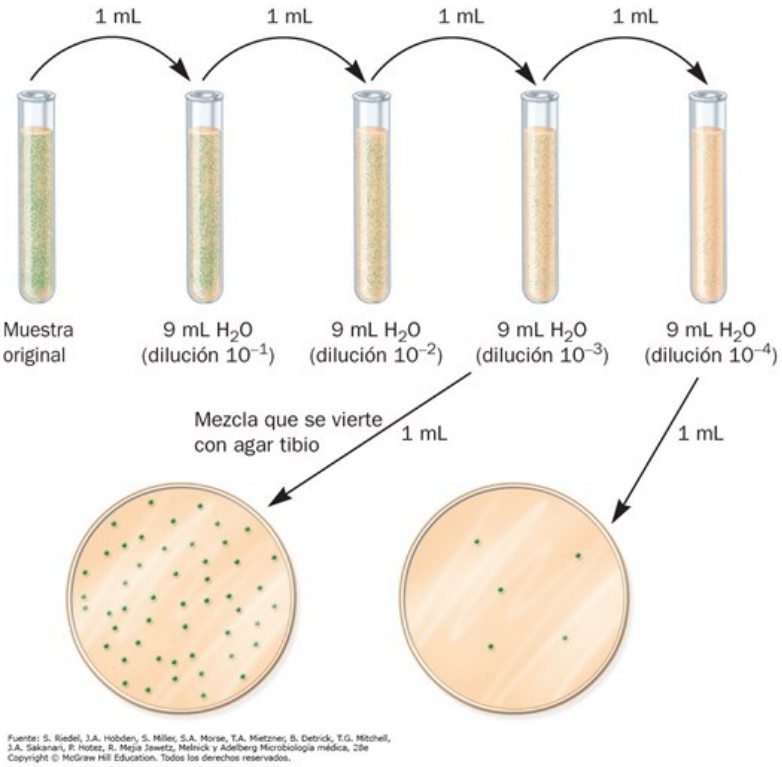
A. Cultivo en placa

A diferencia de las células en un medio líquido, las células en un medio gelificado se inmovilizan. Por tanto, si una cantidad suficiente de bacterias se coloca en un medio de agar, cada bacteria crecerá por fisión binaria en una colonia aislada. El **método de vertido en placa** utiliza una suspensión diluida de células mezcladas con agar fundido a 50 °C que luego se vierte en una placa de Petri. Cuando el agar se solidifica, las células se inmovilizan en el agar y crecen en colonias. Si la suspensión celular está lo suficientemente diluida, las colonias quedan bien separadas, de modo que cada una tiene una alta probabilidad de derivarse de una sola célula (fig. 5–6). Para asegurar esto, sin embargo, es necesario escoger una colonia del tipo deseado, suspenderla en un medio estéril y replantarla. Repetir este procedimiento varias veces asegura la obtención de un cultivo puro.

FIGURA 5–6

Técnica de vertido en placa. La muestra original se diluye varias veces para reducir lo suficientemente a la población. Las muestras más diluidas se mezclan con agar tibio y se vierten en placas de Petri. Las células aisladas proliferan en colonias y se utilizan para establecer cultivos puros. La superficie de las colonias es circular. Por debajo de la superficie adquieren forma lenticular (cristales formados). (Reproducido con permiso de Willey JM, Sherwood LM, Woolverton CJ. *Prescott, Harley, & Klein's Microbiology*. 7th ed. McGraw-Hill; 2008 :115. © McGraw-Hill Education.)

booksmedicos.org

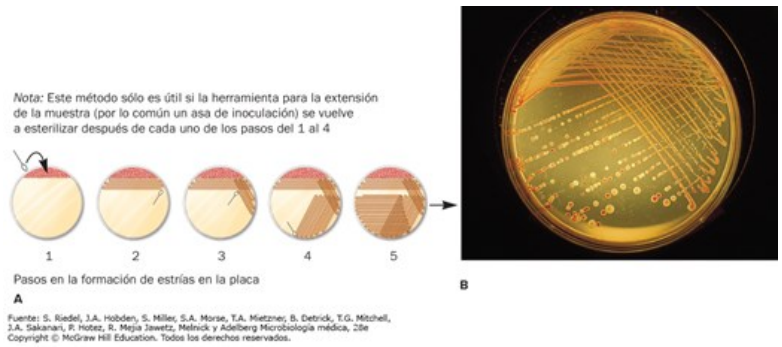


Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

De manera alternativa, en la superficie de la suspensión original se pueden crear estrías con un asa de alambre (**técnica de placa estriada**). En la medida en que aparecen nuevas estrías, quedan menos células en el asa de alambre hasta que por último, el asa puede depositar células individuales en el agar (fig. 5–7). La placa se incuba; luego se elimina cualquier colonia bien aislada, se vuelve a suspender en medio estéril y se vierte otra vez en agar. Si una suspensión (y no sólo un poco del crecimiento de una colonia o inclinación) se somete al método de estriado, se obtiene una muestra muy confiable y de un modo mucho más rápido que a través del método del vertido en placa.

FIGURA 5–7

Técnica de placa estriada. **A.** Un patrón típico de estrías. (Reproducido con permiso de Willey JM, Sherwood CJ, Woolverton CJ. *Prescott, Harley, & Klein's Microbiology*. 7th ed. McGraw-Hill; 2008:115. © McGraw-Hill Education.) **B.** Un ejemplo de la placa estriada. (Reproducido con permiso de Kathy Park Talaro.)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

En la **técnica de extensión en placa**, un pequeño volumen de una suspensión microbiana diluida que contiene de 30 a 300 células se transfiere hacia el centro de la placa de agar y se extiende en forma uniforme sobre la superficie con una varilla doblada de cristal estéril. Las células dispersadas dan origen a colonias. El número de colonias debe ser similar al número de microorganismos viables en la muestra. Por tanto, la técnica de extensión en placa puede utilizarse para contar la población microbiana.

B. Dilución

booksmedicos.org

Un método mucho menos fiable es el de la dilución hasta la extinción. Se realizan diluciones seriadas de la suspensión y las muestras de cada dilución se cultivan en placas diferentes. Si sólo unas cuantas muestras de una dilución en particular muestran crecimiento, se supone que algunas de las colonias se iniciaron a partir de una célula. Este método no se utiliza a menos que sea imposible el cultivo en placa por alguna razón. Una característica indeseable de este método es que sólo puede utilizarse para aislar el tipo predominante de microorganismo en una población mixta.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Un organismo necesita, para obtener la energía que permita su crecimiento, la presencia de todos los elementos necesarios en su materia orgánica, así como el complemento total de iones necesarios para su actividad con el fin de crecer. Los nutrientes se clasifican según los elementos que proporcionan, incluidos una fuente de carbono, una fuente de nitrógeno, una fuente de azufre, una fuente de fósforo o fuentes de minerales.
- Los factores de crecimiento son compuestos orgánicos que una célula tiene que cultivar, pero que es incapaz de sintetizar.
- Debe haber una fuente de energía para establecer una fuerza motriz de protón y permitir la síntesis macromolecular. Los tres mecanismos principales para generar energía metabólica son fermentación, respiración y fotosíntesis.
- Los factores ambientales, como pH, temperatura y aireación, son importantes para el crecimiento. La mayoría de los patógenos humanos son neutrófilos (crecen mejor en un pH de 6 a 8) y mesófilos (crecen mejor a una temperatura entre 30–37 °C).
- Los organismos varían extensamente en su capacidad de usar el oxígeno como aceptor de hidrógeno y en su capacidad para desactivar los productos intermedios nocivos del metabolismo aerobio. Ellos pueden agruparse en aerobios estrictos, anaerobios facultativos, anaerobios estrictos, microaerófilos y anaerobios aerotolerantes.
- Los medios microbiológicos pueden formularse para permitir el crecimiento de microorganismos presentes en números bajos (cultivo de enriquecimiento), para identificar tipos específicos de microorganismos (medio diferencial), o para aislar un organismo específico de una población variada (medio selectivo).

REFERENCES

Adams MW: Enzymes and proteins from organisms that grow near or above 100°C. *Annu Rev Med* 1993;47:627.

Koch AL: Microbial physiology and ecology of slow growth. *Microbiol Mol Biol Rev* 1997;61:305. [PubMed: 9293184]

Maier RM, Pepper IL, Gerba CP: *Environmental Microbiology*. Academic Press, 1992.

Marzlut GA: Regulation of sulfur and nitrogen metabolism in filamentary fungi. *Annu Rev Microbiol* 1993;42:89.

Pelczar MJ Jr, Chan ECS, Krieg NR: *Microbiology: Concepts and Applications*. McGraw-Hill, 1993.

Schloss PD, Handelsman J: Status of the microbial census. *Microbiol Mol Biol Rev* 2004;68:686. [PubMed: 15590780]

Wood JM: Bacterial osmoregulation: A paradigm for the study of cellular homeostasis. *Annu Rev Microbiol* 2011;65:215. [PubMed: 21663439]

booksmedicos.org

Universidad Mariano Galvez de Guatemala
Access Provided by:
SILVERCHAIR

CAPÍTULO 6: Metabolismo microbiano

PAPEL DEL METABOLISMO EN LA BIOSÍNTESIS Y EL CRECIMIENTO

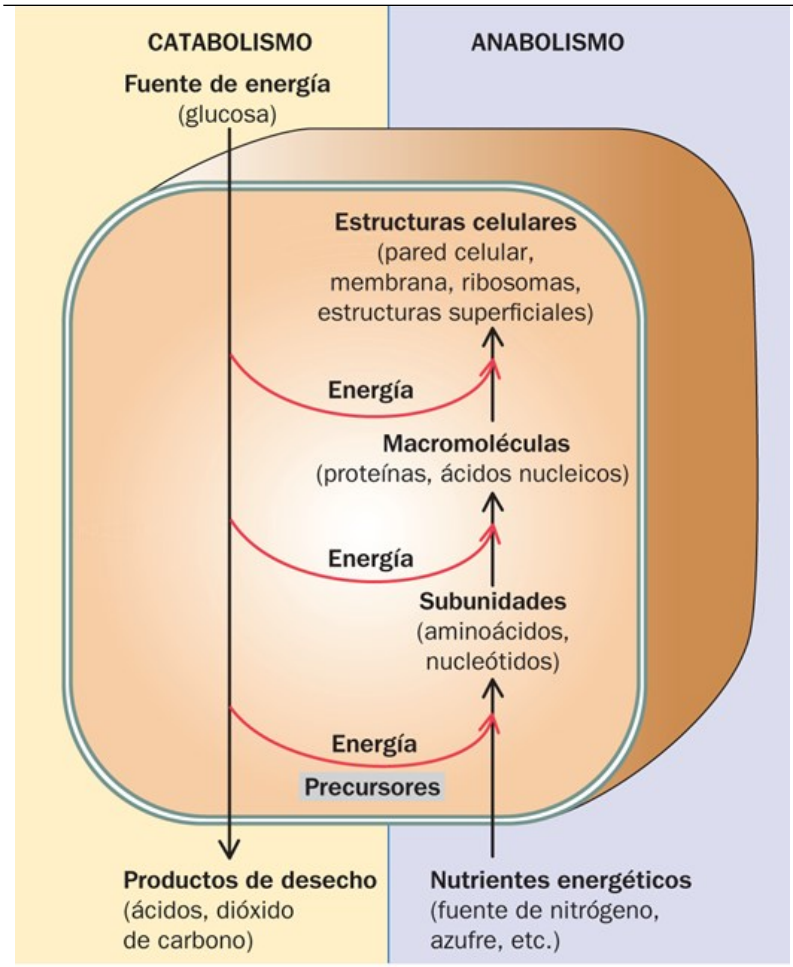
El crecimiento microbiano requiere de la polimerización de estructuras bioquímicas en proteínas, ácidos nucleicos, polisacáridos y lípidos. Las estructuras deben estar presentes en el medio de cultivo o sintetizadas por las células en crecimiento. Las demandas biosintéticas adicionales dependen de las necesidades de coenzimas que participarán en la catálisis enzimática. Las reacciones de polimerización biosintética demandan la transferencia de los enlaces anhídrido del trifosfato de adenosina (ATP, *adenosine triphosphate*). Para el crecimiento es necesaria una fuente de energía metabólica que permita la síntesis de enlaces anhídrido y la conservación de los gradientes transmembrana de iones y metabolitos.

El **metabolismo** se compone de dos procesos: **catabolismo** y **anabolismo** (fig. 6–1). El catabolismo abarca procesos que recolectan la energía liberada a partir de la descomposición de los compuestos (p. ej., la glucosa) y la utilización de esa energía para sintetizar **ATP**. En cambio, el anabolismo, o **biosíntesis**, incluye a los procesos que utilizan la energía almacenada en ATP para sintetizar y ensamblar las subunidades, o estructuras, de las macromoléculas que forman la célula. La secuencia de estructuras dentro de una macromolécula está determinada por una de dos maneras. En ácidos nucleicos y proteínas, está **dirigida por una plantilla**: el ADN actúa como plantilla para su propia síntesis y para la síntesis de los diversos tipos de ARN; el ARN mensajero actúa como plantilla para la síntesis de proteínas. En segunda manera para los carbohidratos y lípidos, la disposición de las estructuras depende en su totalidad de enzimas específicas. Una vez que se han sintetizado las macromoléculas, se autoensamblan para formar las estructuras supramoleculares de la célula, por ejemplo, ribosomas, membranas, pared celular, flagelos y pili.

FIGURA 6–1

La relación entre catabolismo y anabolismo. El catabolismo abarca procesos que recolectan la energía liberada durante el desensamblaje de los compuestos y la utilizan para sintetizar trifosfato de adenosina (ATP); también proporciona metabolitos precursores utilizados en la biosíntesis. El anabolismo, o biosíntesis, incluye procesos que utilizan ATP y metabolitos precursores para sintetizar y ensamblar subunidades de macromoléculas que forman la célula. (Reproducido con autorización de Nester EW, Anderson DG, Roberts CE, *et al.*: *Microbiology: A Human Perspective*. 6th ed. McGraw-Hill; 2009, p. 127. © McGraw-Hill Education.)

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

La velocidad de síntesis macromolecular y la actividad de las vías metabólicas deben regularse de modo que la biosíntesis permanezca en equilibrio. Todos los componentes requeridos para la síntesis de macromoléculas deben estar presentes a fin de garantizar un crecimiento ordenado. Además, debe ejercerse control de manera que los recursos no se desperdicien en productos que no contribuyan al crecimiento o la supervivencia de la célula.

Este capítulo contiene una revisión del metabolismo microbiano y su regulación. Los microorganismos representan extremos de divergencia evolutiva, y una gran variedad de vías metabólicas se encuentra dentro del grupo. Por ejemplo, cualquiera de las diferentes vías metabólicas, que son más de media docena, puede utilizarse para la asimilación de un compuesto relativamente simple, el benzoato, y una vía simple para la asimilación de benzoato puede ser regulada por más de media docena de mecanismos de control. Nuestro objetivo es ilustrar los principios subyacentes a las vías metabólicas y su regulación. El principio esencial que determina las vías metabólicas es que estas se logran mediante la organización de relativamente pocas reacciones de tipo bioquímico en un orden específico. Se pueden deducir muchos factores biosintéticos al examinar las estructuras químicas del material inicial, el producto final y quizás uno o dos intermediarios metabólicos. El principio más importante que subyace a la regulación metabólica es que las enzimas tienden a ser activadas sólo cuando se requiere de su actividad catalítica. La actividad de una enzima puede ser cambiada al variar la cantidad de enzimas o de sustratos. En algunos casos, la actividad de las enzimas puede verse alterada por la unión de **efectores** específicos, metabolitos que modulan la actividad de la enzima.

METABOLITOS FOCALES Y SU INTERCONVERSIÓN

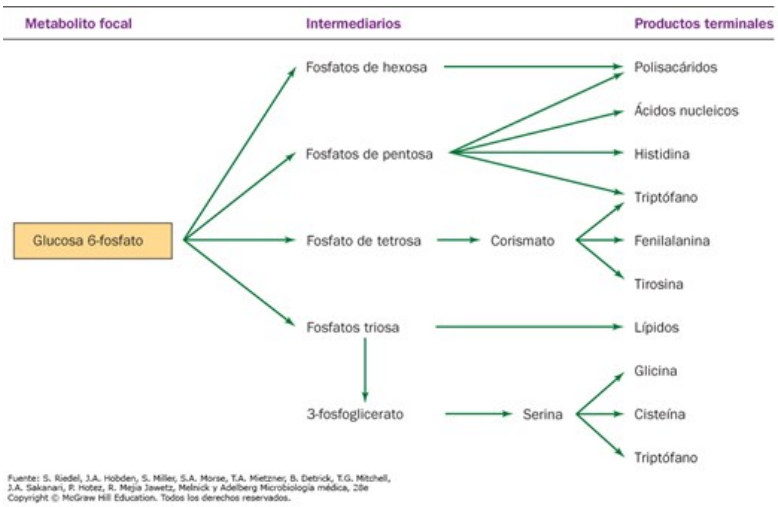
Interconversiones de glucosa 6-fosfato y carbohidratos

Los orígenes biosintéticos de las estructuras y las coenzimas pueden rastrearse a relativamente pocos precursores, llamados **metabolitos focales**. De las figuras 6–2, 6–3, 6–4, 6–5 se muestra cómo los respectivos metabolitos focales, entre los que se encuentran glucosa 6-fosfato (G6PD, *glucose 6-phosphate*), fosfoenolpiruvato, oxaloacetato y cetoglutarato α, dan lugar a la mayoría de los productos finales biosintéticos.

booksmedicos.org

FIGURA 6–2

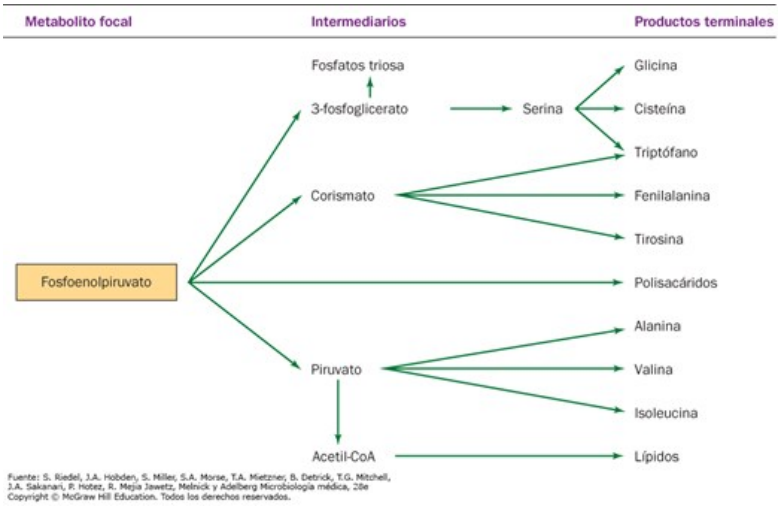
Productos finales biosintéticos formados a partir de glucosa 6-fosfato. Los ésteres de fosfato de carbohidrato de longitud de cadena variable sirven como intermediarios en las vías biosintéticas.



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

FIGURA 6–3

Productos terminales biosintéticos formados a partir de fosfoenolpiruvato.

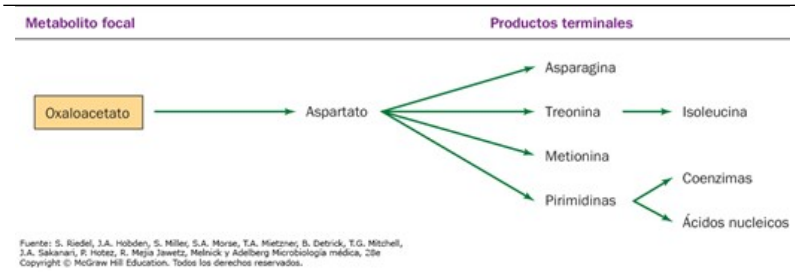


Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

FIGURA 6–4

Productos terminales biosintéticos formados a partir de oxaloacetato. Los productos terminales aspartato, treonina y pirimidinas sirven como intermediarios en la síntesis de compuestos adicionales.

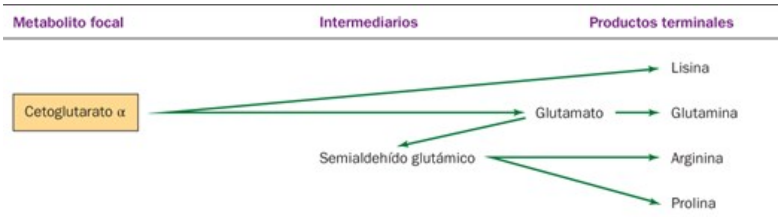
booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

FIGURA 6–5

Productos terminales biosintéticos formados a partir de cetoglutarato α.



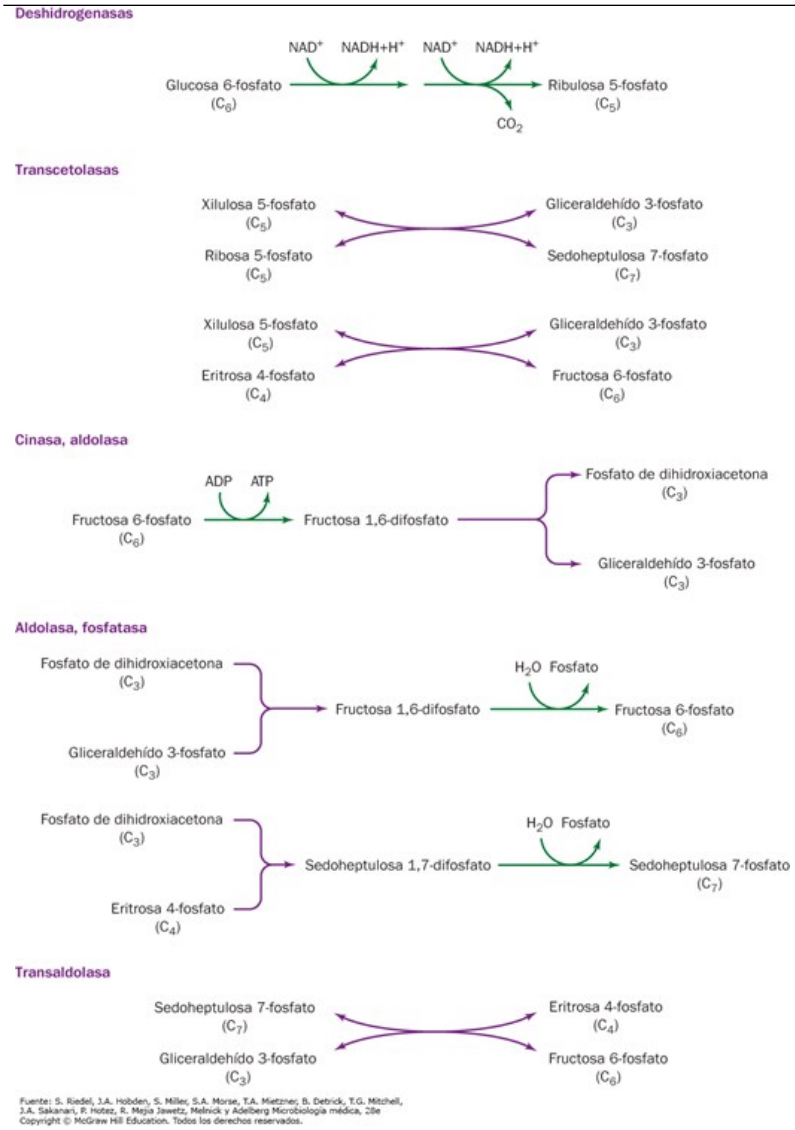
Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

La figura 6–2 ilustra cómo G6PD se convierte en una gama de productos finales biosintéticos a través de ésteres de fosfato de carbohidratos con diferentes longitudes de cadena. Los carbohidratos poseen la fórmula empírica $(CH_2O)_n$, y el objetivo principal del metabolismo de los carbohidratos es cambiar *n*, es decir, la longitud de la cadena de carbono. Los mecanismos por los cuales las longitudes de cadena de los fosfatos de carbohidratos se interconvierten aparecen resumidos en la figura 6–6. En un caso, las reacciones oxidativas se utilizan para eliminar un solo carbono de G6PD lo que produce un derivado de pentosa, la ribulosa 5-fosfato. Las reacciones de isomerasa y epimerasa interconvierten las formas bioquímicas más comunes de las pentosas: ribulosa 5-fosfato, ribosa 5-fosfato y xilulosa 5-fosfato. Las transcetolasas transfieren un fragmento de dos carbonos de una molécula donadora a una aceptora. Estas reacciones permiten que se produzcan pentosas o que estas se formen a partir de carbohidratos con diferentes longitudes de cadena. Como se muestra en la figura 6–6, dos moléculas de pentosa 5-fosfato ($n = 5$) se interconvierten con triosa 3-fosfato ($n = 3$) y heptosa 7-fosfato ($n = 7$); la pentosa 5-fosfato ($n = 5$) y la tetrosa 4-fosfato ($n = 4$) se interconvierten con triosa 3-fosfato ($n = 3$) y hexosa 6-fosfato ($n = 6$).

FIGURA 6–6

Mecanismos bioquímicos para el cambio de longitud de las moléculas de carbohidratos. La fórmula empírica general para los ésteres fosfato de carbohidrato, $(C_nH_{2n}O_n)$-*N*-fosfato, se abrevia (C_n) para enfatizar en los cambios en la longitud de la cadena.

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

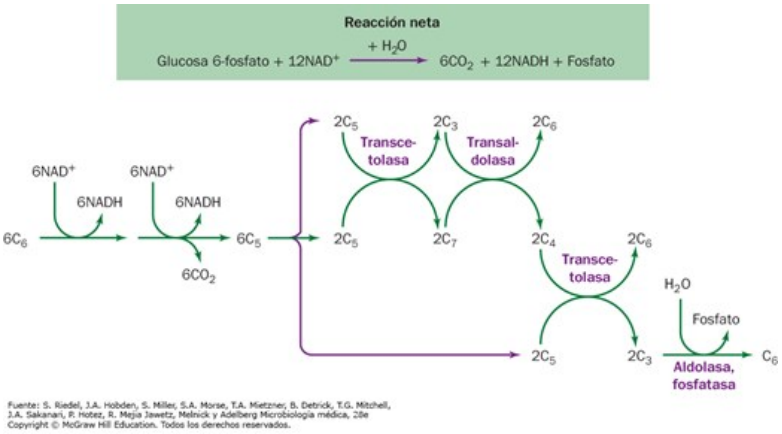
La cadena hexosa (de seis carbonos) de la fructosa 6-fosfato puede convertirse en dos moléculas de triosa (tres carbonos) por la acción consecutiva de las cinasas y las aldolasas que actúan sobre la fructosa 6-fosfato. En otro caso, las aldolasas actúan en combinación con las fosfatasas que, en conjunto, pueden utilizarse para incrementar la longitud de las moléculas de carbohidratos: las moléculas de triosa-fosfato pueden dar origen a fructosa 6-fosfato; una triosa-fosfato y una tetrosa 4-fosfato pueden dar origen a una heptosa 7-fosfato. La forma final de la interconversión en la longitud de la cadena del carbohidrato es la reacción de la transaldolasa, en la cual ocurre la interconversión de heptosa 7-fosfato y triosa 3-fosfato en tetrosa 4-fosfato y hexosa 6-fosfato.

La coordinación de las diferentes reacciones de reorganización de carbohidratos a fin de lograr un objetivo metabólico general se ilustra mediante la derivación del monofosfato de hexosa (fig. 6–7). Este ciclo metabólico es utilizado por las cianobacterias para la reducción del dinucleótido de adenina y nicotinamida (NAD^+, *nicotinamide adenine dinucleotide*) al dinucleótido de adenina y nicotinamida reducido (NADH, *reduced nicotinamide adenine dinucleotide*), la cual actúa como un reductor durante la respiración en la oscuridad. Muchos organismos utilizan la vía del monofosfato de hexosa para reducir el fosfato de dinucleótido de adenina y nicotinamida ($NADP^+$, *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*) al fosfato de dinucleótido de adenina y nicotinamida reducido (NADPH, *reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*), que se utiliza para las reacciones de reducción biosintética. Los primeros pasos en la vía del monofosfato de hexosa son las reacciones oxidativas que acortan seis hexosa 6-fosfato (abreviado como seis C_6 en la figura 6–7) a seis pentosa 5-fosfato (abreviado seis C_5). Las reacciones de reestructuración de carbohidratos convierten las seis moléculas de C_5 en cinco moléculas de C_6 para que el ciclo oxidativo pueda continuar.

booksmedicos.org

FIGURA 6–7

Vía de la hexosa monofosfatada. Las reacciones oxidativas (véase fig. 6–6) reducen NAD^+ (dinucleótido de adenina y nicotinamida fosfato) y producen CO_2, lo que acorta seis moléculas de hexosa de fosfato (abreviadas como C_6) a seis pentosas de fosfato (abreviadas como C_5). El reordenamiento de carbohidratos (véase fig. 6–6) convierte la pentosa de fosfato en hexosa de fosfato para que el ciclo oxidativo pueda continuar.



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Queda claro que todas las reacciones para la interconversión de las longitudes de la cadena de carbohidratos no se llevan a cabo al mismo tiempo. La selección de grupos específicos de enzimas, que en esencia determinan la vía metabólica a seguir, depende de la fuente de carbono y de las demandas biosintéticas de las células. Por ejemplo, una célula que recibe triosa de fosfato como fuente de carbohidratos utilizará la combinación aldolasa-fosfatasa para formar fructosa 6-fosfato; no es de esperarse que la cinasa que actúa sobre la fructosa 6-fosfato, en su conversión en triosa de fosfato, se active bajo tales circunstancias. Si la demanda de pentosa 5-fosfato es alta, como en el caso de la asimilación de dióxido de carbono fotosintético, las transcetolasas pueden dar origen a pentosas 5-fosfato, que son muy activas.

En resumen, G6PD puede ser considerado un metabolito focal porque sirve como precursor directo de los componentes metabólicos y como fuente de carbohidratos de longitud variable utilizables con fines biosintéticos. G6PD puede generarse a partir de otros carbohidratos fosforilados, mediante la selección de vías de un conjunto de reacciones dirigidas a la interconversión de la longitud de la cadena. Las reacciones elegidas dependen del potencial genético de la célula, la fuente de carbono primaria y las demandas biosintéticas del organismo. La regulación metabólica es necesaria para garantizar que se seleccionen las reacciones que cumplan con los requisitos del organismo.

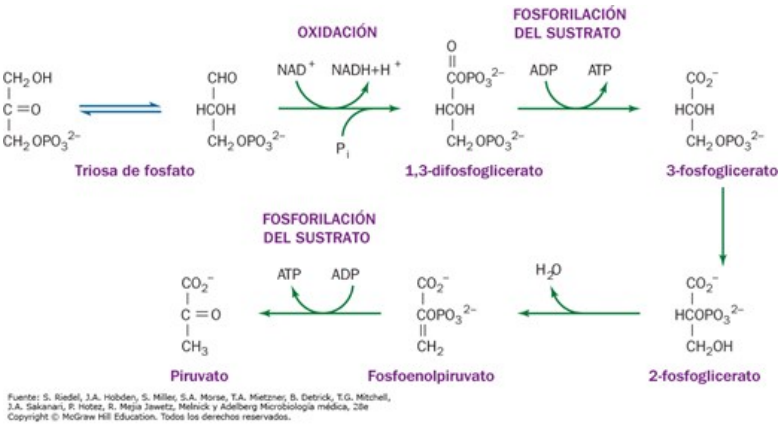
Formación y utilización de fosfoenolpiruvato

Las moléculas de triosa-fosfato, formadas por la interconversión de fosfoésteres de carbohidratos, se convierten en fosfoenolpiruvato por la serie de reacciones que se muestran en la figura 6–8. La oxidación del gliceraldehído 3-fosfato por NAD^+ es acompañada por la formación del enlace ácido anhídrido en el carbono de 1,3-difosfoglicerato. Este anhídrido de fosfato se transfiere en una **fosforilación de sustrato** a difosfato de adenosina (ADP, *adenosine diphosphate*), lo que produce un enlace rico en energía en ATP. Otro enlace de fosfato rico en energía está formado por la deshidratación de 2-fosfoglicerato a fosfoenolpiruvato; a través de otra fosforilación del sustrato, el fosfoenolpiruvato puede donar enlaces ricos en energía a ADP, y producir así ATP y piruvato. Por tanto, se pueden obtener dos enlaces ricos en energía en ATP mediante la conversión metabólica de triosa de fosfato en piruvato. Este es un proceso oxidativo; en ausencia de un aceptor de electrones exógeno, el NADH generado por la oxidación del gliceraldehído 3-fosfato debe ser oxidado a NAD^+ por el piruvato o por los metabolitos derivados del piruvato. Los productos formados como resultado de este proceso varían y, como se describe más adelante en este capítulo, pueden utilizarse en la identificación de bacterias de importancia clínica.

FIGURA 6–8

Formación de fosfoenolpiruvato y piruvato a partir de triosa de fosfato. La figura llama la atención sobre dos sitios de fosforilación del sustrato y sobre la etapa oxidativa, que da como resultado la reducción de NAD^+ (dinucleótido de adenina y nicotinamida fosfato) a NADH (nicotinamida adenina dinucleótido hidruro). La repetición de esta vía de producción de energía exige un mecanismo para oxidar NADH a NAD^+. Los organismos fermentadores logran este objetivo utilizando piruvato o metabolitos derivados del piruvato como oxidantes.

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

La formación de fosfoenolpiruvato a partir de piruvato requiere de una cantidad sustancial de energía metabólica; invariablemente en el proceso se invierten dos enlaces ATP anhídrido. Algunos organismos, como *Escherichia coli*, fosforilan directamente el piruvato con ATP y se ven obligados a ceder monofosfato de adenosina (AMP, *adenosine monophosphate*) y fosfato inorgánico (P_i). Otros organismos utilizan dos pasos metabólicos: un enlace pirofosfato-ATP se invierte en la carboxilación de piruvato a oxaloacetato; se utiliza un segundo enlace pirofosfato (a menudo transportado por trifosfato de guanosina [GTP, *guanosine triphosphate*] en lugar de ATP) para generar fosfoenolpiruvato a partir de oxaloacetato.

Formación y utilización de oxaloacetato

Como ya se ha descrito, muchos organismos forman oxaloacetato por la carboxilación del piruvato dependiente de ATP. Otros organismos, como *E. coli*, que forman fosfoenolpiruvato directamente del piruvato, sintetizan oxaloacetato por carboxilación de fosfoenolpiruvato.

Succinil-CoA es un precursor biosintético necesario para la síntesis de porfirinas y otros compuestos esenciales. Algunos organismos forman succinil-CoA por reducción de oxaloacetato a través de malato y fumarato. Estas reacciones representan la reversión del flujo metabólico observado en el ciclo convencional del ácido tricarboxílico (véase fig. 6–11).

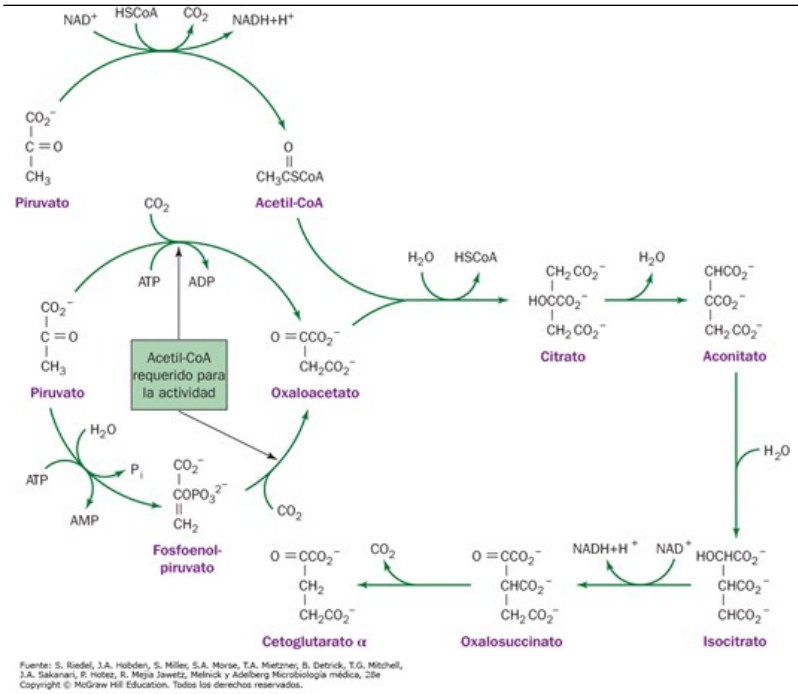
Formación de cetoglutarato α a partir de piruvato

La conversión de piruvato a cetoglutarato α requiere de una vía metabólica que diverge y más tarde converge (fig. 6–9). En una vía, el oxaloacetato está formado por la carboxilación de piruvato o de fosfoenolpiruvato. En la otra, el piruvato se oxida a acetil-CoA. Es de destacar que, independientemente del mecanismo enzimático utilizado para la formación de oxaloacetato, se requiere de acetil-CoA como efector metabólico positivo para este proceso. Así, la síntesis de oxaloacetato se equilibra con la producción de acetil-CoA. La condensación de oxaloacetato con acetil-CoA produce citrato. La isomerización de la molécula de citrato produce isocitrato, el cual sufre descarboxilación oxidativa para dar origen a cetoglutarato α.

FIGURA 6–9

Conversión de piruvato en cetoglutarato α. El piruvato se convierte en cetoglutarato α por una desviación de la vía biosintética. En sentido, el piruvato se oxida a acetil-CoA; en el otro sentido, el piruvato sufre carboxilación a oxaloacetato.

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

VÍAS DE ASIMILACIÓN

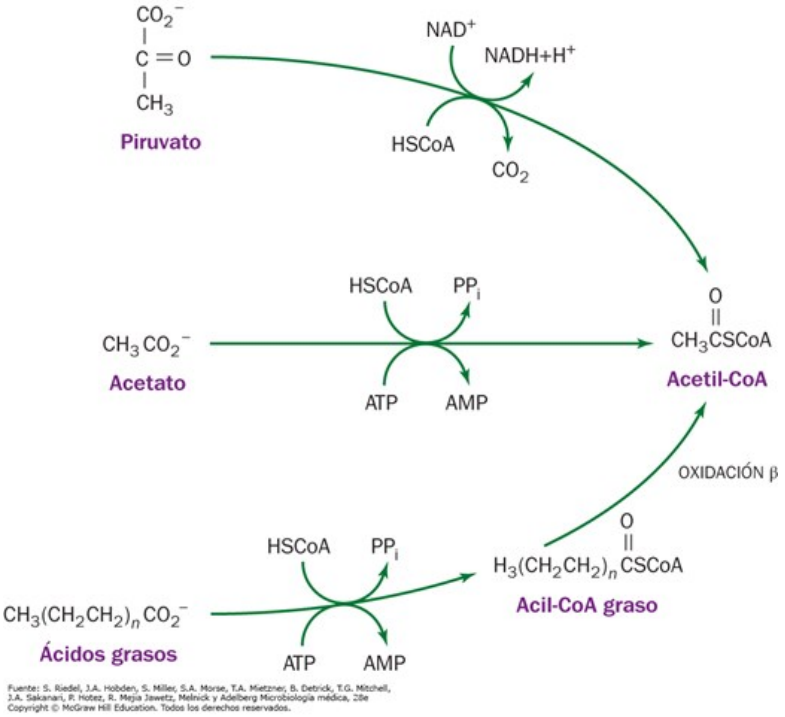
Crecimiento con acetato

El acetato se metaboliza a través de acetil-CoA; muchos organismos poseen la capacidad de formar acetil-CoA (fig. 6–10). La acetil-CoA se utiliza en la biosíntesis de cetoglutarato α; en la mayoría de los organismos respiratorios, el fragmento de acetilo en el acetil-CoA se oxida completamente a dióxido de carbono a través del ciclo del ácido tricarboxílico (fig. 6–11). Sin embargo, la capacidad de usar acetato como fuente neta de carbono se limita a relativamente pocos microorganismos y plantas. La síntesis neta de precursores biosintéticos a partir de acetato se logra mediante reacciones de acoplamiento del ciclo del ácido tricarboxílico con dos reacciones adicionales catalizadas por isocitrato liasa y malato sintasa. Como se muestra en la figura 6–12, estas reacciones permiten la conversión oxidativa *neta* de dos residuos acetilo de acetil-CoA en una molécula de succinato. El succinato se puede usar con fines biosintéticos después de su conversión a oxaloacetato, cetoglutarato α, fosfoenolpiruvato o G6PD.

FIGURA 6–10

Fuentes bioquímicas de acetil-CoA. AMP: monofosfato de adenosina, ATP: trifosfato de adenosina.

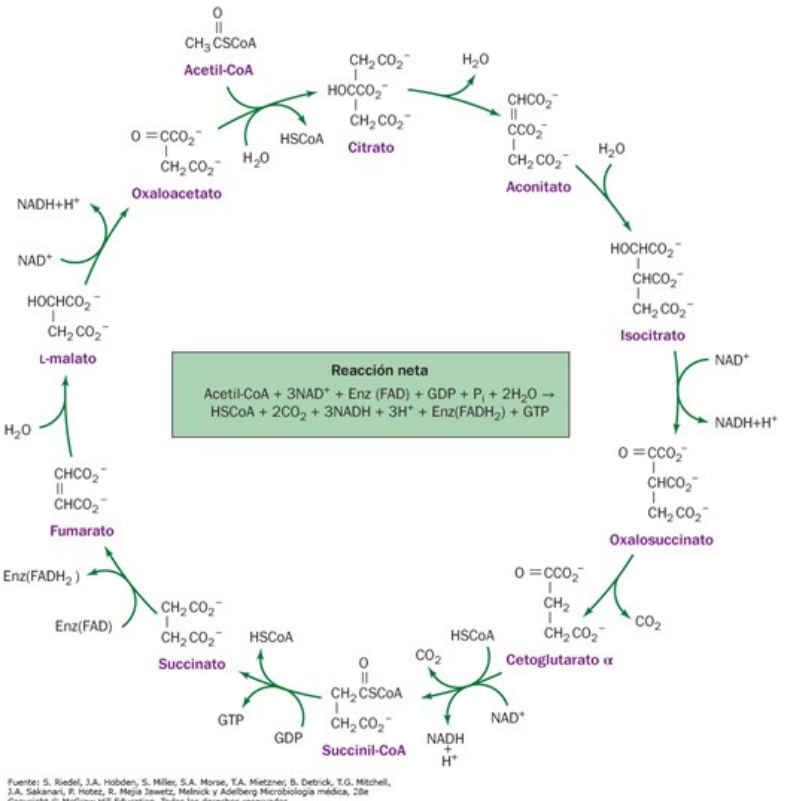
booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

FIGURA 6–11

El ciclo del ácido tricarboxílico. Hay cuatro etapas oxidativas: tres dan lugar a NADH (dinucleótido de adenina y nicotinamida reducido) y una da lugar a una flavoproteína reducida, Enz($FADH_2$). El ciclo puede continuar sólo si los aceptores de electrones están disponibles para oxidar el NADH y reducir la flavoproteína, GDP: guanosina difosfato; GTP: trifosfato de guanosina.

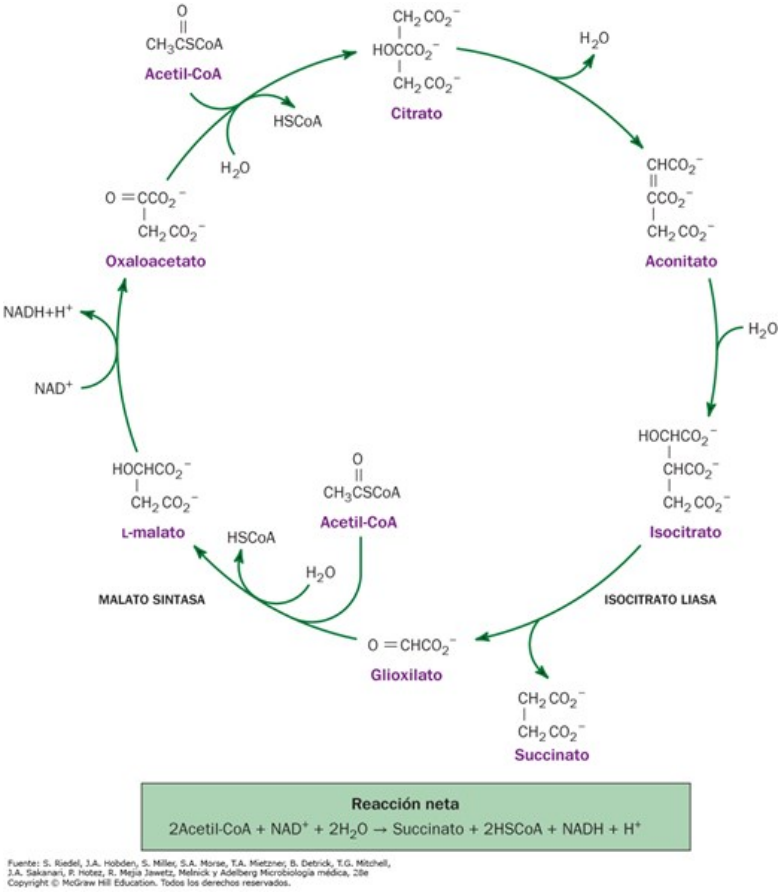


Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

booksmedicos.org

FIGURA 6–12

El ciclo del glioxilato. Téngase en cuenta que las reacciones que convierten el malato en isocitrato son compartidas con el ciclo del ácido tricarboxílico (véase fig. 6–11). La divergencia metabólica a nivel de isocitrato y la acción de dos enzimas: la isocitrato liasa y la malato sintetasa, modifican el ciclo del ácido tricarboxílico de manera que convierte reductivamente dos moléculas de acetil-CoA en succinato.



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

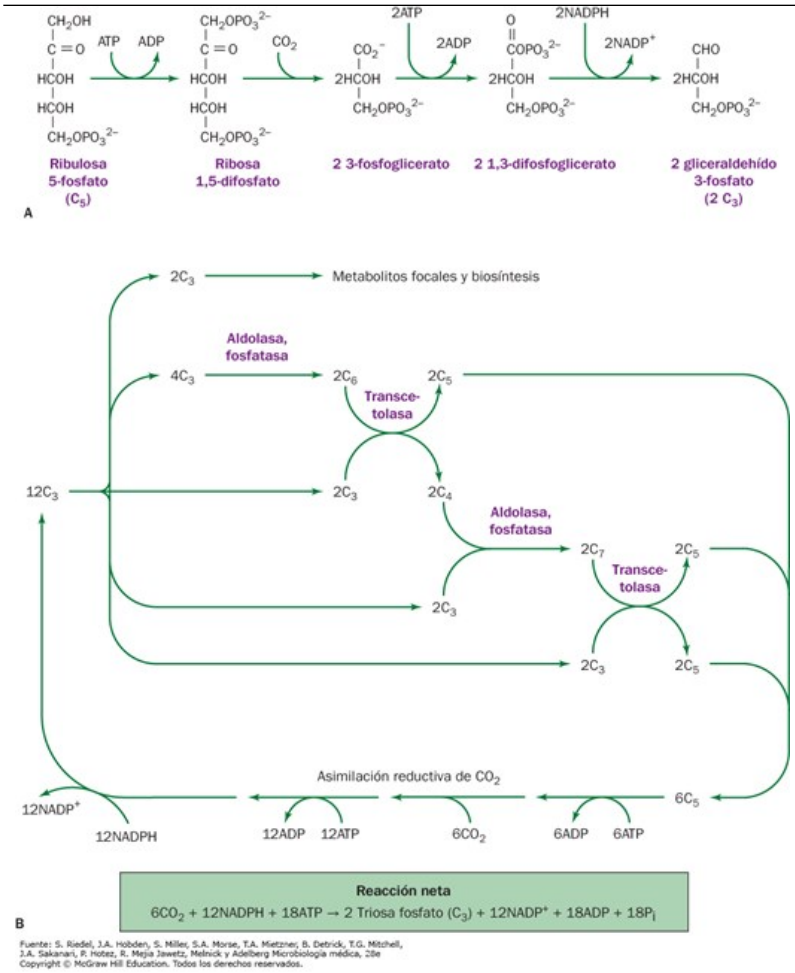
Crecimiento con dióxido de carbono: ciclo de Calvin

Al igual que las plantas y algas, varias especies microbianas pueden utilizar dióxido de carbono como única fuente de carbono. En casi todos estos organismos, la vía primaria de la asimilación del carbono es a través del ciclo de Calvin, en el cual el dióxido de carbono y la ribulosa difosfato se combinan para formar dos moléculas de 3-fosfoglicerato (fig. 6–13A). El 3-fosfoglicerato se fosforila a 1,3-difosfoglicerato; este compuesto se reduce al derivado de la triosa, el gliceraldehído 3-fosfato. Las reacciones de transposición de carbohidratos (véase fig. 6–6) permiten que las triosas de fosfato se conviertan a ribulosa 5-fosfato, un derivado pentosa, el cual sufre fosforilación para regenerar a la molécula aceptora, la ribulosa 1,5-difosfato (fig. 6–13B). El carbono reducido adicional, formado por la asimilación reductiva del dióxido de carbono, se convierte en metabolitos focales para las vías de biosíntesis.

FIGURA 6–13

El ciclo de Calvin. **A.** Asimilación reductiva de CO_2. El trifosfato de adenosina (ATP) y el NADPH (dinucleótido de adenina y nicotinamida fosfato) convierten de forma reductiva la pentosa 5-fosfato (C_5) en dos moléculas de triosa de fosfato (C_3). **B.** El ciclo de Calvin se completa con reacciones de reorganización de carbohidratos (fig. 6–6) que permiten la síntesis neta de carbohidratos y la regeneración de pentosa de fosfato para que el ciclo pueda continuar. ADP: difosfato de adenosina.

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Las células que pueden usar dióxido de carbono como única fuente de carbono se denominan **autótrofas**; las demandas de este patrón de asimilación de carbono se pueden resumir brevemente de la siguiente manera: además de la reacción de asimilación primaria que origina 3-fosfoglicerato, debe existir un mecanismo para regenerar a la molécula aceptora, la ribulosa 1,5-difosfato. Este proceso exige la reducción dependiente de la energía del 3-fosfoglicerato al nivel de carbohidratos. Por tanto, la autotrofia requiere de dióxido de carbono, ATP, NADPH y de un conjunto específico de enzimas.

Despolimerasas

Muchos sustratos de crecimiento potencial se encuentran en forma de estructuras en bloque dentro de la estructura de polímeros biológicos. Estas moléculas grandes no se transportan fácilmente a través de la membrana celular y, a menudo, se fijan a estructuras celulares aún más grandes. Muchos microorganismos elaboran despolimerasas extracelulares que hidrolizan proteínas (es decir, proteasas), ácidos nucleicos (es decir, nucleasas), polisacáridos (p. ej., amilasa) y lípidos (p. ej., lipasas). El patrón de actividades de la despolimerasa puede ser útil en la identificación de microorganismos.

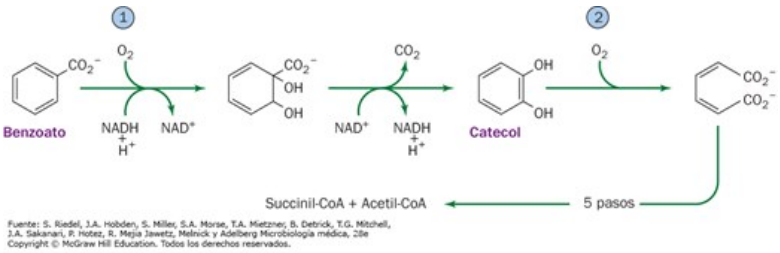
Oxigenasas

Muchos compuestos en el ambiente son relativamente resistentes a la modificación enzimática; la utilización de estos compuestos como sustratos de crecimiento exige una clase especial de enzimas: las oxigenasas. Tales enzimas utilizan directamente el oxígeno molecular, un oxidante potente, como sustrato, en reacciones que convierten un compuesto relativamente intratable en una forma en la que puede ser asimilado por reacciones favorecidas termodinámicamente. La acción de las oxigenasas se ilustra en la figura 6–14, que muestra el papel de dos oxigenasas diferentes en la utilización de benzoato.

FIGURA 6–14

booksmedicos.org

El papel de las oxigenasas en la utilización aeróbica del benzoato como fuente de carbono. El oxígeno molecular participa directamente en las reacciones que interrumpen la aromaticidad del benzoato y del catecol.



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Vías de reducción

Algunos microorganismos viven en ambientes extremadamente reductores que favorecen reacciones químicas que no se producirían en organismos que utilizan oxígeno como aceptor de electrones. En estos organismos, pueden utilizarse reductores potentes para favorecer reacciones que permitan la asimilación de compuestos relativamente intratables. Un ejemplo es la asimilación reductiva de benzoato, un proceso en el cual el anillo aromático sufre reducción y se rompen sus enlaces para dar origen a pimelato de ácido dicarboxílico. Otras reacciones metabólicas convierten el pimelato en metabolitos focales.

Asimilación de nitrógeno

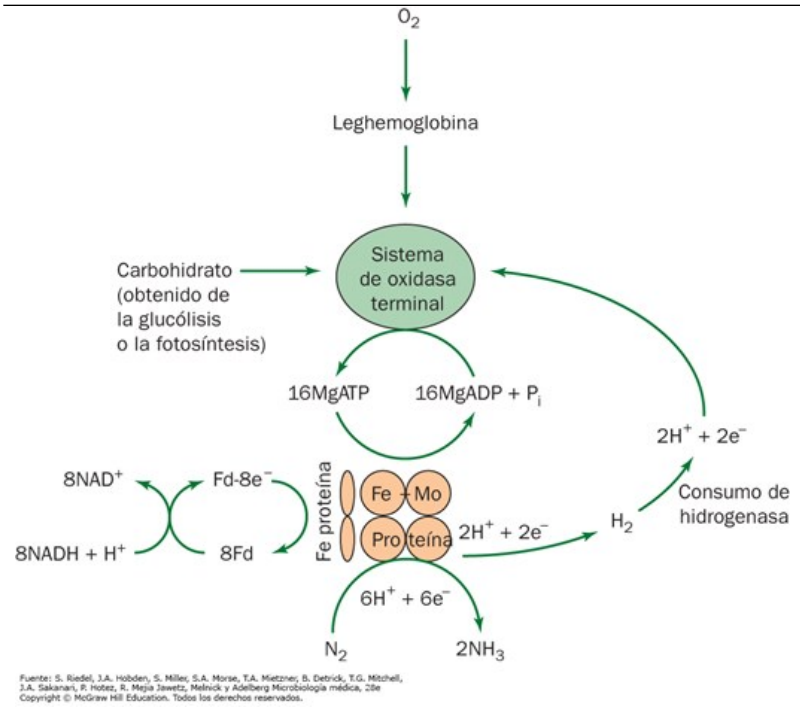
La asimilación reductiva del nitrógeno molecular, también conocida como **fijación de nitrógeno**, es necesaria para que continúe la vida en nuestro planeta. La fijación de nitrógeno se realiza mediante una variedad de bacterias y cianobacterias que utilizan un **complejo enzimático de nitrogenasa** de múltiples componentes. A pesar de la variedad de organismos capaces de fijar nitrógeno, el complejo de nitrogenasa es similar en la mayoría de ellos (fig. 6–15). La nitrogenasa es un complejo de dos enzimas: una enzima contiene hierro (dinitrogenasa reductasa) y la otra contiene hierro y molibdeno (dinitrogenasa). En conjunto, estas enzimas catalizan la siguiente reacción:

$$N_2 + 6H^+ + 6e^- + 12ATP \rightarrow 2NH_3 + 12ADP + 12P_i$$

FIGURA 6–15

Reducción de N_2 a dos moléculas de NH_3. Además del reductor, la reacción de la nitrogenasa requiere de una cantidad sustancial de energía metabólica. El número de moléculas de trifosfato de adenosina (ATP) necesarias para la reducción de una única molécula de nitrógeno a amoniaco es incierto; el valor parece estar entre 20 y 24. La reacción general requiere de 8NADH + H^+ (dinucleótido de nicotinamida adenina reducida). Seis de estos se usan para reducir N_2 a $2NH_3$, y dos se emplean para formar H_2. La absorción de la hidrogenasa devuelve H_2 al sistema; así se conserva la energía. (Rediseñado y reproducido con autorización, de Moat AG, Foster JW, Spector MP. *Microbial Physiology*. 4th ed. Wiley-Liss; 2002. Copyright © 2002 de Wiley-Liss, Inc., Nueva York. Todos los derechos reservados.)

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Debido a la alta energía de activación para el desdoblamiento del triple enlace, que es muy fuerte y que une a los dos átomos de nitrógeno, esta asimilación de reducción de nitrógeno demanda una cantidad sustancial de energía metabólica. Se hidrolizan entre 20 y 24 moléculas de ATP para que se reduzca una sola molécula de N_2 a dos moléculas de NH_3.

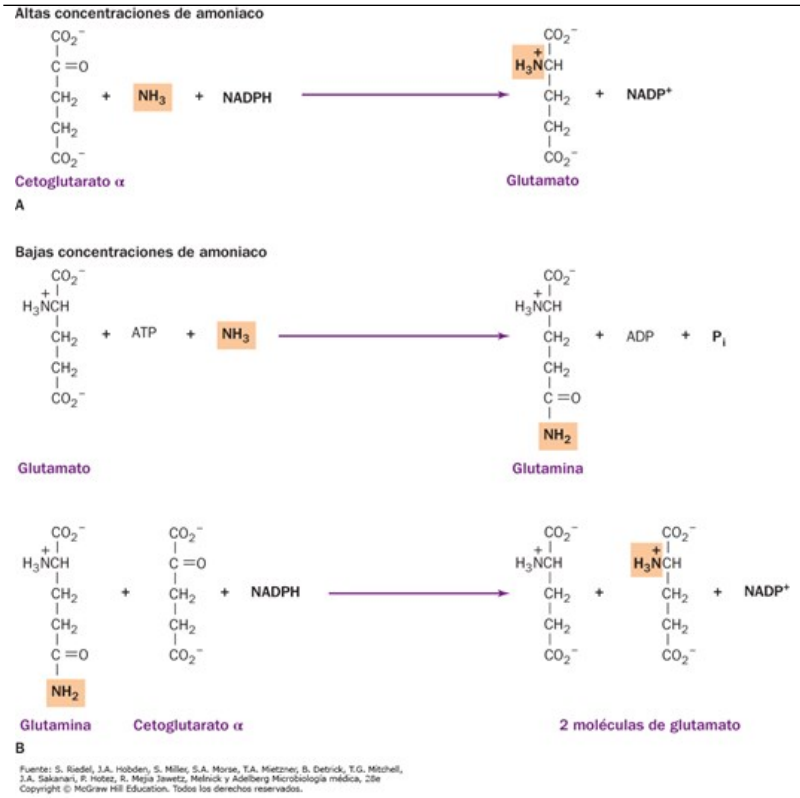
Las demandas fisiológicas adicionales dependen del hecho de que la nitrogenasa es fácilmente inactivada por el oxígeno. Los organismos aeróbicos que utilizan la nitrogenasa han desarrollado mecanismos elaborados para proteger la enzima contra la inactivación. Algunas forman células especializadas en las que se realiza la fijación de nitrógeno, y otras han desarrollado complejas cadenas de transporte de electrones para proteger la nitrogenasa contra la inactivación por oxígeno. Las bacterias de mayor importancia en la agricultura son las *Rhizobiaceae*, organismos que fijan el nitrógeno simbióticamente en los nódulos de las raíces de las plantas leguminosas.

La capacidad de usar amoniaco como fuente de nitrógeno está ampliamente distribuida entre los organismos. El sitio primario de entrada de nitrógeno en el metabolismo del carbono es el glutamato, que se forma mediante la aminación reductiva de cetoglutarato α. Como se muestra en la figura 6–16, existen dos mecanismos bioquímicos mediante los cuales se puede lograr esto. El primero de ellos es la reducción en un solo paso catalizada por la glutamato deshidrogenasa (fig. 6–16A), efectiva en entornos en los que existe un amplio suministro de amoniaco. El otro, un proceso de dos pasos en el que la glutamina es un intermediario (fig. 6–16B), se utiliza en entornos en los que el amoniaco escasea. Este último mecanismo permite que las células inviertan energía libre formada por la hidrólisis de enlaces de pirofosfato en el ATP, a fin de lograr la asimilación de amoniaco del medio ambiente.

FIGURA 6–16

Mecanismos para la asimilación de NH_3. **A.** Cuando la concentración de NH_3 es alta, las células pueden asimilar el compuesto mediante la reacción de glutamato deshidrogenasa. **B.** Cuando, como suele ser el caso, la concentración de NH_3 es baja, las células acoplan las reacciones de glutamina sintasa y glutamato sintasa a fin de invertir la energía producida por la hidrólisis de un enlace pirofosfato en la asimilación de amoniaco.

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

El nitrógeno amídico de la glutamina, un intermedio en la asimilación en dos etapas del amoniaco en glutamato (véase fig. 6–16B), también se transfiere directamente al nitrógeno orgánico que aparece en las estructuras de purinas, pirimidinas, arginina, triptófano y glucosamina. La actividad y la síntesis de la glutamina sintasa están reguladas por el suministro de amoniaco y por la disponibilidad de metabolitos que contienen nitrógeno derivado directamente del nitrógeno amida de la glutamina.

La mayor parte del nitrógeno orgánico en las células se deriva del grupo amino α de glutamato; el mecanismo primario por el cual se transfiere el nitrógeno es la **transaminación**. El aceptor habitual en estas reacciones es un cetoácido α, que se transforma en el aminoácido α correspondiente al cetoglutarato α, el otro producto de la reacción de transaminación; se puede convertir en glutamato una porción amina reductora (véase fig. 6–16).

VÍAS BIOSINTÉTICAS

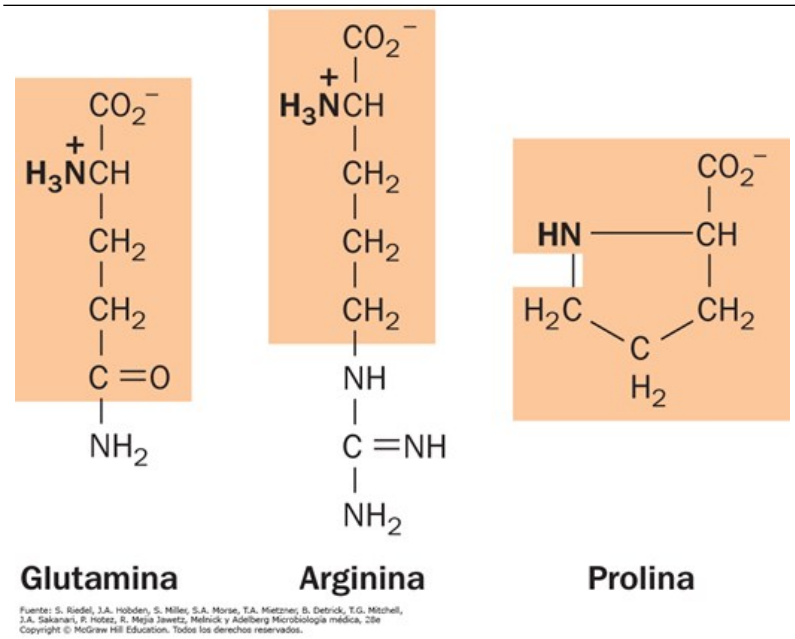
Seguimiento de las estructuras de los precursores biosintéticos: glutamato y aspartato

En muchos casos, el esqueleto de carbono de un producto final metabólico puede rastrearse hasta sus orígenes biosintéticos. La glutamina es un ejemplo obvio que se deriva claramente del glutamato (fig. 6–17). El esqueleto de glutamato en las estructuras de la arginina y la prolina (véase fig. 6–17) es menos obvio, pero fácilmente discernible. Del mismo modo, el esqueleto de carbono del aspartato, que se deriva directamente del metabolito focal oxaloacetato, resulta evidente en las estructuras de asparagina, treonina, metionina y pirimidinas (fig. 6–18). En algunos casos, diferentes esqueletos de carbono se combinan en una vía biosintética. Por ejemplo, el aspartato semialdehído y el piruvato se combinan para formar los precursores metabólicos de la lisina, el ácido diaminopimélico y el ácido dipicolínico (fig. 6–19). Los dos últimos compuestos se encuentran sólo en las células procariotas. El ácido diaminopimélico es un componente del peptidoglucano en la pared celular; el ácido dipicolínico constituye un componente importante de las endosporas.

FIGURA 6–17

Aminoácidos formados a partir del glutamato.

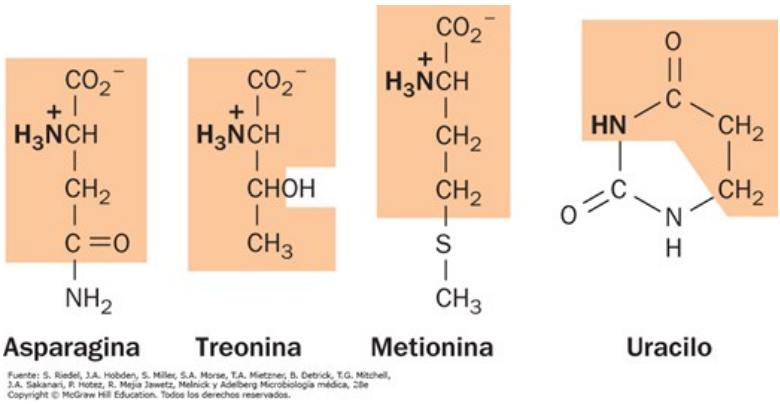
booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

FIGURA 6–18

Productos terminales biosintéticos formados a partir de aspartato.

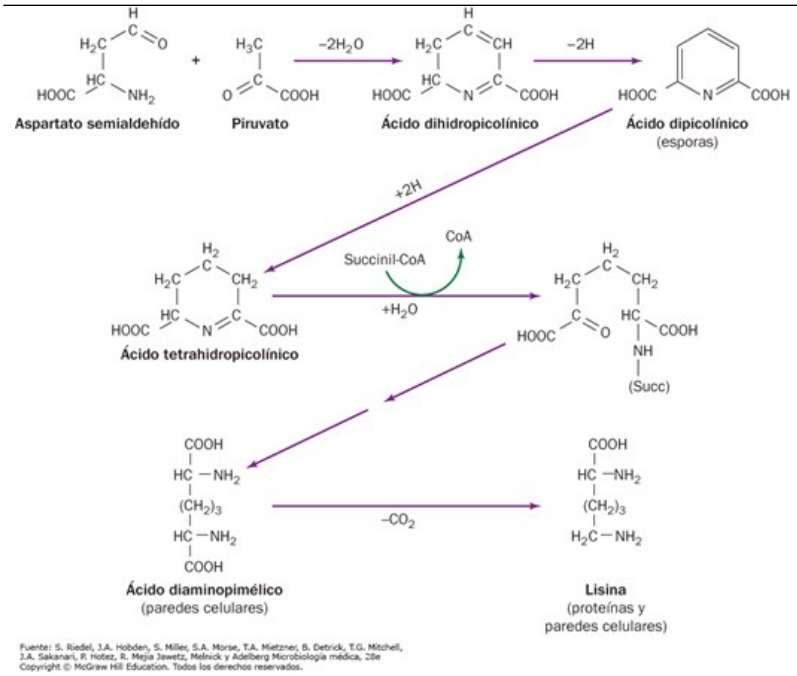


Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

FIGURA 6–19

Productos terminales biosintéticos formados a partir de aspartato semialdehído y piruvato.

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

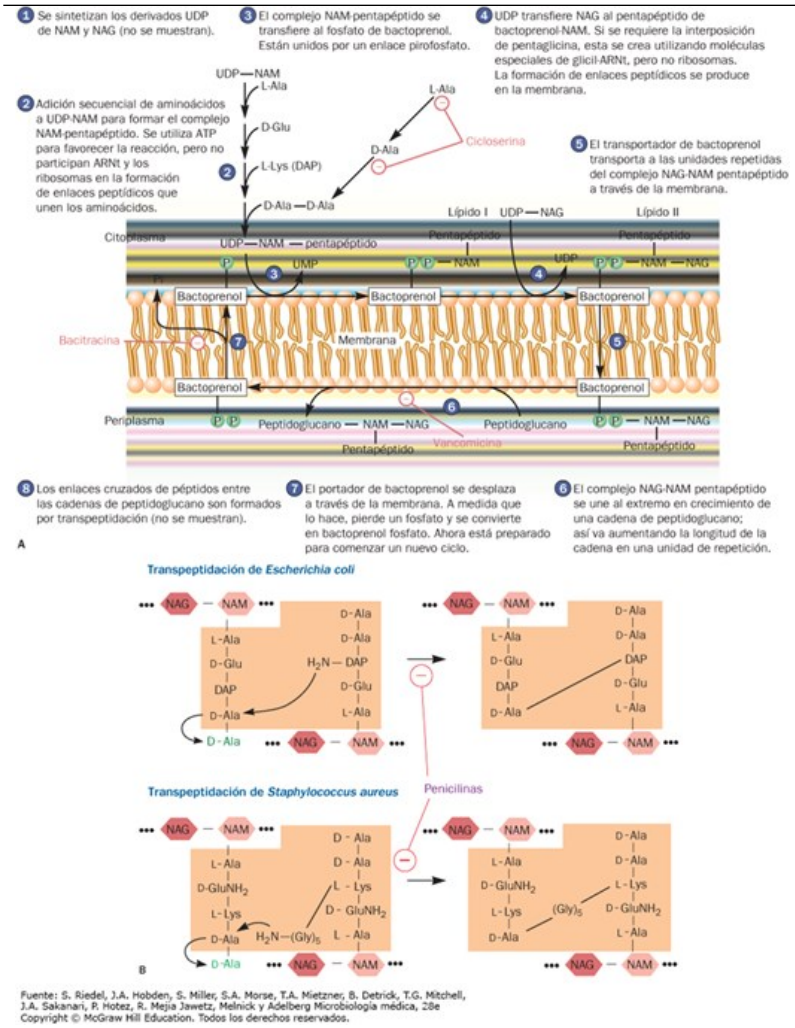
Síntesis del peptidoglucano de la pared celular

La estructura del peptidoglucano se muestra en la figura 2–17; la ruta de su síntesis se muestra simplificada en la figura 6–20A. La síntesis de peptidoglucano comienza con la síntesis por etapas en el citoplasma del ácido pentapéptido UDP-*N*-acetilmurámico. La acetilglucosamina se une por primera vez a la uridina difosfato (UDP, *uridine diphosphate*) y luego se convierte en ácido acetilmurámico UDP-*N* por condensación con fosfoenolpiruvato y reducción. Los aminoácidos del pentapéptido se van añadiendo de manera secuencial. Los ribosomas y el ARNt no participan en la formación de los enlaces peptídicos. En su lugar, cada adición es catalizada por una enzima diferente e implica la división de ATP a ADP + P_i.

FIGURA 6–20

A. Síntesis de peptidoglucanos. El pentapéptido contiene L-lisina en el peptidoglucano de *Staphylococcus aureus* y ácido diaminopimélico (DAP) en *Escherichia coli*. También se muestra la inhibición por bacitracina, cicloserina y vancomicina. Los números corresponden a seis de las ocho etapas discutidas en el texto. La etapa 8 se representa en *B.* NAG, *N*-acetilglucosamina; NAM, *N*-ácido acetilmurámico; UDP, uridina difosfato. **B.** Transpeptidación. Las reacciones de transpeptidación en la formación de los peptidoglucanos de *E. coli* y *S. aureus.* (Reproducido con autorización de Willey JM, Sherwood LM, Woolverton CJ. *Prescott, Harley, and Klein Microbiology*. 7th ed. McGraw-Hill; 2008:233–234. © McGraw-Hill Education.)

booksmedicos.org



El pentapéptido del ácido acetilmurámico UDP-*N* se une al bactoprenol (un lípido de la membrana celular) y recibe una molécula de *N*-acetilglucosamina de UDP. Algunas bacterias (p. ej., *Staphylococcus aureus*) forman un derivado de la pentaglicina en una serie de reacciones que usan glicil-ARNt como donador; el disacárido completado se polimeriza a un intermediario oligomérico antes de ser transferido al extremo en crecimiento de un polímero glucopeptídico en la pared celular.

Los enlaces cruzados finales (fig. 6–20B) se logran mediante una reacción de transpeptidación en la que el grupo amino libre de un residuo de pentaglicina desplaza el residuo D-alanina terminal de un pentapéptido vecino. La transpeptidación es catalizada por un grupo de enzimas llamadas proteínas de unión a penicilina (PBP, *penicillin-binding proteins*). El grupo de PBP se une a la penicilina y otros antibióticos β-lactámicos covalentemente, en parte debido a una similitud estructural entre estos antibióticos y el precursor de pentapéptidos. Algunas PBP tienen actividades transpeptidasas o carboxipeptidasas, y quizás sus tasas relativas controlan el grado de formación de enlaces cruzados en el peptidoglucano (un factor importante en la tabicación celular).

La vía biosintética del peptidoglucano es de particular importancia en medicina porque proporciona una base a la acción antibacteriana selectiva de varios agentes quimioterapéuticos. A diferencia de sus células hospederas, las bacterias no son isotónicas con los fluidos corporales. Sus contenidos están bajo una alta presión osmótica y su viabilidad depende de la integridad de la red de peptidoglucano en la pared celular que se mantiene durante todo el ciclo de crecimiento. Cualquier compuesto que inhiba cualquier paso en la biosíntesis del peptidoglucano hace que la pared de la célula bacteriana en crecimiento se debilite y la célula realice el proceso de lisis. Los sitios de acción de varios antibióticos se muestran en la figura 6–20A y B.

Síntesis de los lipopolisacáridos en la envoltura celular

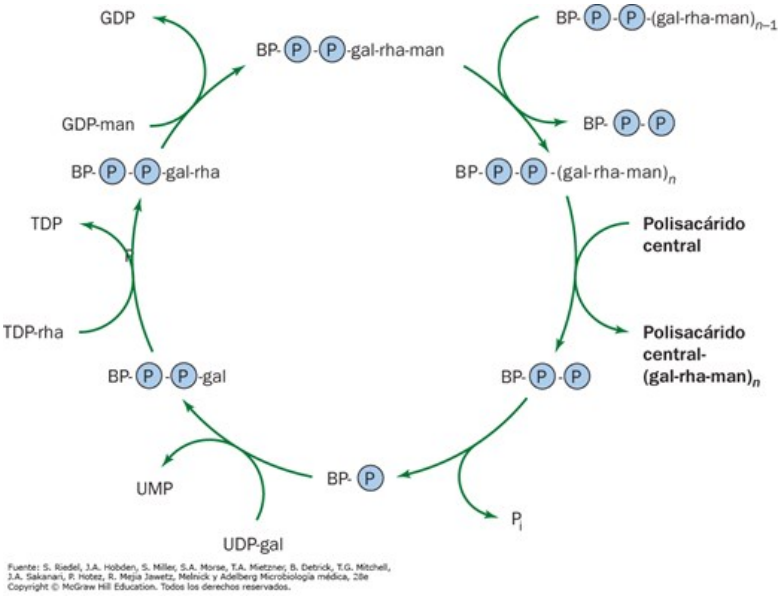
La estructura general del lipopolisacárido antigénico de la envoltura celular de bacterias gramnegativas se muestra en la figura 2–21. La biosíntesis de los grupos terminales de repetición, que otorga a la envoltura celular su especificidad antigénica, se muestra en la figura 6–21. Téngase en cuenta el

booksmedicos.org

parecido con la síntesis de peptidoglucanos: en ambos casos, una serie de subunidades se ensambla en un soporte lipídico en la membrana y luego se transfiere a los extremos abiertos del polímero en crecimiento.

FIGURA 6–21

Síntesis de la unidad de repetición de la cadena lateral de polisacárido de *Salmonella newington* y su transferencia al núcleo de lipopolisacárido. BP, bactroprenol; gal, galactosa; GDP, difosfato de guanosina; man, manosa; rha, ramnosa; TDP, difosfato de timidina; UDP, difosfato de uridina; UMP, monofosfato de uridina.



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Síntesis de polímeros capsulares extracelulares

Los polímeros capsulares, algunos ejemplos de los cuales se enumeran en el cuadro 2–2, se sintetizan enzimáticamente a partir de subunidades activadas. No se ha implicado a ningún transportador de lípidos unido a la membrana en este proceso. La presencia de una cápsula es a menudo determinada por el medio ambiente: los dextranos y los levanos, para el examen de PLE, sólo se pueden sintetizar usando la disacárido sacarosa (fructosa-glucosa) como fuente de la subunidad apropiada; por tanto, su síntesis depende de la presencia de sacarosa en el entorno de crecimiento.

Síntesis de gránulos alimenticios de reserva

Cuando los nutrientes exceden los requerimientos de crecimiento, las bacterias convierten a algunos de ellos en gránulos de alimentos de reserva intracelular. Los principales son el almidón, el glucógeno, el poli-β-hidroxibutirato y la volutina, que consiste principalmente en polifosfato inorgánico (véase capítulo 2). El tipo de gránulo formado es específico para cada especie. Los gránulos se degradan cuando los nutrientes exógenos se agotan.

PATRONES DEL METABOLISMO MICROBIANO PARA LA PRODUCCIÓN DE ENERGÍA

Como se describe en el capítulo 5, hay dos mecanismos metabólicos principales para generar los enlaces de pirofosfato ácido ricos en energía ATP: **la fosforilación del sustrato** (la transferencia directa de un enlace de anhídrido de fosfato de un donante orgánico a ADP) y la fosforilación de ADP por P_i. Esta última reacción es desfavorable desde el punto de vista energético y debe ser impulsada por un gradiente electroquímico transmembrana, la **fuerza motriz protónica**. En la respiración, el gradiente electroquímico se crea a partir de un reductor y un oxidante suministrados externamente. La energía liberada por la transferencia de electrones del reductor al oxidante, a través de portadores unidos a la membrana, se acopla a la formación de gradiente electroquímico transmembrana. En la fotosíntesis, la energía luminosa genera reductores y oxidantes asociados a la membrana; la fuerza motriz protónica se genera cuando estos portadores de electrones vuelven al estado fundamental. Estos procesos se presentan a continuación.

Vías de fermentación

booksmedicos.org

A. Estrategias para la fosforilación del sustrato

En ausencia de respiración o fotosíntesis, las células dependen completamente de la fosforilación del sustrato a la hora de lograr su sustento energético: la generación de ATP se debe acoplar a la reorganización química de los compuestos orgánicos. Muchos compuestos pueden servir como sustratos de crecimiento fermentables; muchas vías para su desarrollo han evolucionado. Estas vías tienen las siguientes tres etapas generales: 1) conversión del compuesto fermentable al donante de fosfato para la fosforilación del sustrato (esta etapa a menudo contiene reacciones metabólicas en las que NAD^+ se reduce a NADH), 2) la fosforilación de ADP por el donante de fosfato rico en energía y 3) pasos metabólicos que llevan los productos de la fermentación al equilibrio químico con los materiales de partida. El requisito más frecuente en la última etapa es un mecanismo para la oxidación de NADH, generado en la primera etapa de la fermentación, a NAD^+ para que la fermentación pueda continuar. En las siguientes secciones se consideran ejemplos de cada una de las tres etapas de la fermentación.

B. Fermentación de la glucosa

La diversidad de vías fermentativas se ilustra mediante la consideración de algunos de los mecanismos utilizados por los microorganismos para lograr la fosforilación del sustrato a expensas de la glucosa. En principio, la fosforilación de ADP a ATP se puede acoplar a cualquiera de las dos transformaciones químicamente equilibradas:

$$\underset{(C_6H_{12}O_6)}{\text{Glucosa}} \rightarrow \underset{(C_3H_6O_3)}{2 \text{ ácido láctico}}$$

o

$$\underset{(C_6H_{12}O_6)}{\text{Glucosa}} \rightarrow \underset{(C_2H_6O)}{2 \text{ etanol}} + \underset{(CO_2)}{2 \text{ dióxido de carbono}}$$

Los mecanismos bioquímicos mediante los cuales se logran estas transformaciones varían considerablemente.

En general, la fermentación de la glucosa se inicia por su fosforilación a G6PD. Existen dos mecanismos mediante los cuales se puede lograr esto: 1) la glucosa extracelular se puede transportar a través de la membrana citoplásmica hacia la célula y luego se puede fosforilar mediante ATP para producir G6PD y ADP, y 2) en muchos microorganismos, la glucosa extracelular se fosforila. Se transporta a través de la membrana citoplásmica por un sistema enzimático en la membrana citoplásmica que fosforila a la glucosa extracelular a expensas del fosfoenolpiruvato, produciendo G6PD intracelular y piruvato. El último proceso es un ejemplo de **metabolismo vectorial**, un conjunto de reacciones bioquímicas en las que tanto la estructura como la ubicación del sustrato están alteradas (véase capítulo 2). Se debe tener en cuenta que la elección de ATP o fosfoenolpiruvato como agente de fosforilación no altera el rendimiento de ATP de la fermentación debido a que se utiliza el fosfoenolpiruvato como fuente de ATP en las últimas etapas de la fermentación (véase fig. 6–8).

C. Vía de Embden-Meyerhof

Esta vía (fig. 6–22), que con frecuencia se encuentra como mecanismo para la fermentación de la glucosa, utiliza a una cinasa y a una aldolasa (véase fig. 6–6) para transformar hexosa de fosfato (C_6) en dos moléculas de triosa de fosfato (C_3). Existen cuatro reacciones de fosforilación del sustrato que acompañan la conversión de la triosa de fosfato en dos moléculas de piruvato. Por tanto, al tomar en consideración los dos enlaces de pirofosfato de ATP necesarios para formar triosa de fosfato a partir de la glucosa, la vía de Embden-Meyerhof produce un rendimiento neto de dos enlaces de pirofosfato de ATP. La formación de piruvato a partir de triosa de fosfato es un proceso oxidativo en el cual se forma NADH en el primer paso metabólico (véase fig. 6–22); NADH debe oxidarse a NAD^+ para que la fermentación proceda. Dos de los mecanismos más simples para lograr este objetivo se ilustran en la figura 6–23. La reducción directa de piruvato por NADH produce lactato como producto final de la fermentación, por tanto, da como resultado la acidificación del medio. De manera alternativa, el piruvato puede ser descarboxilado a acetaldehído, que luego se utiliza para oxidar NADH, lo que da como resultado la formación de etanol, un producto neutro. La vía tomada está determinada por la historia evolutiva del organismo y, en algunos microorganismos, por sus condiciones de crecimiento.

FIGURA 6–22

booksmedicos.org

La vía de Embden-Meyerhof. Esta es una de las tres vías glucolíticas utilizadas para catabolizar la glucosa al piruvato, y puede funcionar durante la respiración aeróbica, la respiración anaerobia y la fermentación. Cuando se usan durante un proceso respiratorio, los electrones aceptados por NAD^+ (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato) se transfieren a una cadena de transporte de electrones y, en última instancia, son aceptados por un aceptor de electrones exógeno. Cuando se utilizan durante la fermentación, los electrones aceptados por NAD^+ se donan a un aceptor de electrones endógeno (p. ej., piruvato). La vía Embden-Meyerhof también es un importante anfibólico porque genera varios metabolitos precursores (se muestra en *azul*). ADP, difosfato de adenosina; ATP, trifosfato de adenosina. (Reproducido con autorización de Willey JM, Sherwood LM, Woolverton CJ. *Prescott, Harley, and Klein Microbiology*. 7th ed., McGraw-Hill; 2008:195. © McGraw-Hill Education.)

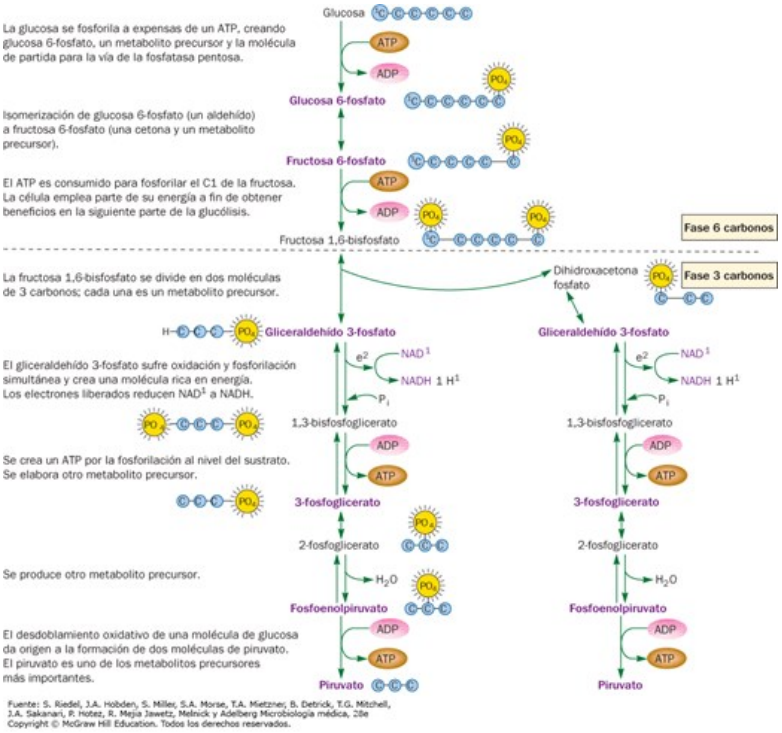
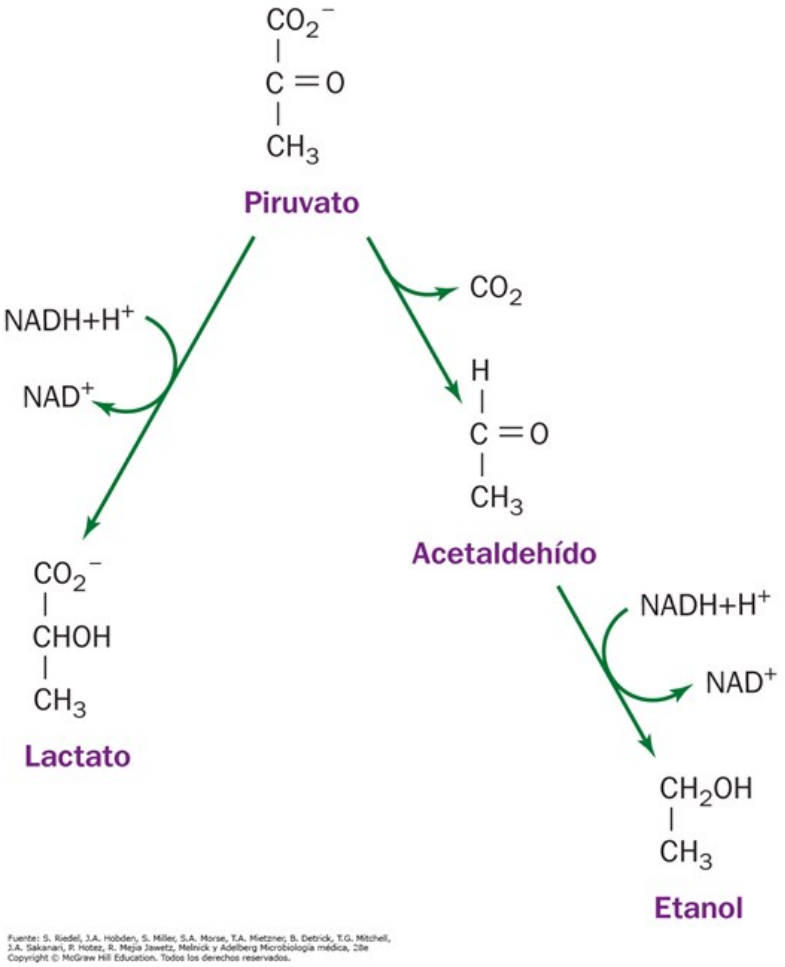


FIGURA 6–23

Dos mecanismos bioquímicos por los cuales el piruvato puede oxidar NADH (nicotinamida dinucleótido adenina híbrido). **A la izquierda:** la formación directa de lactato, lo que da como resultado la producción neta de ácido láctico a partir de glucosa. **A la derecha:** la formación de los productos neutros dióxido de carbono y etanol.

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

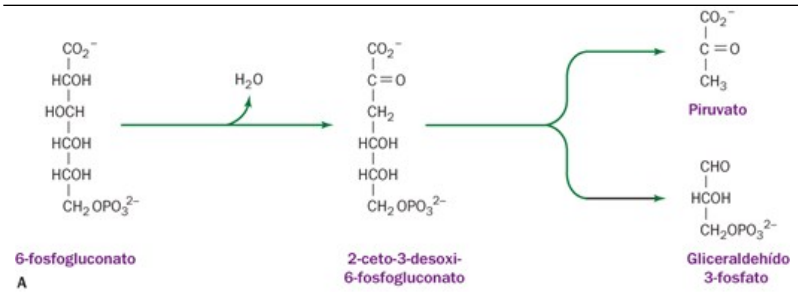
D. Fermentaciones de Entner-Doudoroff y de heterolactato

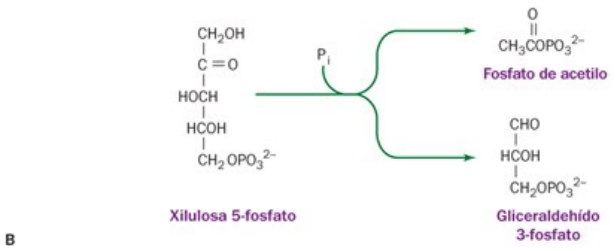
Las vías alternativas para la fermentación de la glucosa incluyen algunas reacciones enzimáticas especializadas que se muestran en la figura 6–24. La vía de Entner-Doudoroff se aparta de otras vías del metabolismo de los carbohidratos por una deshidratación del 6-fosfogluconato seguida de una reacción de aldolasa que produce piruvato y triosa fosfato (fig. 6–24A). La fermentación de heterolactato y algunas otras vías de fermentación dependen de una reacción de la fosfocetolasa (fig. 6–24B) que produce el desdoblamiento fosforolítico del cetosafosfato para producir acetil-fosfato y triosa-fosfato. El anhídrido de ácido acetil fosfato se puede utilizar para sintetizar ATP o el metabolismo adicional de la triosa de fosfato puede permitir la oxidación de dos moléculas de NADH a NAD^+ en la medida que se reduce a etanol.

FIGURA 6–24

Reacciones asociadas a vías específicas de fermentación de carbohidratos. **A.** Las reacciones deshidratasa y aldolasa utilizadas en la vía de Entner-Doudoroff. **B.** La reacción fosfocetolasa. Esta reacción, que se encuentra en varias vías para la fermentación de carbohidratos, genera el anhídrido de ácido acetil fosfato mixto, que se puede usar para la fosforilación del sustrato de difosfato de adenosina (ADP).

booksmedicos.org



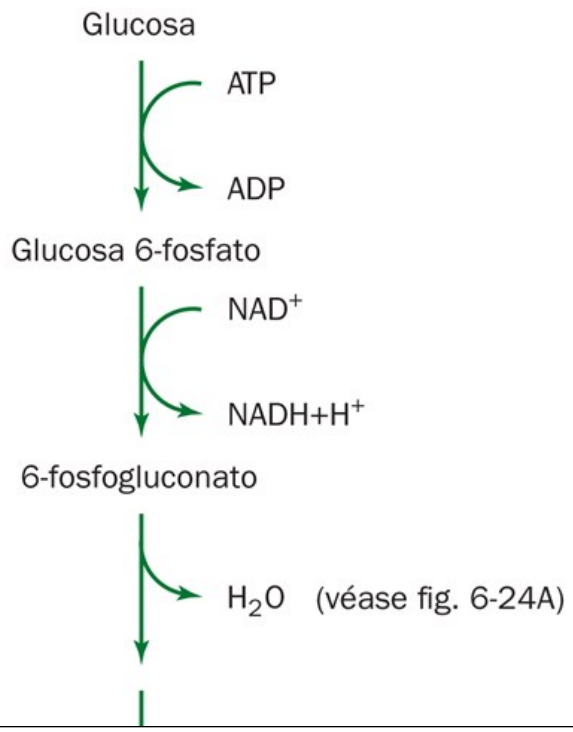


Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

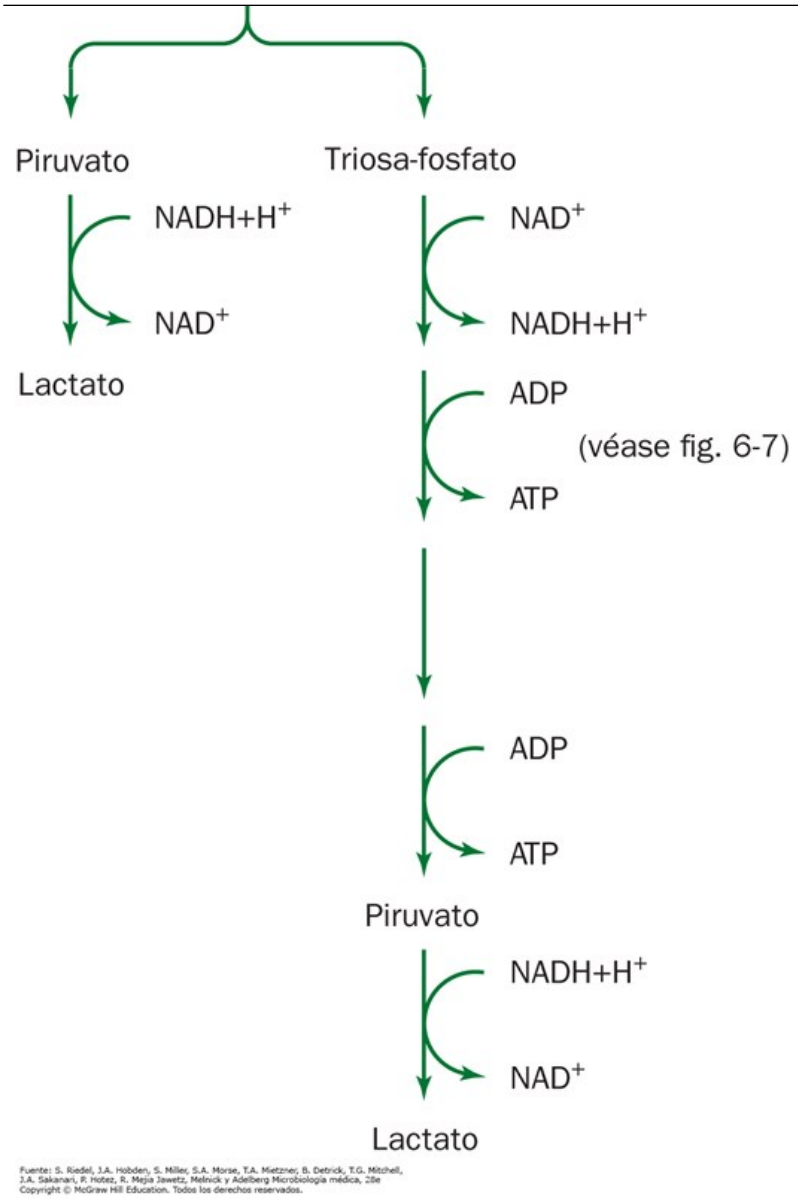
Los esquemas generales de las respectivas vías, Entner-Doudoroff y heterolactato, se muestran en las figuras 6–25 y 6–26. Las vías producen sólo una molécula de triosa de fosfato a partir de la glucosa; el rendimiento energético es correspondientemente bajo: a diferencia de la vía de Embden-Meyerhof, las vías de Entner-Doudoroff y del heterolactato producen sólo una única fosforilación neta del sustrato de ADP por molécula de glucosa fermentada. ¿Por qué se han seleccionado las vías alternativas para la fermentación de la glucosa en el entorno natural? Para responder esta pregunta se deben tener en cuenta dos hechos. Primero, en la competencia por el crecimiento directo entre dos especies microbianas, la velocidad de utilización del sustrato puede ser más importante que la cantidad de crecimiento. En segundo lugar, la glucosa es uno de los muchos carbohidratos encontrados por los microorganismos en su ambiente natural. Las pentosas, por ejemplo, pueden ser fermentadas de manera eficiente por la vía heteroláctica.

FIGURA 6–25

La vía de Entner-Doudoroff. ADP: adenosina difosfato, ATP: trifosfato de adenosina.



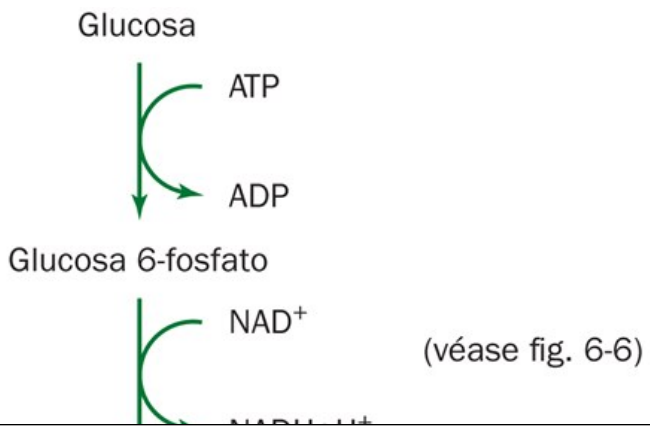
booksmedicos.org



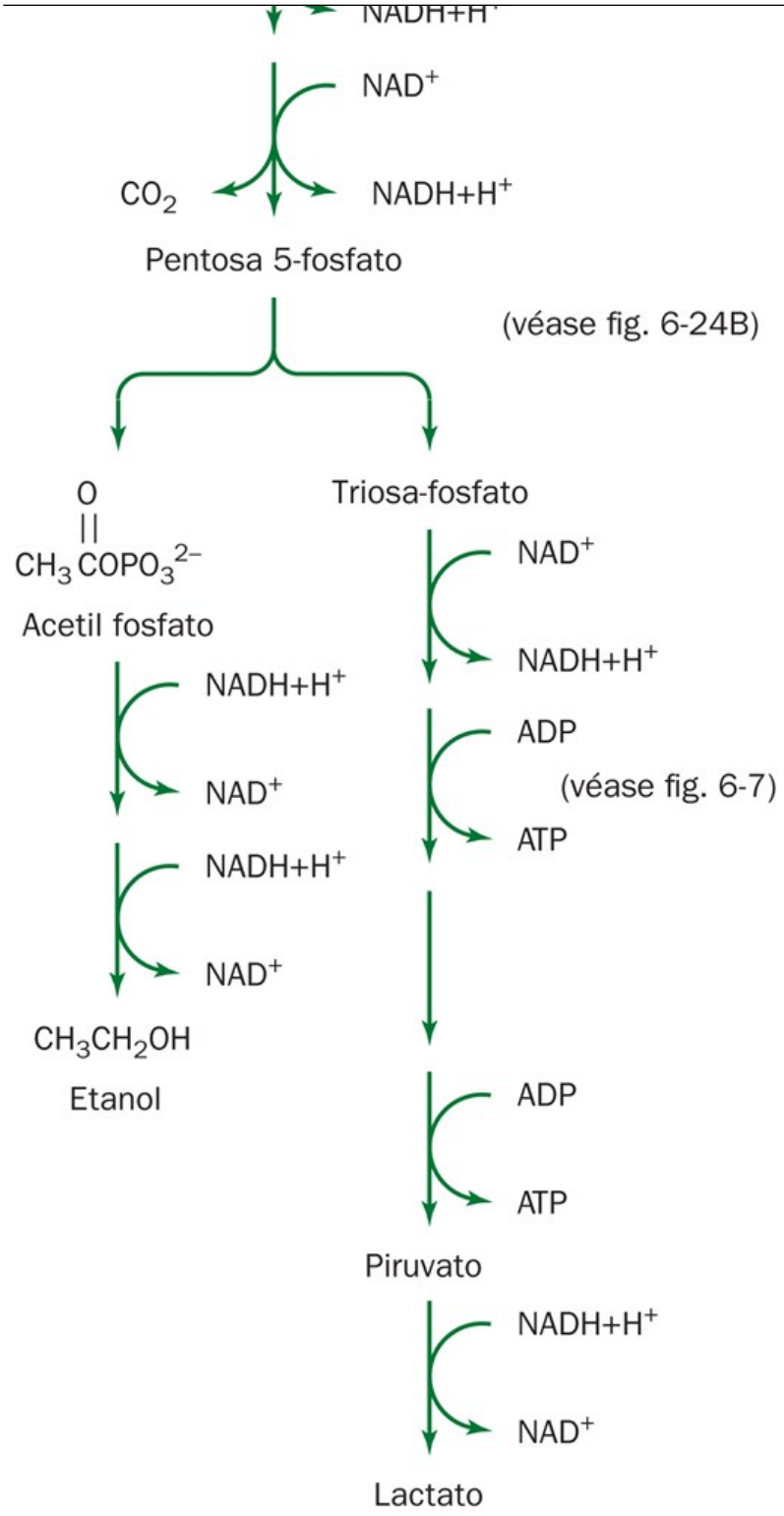
Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

FIGURA 6–26

Fermentación heteroláctica de la glucosa. ADP: adenosina difosfato, ATP: trifosfato de adenosina.



booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

E. Variaciones adicionales en las fermentaciones de carbohidratos

Las vías para la fermentación de carbohidratos pueden acomodar muchos más sustratos de los que se describen aquí y los productos finales pueden ser mucho más diversos que lo sugerido hasta ahora. Por ejemplo, hay numerosos mecanismos para la oxidación de NADH a expensas de piruvato.

booksmedicos.org

Una de esas vías es la formación de succinato por reducción. Muchas bacterias clínicamente significativas forman piruvato a partir de glucosa a través de la vía Embden-Meyerhof, y se pueden distinguir sobre la base de productos de reducción formados a partir de piruvato, lo que refleja la constitución enzimática de diferentes especies. Los principales productos de la fermentación, enumerados en el cuadro 6–1, forman la base de muchas pruebas de diagnóstico utilizadas en el laboratorio clínico.

CUADRO 6–1

Fermentaciones microbianas basadas en la vía de Embden-Meyerhof

Fermentación	Organismos	Productos
Etanol	Algunos hongos (sobre todo levaduras)	Etanol, CO_2
Lactato (homofermentación)	*Streptococcus* Algunas especies de *Lactobacillus*	Lactato (que representa al menos 90% de la fuente de energía de carbono)
Lactato (heterofermentación)	*Enterobacter*, *Aeromonas*, *Bacillus polymyxa*	Etanol, acetoína, 2,3-butilenglicol, CO_2, lactato, acetato, formato (ácidos totales = 21 mola)
Propionato	*Clostridium propionicum*, *Propionibacterium*, *Corynebacterium diphtheriae* Algunas especies de *Neisseria*, *Veillonella*, *Micromonospora*	Propionato, acetato, succinato, CO_2
Ácidos mixtos	*Escherichia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Proteus*	Lactato, acetato, formato, succinato, H_2, CO_2, etanol (ácidos totales = 159 mola)
Butanol-butirato	*Butyribacterium, Zymosarcina maxima* Algunas especies de *Clostridium*	Butanol, butirato, acetona, isopropanol, acetato, etanol, H_2, CO_2

[a] Para 100 mol de glucosa fermentada.

F. Fermentación de otros sustratos

Los carbohidratos no son el único sustrato susceptible a fermentación. El metabolismo de aminoácidos, purinas y pirimidinas puede permitir la fosforilación del sustrato. Por ejemplo, la arginina puede actuar como fuente energética para dar origen a carbamoil fosfato, que puede utilizarse para fosforilar el ADP a ATP. Algunos organismos fermentan pares de aminoácidos utilizando a uno como donador de electrones y al otro como aceptor de electrones.

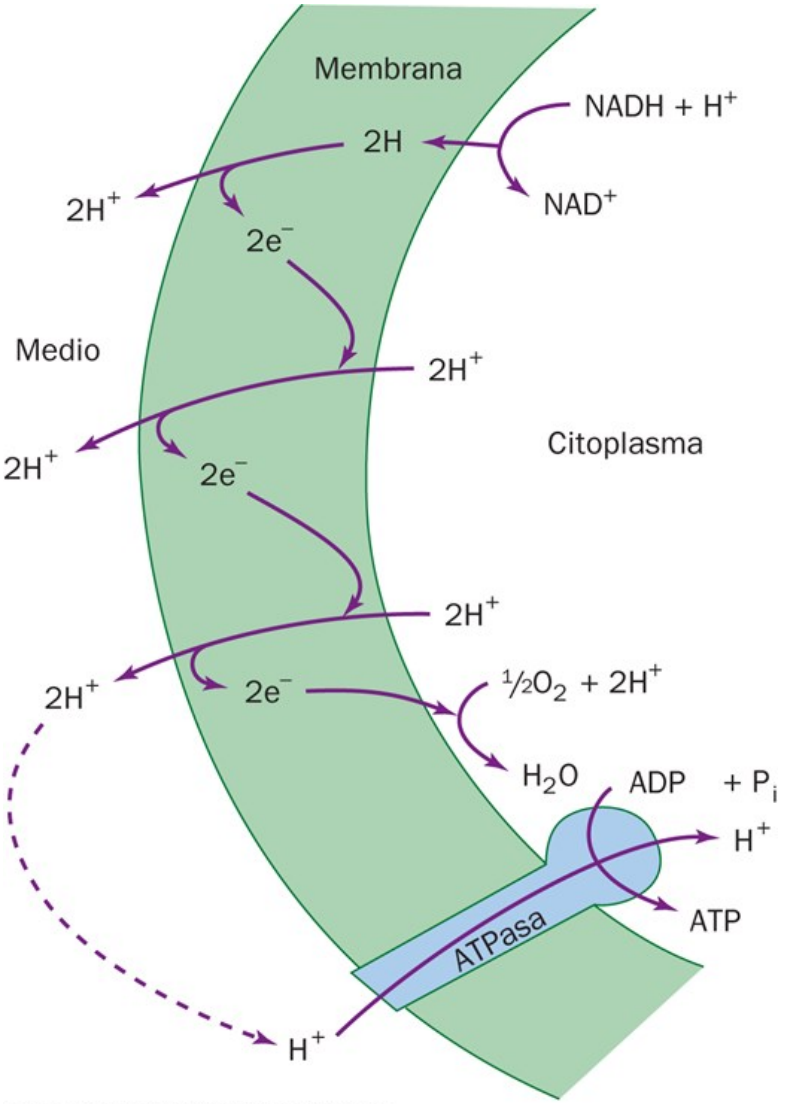
Patrones de respiración

La respiración requiere de una membrana cerrada para que pueda efectuarse. En las bacterias, dicha membrana es la membrana celular. Los electrones pasan desde un reductor químico hasta un oxidante químico a través de un grupo específico de transportadores de electrones en la membrana; como consecuencia se establece la fuerza motriz protónica (fig. 6–27). El retorno de los protones a través de la membrana se acopla a la síntesis de ATP. Como se sugiere en la figura 6–27, el reductor biológico para la respiración con frecuencia es NADH y el oxidante a menudo es el oxígeno.

FIGURA 6–27

booksmedicos.org

Acoplamiento del transporte de electrones en la respiración para la generación de ATP. Los movimientos indicados de protones y electrones están mediados por transportadores (flavoproteínas, quinona, citocromos) relacionados con la membrana. El flujo de protones sigue un gradiente electroquímico, a través de la ATPasa de membrana, que proporciona la energía para la generación de ATP a partir de ADP y P_i. Véase el texto para la explicación.



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

La notable diversidad microbiana radica en las variadas fuentes de reducción utilizadas para generar NADH y en que muchos microorganismos pueden usar aceptores de electrones distintos de oxígeno. Los sustratos para el crecimiento orgánico se convierten en metabolitos focales que pueden reducir NAD^+ a NADH, ya sea a través de la vía de la hexosa monofosfato (véase fig. 6–7), ya sea por el ciclo del ácido tricarboxílico (véase fig. 6–11). Pueden generarse reductores adicionales durante el desdoblamiento de algunos sustratos de crecimiento, por ejemplo, ácidos grasos (véase fig. 6–10).

Algunas bacterias, llamadas **quimiolitótrofas**, son capaces de utilizar reductores inorgánicos para la respiración. Entre estas fuentes de energía se encuentran el hidrógeno, el hierro ferroso y varias formas reducidas de azufre y nitrógeno. El ATP derivado de la respiración y el NADPH generado por los reductores pueden ser utilizados para conducir el ciclo de Calvin (fig. 6–13).

Los iones y compuestos diferentes de O_2 pueden utilizarse como oxidantes terminales en la respiración. Esta capacidad de la **respiración anaerobia** es un rasgo microbiano de amplia difusión. Los aceptores de electrones adecuados son nitrato, sulfato y dióxido de carbono. El metabolismo respiratorio dependiente del dióxido de carbono como aceptor de electrones es una propiedad que se encuentra en un gran grupo microbiano: las

booksmedicos.org

arqueobacterias. Algunas arqueobacterias (es decir, las **metanógenas**) son los únicos organismos capaces de producir metano (**metanogénesis**). La metanogénesis es el paso final en la descomposición de la materia orgánica y, por tanto, en el ciclo del carbono. La formación de metano puede verse como una forma de respiración anaerobia. Durante el proceso de descomposición, los aceptores de electrones (p. ej., oxígeno, Fe^{3+}, sulfato y nitrato) se agotan mientras que el gas hidrógeno (H_2) y el gas dióxido de carbono (CO_2) se acumulan junto con otros productos de la fermentación (p. ej., acetato, formiato). Los metanógenos no usan oxígeno para respirar; el oxígeno inhibe su crecimiento. En el caso más simple, el gas hidrógeno es el donador de electrones y el gas dióxido de carbono es el aceptor de electrones terminales:

$$CO_2 + 4H_2 \rightarrow CH_4 + 2H_2O$$

Ocho electrones se transfieren de cuatro moléculas de hidrógeno a una molécula de dióxido de carbono para formar una molécula de metano. En el proceso, ocho protones se transfieren a través de la membrana para crear una fuerza motriz de protones que se puede usar para generar ATP o impulsar otros procesos celulares que utilizan energía. Este proceso único requiere de enzimas especializadas con cofactores dedicados que no se encuentran en ningún otro lugar de la naturaleza. Hay tres variaciones en este tema general: 1) el hidrógeno puede ser reemplazado por un compuesto orgánico (p. ej., formato, etanol, 2-butanol), 2) el dióxido de carbono puede ser reemplazado por un compuesto que contiene un grupo metilo (p. ej., metanfetamina anol trimetilamina, sulfuro de dimetilo) y 3) el acetato puede servir como donante y aceptor de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$CH_3COOH \rightarrow CH_4 + CO_2$$

La metanogénesis es un proceso esencial en los animales rumiantes. Durante el rumen, los microorganismos anaerobios, incluidos los metanógenos, digieren la celulosa y la convierten en compuestos nutritivos para el animal. Sin estos microorganismos el ganado no podría consumir hierbas. Los productos útiles son absorbidos por el intestino, pero el metano (un gas de efecto invernadero) es liberado por el animal mediante eructos. Una vaca promedio emite alrededor de 250 L de metano por día. Al igual que en el rumen, el hidrógeno también es un producto de desecho de la fermentación en el intestino humano y, si no se elimina, se acumulará y la retroalimentación inhibirá (véase más adelante) las actividades de las bacterias fermentativas. Para evitar esto, los metanógenos (p. ej., *Methanobrevibacter smithii*) eliminan el hidrógeno y el dióxido de carbono en forma de gas así como el formato producido por la fermentación, y crean el metano. El paso de gas (flatulencia) ayuda a expulsar el metano y cualquier gas de hidrógeno no utilizado, así como el gas de dióxido de carbono; de esta manera la fermentación puede proseguir eficientemente.

Fotosíntesis bacteriana

Los organismos fotosintéticos utilizan energía luminosa para separar la carga electrónica y para crear reductores y oxidantes relacionados con la membrana, como consecuencia de un evento fotoquímico. La transferencia de electrones de reductores a oxidantes crea una fuerza motriz protónica. Muchas bacterias llevan a cabo un metabolismo fotosintético que es completamente independiente del oxígeno. La luz se utiliza como fuente de energía metabólica y el carbono para el crecimiento se deriva de compuestos orgánicos (**fotoheterótrofos**) o de una combinación de reductores inorgánicos (p. ej., tiosulfato) y dióxido de carbono (**fotolitótrofo**). Estas bacterias poseen un sistema único que, aunque es suficiente a la hora de proporcionar energía para la síntesis de ATP y la generación de gradientes iónicos esenciales transmembrana, no permite una reducción altamente exergónica de $NADP^+$ a expensas de agua. Dicho proceso es esencial para la fotosíntesis a partir de oxígeno y depende de la energía adicional suministrada, proveniente del acoplamiento de eventos fotoquímicos diferentes llevados a cabo por dos sistemas fotoquímicos independientes. Entre los organismos procariotas, este rasgo se encuentra únicamente en las cianobacterias (bacterias verde-azules). Entre los organismos eucariotas, el rasgo es compartido por las algas y las plantas en las que el organelo que proporciona energía esencial es el cloroplasto.

REGULACIÓN DE LAS VÍAS METABÓLICAS

En su ambiente natural, las células microbianas generalmente regulan sus vías metabólicas, de manera que no se produzcan productos intermedios en cantidades excesivas. Cada reacción metabólica está regulada no sólo con respecto de todas las demás células, sino también con respecto de las concentraciones de nutrientes en el ambiente. Así, cuando una fuente de carbono, que habitualmente está disponible de forma esporádica, súbitamente se encuentra en cantidades abundantes, las enzimas necesarias para su catabolismo se incrementan tanto en cantidad como en actividad; por el contrario, cuando una estructura (p. ej., un aminoácido) se encuentra de manera súbita en cantidades abundantes, las enzimas necesarias para su biosíntesis disminuyen tanto en cantidad como en actividad.

booksmedicos.org

La regulación de la actividad y la síntesis enzimáticas proporciona un **control fino** y un **control grueso** de las vías metabólicas. Por ejemplo, la inhibición de la actividad enzimática, a través de un producto secundario de una vía, constituye un mecanismo de control fino, porque el flujo de carbono a través de dicha vía se regula de manera instantánea y con precisión. La inhibición de la síntesis enzimática por el mismo producto terminal constituye un mecanismo de control grueso. Las moléculas preexistentes de enzima continúan funcionando hasta que se diluyen a causa del crecimiento celular adicional, aunque la síntesis proteínica innecesaria se interrumpe de inmediato.

Los mecanismos por los cuales la célula regula la actividad enzimática se presentan en la siguiente sección. La regulación de la síntesis de enzimas se discute en el capítulo 7.

Regulación de la actividad enzimática

A. Enzimas como proteínas alostéricas

En muchos casos, la actividad de una enzima, que cataliza un paso metabólico temprano en la vía metabólica, es inhibida por un producto terminal de dicha vía. Sin embargo, tal inhibición no puede depender de la competencia por el sustrato enzimático, porque la estructura del producto terminal y del intermediario temprano (sustrato), por lo común, son bastante diferentes. En lugar de esto, la inhibición depende de que las enzimas reguladas sean **alostéricas**: cada enzima posee un sitio catalítico que se une al sustrato y, además, uno o más sitios que se vinculan a moléculas reguladoras pequeñas, conocidas como **efectores**. La unión de un efector con su sitio causa un cambio conformacional en la enzima de forma tal que la afinidad del sitio catalítico para el sustrato se reduce (inhibición alostérica), o se incrementa (activación alostérica).

Las proteínas alostéricas usualmente son oligoméricas. En algunos casos las subunidades son idénticas y cada subunidad posee un sitio catalítico y un sitio efector; en otros casos, las subunidades son bastante diferentes: un tipo de subunidad posee sólo un sitio catalítico y el otro, sólo un sitio efector.

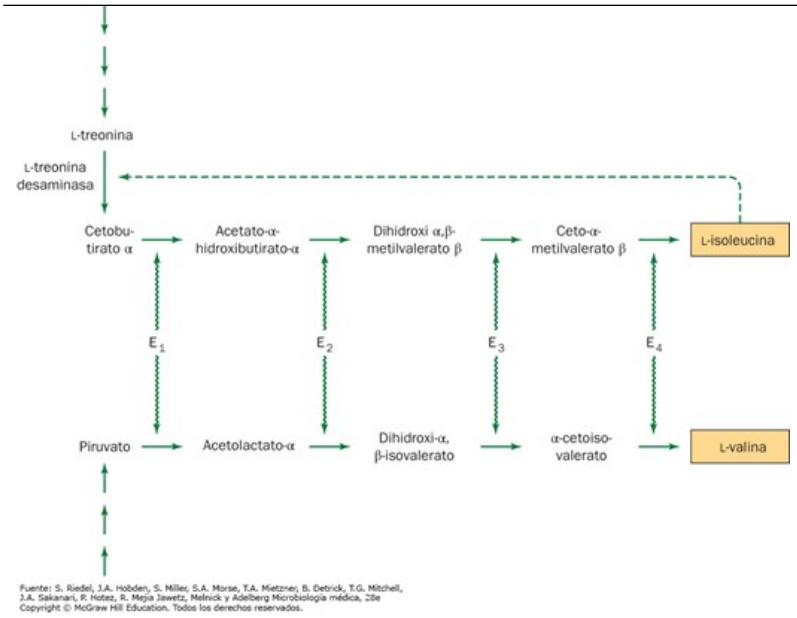
B. Inhibición por retroalimentación

El mecanismo general por el cual ha evolucionado en los microorganismos la regulación del flujo de carbono a través de vías biosintéticas es el más eficiente que se pueda imaginar. El producto terminal en cada caso produce una inhibición alostérica de la actividad de la primera (y sólo de la primera) enzima de la vía metabólica. Por ejemplo, el primer paso en la biosíntesis de isoleucina, que no implica ninguna otra vía, es la conversión de L-treonina en ácido α-cetobutírico, que es catalizada por la treonina desaminasa. La treonina desaminasa es inhibida de manera específica y alostérica por la L-isoleucina pero por ningún otro compuesto (fig. 6–28); las otras cuatro enzimas de la vía no se ven afectadas (aunque su síntesis sea reprimida).

FIGURA 6–28

Inhibición de la retroalimentación de la L-treonina desaminasa por la L-isoleucina (*línea discontinua*). Las vías para la biosíntesis de la isoleucina y la valina están mediadas por un conjunto común de cuatro enzimas, tal como se muestra.

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

C. Activación alostérica

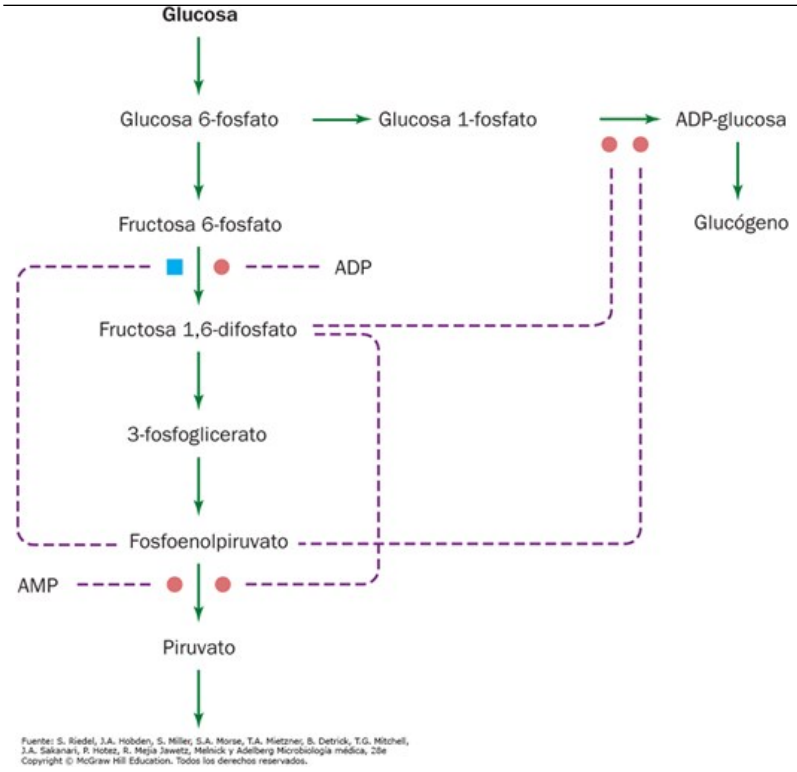
En algunos casos es ventajoso para la célula, y para algún producto terminal o intermedio, activar, en lugar de inhibir, una enzima en particular. En el desdoblamiento de la glucosa por *E. coli*, por ejemplo, la producción excesiva de los intermediarios G6PD y fosfoenolpiruvato ocasiona la desviación de algunas moléculas de glucosa hacia la vía de la síntesis de glucógeno; esto se realiza por la activación alostérica de la enzima que convierte las moléculas de glucosa 1-fosfato en ADP-glucosa (fig. 6–29).

FIGURA 6–29

Regulación de la utilización de la glucosa mediante una combinación de activación alostérica (

●) e inhibición alostérica (
■). AMP, monofosfato de adenosina; ATP, trifosfato de adenosina. (Reproducido con autorización de Stanier Ry Adelberg EA, Ingraham JL. *El mundo microbiano*. 4th ed. © 1976. Reimpreso con autorización de Pearson Education, Inc., Nueva York, Nueva York.)

booksmedicos.org



D. Cooperatividad

Muchas enzimas oligoméricas poseen más de un sitio de unión al sustrato y muestran interacciones cooperativas de las moléculas de sustrato. La unión del sustrato con un sitio catalítico incrementa la afinidad de los otros sitios con las moléculas adicionales de sustrato. El efecto neto de esta interacción es producir un incremento exponencial de la actividad catalítica como respuesta al incremento aritmético de la concentración de sustrato.

E. Modificación covalente de enzimas

Las propiedades reguladoras de algunas enzimas son alteradas por modificaciones covalentes de la proteína. Por ejemplo, la respuesta de la glutamina sintetasa a los efectores metabólicos es alterada por la adenililación, la unión covalente de ADP a una cadena lateral específica de tirosilo con cada subunidad enzimática. Las enzimas que controlan la adenililación también son controladas por modificaciones covalentes. La actividad de otras enzimas se modifica a causa de su fosforilación.

F. Inactivación de la enzima

La actividad de algunas enzimas es eliminada por su hidrólisis. Este proceso puede ser regulado y en ocasiones es señalizado por la modificación covalente de la enzima que ha sido marcada para su eliminación.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- El metabolismo consta de dos componentes: catabolismo y anabolismo. El catabolismo consiste en procesos que recogen energía de la descomposición de los compuestos y el uso de esa energía para sintetizar ATP. El anabolismo (o biosíntesis) consiste en procesos que utilizan la energía almacenada en ATP para sintetizar las subunidades (o estructuras) de las macromoléculas que componen la célula.
- Los orígenes biosintéticos de las estructuras se pueden rastrear a relativamente pocos precursores, llamados metabolitos focales.
- La biosíntesis de peptidoglucanos es exclusiva de las bacterias. Algunos antibióticos matan a las bacterias mediante la inhibición selectiva de los pasos en la biosíntesis de peptidoglucanos.

booksmedicos.org

- Las vías de Embden-Meyerhof, la de Entner-Doudoroff, la del heterolactato son las utilizadas en el catabolismo de la glucosa presente en las bacterias. El patrón de productos terminales es una característica utilizada en la identificación de especies bacterianas.
- En ausencia de respiración o fotosíntesis, las bacterias dependen completamente de la fosforilación del sustrato para obtener su energía.
- La asimilación reductiva de nitrógeno molecular (o fijación de nitrógeno) es necesaria para que continúe la vida en nuestro planeta. Es un proceso de uso intensivo de energía realizado por una variedad de bacterias y cianobacterias que utilizan un complejo enzimático de nitrogenasa de múltiples componentes.
- La regulación de la actividad enzimática proporciona tanto un control fino como un control grueso de las vías metabólicas, de modo que no se produzca ningún intermedio en exceso.

REFERENCES

Atlas RM, Bartha R: *Microbial Ecology: Fundamentals and Applications*, 4th ed. Benjamin Cummings, 1998.

Downs DM: Understanding microbial metabolism. *Annu Rev Microbiol* 2006;60:533. [PubMed: 16771650]

Fuchs G: Alternative pathways of carbon dioxide fixation: Insights into the early evolution of life? *Annu Rev Microbiol* 2011;65:631. [PubMed: 21740227]

Gibson J, Harwood CS: Metabolic diversity in aromatic compound utilization by anaerobic microbes. *Annu Rev Microbiol* 2002;56:345. [PubMed: 12142480]

Hillen W, Stülke J: Regulation of carbon catabolism in *Bacillus* species. *Annu Rev Microbiol* 2000;54:849. [PubMed: 11018147]

Ishihama A: Functional modulation of *Escherichia coli* RNA polymerase. *Annu Rev Microbiol* 2000;54:499. [PubMed: 11018136]

Leigh JA, Dodsworth JA: Nitrogen regulation in bacteria and archaea. *Annu Rev Microbiol* 2007;61:349. [PubMed: 17506680]

Lovering AL, Safadi SS, Strynadka NCJ: Structural perspectives of peptidoglycan biosynthesis and assembly. *Annu Rev Biochem* 2012;81:451. [PubMed: 22663080]

Moat AG, Foster JW: *Microbial Physiology*, 4th ed. Wiley-Liss, 2002.

Neidhardt FC, et al (editors): *Escherichia coli* and *Salmonella. Cellular and Molecular Biology*, vols 1 and 2, 2nd ed. ASM Press, 1996.

Peters JW, Fisher K, Dean DR: Nitrogenase structure and function. *Annu Rev Microbiol* 1995;49:335. [PubMed: 8561464]

Roberts IS: The biochemistry and genetics of capsular polysaccharide production in bacteria. *Annu Rev Microbiol* 1996;50:285. [PubMed: 8905082]

Russell JB, Cook GM: Energetics of bacterial growth: Balance of anabolic and catabolic reactions. *Microbiol Rev* 1995;59:48. [PubMed: 7708012]

Schaechter M, Swanson M, Reguera G: *Microbe*, 2nd ed. ASM Press, 2016.

Yates MV, Nakatsu CH, Miller RV, Pillai SD (editors): *Manual of Environmental Microbiology*, 4th ed. ASM Press, 2016.

booksmedicos.org

Universidad Mariano Galvez de Guatemala
Access Provided by:
SILVERCHAIR

CAPÍTULO 7: Genética microbiana

INTRODUCCIÓN

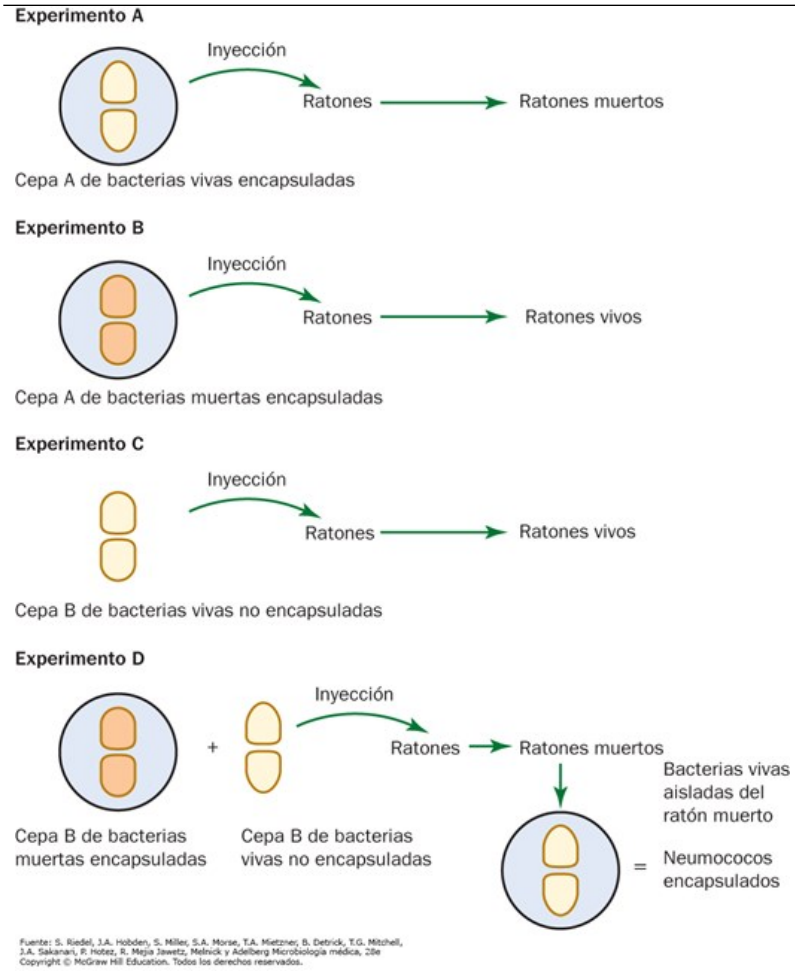
La ciencia de la **genética** define y analiza la **herencia** de la amplia gama de funciones estructurales y fisiológicas que forman las propiedades de los organismos. La unidad básica de la herencia es el **gen**, un segmento del ácido desoxirribonucleico (ADN) que codifica en su secuencia de nucleótidos información para propiedades fisiológicas específicas. El enfoque tradicional de la genética ha sido identificar genes basados en su contribución al **fenotipo**, o las propiedades estructurales colectivas y fisiológicas de un organismo. Una propiedad fenotípica, ya sea el color de los ojos en los humanos o la resistencia a los antibióticos en una bacteria, se observa a nivel del organismo. La base química para la variación en el fenotipo es un cambio en el **genotipo** o la alteración en la secuencia del ADN, en un gen o en la organización de los genes.

En el decenio de 1930 se sugirió el **ADN** como elemento fundamental de la herencia a partir de un experimento seminal realizado por Frederick Griffith (fig. 7–1). En este experimento se inoculó *Streptococcus pneumoniae* virulento muerto tipo III-S, (que poseía una cápsula), a ratones que vivían con neumococo vivo, pero no virulento tipo II-R (que carecía de cápsula), lo que ocasionó una infección letal en la cual se recuperó el neumococo tipo III-S viable. La implicación fue que algunas entidades químicas transformaron la cepa viva, no virulenta a un fenotipo virulento. Una década más tarde, Avery, MacLeod y McCarty descubrieron que el ADN era el agente transformador. Esto formó la base para la biología molecular tal como la comprendemos hoy en día.

FIGURA 7–1

El experimento de Griffith que demuestra la evidencia para un factor transformador, más tarde identificado como ADN. En una serie de experimentos, se inyectó a ratones bacterias *S. pneumoniae* vivas o muertas, encapsuladas o no encapsuladas, como se indica en los experimentos marcados con las letras A a D. El experimento fundamental es el marcado con la letra D, en el cual se demuestra que las bacterias encapsuladas muertas proporcionan un factor que permite que las bacterias no encapsuladas maten al ratón. Además de proporcionar un sustento fundamental para la importancia de la cápsula en la virulencia de los neumococos, el experimento D también ilustra el principio de que el ADN es la base fundamental para la transformación genética. (Reproducido con autorización de McClane BA, Mietzner TA. *Patogenia microbiana: Un enfoque orientado a los principios.* Fence Creek Publishing; 1999.)

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

La tecnología del ADN recombinante nació entre los años 1960 y 1970 cuando las investigaciones con bacterias revelaron la presencia de **enzimas de restricción,** proteínas que desdoblan el ADN en sitios específicos, dando origen a **fragmentos de restricción** de ADN. Casi al mismo tiempo, los **plásmidos** se identificaron como pequeños elementos genéticos portadores de genes y capaces de replicación independiente en bacterias y levaduras. En una sola célula, pueden existir hasta 1 000 copias de un plásmido idéntico.

La amplificación de regiones específicas del ADN se puede lograr con enzimas arquebacterianas utilizando la **reacción en cadena de la polimerasa** (PCR, *polymerase chain reaction*) u otro método basado en enzimas de amplificación de ácido nucleico. El ADN amplificado por estos métodos y digerido con enzimas de restricción apropiadas puede insertarse en plásmidos para una amplificación planificada. Los genes pueden colocarse bajo el control de **promotores** bacterianos de alta expresión, que codifican proteínas que se expresan en concentraciones elevadas. La genética bacteriana ha fomentado el desarrollo de la **ingeniería genética** tanto en células procariotas como eucariotas. Esta tecnología es causante del notable avance en el campo de la medicina que ha ocurrido hoy en día.

ÁCIDOS NUCLEICOS Y SU ORGANIZACIÓN EN GENOMAS EUCARIÓTICOS, PROCARIÓTICOS Y VIRALES

La información genética en las bacterias se almacena como una secuencia de **bases de ADN** (fig. 7–2). El ADN está compuesto por un complejo bicatenario unido por enlaces de hidrógeno mediante **bases complementarias**, adenina emparejada con timina (A–T) y guanidina emparejada con citosina (G–C) (fig. 7–3). Cada una de las cuatro bases está unida a fosfo-2′-desoxirribosa para formar el **nucleótido**. El esqueleto fosfodiéster con carga negativa del ADN se encuentra en contacto con el solvente. La orientación de las dos cadenas de ADN es **antiparalela**: una cadena tiene orientación química de 5′→3′ y su cadena complementaria sigue una dirección 3′→5′. La complementariedad de las bases permite que una cadena (**cadena de plantilla**) proporcione la información para la copia con la expresión de la información en la otra cadena (**cadena de codificación**). Los pares de bases se apilan en el centro de la doble hélice del ADN y determinan su información genética. Cada giro de la hélice tiene un surco mayor y un

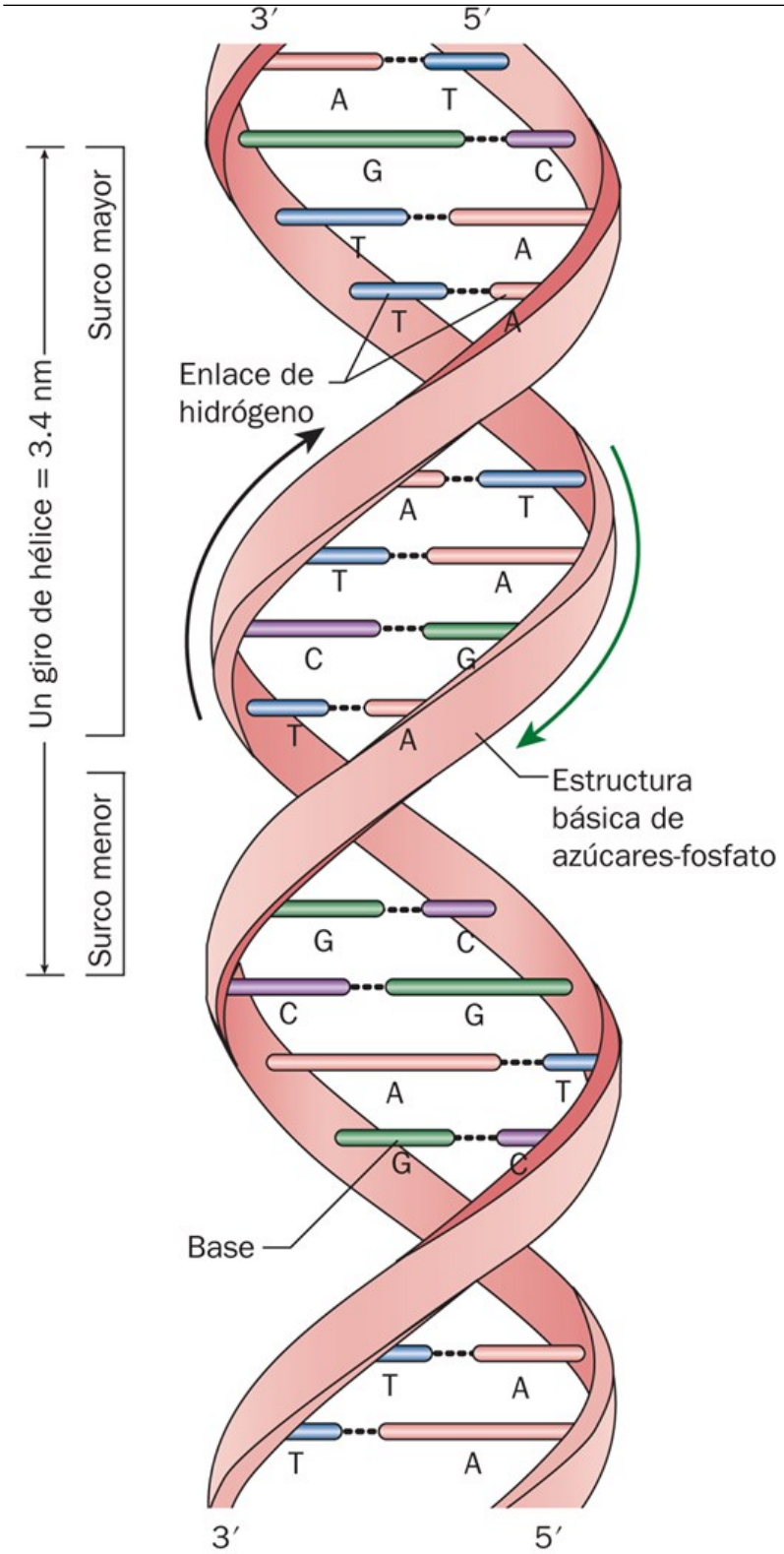
booksmedicos.org

surco en espejo.

FIGURA 7–2

Esquema de Watson y Crick de la estructura del ADN, mostrando el esqueleto helicoidal formado por azúcares-fosfato, bicatenarios, que permanecen unidos por enlaces de hidrógeno entre las bases. (Reproducido con autorización de Snyder L, Champness W. *Genética Molecular de Bacterias.* 2a. ed. Washington, DC: ASM Press; 2003. © 2003 American Society for Microbiology.)

booksmedicos.org



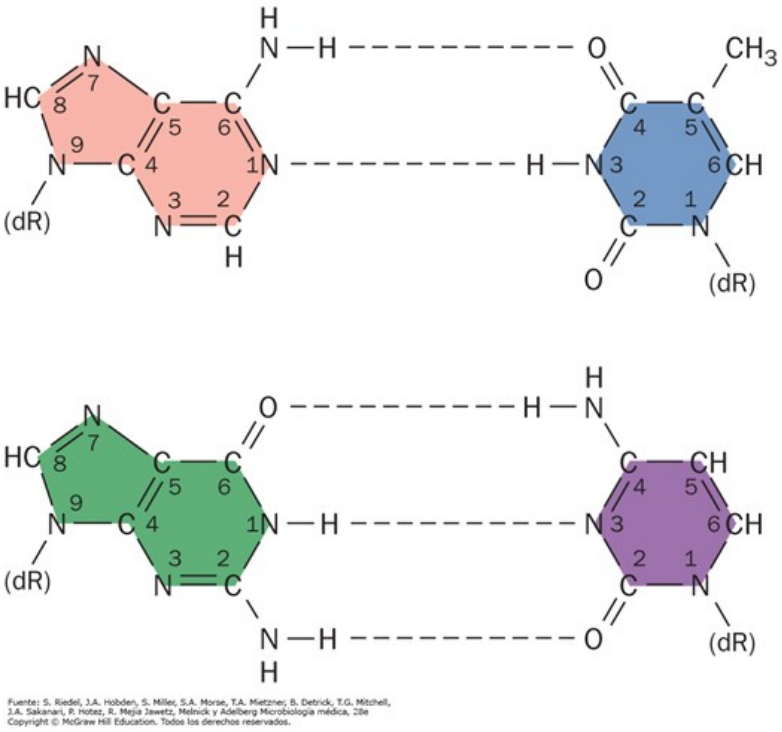
Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

FIGURA 7–3

Pares de bases normales en el ADN. **Arriba:** par de adenina-timina (A-T); **abajo:** par de guanina-citosina (G-C). Los enlaces de hidrógeno se indican

booksmedicos.org

por medio de *líneas punteadas*. Nótese que los pares G-C comparten tres grupos de enlaces de hidrógeno, en tanto que el par A-T sólo contiene dos. En consecuencia, las interacciones G-C son más fuertes que las interacciones A-T. (dR, desoxirribosa de la estructura básica de azúcar-fosfato del ADN.)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

En general la longitud de una molécula de ADN se expresa en miles de pares de bases, o **pares de kilobases** (**kbp**). Mientras que un pequeño virus puede contener una sola molécula de ADN de menos de 0.5 kbp, en tanto que el ADN del genoma que codifica a *E. coli* es mayor que 4 000 kbp. En cada caso, cada par de bases está separado de la siguiente por casi 0.34 nm o 3.4×10^{-7} mm, de forma que la longitud total del cromosoma de *E. coli* es de casi 1 mm. Las dimensiones generales de la célula bacteriana son en términos generales 1 000 veces más pequeñas que esta longitud, y por tanto es evidente que existe un plegamiento sustancial o **superenrollado**, lo que contribuye a la estructura física de la molécula *in vivo*.

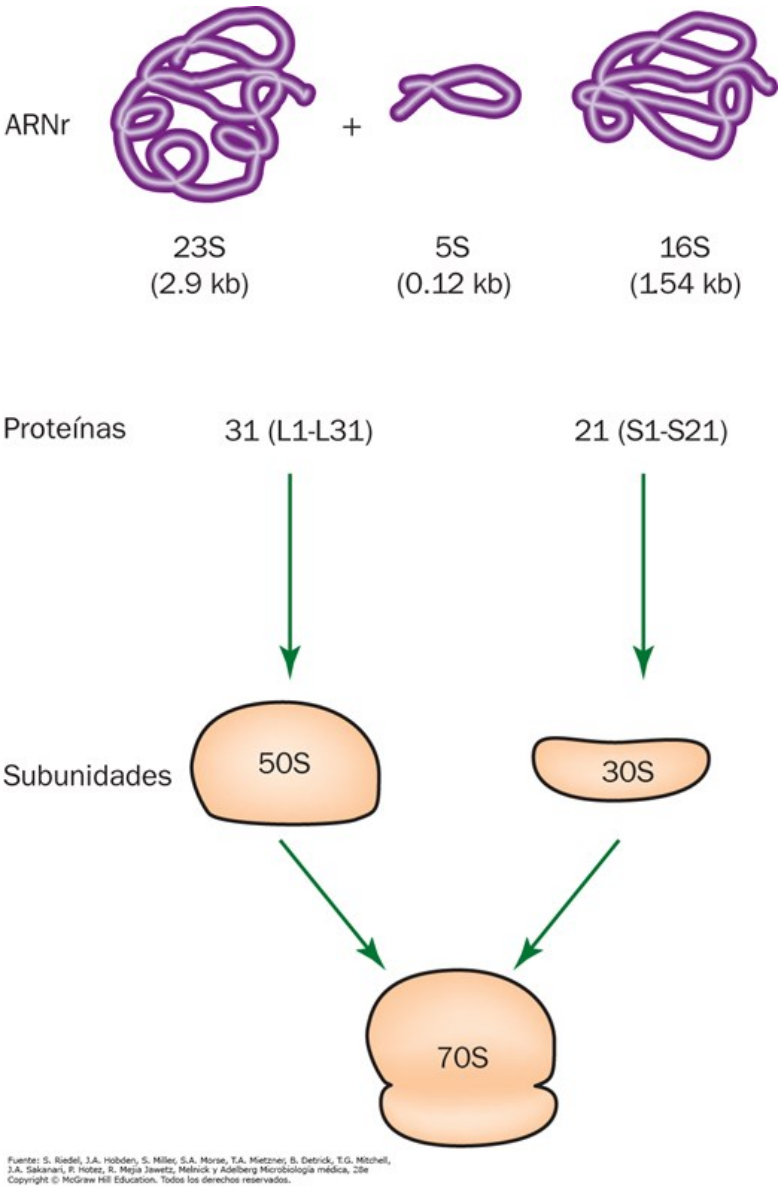
El ácido ribonucleico (**ARN**) se encuentra con mayor frecuencia en forma de una sola hebra (monocatenario). La base de uracilo (U) reemplaza a la base de timina (T) en el ADN, por lo que las bases complementarias que determinan la estructura del ARN son A–U y C–G. La estructura general de las moléculas de ARN de una sola cadena (ARNss) depende del pareamiento entre las bases en las cadenas formadoras de asas, con el resultado de que la molécula de ARN de una sola cadena asume una estructura compacta capaz de expresar información genética contenida en el ADN.

La función más general del ARN es la comunicación de secuencias de genes de ADN en forma de **ARN mensajero** (ARNm) a los **ribosomas**. Estos procesos se denominan **transcripción** y **traducción**. El ARNm (conocido como +ARNss) se transcribe como el complemento de ARN para codificar una cadena de ADN. Este ARNm es traducido por los ribosomas. Los ribosomas, que contienen tanto **ARN ribosómico** (ARNr) como proteínas, trasladan este mensaje en la estructura primaria de proteínas a través de aminoacil-**ARN de transferencia** (ARNt). Las moléculas de ARN varían en tamaño desde ARNt pequeñas, que contienen menos de 100 bases, hasta los ARNm, que pueden transmitir mensajes génicos que se extienden a varios miles de bases. Los ribosomas bacterianos contienen tres tipos de ARNr, con tamaños respectivos de 120, 1 540 y 2 900 bases, y varias proteínas (fig. 7–4). Las moléculas de ARNr correspondientes en los ribosomas eucariotas son algo más grandes. La necesidad de expresión de genes individuales, los cambios en respuesta a la demanda fisiológica y las necesidades para la expresión génica flexible se reflejan en el rápido intercambio metabólico de la mayoría de los ARNm. Por otra parte, el ARNt y ARNr (que se asocian con la función de síntesis de proteínas, universalmente necesaria) tienden a encontrarse estables y constituyen en conjunto más de 95% del ARN total en la célula bacteriana. Unas cuantas moléculas de ARN parecen funcionar como enzimas (**ribozimas**). Por ejemplo, el ARN en la subunidad ribosómica 50S (véase fig. 7–4) cataliza la formación de un enlace peptídico durante la síntesis de proteínas.

FIGURA 7–4

booksmedicos.org

Composición de un ribosoma que contiene una copia de las fracciones 16S, 23S y 5S de ARN, así como varias proteínas. Las proteínas más grandes de la subunidad 50S se denominan L1 a L31. Las proteínas que son más pequeñas que la subunidad 30S se designan como S1 a S21. (Reproducido con autorización de Snyder L, Champness W. *Genética Molecular de Bacterias*. 2a. ed. Washington, DC: ASM Press; 2003. © 2003 American Society for Microbiology.)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Genoma de las células eucariotas

El **genoma** es la totalidad de la información genética en un organismo. Casi todo el genoma eucariótico se transporta en dos o más cromosomas lineales separados del citoplasma dentro de la membrana del núcleo. Las células eucariotas **diploides** contienen dos **homólogos** (copias divergentes desde el punto de vista evolutivo) de cada cromosoma. Las **mutaciones**, o cambios genéticos, con frecuencia no se pueden detectar en las células diploides, porque la contribución de una copia del gen compensa los cambios en la función de su homólogo. Un gen que no logra su expresión fenotípica en presencia de su homólogo es un gen **recesivo**, en tanto que un gen que rebasa los efectos de su homólogo es de tipo **dominante**. Los efectos de las mutaciones pueden diferenciarse con facilidad en las células **haploides**, que transportan una sola copia de la mayor parte de los genes. Las células de levadura (que son eucariotas) se estudian con frecuencia porque pueden mantenerse y analizarse en el estado haploide.

booksmedicos.org

Las células eucariotas contienen **mitocondrias** y, en el caso de las plantas, **cloroplastos**. Dentro de cada uno de estos organelos existe una molécula circular de ADN que contiene algunos genes cuya función se relaciona con ese organelo. La mayoría de los genes asociados con la función de los organelos, sin embargo, es portada por cromosomas eucariotas. Muchas levaduras contienen elementos genéticos adicionales, un ADN independiente en replicación circular de 2 µm que contiene casi 6.3 kbp. Tales círculos pequeños de ADN, denominados **plásmidos** o **episomas**, se asocian frecuentemente con procariotas. El tamaño pequeño de los plásmidos los hace susceptibles a la manipulación genética y, después de su alteración, puede permitir su introducción en las células.

El **ADN repetitivo**, que se produce en grandes cantidades en las células eucariotas, se asocia con poca frecuencia a las regiones codificantes y se encuentra principalmente en las regiones extragénicas. Estas repeticiones de secuencia corta (SSR, *short-sequence repeats*) o secuencias cortas de repetición en grupo (STR, *tandemly repeated sequences*) ocurren en varias o miles de copias dispersas en todo el genoma. La presencia de SSR y STR está bien documentada, y algunas muestran extensos polimorfismos de longitud. Muchos genes eucariotas son interrumpidos por **intrones**, que intervienen secuencias de ADN que faltan en el ARNm procesado cuando se traduce. Se han observado intrones en genes de arqueobacterias, pero con pocas excepciones no se encuentran en las eubacterias (véase cuadro 3–4).

Genoma de células procariotas

La mayor parte de los genes procarióticos son transportados en una sola copia haploide del cromosoma bacteriano. Los datos de la secuencia del genoma de más de 340 genomas microbianos demuestran que la mayoría de los genomas procariotas (>90%) consisten en una única molécula de ADN circular que contiene 580 kbp a más de 5 220 kbp de ADN (cuadro 7–1). Algunas bacterias (p. ej., *Brucella melitensis*, *Burkholderia pseudomallei* y *Vibrio cholerae*) tienen genomas que consisten en dos moléculas de ADN circular. Muchas bacterias contienen genes adicionales en plásmidos que varían en tamaño desde varios hasta 100 kbp. A diferencia de los genomas eucarióticos, 98% de los genomas bacterianos son secuencias codificadoras.

CUADRO 7–1

Comparación de tamaños de genoma en procariotas, bacteriófagos y virus seleccionados

	Organismo	Tamaño (kbp)
Procariotas		
Arqueobacterias	*Methanococcus jannaschii*	1 660
	Archaeoglobus fulgidus	2 180
Eubacterias	*Mycoplasma genitalium*	580
	Mycoplasma pneumoniae	820
	Borrelia burgdorferi	910
	Chlamydia trachomatis	1 040
	Rickettsia prowazekii	1 112
	Treponema pallidum	1 140
	Chlamydia pneumoniae	1 230
	Helicobacter pylori	1 670
	Haemophilus influenzae	1 830

booksmedicos.org

	Francisella tularensis	1 893
	Coxiella burnetii	1 995
	Neisseria meningitidis serogrupo A	2 180
	Neisseria meningitidis serogrupo B	2 270
	Brucella melitensis[a]	2 117 + 1 178
	Tuberculosis micobacteriana	4 410
	Escherichia coli	4 640
	Bacillus anthracis	5 227
	Burkholderia pseudomallei[a]	4 126 + 3 182
Bacteriófago	Lambda	48
Virus	Ébola	19
	Viruela	186
	Viriolovacuna	192
	Citomegalovirus	229

[a] Organismo que contiene dos cromosomas de tamaños X y Y.

Los círculos de ADN están cerrados por enlaces covalentes (cromosomas y plásmidos bacterianos), que contienen la información genética necesaria para su propia replicación, los cuales se denominan **replicones** o **episomas**. Debido a que los procariotas no contienen un núcleo, no existe una membrana que separe los genes bacterianos del citoplasma, como ocurre en las células eucariotas. Por tanto, la transcripción de ARNm y la traducción por los ribosomas se producen al mismo tiempo.

Algunas especies bacterianas son eficientes al causar enfermedades en organismos superiores porque poseen genes específicos que actúan como determinantes patógenos. Estos genes a menudo se agrupan en el ADN y se conocen como **islas de patogenicidad**. Estos segmentos de genes pueden ser bastante grandes (hasta 200 kbp) y codificar una colección de genes de virulencia. Las islas de patogenicidad 1) tienen un contenido diferente de G + C del resto del genoma; 2) tienen relación estrecha entre los cromosomas con los genes de ARNt; 3) están flanqueadas por repeticiones directas, y 4) contienen diversos genes importantes para la patogénesis, que incluyen resistencia a los antibióticos, adhesinas, invasinas y exotoxinas, así como genes que pueden participar en la movilización genética.

Los genes esenciales para el crecimiento bacteriano (a menudo denominados “genes constitutivos”) son transportados típicamente en los cromosomas, pero pueden encontrarse en plásmidos que llevan genes asociados con funciones especializadas (cuadro 7–2). Muchos plásmidos también codifican secuencias genéticas que median su transferencia de un organismo a otro (p. ej., los involucrados en un pilus sexual), así como otros asociados con la adquisición genética o la reordenación del ADN (p. ej., transposasa). Por tanto, los genes con orígenes evolutivos independientes pueden ser asimilados por plásmidos que se diseminan ampliamente entre las poblaciones bacterianas. Una consecuencia de tales eventos genéticos se ha observado en la rápida propagación entre las poblaciones bacterianas de resistencia a los antibióticos mediada por plásmidos después de su uso liberal en los hospitales.

booksmedicos.org

CUADRO 7–2

Ejemplos de actividades metabólicas determinadas por plásmidos

Organismo	Actividad
Pseudomonas sp.	Degradación del alcanfor, tolueno, octano, ácido salicílico
Bacillus stearothermophilus	Amilasa α termoestable
Alcaligenes eutrophus	Utilización de H_2 como fuente de energía oxidable, la resistencia a metales pesados
E. coli	Captación y metabolismo de la sacarosa, captación de citrato
Klebsiella sp.	Fijación de nitrógeno
Estreptococos (grupo N)	Utilización de lactosa, sistema de galactosa fosfotransferasa, metabolismo del citrato
Rhodospirillum rubrum	Síntesis del pigmento fotosintético
Flavobacterium sp.	Degradación del nailon

Los **transposones** son elementos genéticos que contienen varios genes, incluidos los necesarios para su migración de un locus genético a otro. Al hacerlo, crean **mutaciones de inserción**. La participación de transposones relativamente cortos (0.75–2 kbp de longitud), conocidos como **elementos de inserción**, produce la mayoría de las mutaciones de inserción. Estos elementos de inserción (también conocidos como elementos de secuencia de inserción [IS, *insertion sequence*]) transportan sólo los genes para enzimas que necesitan para promover su propia transición a otro locus genético, pero no pueden replicarse por sí mismos. Casi todas las bacterias portan elementos IS, cada especie alberga sus propios elementos IS y cada especie porta sus propias características. Los elementos IS relacionados pueden encontrarse en ocasiones en diferentes bacterias, lo que implica que en algún punto de la evolución ocurrieron recombinaciones con otras bacterias. Los plásmidos también portan elementos IS, que son importantes en la formación de cepas recombinantes de alta frecuencia (Hfr, *high-frequency recombinant*). Los transposones complejos portan genes para funciones especializadas como la resistencia a los antibióticos y están rodeados por secuencias de inserción.

Los transposones no llevan la información genética requerida para codificar su propia replicación y, por tanto, su propagación depende de su integración física con un replicón bacteriano. Esta asociación es fomentada por enzimas que confieren la capacidad de los expertos para formar copias de sí mismos; estas enzimas (**transposasas**) pueden permitir que los transportes se integren dentro del mismo replicón o un replicón independiente. La especificidad de la secuencia en el sitio de inserción es generalmente baja, por lo que los transposones a menudo parecen insertarse en un patrón aleatorio, pero tienden a favorecer las regiones de los ARNt que codifican el cromosoma. Muchos plásmidos son transferidos entre las células bacterianas, y la inserción de un transposón en dicho plásmido es un vehículo que permite la propagación del transposón a través de una población bacteriana.

Genoma viral

Los virus son capaces de sobrevivir, pero no de crecer, en ausencia de una célula hospedera. La replicación del genoma viral depende de la energía metabólica y de la maquinaria macromolecular sintética del hospedero. Con frecuencia, esta forma de parasitismo genético provoca el debilitamiento o la muerte de la célula hospedera. Por tanto, para la propagación exitosa de los virus se requiere: 1) una forma estable que permite que el virus sobreviva en ausencia de su hospedero, 2) un mecanismo para la invasión de una célula hospedera, 3) la información genética requerida para la replicación de los componentes virales dentro de la célula y 4) información adicional que puede ser necesaria para el empaquetamiento de los componentes virales y la liberación del virus resultante de la célula hospedera.

Con frecuencia se hacen distinciones entre los virus relacionados con células eucariotas y aquellos relacionados con las procariotas, a estos últimos se les denomina **bacteriófagos** o **fagos**. Cuando el ADN viral se integra en el genoma eucariótico, se llama **provirus**; cuando un fago se integra en un

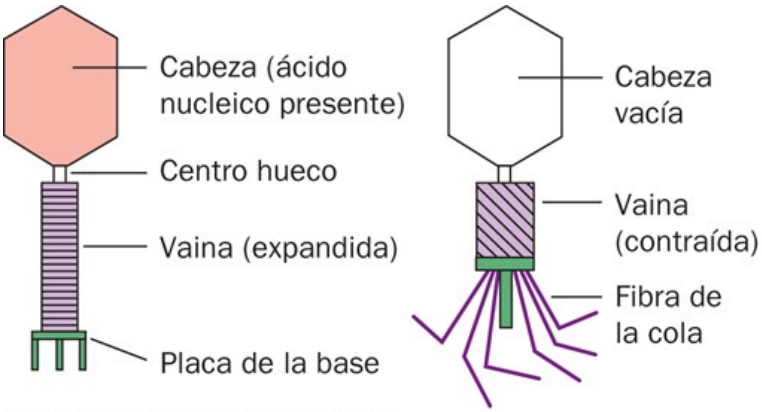
booksmedicos.org

genoma o episoma bacteriano, se denomina **profago**. Con más de 5 000 aislamientos de morfología conocida, los fagos constituyen el más grande de todos los grupos virales. De hecho gran parte de nuestra comprensión de los virus y, muchos conceptos fundamentales de la biología molecular, surgieron de la investigación de los bacteriófagos.

Los bacteriófagos aparecen en más de 140 géneros bacterianos y en muchos hábitats diferentes. La molécula de ácido nucleico de los bacteriófagos está rodeada por una cubierta proteínica. Existe una variabilidad notable en el ácido nucleico de los fagos. Los genomas de los fagos pueden estar compuestos de ADN bicatenarios (ADNds), el ARN bicatenario (ARNds), ARN monocatenario, o ADN monocatenario (ADNss). Las bases inusuales, como la hidroximetilcitocina, se encuentran a veces en el ácido nucleico del fago. Muchos fagos contienen estructuras especializadas en forma de jeringa (colas) que se unen a los receptores en la superficie celular e inyectan el ácido nucleico del fago en una célula hospedera (fig. 7–5).

FIGURA 7–5

Ilustraciones del fago T2 con o sin ácido nucleico. Nótese que cuando el fago se encuentra cargado con ácido nucleico, toma una forma diferente que cuando carece del mismo. Estos diagramas se redibujaron con base en observaciones realizadas en una micrografía electrónica.



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Los fagos pueden diferenciarse con base en su modo de propagación. Los **fagos líticos** producen muchas copias de sí mismos conforme destruyen la célula hospedera. Los fagos líticos más estudiados, los fagos T-pares (p. ej., T2, T4) de *E. coli*, demuestran la necesidad de una expresión precisa de genes virales para coordinar los eventos asociados con la formación de fagos. Los **fagos moderados** entran en un estado profago no lítico en el cual la replicación de su ácido nucleico está vinculada con la replicación del ADN de la célula hospedera. Las bacterias que portan profagos se denominan **lisogénicas** porque una señal fisiológica puede desencadenar un ciclo lítico que provoca la muerte de la célula hospedera y la liberación de muchas copias del fago. El fago moderado mejor identificado es el fago λ (lambda) de *E. coli*. Los *fagos filamentosos*, que se ejemplifican bien con el fago M13 de *E. coli* son excepcionales en varios aspectos. Sus filamentos contienen ADNss que forma complejos con proteínas y presentan extrusión desde la célula hospedera, la cual se debilita, pero no muere a causa de la infección por fagos. La ingeniería de ADN en el interior del fago M13 ha proporcionado cadenas únicas que son fuentes de gran utilidad para el análisis y la manipulación del ADN.

REPLICACIÓN

El ADNds se sintetiza por **replicación semiconservadora**. Conforme la doble cadena original se desenrolla, cada cadena sirve como plantilla para la replicación de ADN. Las nuevas cadenas se sintetizan con la colocación de bases en orden complementario a las cadenas preexistentes. Cuando se ha completado la síntesis, cada molécula hija contiene una cadena original y una cadena de síntesis reciente.

Replicación de ADN bacteriano

La replicación del ADN bacteriano comienza en un punto y se mueve en ambas direcciones (es decir, **replicación bidireccional**). En el proceso, las dos cadenas antiguas de ADN se separan y se usan como plantillas para sintetizar nuevas cadenas (**replicación semiconservadora**). La estructura en la que se separan las dos cadenas y se produce la nueva síntesis se denomina **horquilla de replicación**. La replicación del cromosoma bacteriano está estrechamente controlada, y el número de cada cromosoma (cuando hay más de uno) por célula en crecimiento se encuentra entre uno y cuatro. Algunos plásmidos bacterianos pueden tener hasta 30 copias en una célula bacteriana, y las mutaciones que causan un control relajado

booksmedicos.org

de la replicación del plásmido pueden dar como resultado un número de copias 10 veces mayor.

La replicación del ADN bacteriano bicatenario circular inicia en el *locus ori* e implica interacciones con varias proteínas. En *E. coli*, la replicación de cromosomas termina en una región llamada ***ter***. El **origen** (*ori*) y los **sitios de terminación** (*ter*) para la replicación están ubicados en puntos opuestos en el cromosoma circular del ADN. Los dos cromosomas hijas se separan, o se resuelven, antes de la división celular, de modo que cada célula progenie obtiene uno de los ADN hijas. Esto se logra con la ayuda de **topoisomerasas**, enzimas que alteran el superenrollado de ADNds. Las topoisomerasas actúan al cortar de manera transitoria una o ambas cadenas del ADN para interrumpir la espiral y extender la molécula de ADN. Las topoisomerasas bacterianas son esenciales y singulares, son el sitio de acción de algunos **antibióticos** (p. ej., quinolonas). En la réplica del ADN plasmídico se usan procesos similares a los utilizados en la replicación de los cromosomas bacterianos, excepto que, en algunos casos, la replicación es unidireccional.

Replicación de fagos

Los bacteriófagos exhiben una diversidad considerable en la naturaleza del genoma de su ácido nucleico, y esta diversidad se refleja en diferentes modos de replicación. Los fagos líticos y moderados exhiben estrategias de propagación fundamentalmente diferentes. Los fagos líticos producen muchas copias de sí mismos en un solo brote de crecimiento. Los fagos moderados se establecen a sí mismos como profagos, ya sea al volverse parte de un replicón establecido (cromosoma o plásmido) o al formar un replicón independiente.

El ADNds de muchos fagos líticos es lineal, y la primera etapa en su replicación es la formación de ADN circular. Este proceso depende de **extremos cohesivos**, colas de ADN de cadenas complementarias que se hibridan. La **ligadura** que consiste en la formación de un enlace fosfodiéster entre los extremos 5′ y 3′ del ADN, da lugar a un ADN circular covalentemente cerrado que puede experimentar una replicación similar a la utilizada para otros replicones. El desdoblamiento de esta estructura circular produce ADN lineal que se empaca dentro de capas de proteínas para formar la progenie de los fagos.

El ADNss de las fases de filamento se convierte en una forma replicativa bicatenaria circular. Una cadena de la forma replicativa se usa como plantilla en un proceso continuo que produce ADNss. La plantilla es un círculo cerrado, y el ADNss que produce sufre desdoblamiento y empaquetamiento con proteínas para su extrusión de la célula.

Los fagos ARNss están entre las partículas extracelulares más pequeñas que contienen información que permite su propia replicación. El ARN del fago MS2, por ejemplo, contiene (en menos de 4 000 nucleótidos) tres genes que pueden actuar como ARNm después de la infección. Un gen codifica la proteína de la cubierta y otro codifica una ARN polimerasa que forma una forma replicativa de ARNds. El ARNss producido a partir de la forma replicativa es el núcleo de nuevas partículas infecciosas.

El bacteriófago moderado del genoma del fago P1 de *E. coli*, cuando experimenta un ciclo lisogénico, se establece como un plásmido autónomo en la bacteria. El ADNds de otros bacteriófagos moderados se establece como un profago por su inserción en el cromosoma del hospedero bacteriano. El sitio de inserción puede ser bastante específico, como lo tipifica la integración del fago λ de *E. coli* en un solo locus *int* en el cromosoma bacteriano. La especificidad de la integración está determinada por la identidad de la secuencia de ADN compartida por el locus cromosómico *int* y una región correspondiente del genoma del fago. Otro fago moderado, como el fago Mu de *E. coli*, se integra en cualquiera de una amplia gama de sitios cromosómicos y en este aspecto se asemeja a los transposones.

Los profagos contienen genes requeridos para la replicación lítica (también denominada **replicación vegetativa**), y la expresión de estos genes se conserva reprimida durante el mantenimiento del estado del profago. Una manifestación de la represión es que un profago establecido a menudo confiere inmunidad celular contra la infección lítica por medio de un fago similar. Una cascada de interacciones moleculares desencadena la **desrepresión** (liberación de la represión) de modo que un profago sufra una replicación vegetativa, lo que lleva a la formación de una explosión de partículas infecciosas. Los estímulos como la luz ultravioleta (UV, *ultraviolet light*) pueden causar la desrepresión del profago. El cambio entre la lisogenia (propagación del genoma del fago con el hospedero) y el crecimiento vegetativo del fago a expensas de la célula se puede determinar en parte por el estado fisiológico de la célula. Una bacteria que no presenta replicación no dará soporte vegetativo al crecimiento del fago, en tanto que una célula en crecimiento intensivo contiene energía y cantidades suficientes de estructuras para soportar la replicación rápida del fago.

TRANSFERENCIA DE ADN

Puede suponerse que la naturaleza haploide del genoma bacteriano limita la plasticidad genómica de una bacteria. Sin embargo, la ubicuidad de

booksmedicos.org

diversas bacterias en un microbioma complejo proporciona un acervo genético fértil que contribuye a su notable diversidad genética a través de mecanismos de intercambio genético. El intercambio genético bacteriano se tipifica mediante la transferencia de un fragmento relativamente pequeño de un genoma donador a una célula receptora, seguido de una recombinación genética. La recombinación genética bacteriana es bastante diferente a la fusión de gametos observada en las células eucariotas; exige que este ADN donador se replique en el organismo recombinante. La replicación se puede lograr mediante la integración del ADN del donador en el cromosoma del receptor o mediante el establecimiento del ADN del donador como un episoma independiente.

Restricción y otras limitantes en la transferencia génica

Las **enzimas de restricción** (endonucleasas de restricción) proporcionan a las bacterias un mecanismo para distinguir entre su propio ADN y el ADN de otras fuentes biológicas. Estas enzimas hidrolizan (desdoblan) el ADN en los sitios de restricción determinados por secuencias de ADN específicas que varían de 4 a 13 bases. Cada cepa bacteriana que posee un sistema de restricción puede ocultar estos sitios de reconocimiento en su propio ADN modificándolos a través de la metilación de los residuos de adenina o citocina dentro del sitio. Estos sistemas de modificación de la restricción se dividen en dos clases amplias: sistemas de tipo I, en los que las actividades de restricción y modificación se combinan en una proteína con varias subunidades y sistemas de tipo II, que consisten en endonucleasas y metilasas separadas. Una consecuencia biológica directa de la restricción pudiera ser la separación del ADN donador antes de que tenga la oportunidad de establecerse como parte de un replicón recombinante, lo que hace que la bacteria sea "inmune" al ADN entrante.

La **compatibilidad** de los plásmidos es una restricción adicional en la transferencia de genes. Algunos plásmidos muestran un número limitado de hospederos y son capaces de replicarse sólo en un grupo de bacterias con relación estrecha. Otros plásmidos, ejemplificados por algunos plásmidos de resistencia a fármacos, se replican en una amplia gama de géneros bacterianos. En algunos casos, dos o más plásmidos pueden coexistir de manera estable en una célula, pero otros pares interferirán con la replicación o la partición. Si dos de estos plásmidos se introducen en la misma célula, uno u otro se perderá a una velocidad mayor o menor cuando la célula se divida. Este fenómeno se llama **incompatibilidad de plásmidos**; dos plásmidos que no pueden coexistir de manera estable pertenecen al mismo grupo de **incompatibilidad** (Inc, *incompatibility*), y dos plásmidos que pueden coexistir de manera estable pertenecen a diferentes grupos de incompatibilidad.

Mecanismos de recombinación

El ADN donador que no lleva la información necesaria para su propia replicación debe recombinarse con el ADN receptor para establecerse en una cepa receptora. La recombinación puede ser **homóloga**, una consecuencia de la cercana similitud en las secuencias de ADN del donante y del receptor, o **no homóloga**, el resultado de la recombinación catalizada por enzimas entre dos secuencias de ADN disímiles. La recombinación homóloga casi siempre implica el intercambio entre genes que comparten una ascendencia común. El proceso requiere un conjunto de genes designados como *rec*. La recombinación no homóloga depende de las enzimas codificadas por el ADN integrado y se ejemplifica más claramente mediante la inserción de ADN en un receptor para formar una copia de un transposón del donador.

El mecanismo de recombinación mediado por los productos del gen *rec* es recíproco: la introducción de una secuencia del donador en un receptor se refleja mediante la transferencia de la secuencia del receptor homólogo al ADN donador. Se está prestando cada vez más atención científica al papel de la **conversión de genes**, la transferencia no recíproca de secuencias de ADN donador a receptor, en la adquisición de la diversidad genética.

Mecanismos de transferencia génica

La composición de ADN de los microorganismos es notablemente fluida. El ADN puede transferirse de un organismo a otro, y ese ADN puede incorporarse de manera estable en el receptor, cambiando de forma considerable su composición genética. Este proceso se llama **transferencia horizontal de genes** (HGT, *horizontal gene transfer*) para diferenciarlo de la herencia de los genes paternos, un proceso llamado herencia **vertical**. Tres amplios mecanismos median el movimiento eficiente del ADN entre las células: **conjugación**, **transducción** y **transformación**.

La **conjugación** requiere el contacto entre las células donadora y receptora para la transferencia de una sola cadena de ADN (fig. 7–6). El receptor completa la estructura del ADNds sintetizando la hebra que complementa la hebra adquirida del donador. En la **transducción**, el ADN del donador se transporta en un fago cubierto y se transfiere al receptor mediante el mecanismo utilizado para la infección del fago. La **transformación** consiste en la captación directa de ADN "desnudo" del donador por la célula receptora, puede ser natural o forzada. La transformación forzada se induce en el laboratorio, donde, después del tratamiento con altas concentraciones de sales y un golpe térmico, muchas bacterias se vuelven competentes para la

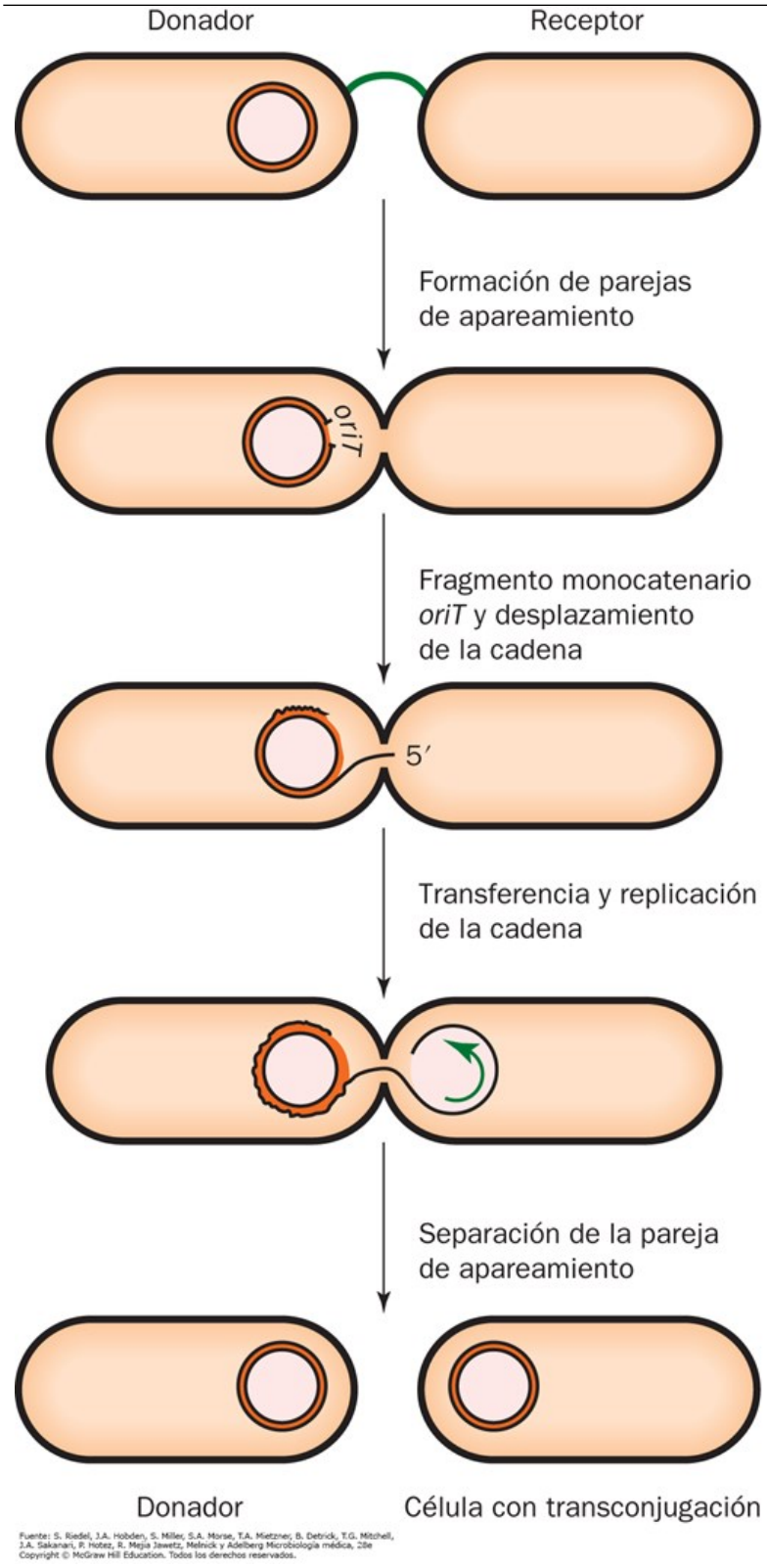
booksmedicos.org

absorción de plásmidos extracelulares. La capacidad para obligar a las bacterias a incorporar los plásmidos extracelulares por transformación es fundamental para la ingeniería genética.

FIGURA 7–6

Mecanismos de transferencia del ADN durante la conjugación. La célula donadora produce una pilosidad, que es codificada por plásmidos y se pone en contacto con una célula receptora potencial que no contiene el plásmido. La retracción de la privacidad acerca a las células y se forma un poro en las membranas celulares adyacentes. Formación de señales de apareamiento que indican que el plásmido inicia la transferencia de un fragmento monocatenario en *oriT*. El fragmento está constituido por un plásmido codificado con funciones *tra*. El extremo 5′ de una cadena del plásmido se transfiere al receptor a través del poro. Durante la transferencia, el plásmido se replica del donador e inicia la síntesis de ADN a partir del extremo 3′ del fragmento *oriT*. La replicación de una cadena en el receptor continúa por diferentes mecanismos cebadores de ARN. Ambas células contienen ahora plásmidos bicatenarios y las células se separan. (Reproducido con autorización de Snyder L, Champness W. *Genética Molecular de Bacterias*. 2a. ed. Washington, DC: ASM Press; 2003. © 2003 American Society for Microbiology.)

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

A. Conjugación

Los plásmidos se transfieren con mayor frecuencia por conjugación. Las funciones genéticas requeridas para la transferencia están codificadas por los genes *tra*, que son transportados por **plásmidos** autotransmisibles. Algunos plásmidos autotransmisibles pueden movilizar otros plásmidos o

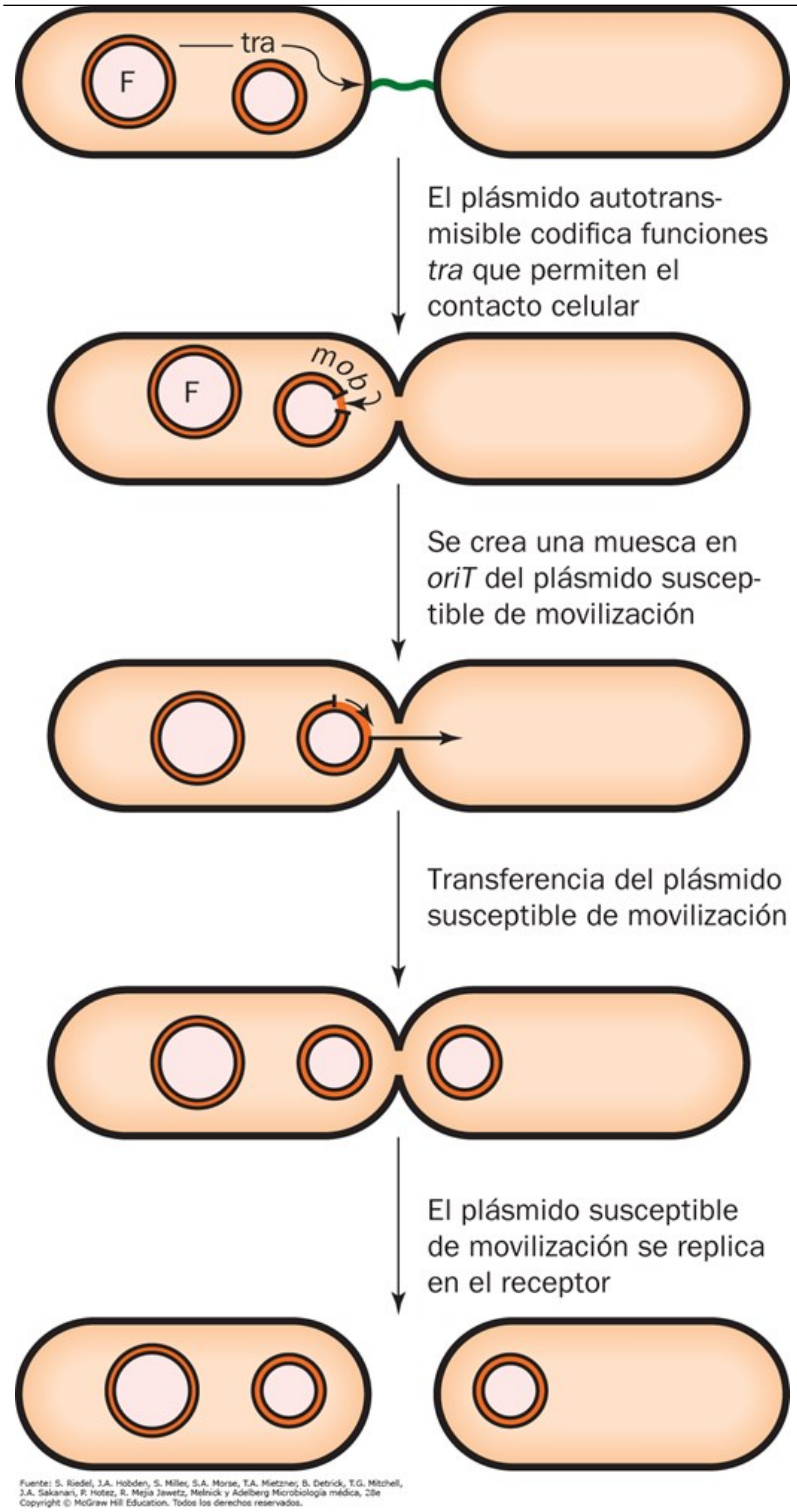
booksmedicos.org

porciones del cromosoma para su transferencia. En algunos casos, la movilización se logra porque los genes *tra* proporcionan las funciones necesarias para la transferencia de un plásmido no transmisible (figs. 7–7 y 7–8). En otros casos, el plásmido autotransmisible se integra con el ADN de otro replicón y, como una extensión de sí mismo, lleva una cadena de este ADN a una célula receptora.

FIGURA 7–7

Mecanismos de movilización de plásmidos. La célula donadora porta dos plásmidos, un plásmido autotransmisible F que codifica las funciones *tra* que promueven el contacto celular y la transferencia de plásmidos y un plásmido susceptible de movilización. Las funciones *mob* codificadas por un plásmido susceptible de movilización crean una muesca monocatenaria en *oriT* en la región *mob*. Entonces ocurre la transferencia y replicación del plásmido susceptible de movilización. También puede transferirse el plásmido autotransmisible. (Reproducido con autorización de Snyder L, Champness W. *Genética Molecular de Bacterias*. 2a. ed. Washington, DC: ASM Press; 2003. © 2003 American Society for Microbiology.)

booksmedicos.org

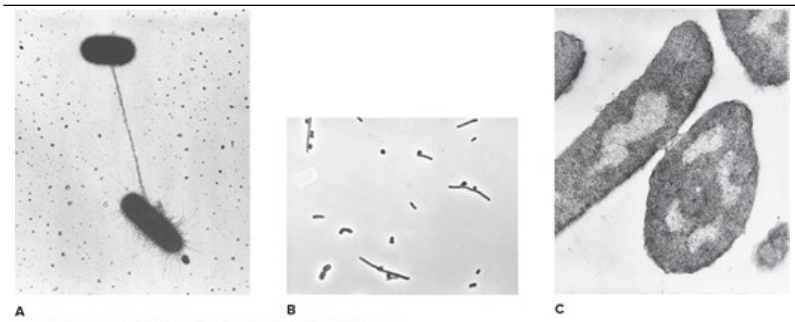


Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

FIGURA 7–8

A. Una célula macho y una hembra se unen por medio de un pilus F (pilus sexual). **B.** Células de *E. coli* emparejadas. Hay elongación de las células Hfr. **C.** Micrografía electrónica de un corte delgado de una pareja de células. Las paredes celulares se encuentran en contacto íntimo con un área en la que se ha formado un "puente". (Fotografía [A]: Cortesía de Canrahan J y Brinton C. Las fotografías [B] y [C] se reproducen con autorización de Gross JD, Caro LG: DNA transfer in bacterial conjugation. *J Mol Biol.* 1966;16:269.)

booksmedicos.org



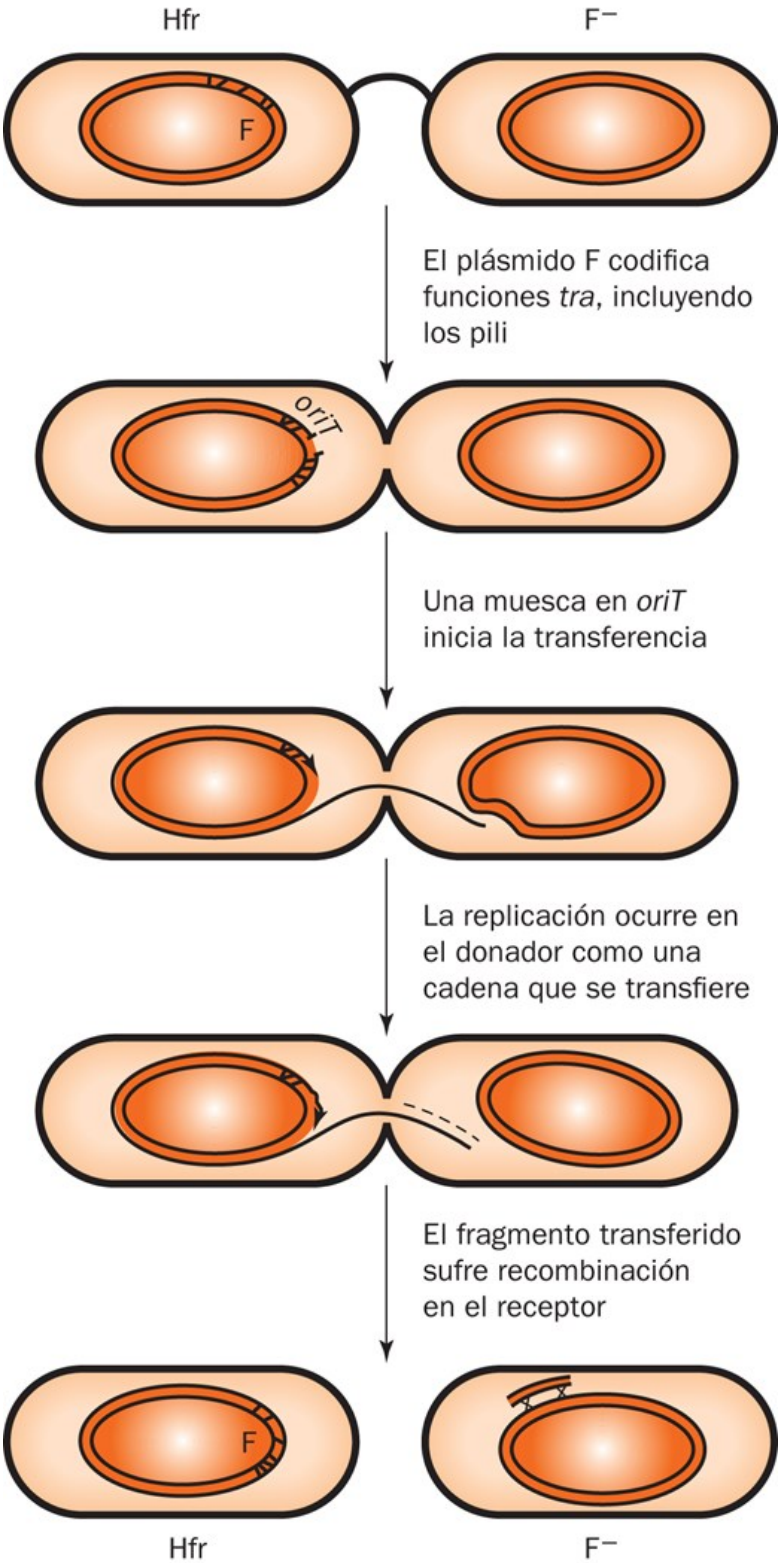
Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

El análisis genético de *E. coli* avanzó en gran medida al dilucidar los factores de **fertilidad** que portaba el plásmido designado como F^+. Este plásmido confiere ciertas características del donador a las células; estas características incluyen un pilus sexual, una extrusión extracelular de proteínas multiméricas que une las células del donante a organismos receptores que carecen del factor de fertilidad. Un puente entre las células permite que una cadena del plásmido F^+, sintetizada por el donante, pase al receptor, donde se forma la cadena complementaria de ADN. El factor de fertilidad F^+ se puede integrar en numerosos *loci* en el cromosoma de las células donantes. El factor de fertilidad integrado crea donadores con recombinaciones de alta frecuencia (Hfr, *high-frequency recombination*) en los cuales se transfiere el ADN cromosómico (del sitio de inserción) en una dirección determinada por la orientación de inserción (fig. 7–9).

FIGURA 7–9

Transferencia de ADN cromosómico por un plásmido integrado. La formación de pares de apareamiento, el corte de la secuencia F *oriT* y la transferencia del extremo 5′ de una sola hebra de ADN F se realizan como en la transferencia del plásmido F. La transferencia de un ADN cromosómico unido covalentemente también ocurrirá siempre que el par de apareamiento sea estable. La transferencia cromosómica completa rara vez ocurre, por lo que la célula receptora sigue siendo F^-, incluso después del apareamiento. La replicación en el donante suele acompañar a la transferencia de ADN. También puede ocurrir alguna replicación de la cadena única transferida. Una vez en la célula receptora, el ADN transferido puede recombinarse con secuencias homólogas en el cromosoma receptor. (Reproducido con autorización de Snyder L, Champness W. *Genética Molecular de Bacterias*. 2a. ed. Washington, DC: ASM Press; 2003. © 2003 American Society for Microbiology.)

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

La tasa de transferencia cromosómica de las células Hfr es constante y, la compilación de los resultados de muchos experimentos de conjugación ha permitido la preparación de un **mapa genético** de *E. coli* en el que las distancias entre los *loci* se miden en el número de minutos necesarios para la transferencia en la conjugación. Se ha construido un mapa similar para la bacteria coliforme relacionada (similar a *E. coli*) *Salmonella typhimurium*, y la comparación de los dos mapas muestra patrones relativos de organización genómica. Este tipo de mapeo ahora ha sido reemplazado por la

booksmedicos.org

secuenciación de ADN genómico de alto rendimiento.

La integración del ADN cromosómico en un plásmido de conjugación puede producir un replicón recombinante, un cebador de **F** (fertilidad) o cebador de **R** (resistencia), lo cual depende del plásmido, en el cual el ADN cromosómico integrado puede replicarse en el plásmido independientemente del cromosoma. Esto ocurre cuando el plásmido integrado (p. ej., F) está rodeado por dos copias de un elemento IS. Las bacterias portadoras de copias de genes, un conjunto completo en el cromosoma y un conjunto parcial en un cebador, son **diploides parciales** o **merodiploides**, y son útiles para estudios de complementación. Un gen de tipo natural con frecuencia complementa su mutante homólogo y la selección del fenotipo de tipo natural pueden permitir el mantenimiento de los merodiploides en el laboratorio. Tales cepas pueden permitir el análisis de las interacciones entre diferentes **alelos**, variantes genéticas del mismo gen. Los merodiploides con frecuencia son genéticamente inestables porque la recombinación entre el plásmido y el cromosoma homólogo puede ocasionar la pérdida o el intercambio de alelos mutantes o de tipo natural. Este problema con frecuencia puede ser evitado por el mantenimiento de los merodiploides en un fondo genético en el que se ha inactivado *recA*, un gen requerido para la recombinación entre segmentos homólogos de ADN.

Los genes homólogos de diferentes organismos pueden ser divergentes hasta el punto de evitar la recombinación homóloga entre ellos, pero no altera la capacidad de un gen para complementar la actividad perdida de otro. Por ejemplo, es poco probable que el origen genético de una enzima requerida para la biosíntesis de aminoácidos influya en la actividad catalítica en el citoplasma de un hospedero biológicamente distante. Un meriploide que transporte un gen para tal enzima también transportaría genes flanqueantes derivados del organismo donador. Por tanto, la genética microbiana convencional, basada en la selección de plásmidos primarios, puede usarse para aislar genes de organismos exigentes (difíciles de cultivar) en organismos fácilmente cultivables como *E. coli* o *Pseudomonas aeruginosa.*

B. Transducción

La transducción es una recombinación genética mediada por fagos en bacterias. En términos más simples, una partícula transductora (fago) se considera generalmente como ácido nucleico bacteriano en una cubierta proteica codificada por fagos. En algunos casos, una población de fagos líticos puede contener algunas partículas en las que el revestimiento del fago rodea al ADN derivado de la bacteria en lugar de al fago. Estas poblaciones se han utilizado para transferir genes de una bacteria a otra. Los fagos moderados son el vehículo preferido para la transferencia genética de genes, ya que la infección de las bacterias receptoras en condiciones que favorecen la lisogenia minimiza la lisis celular y, por tanto, favorece la supervivencia de las cepas recombinantes. De hecho, una bacteria receptora que lleva un profago apropiado puede formar un represor que hace que la célula sea inmune a la superinfección lítica; tales células aún pueden absorber ADN bacteriano de partículas transductoras. Mezclas transductoras portadoras de ADN donador, que se puede preparar en condiciones que favorecen el ciclo del fago lítico.

El tamaño del ADN en las partículas transductoras generalmente no es más que un pequeño porcentaje del cromosoma bacteriano y, por tanto, la **cotransducción**, la transferencia de más de un gen a la vez, se limita a los genes bacterianos relacionados. La velocidad y la capacidad mediante la cual los fagos se recombinan y replican los ha convertido en temas centrales para el estudio de la genética bacteriana y la ingeniería genética.

En la naturaleza, **las islas de patogenicidad** a menudo son transportadas por fagos. Por ejemplo, dos fagos transportan islas de patogenicidad responsables de convertir una forma benigna de *V. cholerae* en la forma patógena responsable de la epidemia de cólera (véase capítulo 17). Estos fagos codifican genes para la toxina del cólera (responsable de los síntomas) y los pili corregulados por la toxina (responsables de la unión) que en combinación aumentan sustancialmente la virulencia de *V. cholerae*.

C. Transformación

Como se describió anteriormente, la transformación forzada suele considerarse como un fenómeno de laboratorio. Sin embargo, ahora está claro que el **HGT** de baja frecuencia ha sido responsable de mecanismos comunes de resistencia a los antibióticos entre diversas especies de bacterias. Esto no es sorprendente dada la complejidad y la densidad de la microbiota intestinal o las biopelículas que se forman en nuestros dientes durante la noche. Junto con la administración terapéutica de antibióticos que seleccionan organismos resistentes, existe una “tormenta perfecta” para la propagación de material genético a través de los límites de las especies.

En contraste con la transformación forzada (descrita anteriormente), la competencia natural es inusual entre las bacterias. La captación directa del ADN del donante por parte de las bacterias receptoras depende de su **competencia** para la transformación. Las bacterias transformables naturalmente competentes, de importancia médica, se encuentran en varios géneros e incluyen *H. influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *N. meningitidis* y *S. pneumoniae*. La transformación natural es un proceso activo que exige proteínas específicas producidas por la célula receptora. Además, se

booksmedicos.org

requieren secuencias específicas de ADN (**secuencias captadoras**) para la captación del ADN. Estas secuencias de captación son específicas de cada especie, por lo que restringen el intercambio genético a una sola especie. El ADN que no está incorporado puede degradarse y usarse como fuente de nutrientes para apoyar el crecimiento microbiano. Está claro que la transformación genética es una fuerza importante en la evolución microbiana.

MUTACIÓN Y REORDENAMIENTO GENÉTICOS

Mutaciones espontáneas

Las mutaciones espontáneas para un gen dado en un ambiente de tipo natural generalmente ocurren con una frecuencia de 10^{6}–10^{8} en una población derivada de una sola bacteria (dependiendo de las especies bacterianas y las condiciones utilizadas para identificar la mutación). Las mutaciones incluyen **sustituciones de bases**, **deleciones**, **inserciones** y **reordenamientos**. Las sustituciones de base pueden surgir debido a errores de colocación entre bases complementarias durante la replicación. En *E. coli*, esto ocurre aproximadamente una vez cada 10^{10} veces que la ADN polimerasa incorpora un nucleótido, un proceso muy raro. La presencia de una base mal colocada se minimiza por las enzimas asociadas con la **reparación de errrores**, un mecanismo que esencialmente corrige una hebra recién sintetizada para asegurar que se complemente a la perfección en su plantilla. Las enzimas de reparación distinguen la cadena recién sintetizada de la cadena preexistente en función de la metilación de la adenina en las secuencias de GATC de la cadena preexistente. Cuando el daño en el ADN es demasiado extenso, un sistema especial de reparación del ADN, la **respuesta SOS**, rescata las células. La respuesta SOS es un sistema de reparación de ADN posterior a la replicación que permite que la réplica del ADN evite los errores extensos del ADN.

Muchas sustituciones de base escapan a la detección al nivel fenotípico porque no alteran de manera significativa la función de los productos génicos. Por ejemplo, las **mutaciones de aminoácido** que resultan en la sustitución de un aminoácido por otro pueden presentarse sin efecto fenotípico discernible. Las **mutaciones interruptoras** terminan la síntesis de proteínas para dar origen a proteínas truncadas en el sitio de mutación. Los productos génicos de las mutaciones interruptoras suelen ser inactivos.

Los **reordenamientos** son el resultado de deleciones que eliminan grandes porciones de genes o incluso conjuntos de genes. Estas grandes deleciones implican la recombinación entre secuencias directamente repetidas (por ejemplo, elementos IS) y casi nunca se revierten. Otras mutaciones causan duplicación, frecuentemente una detrás de la otra, en longitudes comparables de ADN. Tales mutaciones suelen ser inestables y se revierten fácilmente. Otras mutaciones pueden invertir largas secuencias de ADN o transponer dichas secuencias a nuevos *loci*. Los mapas genéticos comparativos de cepas bacterianas relacionadas han demostrado que tales reordenamientos pueden ser fijados en poblaciones naturales. Estas observaciones apuntan al hecho de que la separación lineal de los *loci* de ADN en un cromosoma bacteriano no interrumpe completamente las posibilidades de interacción física y química entre ellos.

Mutágenos

La frecuencia de mutación se ve aumentada en gran medida por la exposición de células a mutágenos. La luz UV es un **mutágeno físico** que daña el ADN al unir las bases de timina adyacentes para formar dímeros. Se pueden introducir errores de secuencia durante la reparación enzimática de este daño genético. Los **mutágenos químicos** pueden actuar al alterar la estructura física o química del ADN. Los químicos reactivos alteran la estructura de las bases en el ADN. Por ejemplo, el ácido nitroso (HNO_2) sustituye grupos hidroxilo por grupos amino en las bases de ADN. El ADN resultante ha alterado la actividad de la plantilla durante rondas de replicación posteriores. Una **mutación de cambio de marco** es una **mutación genética** causada por **inserciones** o **deleciones** de varios **nucleótidos** en una secuencia de ADN que no es divisible entre 3. Esto es causado por el deslizamiento de la polimerasa y se ve favorecido por la exposición a tintes de acridina (p. ej., naranja de acridina), que puede intercalarse entre las bases.

En general, el efecto directo de los mutágenos químicos o físicos es el daño al ADN. Las mutaciones resultantes se introducen mediante el proceso de replicación y escapan a las enzimas de reparación descritas anteriormente. Las mutaciones que cambian la actividad de replicación o reparación de enzimas pueden hacer que una bacteria sea más susceptible a los mutágenos biológicos y se conocen como *cepas* mutantes.

Reversión y supresión

La recuperación de una actividad perdida como consecuencia de la mutación, denominada **reversión fenotípica**, puede o no resultar de la restauración de la secuencia de ADN original, como sería obligatorio para la **reversión genotípica**. Con frecuencia, una mutación en un segundo

booksmedicos.org

locus, llamada **mutación supresora**, restaura la actividad perdida. En la **supresión intragénica**, después de que una mutación primaria haya cambiado la estructura de una enzima de manera que se haya perdido su actividad, una segunda mutación en un sitio diferente en el gen de la enzima restaura la estructura requerida para la actividad. La **supresión extragénica** es causada por una segunda mutación que se encuentra fuera del gen originalmente afectado que restaura la actividad.

EXPRESIÓN GÉNICA

La notable separación evolutiva de los genomas eucarióticos y procarióticos se ilustra al comparar sus mecanismos de expresión génica, que comparten sólo un pequeño subconjunto de propiedades. En ambos grupos, la información genética está codificada por el ADN, se transcribe en el ARNm y se traduce en los ribosomas a través del ARNt en la estructura de las proteínas. Los codones del triplete de nucleótidos utilizados en la traducción generalmente se comparten, y muchas enzimas asociadas con síntesis macromolecular en los dos grupos biológicos tienen propiedades similares. El mecanismo por el cual la secuencia de nucleótidos en un gen determina la secuencia de aminoácidos en una proteína es muy similar en procariotas y eucariotas y consiste en lo siguiente:

1. La polimerasa de ARN forma una única cadena de polirribonucleótidos, conocida como **ARNm**, que utiliza el ADN como plantilla; este proceso se llama **transcripción**. El ARNm tiene una secuencia de nucleótidos complementaria a una cadena de plantilla en la doble hélice del ADN si se lee en la dirección 3′-5′. Por tanto, un ARNm está orientado en una dirección 5′-3′.

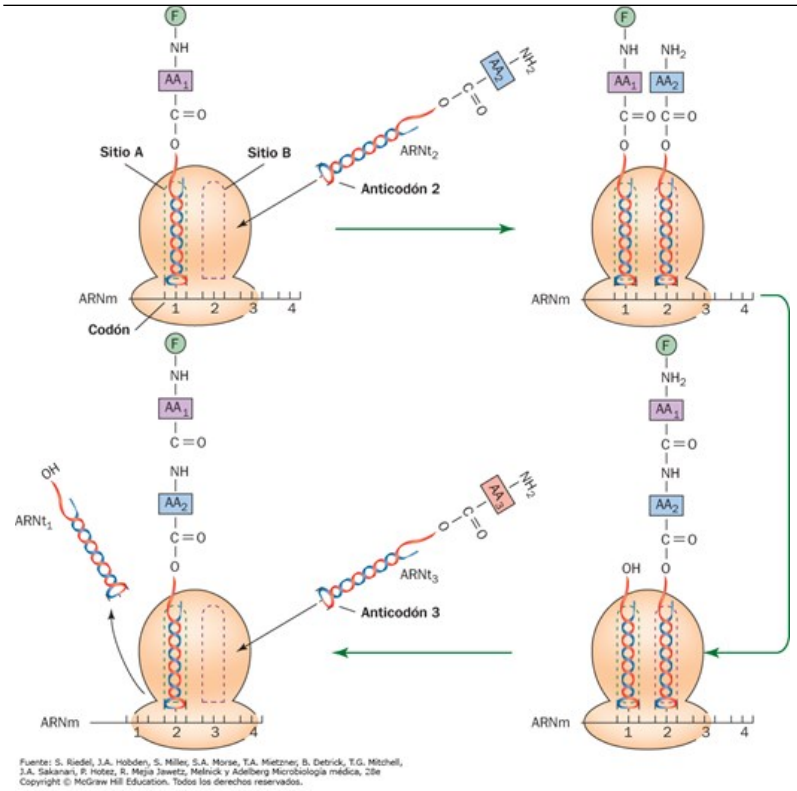
2. Los aminoácidos se activan enzimáticamente y se transfieren a moléculas adaptadoras específicas de ARN, llamadas **ARNt**. Cada molécula de adaptador tiene un triplete de bases **(anticodón)** complementario a un triplete de bases en el ARNm, y en un extremo de su aminoácido específico. El triplete de bases en el ARNm se llama **codón** específico para ese aminoácido.

3. El ARNm y el ARNt se encuentran juntos en la superficie del ribosoma. A medida que cada ARNt encuentra su codón de ARNm complementario, el aminoácido transportado por el ARNt se pone en un enlace peptídico con el aminoácido de la molécula de ARNt precedente. La enzima **peptidiltransferasa** (que es el ARNr 23S, es decir, una **ribozima**) cataliza la formación del enlace peptídico. El ribosoma se mueve a lo largo del ARNm con el polipéptido naciente que crece secuencialmente hasta que la molécula de ARNm completa se traduce en una secuencia correspondiente de aminoácidos. Este proceso, llamado **traducción**, se dibuja en la figura 7–10.

FIGURA 7–10

Cuatro etapas en la elongación de una cadena polipeptídica en la superficie de un ribosoma 70S. **Arriba a la izquierda:** una molécula de ARNt que lleva el anticodón complementario al codón 1 en un extremo y AA_1 en el otro se une al sitio A. AA_1 se une al ARNt a través de su grupo carboxilo; su amino nitrógeno porta un grupo formilo (F). **Arriba a la derecha:** una molécula de ARNt que contiene AA_2 se une al sitio B; su anticodón es complementario al codón 2. **Abajo a la derecha:** un complejo enzimático cataliza la transferencia de AA_1 al grupo amino de AA_2, formando un enlace peptídico. (Obsérvese que la transferencia en la dirección opuesta está bloqueada por la formilación previa del grupo amino de AA_1). **Abajo a la izquierda:** el ribosoma se mueve hacia la derecha, de modo que los sitios A y B son ahora los codones opuestos 2 y 3; en el proceso, el $ARNt_1$ se desplaza y el $ARNt_2$ se desplaza al sitio A. El sitio B vuelve a estar vacío y está listo para aceptar el $ARNt_3$ que lleva AA_3. (Cuando el polipéptido se completa y se libera, el grupo formilo se elimina enzimáticamente.) (Reproducido con autorización de Adelberg EA, Doudoroff MJ, Fowlks RL, *et al.*: *The Microbial World* (Stanier). 3rd ed. © 1970. Reimpreso por autorización de Pearson Education, Inc., Nueva York, Nueva York.)

booksmedicos.org



En las células procariotas, los genes asociados con funciones relacionadas generalmente se agrupan en **operones**. Debido a que no hay núcleo, los procesos de transcripción y traducción están acoplados, lo que significa que el ARNm naciente se une a un ribosoma y se traduce al mismo tiempo que se transcribe el ARNm. De la misma forma que hay un recambio rápido del ARNm, tiene una vida media en el orden de segundos o minutos. Esta transcripción y traducción acopladas permiten una respuesta rápida a los cambios en el entorno bacteriano.

En los eucariotas, la agrupación de genes relacionados es inusual. Las **secuencias de incremento** son regiones de ADN eucariótico que aumentan la transcripción y pueden estar alejadas del gen transcrito. Los genes eucariotas portan **intrones**, inserciones de ADN que no se encuentran en los genes procarióticos. Los intrones separan los **exones**, las regiones codificantes de los genes eucarióticos. Los intrones transcritos se eliminan de las transcripciones eucariotas durante el procesamiento del ARN, una serie de reacciones enzimáticas que tienen lugar en el núcleo. El ARNm de los eucariotas está poliadenilado en el extremo 3′, lo que lo protege de las exonucleasas para que pueda atravesar la membrana nuclear hacia el citosol, donde se encuentran los ribosomas; en este caso, la traducción se desacopla de la transcripción de iones. Debido a esta poliadenilación, los ARNm eucarióticos tienen una vida media en términos de horas a días.

Los ribosomas eucariotas y procariotas difieren en muchos aspectos. Los ribosomas eucariotas son más grandes y tienen un coeficiente de sedimentación 80S en comparación con el coeficiente de sedimentación 70S de los ribosomas procarióticos. Las subunidades ribosómicas eucarióticas 40S y 60S son más grandes que las subunidades correspondientes 30S y 50S de las células procariotas, y los ribosomas eucariotas son relativamente ricos en proteínas. Las diferencias significativas son inherentes a la sensibilidad de las actividades ribosómicas a los antibióticos (p. ej., tetraciclina), muchos de los cuales inhiben selectivamente la síntesis de proteínas procarióticas, pero no las eucariotas (véase capítulo 9). Recordemos sin embargo que los ribosomas **mitocondriales** en células eucariotas se parecen a los de las células procariotas y son susceptibles a los inhibidores de la síntesis de proteínas bacterianas.

Regulación de la expresión génica en células procariotas

Las proteínas específicas, los productos de los genes reguladores, controlan la expresión de genes estructurales que codifican enzimas. La transcripción de ADN en ARNm comienza en el **promotor**, la secuencia de ADN que se une a la ARN polimerasa. El nivel de expresión génica está determinado por la capacidad de un promotor para unirse a la polimerasa, y la eficacia intrínseca de los promotores difiere ampliamente. Controles adicionales sobre la expresión génica son ejercidos por proteínas reguladoras que pueden unirse a regiones de ADN cerca de promotores.

Muchos genes estructurales procarióticos que codifican una serie de reacciones metabólicas relacionadas se agrupan en los **operones**. Esta serie

booksmedicos.org

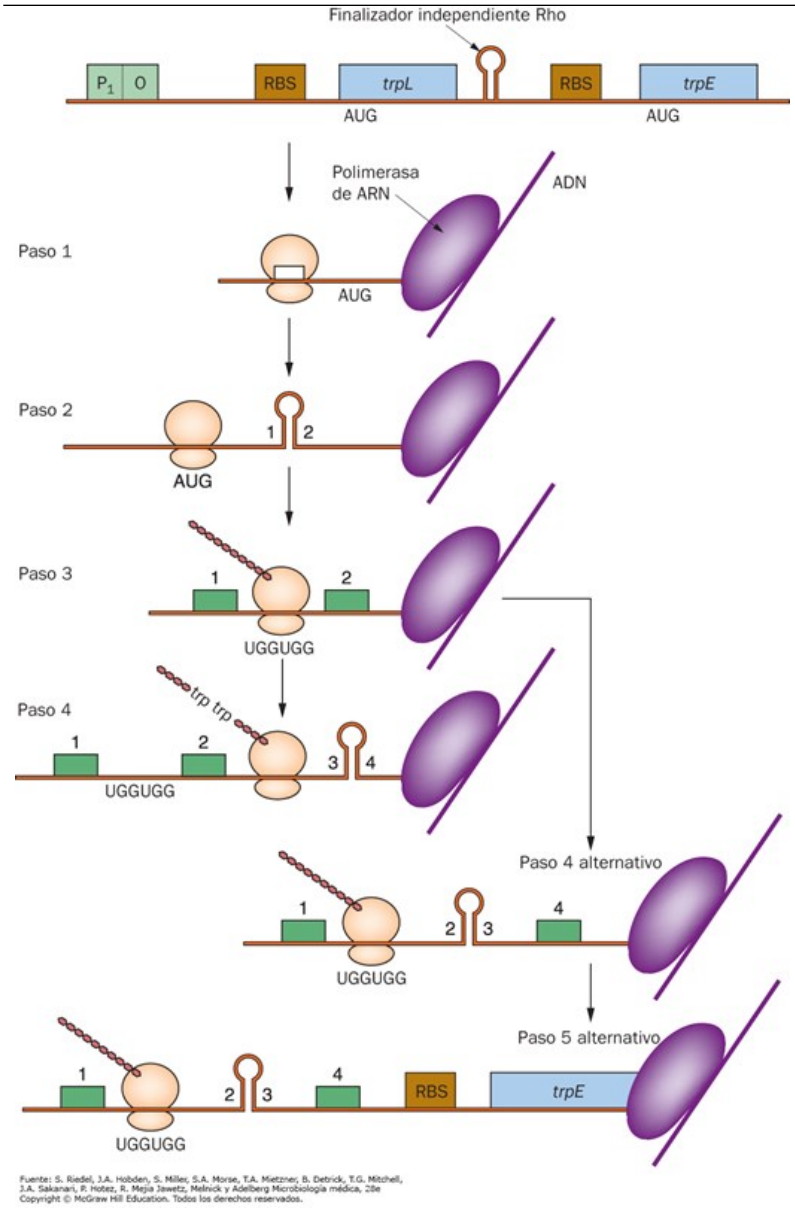
contigua de genes se expresa como una sola transcripción de ARNm, y la expresión de la transcripción puede ser gobernada por un solo gen regulador. Por ejemplo, cinco genes asociados con biosíntesis de triptófano se agrupan en el operón *trp* de *E. coli*. La expresión de genes se rige por la atenuación, como se describe a continuación, y también se controla por la represión: la unión del aminoácido triptófano con una **proteína represora** le da a esta proteína una conformación que le permite unirse al **operador** *trp*, una secuencia corta de ADN que ayuda a regular la expresión génica tardía. La unión de la proteína represora al operador previene la transcripción de los genes *trp* porque la bacteria detecta que hay suficiente triptófano presente y hacer más no sería lo mejor para los recursos metabólicos del organismo. La **represión** puede percibirse como un mecanismo que controla el curso, un enfoque de todo o nada para la regulación de genes. Esta forma de control es independiente de la atenuación, un mecanismo de ajuste fino que también se utiliza para controlar la expresión del gen *trp*.

La **atenuación** es un mecanismo regulador de algunas rutas biosintéticas (p. ej., la ruta biosintética del triptófano) que controla la eficiencia de la transcripción después que esta se ha iniciado, pero antes que tenga lugar la síntesis de ARNm de los genes del operón, en especial cuando los productos terminales de la vía son escasos. Por ejemplo, bajo condiciones normales de crecimiento, la mayor parte de la transcripción de ARNm de *trp* termina antes de que alcancen los genes estructurales del operón *trp*. Sin embargo durante condiciones de carencia grave de triptófano, esa terminación prematura de la transcripción se suprime, lo que permite la expresión del operón en niveles 10 veces más altos de los que se observan en condiciones normales. La explicación de este fenómeno reside en la secuencia reguladora de 162 pb corriente arriba de los genes estructurales de *trp* (fig. 7–11) denominada **secuencia líder** o *trpL*. La secuencia líder de *trp* puede transcribirse en ARNm y posteriormente traducirse en un polipéptido de 14 aminoácidos con dos residuos de triptófano adyacentes, una secuencia que ocurre con una frecuencia muy rara. Al final de la secuencia *trpL* y hacia las señales reguladoras que controlan la traducción de los genes estructurales trp se encuentra el **codón finalizador independiente Rho**. La secuencia de ADN de esta región sugiere que el ARNm codificado tiene una alta probabilidad de formar **estructuras secundarias de asa y tallo**. Estos se han denominado **asa de pausa** (1:2), **asa finalizadora** (3:4) y **asa antifinalizadora** (2:3). La atenuación del operón *trp* usa la estructura secundaria del ARNm para detectar la cantidad de triptófano en la célula (como trp-ARNt) de acuerdo con el modelo que se muestra en la figura 7–11.

FIGURA 7–11

Modelo de atenuación de la replicación bacteriana. 1) La transcripción/traducción acoplada tiene lugar como para cualquier gen bacteriano. 2) La polimerasa de RNA hace pausa y se forma un asa 1:2. 3) El ribosoma interrumpe el asa 1:2 y encuentra los dos codones *trp*. 4) Si hay suficiente triptófano, estarán presentes trp-ARNt cargados y los ribosomas se traducirán *trpL*. Esto hace que la ARN polimerasa se detenga en el finalizador independiente de Rho compuesto por un asa 3:4. (Paso 4 alternativo.) Si el triptófano es limitante (no Trp-ARNt), el ribosoma se detiene en los dos codones *trp*, mientras que la ARN polimerasa continúa. Se forma el asa 2:3. (Paso 5 alternativo.) La secuencia terminadora 3:4 no puede formarse y la ARN polimerasa continúa transcribiéndose en los genes estructurales *trp*. Esto expone el sitio de unión al ribosoma (RBS) corriente arriba de *trpE*, lo que permite la traducción. (Reproducido con autorización de Trun N, Trempy J. *Fundamental Bacterial Genetics*. Derechos de autor © 2004 de Blackwell Science Ltd. Con autorización de Wiley.)

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

La prevención de la transcripción por una proteína represora se llama **control negativo**. La forma opuesta de regulación transcripcional, el inicio de la descripción en respuesta a la unión de una **proteína activadora,** se denomina **control positivo**. Ambas formas de control se ejercen sobre la expresión de los genes del operón *lac* asociados con la fermentación de la lactosa en *E. coli*. El operón contiene tres genes estructurales. El transporte de lactosa en la célula está mediado por el producto del gen *lacY*. La β galactosidasa, es la enzima que hidroliza la lactosa a galactosa y glucosa, está codificada por el gen *lacZ*. El producto del tercer gen (*lacA*) es una transacetilasa; la función fisiológica de esta enzima para la utilización de la lactosa no se ha dilucidado claramente.

Como un subproducto de su función normal, la β galactosidasa produce alolactosa, un isómero estructural de la lactosa. La propia lactosa no influye en la regulación transcripcional; más bien, esta función es realizada por la alolactosa, que es el **inductor** del operón *lac* porque es el metabolito el que más directamente provoca la expresión génica. En ausencia de alolactosa, el represor *lac*, un producto del gen *lacI* controlado independientemente, ejerce un control negativo sobre la transcripción del operón *lac* mediante la unión al operador *lac*. En presencia del inductor, el represor se libera del operador y ocurre la transcripción.

La expresión del operón *lac* y de muchos otros operones relacionados con la generación de energía se incrementa por la unión con la **proteína trasportadora de AMP cíclico** (CAP, *cyclic AMP-binding protein*) a una secuencia de ADN específica cerca del promotor para el operón regulado. La proteína ejerce un control positivo al aumentar la actividad de la polimerasa de ARN. El metabolito que desencadena el control positivo mediante la

booksmedicos.org

unión a CAP es 3′,5′-AMP cíclico (cAMP). Este compuesto, formado en células privadas de energía, actúa a través de la CAP para mejorar la expresión de enzimas catabólicas que dan lugar a la energía metabólica.

El AMP cíclico no es el único con capacidad de ejercer control sobre los genes no enlazados en *E. coli*. Numerosos genes responden al nucleótido ppGpp (en el que "pp" denota fosfodiéster y "G" denota guanina) como una señal de inanición de aminoácidos, y los genes no vinculados se expresan como parte de la respuesta SOS al daño del ADN.

INGENIERÍA GENÉTICA

La ingeniería es la aplicación de la ciencia para atender las necesidades sociales. En las últimas cuatro décadas, la ingeniería basada en la genética bacteriana ha transformado a la biología. Los fragmentos de ADN especificados se pueden aislar y amplificar, y sus genes se pueden expresar en niveles altos. La especificidad de nucleótidos requerida para el desdoblamiento de las enzimas de restricción permite que los fragmentos que contienen genes o partes de genes se unan (incorporen) en plásmidos (vectores) que a su vez se pueden usar para transformar células bacterianas. Las colonias bacterianas o **clones** portan genes específicos que pueden identificarse por **hibridación** de ADN o ARN con **sondas** marcadas (como la que se muestra en la fig. 3–4). Alternativamente, los productos proteínicos codificados por los genes pueden identificarse ya sea por actividad enzimática o por técnicas inmunológicas. Así, en la ingeniería genética pueden usarse técnicas innovadoras para aislar virtualmente cualquier gen de modo que se pueda estudiar o explotar una propiedad reconocible bioquímicamente.

Los genes aislados se pueden utilizar para una variedad de propósitos. La **mutagénesis de sitio dirigido** puede identificar y alterar la secuencia de ADN de un gen. Es posible determinar y, si se desea, alterar los residuos de nucleótidos esenciales para las funciones de los genes. Con las técnicas de hibridación, el ADN se puede utilizar como una sonda que reconoce los ácidos nucleicos correspondientes a la secuencia complementaria de su propio ADN. Por ejemplo, un virus latente en un tejido animal puede detectarse con una sonda de ADN incluso en ausencia de una infección viral manifiesta. Los productos proteínicos de los genes virales aislados ofrecen una gran promesa como vacunas porque se preparan sin genes que codifican la replicación de ácido nucleico viral. Por ejemplo, las proteínas de la cápside del virus del papiloma humano, se clonaron y expresaron. Estas se denominan partículas no infecciosas similares a virus (VLP, *noninfectious virus-like particles*) y forman la base para una vacuna contra las cepas transformadoras de este virus. Además, las proteínas como la insulina que tienen funciones útiles se pueden preparar en grandes cantidades a partir de bacterias que expresan los genes clonados.

Preparación de fragmentos de ADN con enzimas de restricción

La diversidad genética de la bacteria se refleja en su amplio rango de **enzimas de restricción**, las cuales poseen una notable selectividad que les permite reconocer regiones específicas de ADN para su desdoblamiento. Las secuencias de ADN reconocidas por las enzimas de restricción son predominantemente palíndromos (repeticiones de secuencias invertidas). Una secuencia típica del palíndromo, reconocida por la enzima de restricción *Eco*R1 utilizada con frecuencia, es GAATTC; la repetición invertida, inherente a la complementariedad de los pares de bases G–C y A–T, da como resultado que el TTC de la secuencia 5′ se refleje como AAG en la cadena 3′.

La longitud de los fragmentos de ADN producidos por las enzimas de restricción varía enormemente debido a la individualidad de las secuencias de ADN. La longitud promedio del fragmento de ADN se determina en gran parte por el número de bases específicas reconocidas por una enzima. La mayoría de las enzimas de restricción reconocen secuencias de cuatro, seis u ocho bases; sin embargo, otras enzimas de restricción reconocen secuencias de 10, 11, 12 o 15 bases. Desde el punto de vista estadístico, una enzima de restricción que reconoce cuatro bases produce fragmentos con una longitud de ADN promedio de 250 pares de bases y, por tanto, generalmente es útil para el análisis o la manipulación de pequeños fragmentos génicos. Los genes completos son frecuentemente abarcados por enzimas de restricción que reconocen seis bases y producen fragmentos con un tamaño promedio de aproximadamente 4 kbp. Las enzimas de restricción que reconocen ocho bases producen fragmentos con un tamaño típico de 64 kbp y son útiles para el análisis de grandes regiones genéticas. Las enzimas de restricción que reconocen más de 10 bases son útiles para la construcción de un mapa físico y para la tipificación molecular mediante electroforesis en gel en un campo de pulsos.

Separación física de fragmentos de ADN de tamaño diferente

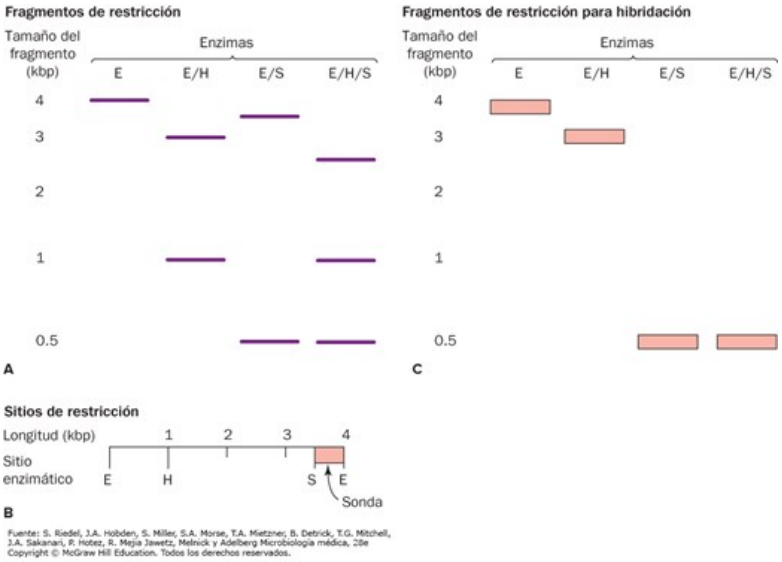
Gran parte de la simplicidad subyacente a la tecnología de ingeniería genética yace en el hecho de que la **electroforesis en gel** permite que los fragmentos de ADN se separen según el tamaño (fig. 7–12): cuanto más pequeño es el fragmento, más rápida es la velocidad de migración. La tasa global de migración y el rango óptimo de tamaño para la separación están determinados por la naturaleza química del gel y por el grado de formación

booksmedicos.org

de enlaces cruzados. Los geles con alto grado de enlaces cruzados optimizan la separación de pequeños fragmentos de ADN. El colorante **bromuro de etidio** forma aductos brillantemente fluorescentes cuando se une al ADN, de modo que pueden visualizarse pequeñas cantidades de fragmentos de ADN separados en geles (fig. 7–12A). Los fragmentos de ADN específicos pueden ser reconocidos por sondas que contienen secuencias complementarias (fig. 7–12B y C).

FIGURA 7–12

A. Separación de los fragmentos de ADN con base en el tamaño por electroforesis en gel. Los fragmentos pequeños migran con mayor rapidez que los fragmentos grandes y en un intervalo determinado por las propiedades del gen, la distancia de migración proporciona en términos generales el logaritmo del tamaño del fragmento. Los fragmentos de ADN pueden visualizarse con base en su fluorescencia después de la tinción con colorante. **B.** El tamaño de los fragmentos de restricción depende de su ubicación en los sitios de restricción en el ADN. En este ejemplo, un fragmento de 4 pares de kilobases (kbp) formado por enzimas de restricción *Eco*R1 (E) contiene los sitios respectivos para las enzimas de restricción *Hind*III (H) y *Sal*I (S) en las posiciones correspondientes a 1 y 3.5 kbp. El patrón de electroforesis en A revela que la enzima de restricción E no corta el fragmento de 4 kbp (primer trayecto); el desdoblamiento con enzima de restricción H produce fragmentos de 3 y 1 kbp (segundo trayecto); el desdoblamiento con enzima de restricción S da origen a fragmentos de 3.5 y 0.5 kbp (tercer trayecto) en tanto que el desdoblamiento de los fragmentos H y S forma fragmentos de 2.5, 1 y 0.5 kbp (cuarto trayecto). Los fragmentos de 0.5 kbp se encuentran entre los sitios S y E, que se eligieron como sonda para determinar el ADN con secuencias de hibridación, como se muestra en C. **C.** Identificación de fragmentos de hibridación. Los fragmentos de restricción se separaron como se observa en A. El procedimiento de hibridación revela los fragmentos que se sometieron a hibridación con una sonda de 0.5 kbp. Estos son fragmentos de 4 kbp formados por enzimas de restricción E, el fragmento de 3 kbp que se encuentra entre los sitios E y H y el fragmento de 0.5 kbp que se encuentra entre los sitios S y H.



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

La **electroforesis en gel en campo de pulsos** permite la separación de fragmentos de ADN que contienen hasta 100 kbp que se separan en geles de poliacrilamida de alta resolución. Las caracterizaciones de fragmentos tan grandes han permitido la construcción de un mapa físico para los cromosomas de varias especies bacterianas y han sido inestimables en la identificación de huellas aisladas de bacterias asociados a brotes de enfermedades infecciosas.

Clonación de fragmentos de restricción de ADN

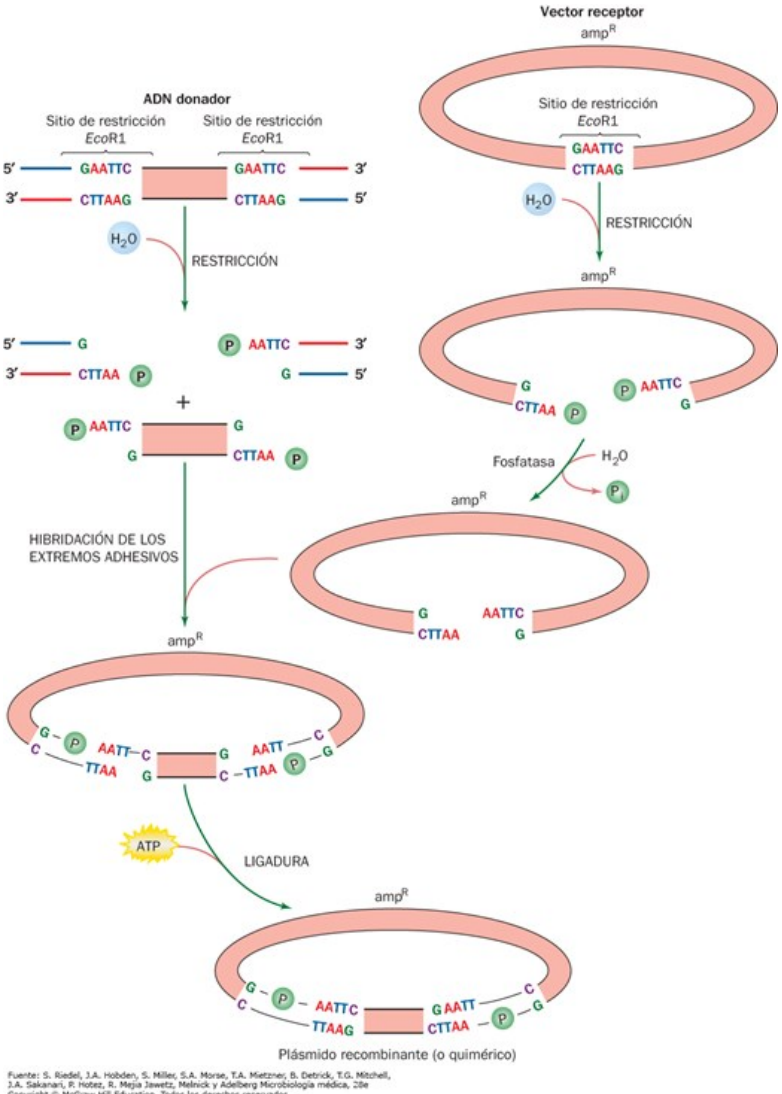
Muchas enzimas de restricción escinden asimétricamente y producen fragmentos de ADN con **extremos cohesivos** (**adhesivos**) que se pueden hibridar con otros fragmentos. Este ADN se puede usar como un donante con receptores de plásmidos para formar plásmidos recombinantes diseñados genéticamente. Por ejemplo, el desdoblamiento del ADN con *Eco*R1 produce un ADN que contiene la secuencia AATT de la cola 5′ y la secuencia complementaria de la cola 3′ TTAA (fig. 7–13). El desdoblamiento de un plásmido (una pieza circular de ADN) con la misma enzima de restricción produce un fragmento lineal con extremos adhesivos que son idénticos uno con otro. La eliminación enzimática de los tres grupos fosfato de estos extremos asegura que no se unirán para formar el plásmido circular original. La ligadura en presencia de otros fragmentos de ADN que contienen grupos de fosfato libres produce **plásmidos recombinantes**, que tienen fragmentos de ADN como inserciones en el ADN circular cerrado

booksmedicos.org

covalentemente. Los plásmidos deben estar en forma cilíndrica para replicar en un hospedero bacteriano.

FIGURA 7–13

Formación de un plásmido recombinante o quimérico a partir de ADN donador y un vector del receptor. El vector es un plásmido que porta el sitio de restricción *Eco*R1, que sufre desdoblamiento por enzimas y se prepara para ligadura mediante la eliminación de los grupos fosfato terminales. Este paso evita que los extremos adhesivos del plásmido se unan en ausencia de material insertado. El ADN donador se trata con las mismas enzimas de restricción y un enlace covalente cierra la molécula mediante una ligadura. Un marcador de resistencia farmacológica, mostrado como amp^R en el plásmido puede utilizarse para seleccionar los plásmidos recombinantes después de su transformación en la *E. coli*. Las enzimas de la bacteria hospedera completan el enlace covalente del ADN circular y median su replicación.



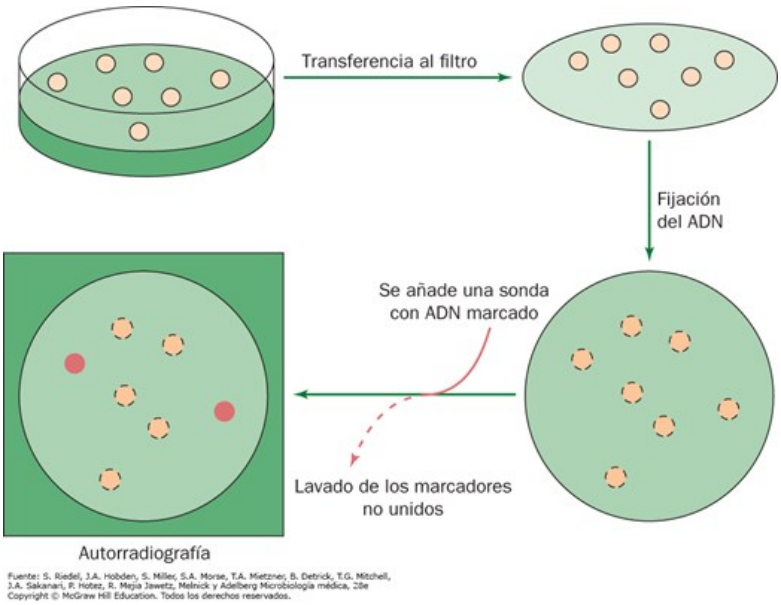
Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Los plásmidos recombinantes pueden introducirse en un hospedero bacteriano, frecuentemente *E. coli*, por **transformación forzada**. Alternativamente, la **electroporación** es un procedimiento que introduce ADN en bacterias usando un gradiente eléctrico. Las células transformadas pueden seleccionarse para uno o más factores de resistencia a fármacos, codificados por genes de plásmidos. La población bacteriana resultante contiene una **biblioteca** de plásmidos recombinantes que llevan varios fragmentos de restricción insertados clonados derivados del ADN del donador. Las técnicas de hibridación se pueden usar para identificar colonias bacterianas que llevan fragmentos de ADN específicos (fig. 7–14) o, si el plásmido expresa el gen insertado, las colonias pueden analizarse para el producto génico mediante un anticuerpo específico para la proteína producida.

booksmedicos.org

FIGURA 7–14

Uso de sondas para identificar clones que contienen fragmentos específicos de ADN. Las colonias pueden transferirse a un filtro y calentarse de forma tal que las células se destruyan y el ADN se adhiera al filtro. Más tarde, el filtro puede ser tratado con una solución que contenga una sonda de ADN marcada en forma apropiada, lo que produce hibridación específica con estos clones deseados. La autorradiografía subsiguiente del filtro identifica estos clones (*círculos oscuros*). Alternativamente los clones también pueden ser expuestos a sondas con anticuerpos para saber si sintetizan un producto proteínico específico.



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

CARACTERIZACIÓN DEL ADN CLONADO

Mapa de restricción

La manipulación del ADN clonado requiere una comprensión de su secuencia de ácido nucleico. La preparación de un **mapa de restricción** es el primer paso para obtener dicho conocimiento. Un mapa de restricción se construye como un rompecabezas a partir de tamaños de fragmentos producidos por **digestión simple**, que se preparan con enzimas de restricción individuales, y por **doble digestión**, que se forman con pares de enzimas de restricción. Los mapas de restricción también son el paso inicial hacia la secuenciación del ADN porque identifican fragmentos que proporcionarán **subclones** (fragmentos cada vez más pequeños de ADN) que pueden ser sometidos a análisis más rigurosos como la secuenciación del ADN. Además, los mapas de restricción proporcionan una base de información altamente específica que permite que los fragmentos de ADN, identificados en función del tamaño, se asocien con una función génica específica.

Secuenciación

La secuenciación de ADN muestra la estructura genética y permite a los investigadores deducir la secuencia de aminoácidos de los productos génicos. A su vez, esta información hace posible manipular genes para comprender o alterar su función. Además, el análisis de secuencia de ADN revela regiones reguladoras que controlan la expresión génica y los “puntos calientes” genéticos particularmente susceptibles a la mutación. La comparación de secuencias de ADN revela relaciones evolutivas que proporcionan un marco de referencia para la clasificación sin ambigüedades de especies bacterianas. Dichas comparaciones pueden facilitar la identificación de regiones conservadas que pueden resultar particularmente útiles como sondas de hibridación específicas para detectar los organismos o virus en muestras clínicas.

El método original de determinación de la secuencia de ADN utilizó la **técnica de Maxam-Gilbert**, que se basa en la relativa debilidad química de diferentes enlaces de nucleótidos. El estudio ahora se ha trasladado en gran medida al **método de Sanger (terminación didesoxi)**, que interrumpe el alargamiento de las secuencias de ADN mediante la incorporación de didesoxinucleótidos al interior de las secuencias. Ambas técnicas producen un conjunto anidado de oligonucleótidos a partir de un solo origen y conllevan la separación por secuenciación en gel de cadenas de ADN

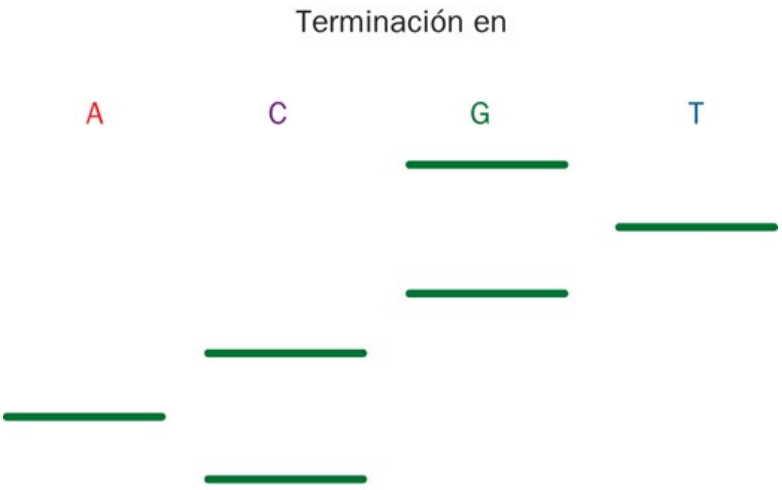
booksmedicos.org

que difieren en el incremento de un solo nucleótido. La secuenciación en gel de poliacrilamida separa las hebras que difieren en longitud de uno a varios cientos de nucleótidos y revelan secuencias de ADN de diferentes longitudes.

Cuatro trayectos paralelos en el mismo gel revelan la longitud relativa de las hebras sometidas a terminación dideoxi en adenina, citidina, guanidina y timidina. La comparación de cuatro trayectos que contienen mezclas de reacción que difieren únicamente en el método de terminación dideoxi de la cadena de nucleótidos hace posible determinar la secuencia de ADN mediante el método de Sanger (fig. 7–15). La relativa simplicidad del método de Sanger ha llevado a su uso más general, pero la técnica de Maxam-Gilbert se usa ampliamente porque puede exponer regiones de ADN que están protegidas por proteínas de unión específicas contra la modificación química.

FIGURA 7–15

Determinación de una secuencia de ADN mediante el método de Sanger (terminación didesoxi). La elongación enzimática del ADN se interrumpe por la inclusión de análogos didesoxi de los trinucleótidos correspondientes a A, C, G y T por separado en mezclas de reacción paralelas. Los conjuntos resultantes de cadenas alargadas interrumpidas se separan por secuenciación en gel, y la secuencia se puede deducir al notar la base correspondiente a cada incremento de la longitud de la cadena. La secuenciación en gel se lee de abajo hacia arriba; cada banda corresponde a un incremento en una base.



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

La secuenciación del ADN es facilitada en gran medida por la manipulación genética del bacteriófago M13 de *E. coli*, que contiene ADNss. La forma replicativa del ADN del fago es un círculo covalentemente cerrado de ADNds que se ha diseñado para que contenga un sitio de clonación múltiple que permita la integración de fragmentos de ADN específicos que se hayan identificado previamente mediante el mapa de restricción. Las bacterias infectadas con la forma replicativa secretan fagos modificados que contienen, dentro de su cubierta proteica, el ADNss que incluye la secuencia insertada. Este ADN sirve como **plantilla** para las reacciones de elongación. El origen de la elongación se determina mediante un **cebador** de ADN, que se puede sintetizar mediante máquinas altamente automatizadas para la **síntesis química de oligonucleótidos**. Dichas máquinas, que pueden producir cadenas de ADN que contienen 75 o más oligonucleótidos en una secuencia predeterminada, son esenciales para la secuenciación y para la modificación del ADN mediante mutagénesis dirigida.

Los oligonucleótidos sintetizados químicamente pueden servir como cebadores para la PCR, un procedimiento que permite la amplificación y secuenciación del ADN que se encuentra entre los cebadores. Por tanto, en muchos casos, el ADN no necesita ser clonado para secuenciarse o estar disponible para procedimientos de ingeniería genética.

El estudio de la biología se ha revolucionado con el desarrollo de tecnología que permite la secuenciación y análisis de la totalidad de los genomas, que varía desde virus, microorganismos unicelulares procariotas y eucariotas hasta seres humanos. Esto se facilita mediante el uso del procedimiento

booksmedicos.org

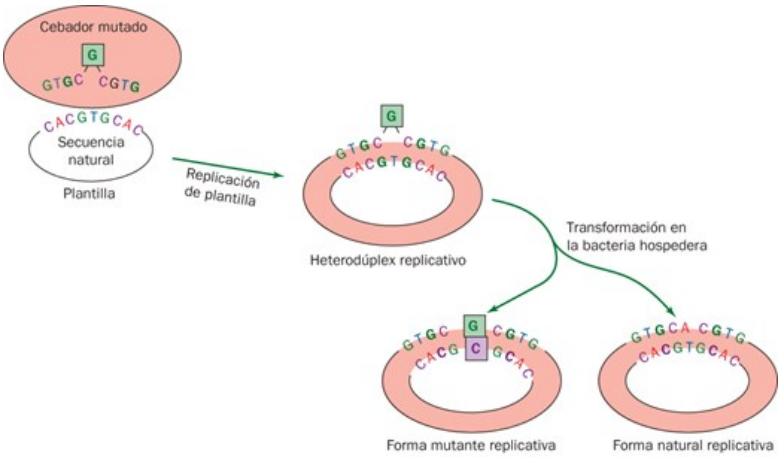
conocido como **escopetazo** (*shotgunning*). En este procedimiento, el ADN se divide en fragmentos más pequeños al azar para crear una biblioteca de fragmentos. Estos fragmentos no ordenados, son secuenciados por secuenciadores automáticos de ADN y se vuelven a ensamblar en el orden correcto mediante un potente software informático. Se secuencian suficientes fragmentos para garantizar una cobertura adecuada del genoma, de modo que cuando se ensamblan, la mayor parte del genoma se representa sin dejar demasiados espacios. (Para lograr esto, el genoma completo generalmente se cubre de cinco a ocho veces, dejando aproximadamente 0.1% del ADN total sin secuenciar.) Una vez que los fragmentos aleatorios se han ensamblado por áreas de secuencia superpuesta, se pueden identificar y cerrar los espacios remanentes. El procesamiento avanzado de datos permite la anotación de los datos de secuencia en los que se identifican las regiones de codificación putativa, los operones y las secuencias reguladoras. Ya miles de genomas microbianos han sido secuenciados. El análisis continuado de los datos de secuencia de patógenos humanos importantes, combinado con los estudios sobre la patogenia molecular, facilitará nuestra comprensión de cómo estos organismos causan enfermedades y, en última instancia, conducirá a estrategias profilácticas y terapéuticas.

MUTAGÉNESIS DIRIGIDA AL SITIO

La síntesis química de oligonucleótidos permite a los investigadores realizar una introducción controlada de sustituciones de bases en una secuencia de ADN. La sustitución específica se puede usar para explorar el efecto de una mutación diseñada previamente en la expresión génica, para examinar la contribución de un aminoácido sustituido a la función de la proteína o, en función de la información previa sobre los residuos esenciales para la función, para inactivar un gen. Los oligonucleótidos monocatenarios que contienen la mutación específica se sintetizan químicamente y se hibridan con el ADN del fago monocatenario, que lleva insertada la secuencia natural (fig. 7–16). El ADNds resultante de manera parcial se convierte enzimáticamente en la forma replicativa completamente bicatenaria. Este ADN, que contiene la secuencia de tipo salvaje en una cadena y la secuencia mutante en la otra, se utiliza para infectar un hospedero bacteriano por transformación. La replicación da como resultado la segregación de ADN de tipo natural y mutante, y el gen mutante bicatenario se puede aislar y posteriormente clonar a partir de la forma replicativa del fago.

FIGURA 7–16

Mutagénesis dirigida al sitio. Un cebador sintetizado por medios químicos que contiene la mutación G (en el *recuadro*) se hibridiza con una secuencia natural insertada en el ADN a partir de un fago monocatenario. Se utilizan reacciones de polimerización para formar heterodúplex bicatenario que porta la mutación en una cadena. La introducción del heterodúplex en la bacteria hospedera seguida de segregación produce cepas que portan la forma de replicación con el ADN natural insertado o un fragmento insertado que adquiere la mutación química diseñada.



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

ANÁLISIS DE ADN, ARN O CLONES QUE EXPRESAN PROTEÍNA

Las sondas de hibridación (transferencia de Southern; véase fig. 3–4) se utilizan de forma rutinaria en la clonación de ADN. La secuencia de aminoácidos de una proteína se puede usar para deducir la secuencia de ADN a partir de la cual se puede construir una sonda y se puede usar para detectar una colonia bacteriana que contiene el gen clonado. El **ADN complementario**, o **ADNc**, codificado por ARNm, se puede usar para detectar el gen que codificó ese ARNm. La clasificación híbrida de ADNc a ARN mediante la **transferencia Northern** puede proporcionar información

booksmedicos.org

cuantitativa sobre la síntesis de ARN. Las secuencias de ADN específicas en fragmentos de restricción separados en geles pueden revelarse mediante **transferencia Southern**, un método que utiliza la hibridación de ADN a ADN. Estos métodos pueden utilizarse para detectar superposición de fragmentos de restricción. La clonación de estos fragmentos permite aislar las regiones flanqueantes del ADN mediante una técnica conocida como **deslizamiento cromosómico**. Con la **transferencia Western**, otra técnica de detección frecuente, los anticuerpos se utilizan para detectar la expresión de proteínas de genes clonados mediante la unión de anticuerpos a sus productos proteicos.

Las sondas se pueden utilizar en una amplia gama de procedimientos analíticos. Algunas regiones de ADN humano exhiben una capacidad de variación sustancial en la distribución de los sitios de restricción. Esta variabilidad se denomina **polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción** (RFLP, *restriction fragment length polymorphism*). Las sondas de oligonucleótidos que se hibridan con fragmentos de ADN RFLP pueden usarse para rastrear el ADN desde una pequeña muestra hasta su donante humano. Por tanto, esta técnica es valiosa para la ciencia forense. Las aplicaciones de RFLP a la medicina incluyen la identificación de regiones genéticas que están estrechamente relacionadas con genes humanos con disfunciones asociadas a enfermedades genéticas. Esta información ha sido y seguirá siendo una valiosa ayuda en el **asesoramiento genético**.

Las sondas de ADN ofrecen la promesa de técnicas para la identificación rápida de organismos exigentes en muestras clínicas que son difíciles de cultivar en un laboratorio de microbiología. Además, las extensiones de la técnica brindan oportunidades para identificar agentes patógenos de manera rápida y directa en el tejido infectado. Se encuentran disponibles en el comercio equipos para la identificación de muchos patógenos bacterianos y virales.

La aplicación de sondas diagnósticas de ADN requiere apreciar 1) a las sondas mismas, 2) a los sistemas utilizados para marcar y detectar las sondas, 3) a los objetivos (el ADN con el que se hibridan las sondas) y 4) a las condiciones de la hibridación. Las sondas pueden ser fragmentos de restricción relativamente grandes derivados de ADN clonado o de oligonucleótidos correspondientes a una región específica del ADN. Las sondas más grandes pueden proporcionar una mayor precisión porque son menos sensibles a los cambios de una sola base en el ADN objetivo. Por otro lado, las reacciones de hibridación ocurren más rápidamente con sondas pequeñas, y pueden diseñarse contra regiones conservadas de ADN en las que es improbable que se produzcan sustituciones de bases. La amplificación de un objetivo mediante PCR seguida de una detección del producto amplificado después de la hibridación con una sonda ha demostrado ser más sensible que los métodos de detección directa.

Recientemente, se han producido mejoras significativas en los métodos de prueba de diagnóstico molecular, especialmente aquellos que incorporan tecnologías de amplificación de ácidos nucleicos como la PCR. Se han puesto a disposición varios instrumentos comerciales que combinan la amplificación por PCR del ADN objetivo con la detección de amplicones en el mismo recipiente cerrado. Esta tecnología se ha denominado **PCR en tiempo real**, lo que implica que los amplicones de PCR se pueden detectar y cuantificar en función de hora. En realidad, el “tiempo real” se refiere a la detección de amplificadores después de cada ciclo de PCR. Los formatos de detección de sondas implican la detección de fluoróforos. Los resultados son semicuantitativos y se pueden obtener en mucho menos tiempo del necesario para un análisis de PCR convencional.

MANIPULACIÓN DEL ADN CLONADO

Las técnicas de ingeniería genética permiten la separación y la expresión totalmente independiente de genes asociados con patógenos. Las vacunas preparadas con genes diseñados permiten medidas de seguridad previamente inalcanzables. Por ejemplo, la vacuna contra la hepatitis B actual comprende sólo el antígeno de superficie de la hepatitis B, con ausencia de cualquier gen asociado con las funciones virales replicativas. La vacunación con este producto clonado no conlleva ningún riesgo de introducción de virus funcionales y provoca una respuesta inmune que previene la infección del virus de la hepatitis B.

Cepas recombinantes en el medio ambiente

Los principales avances científicos a veces han provocado reacciones públicas adversas, por lo que es prudente considerar las posibles consecuencias de la ingeniería genética. La mayoría de las preocupaciones inmediatas son los patógenos conocidos que han sufrido modificaciones genéticas relativamente leves. Estos han sido y deben ser investigados en laboratorios especialmente diseñados para contenerlos. La necesidad de contención disminuye después de que los genes para funciones específicas, como las capas de proteínas, se separan de los genes asociados con la replicación o toxicidad de un patógeno. Sobre todo, deben observarse las precauciones estándar asociadas con los laboratorios de microbiología si por ninguna otra razón que no sea la de fomentar hábitos que son valiosos si un patógeno potencial debe ingresar al laboratorio.

Excepciones interesantes a esta regla general son los organismos diseñados que pueden proporcionar un beneficio social si se introducen en el medio

booksmedicos.org

ambiente. Muchos de estos organismos se derivan de bacterias no patógenas que se producen naturalmente con una frecuencia tan alta como 10^5/g de suelo. La evidencia disponible sugiere que la depredación y la competencia eliminan con rapidez a las cepas de bacterias creadas por ingeniería genética después que se introducen al medio ambiente. El reto principal sería, de manera ideal, mantener organismos biológicos beneficiosos, diseñados por ingeniería genética, en lugar de eliminarlos. Sin embargo, esto no se logra sin consecuencia social. Entre los ejemplos de organismos diseñados se encuentran las cepas de *Pseudomonas* que producen una proteína que favorece la formación de cristales de hielo. La utilidad de estos organismos de tipo natural es apreciada por los que practican el deporte en esquí, que han introducido deliberadamente las bacterias en el medio ambiente sin despertar ninguna preocupación pública. Un efecto secundario desafortunado de la introducción de estos organismos es que los cristales de hielo que promueven pueden dañar los cultivos sensibles, como la lechuga, durante las estaciones en las que es probable que se presenten heladas leves. Las bacterias mutantes que no forman cristales de hielo fueron diseñadas por microbiólogos que esperaban que los organismos mutantes pudieran proteger los cultivos de lechuga al ocupar temporalmente el nicho habitado normalmente por las cepas formadoras de hielo; sin embargo, los intentos de usar los organismos mutantes en los estudios de campo se encontraron con una protesta sustancial, y los estudios se realizaron sólo después de demoras legales largas y costosas. Los precedentes legales que han surgido de esta y otras aplicaciones relacionadas más recientes establecerán pautas para el uso progresivo y beneficioso de las técnicas de ingeniería genética y facilitarán la determinación de situaciones en las que se justifica la precaución extrema.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

1. Describir la estructura básica de un nucleótido, par de bases y la estructura lineal y tridimensional del ADN bicatenario.
2. Comprender las diferencias entre el ARN y el ADN con respecto a la estructura, la complejidad y los tamaños relativos.
3. Conocer las diferentes funciones del ARN, por ejemplo, ARNm, ARNr, ARNt y ribozimas.
4. Ser capaz de detallar las diferencias básicas entre un cromosoma eucariótico y uno procariótico.
5. Explicar específicamente los términos asociados con la recombinación bacteriana y la transferencia genética: transposones, conjugación, transformación y transducción.
6. Describir los mecanismos de mutación bacteriana y redisposición genética.
7. Ser capaz de articular los medios fundamentales por los cuales se transcriben los genes bacterianos, incluidos los conceptos de transcripción y traducción acoplada, activador, represión, y atenuación.
8. Apreciar las diferencias entre los ribosomas eucariotas y los procariotas y describir los pasos en la traducción ribosómica procariótica.
9. Comprender el concepto de ingeniería genética y discutir las herramientas importantes involucradas en este proceso (p. ej., enzimas de restricción, ligación, clonación y expresión).
10. Describir las herramientas involucradas en la caracterización del ADN: mapeo de restricción, secuenciación, mutagénesis, hibridación y otros métodos de detección.
11. Apreciar los beneficios y posibles aspectos negativos de las bacterias recombinantes en el medio ambiente.

REFERENCES

Alberts B, et al: *Molecular Biology of the Cell*, 4th ed. Garland, 2002.

Avery O, Mcleod C, McCarty M: Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types: Induction of transformation by a deoxyribonucleic acid fraction isolated from pneumococcus type III. *J Exp Med* 1944;79(2):137. [PubMed: 19871359]

Barlow M: What antimicrobial resistance has taught us about horizontal gene transfer. *Methods Mol Biol* 2009;532:397–411. [PubMed: 19271198]

booksmedicos.org

Bushman F: *Lateral DNA Transfer. Mechanisms and Consequences*. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2002.

Condon C: RNA processing and degradation in *Bacillus subtilis*. *Microbiol Mol Biol Rev* 2003;67:157. [PubMed: 12794188]

Fraser CM, Read TD, Nelson KE (editors): *Microbial Genomes*. Humana Press, 2004.

Grohmann E, Muuth G, Espinosa M: Conjugative plasmid transfer in Gram-positive bacteria. *Microbiol Mol Biol Rev* 2003;67:277. [PubMed: 12794193]

Hatfull GF: Bacteriophage genomics. *Curr Opin Microbiol* 2008;5:447.

Kornberg A, Baker T: *DNA Replication*, 2nd ed. Freeman, 1992.

Lengler JW, Drews G, Schlegel HG (editors): *Biology of the Prokaryotes*. Blackwell Science, 1999.

Liebert CA, Hall RM, Summers AO: Transposon Tn*21*, flagship of the floating genome. *Microbiol Mol Biol Rev* 1999;63:507. [PubMed: 10477306]

Murray NE: Type I restriction systems: Sophisticated molecular machines (a legacy of Bertani and Weigle). *Microbiol Mol Biol Rev* 2000;64:412. [PubMed: 10839821]

Ptashne M: *A Genetic Switch: Phage Lambda and Higher Organisms*, 2nd ed. Blackwell, 1992.

Rawlings DE, Tietze E: Comparative biology of IncQ and IncQ-like plasmids. *Microbiol Mol Biol Rev* 2001;65:481. [PubMed: 11729261]

Reischl U, Witter C, Cockerill F (editors): *Rapid Cycle Real-Time PCR—Methods and Applications*. Springer, 2001.

Rhodius V, Van Dyk TK, Gross C, et al: Impact of genomic technologies on studies of bacterial gene expression. *Annu Rev Microbiol* 2002;56:599. [PubMed: 12142487]

Sambrook J, Russell NO: *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 3rd ed. Cold Spring Harbor Laboratory, 2001.

Singleton P, Sainsbury D: *A Dictionary of Microbiology and Molecular Biology*, 3rd ed. Wiley, 2002.

Trun N, Trempy J: *Fundamental Bacterial Genetics*. Blackwell Science Ltd, 2004.

van Belkum A, Scherer S, van Alphen L, et al: Short-sequence DNA repeats in prokaryotic genomes. *Microbiol Mol Biol Rev* 1998;62:275. [PubMed: 9618442]

booksmedicos.org

Universidad Mariano Galvez de Guatemala
Access Provided by:
SILVERCHAIR

CAPÍTULO 8: Inmunología

DESCRIPCIÓN GENERAL

La función más importante del sistema inmunitario es la de proporcionar protección; sirve como sistema de defensa del hospedero contra enfermedades infecciosas y antígenos extraños (no propios). En aras de lograr este objetivo, el sistema inmunitario está equipado con un mecanismo de respuesta rápida, alta especialización, adaptabilidad, una compleja red reguladora y una gran memoria.

En las últimas décadas, el campo de la inmunología ha progresado de manera significativa. En consecuencia, se han logrado importantes avances no sólo en el ámbito de la investigación, sino también en los del diagnóstico y la clínica. Estos adelantos nos han permitido comprender mejor cómo funciona el sistema inmunitario y han brindado información sobre una variedad de trastornos inmunitarios, como las enfermedades infecciosas, las alergias, la autoinmunidad, la inmunodeficiencia, el cáncer y el proceso de trasplante. Estas informaciones han conducido a perfeccionar el diagnóstico, desarrollar nuevas estrategias de tratamiento y permitir un mejor manejo de los pacientes con estos trastornos.

Este capítulo se centra en los principios básicos de la inmunología, en particular, en aquellos relacionados con la respuesta a la infección. En la sección de referencias se pueden encontrar discusiones más detalladas sobre los diversos aspectos del sistema inmunitario.

Respuesta inmunitaria

En la medida que el sistema inmunitario defiende al hospedero contra los patógenos, utiliza diferentes sistemas de reconocimiento, a fin de eliminar de manera efectiva al patógeno invasor o a sus productos. Una respuesta generada contra un patógeno potencial se llama **respuesta inmunitaria**. La primera línea de defensa, que no es específica para el patógeno invasor, se moviliza rápidamente hacia el sitio inicial de la infección, pero carece de memoria inmunológica; se denomina **inmunidad innata**. El segundo sistema de defensa se llama **inmunidad adaptativa**; es específico para el patógeno invasor y confiere protección inmunológica contra una reinfección que involucre al mismo patógeno. La inmunidad adaptativa puede reconocer con especificidad y destruir al patógeno, porque los linfocitos transportan receptores celulares especializados y producen anticuerpos específicos. Una proteína que se produce en respuesta a un patógeno específico se conoce como **anticuerpo**, y la sustancia que induce la producción de anticuerpos se llama **antígeno**. En resumen, la respuesta inmunitaria innata es efectiva y esencial para eliminar a la mayoría de los patógenos. Sin embargo, si este mecanismo inicial falla, la que se induce es la respuesta inmunitaria adaptativa, que ataca de manera específica al patógeno y establece la inmunidad contra ese invasor. Por tanto, ambos sistemas interactúan y colaboran para lograr el objetivo final de destruir al patógeno.

INMUNIDAD INNATA

La inmunidad innata es una respuesta inmediata a un patógeno, pero no confiere una inmunidad protectora de larga duración. Es un sistema de defensa inespecífico que comprende barreras para los agentes infecciosos, como la piel (el epitelio) y las membranas mucosas. Asimismo, incluye muchos componentes inmunitarios importantes en la respuesta inmunitaria adaptativa, entre ellos las células fagocíticas, los linfocitos NK o *natural killer cells*, los receptores tipo *toll* (TLR, *toll-like receptors*), las citocinas y el complemento.

Funciones de barrera de inmunidad innata

Pocos microorganismos son capaces de penetrar en las superficies del cuerpo; tienen una **capa de células epiteliales** como barrera, presente en la **piel**, las vías respiratorias, el tubo digestivo (GI, *gastrointestinal*) y el tracto genitourinario. La capa de células epiteliales tiene uniones estrechas y produce una serie de poderosos péptidos antimicrobianos que ayudan a proporcionar protección contra la invasión de patógenos. La lisozima es un ejemplo de péptido antimicrobiano que disuelve las paredes celulares de algunas bacterias. Otros importantes péptidos antimicrobianos de la defensa innata del hospedero son las **defensinas**, péptidos cargados positivamente que se encuentran sobre todo en el tubo digestivo y en las vías respiratorias inferiores; crean agujeros en las paredes celulares bacterianas y, por tanto, rompen la membrana de las bacterias agresoras. Los

booksmedicos.org

neutrófilos en el intestino delgado contienen gránulos azurofílicos que albergan **defensinas α** y estas son liberadas después de la activación de los TLR, mientras que las células epiteliales en el aparato respiratorio secretan defensinas diferentes, llamadas **defensinas β**. Las defensinas α han demostrado poseer actividad antiviral. Por ejemplo, las defensinas α pueden inhibir la unión del VIH (virus de inmunodeficiencia humana) al receptor de quimiocina tipo 4 CXC (CXCR4, *C-X-C chemokine receptor type 4*) y, de este modo, interfiere la entrada del virus en la célula.

El epitelio de la mucosa del aparato respiratorio ofrece otro modo de protección contra la infección. El **moco** no es más que una mezcla compleja de mucinas, proteínas, proteasas e inhibitorios de la proteasa y, a su vez, es un componente importante del epitelio de la mucosa. Algunas bacterias se adhieren a las células epiteliales de la superficie mediante proteínas adhesivas de la superficie bacteriana (p. ej., los *pili* de los gonococos y de *Escherichia coli*). Sin embargo, la presencia del moco limita la adhesión bacteriana a estas superficies celulares. Además, una vez adheridas en el moco, las bacterias son eliminadas por el aclaramiento ciliar. Por tanto, la superficie de la mucosa y las células epiteliales ciliadas tienden a inhibir la adhesión microbiana y a limitar el tiempo de exposición. Asimismo, el tubo digestivo tiene mecanismos de inhibición bacteriana. La pirosis y las enzimas proteolíticas del intestino delgado hacen que este ambiente sea hostil para muchas bacterias.

Una barrera adicional contra la invasión microbiana es el efecto químico del ambiente. Por ejemplo, la presencia de un pH ácido en el sudor y las secreciones sebáceas y, como se mencionó anteriormente, el bajo pH del estómago, tienen propiedades antimicrobianas. Además, la producción de ácidos grasos en la piel también tiende a eliminar a los organismos patógenos.

Mecanismos de la inmunidad innata

A pesar de que la inmunidad innata no genera inmunidad protectora contra antígenos específicos ni se basa en el reconocimiento de patógenos específicos, proporciona una eficaz línea de defensa. Además de las barreras fisiológicas de protección, el sistema innato tiene a su disposición células y proteínas (como citocinas y el complemento). Los leucocitos fagocíticos, los leucocitos polimorfonucleares (neutrófilos), los macrófagos y los linfocitos NK son los componentes celulares primarios para combatir a los microbios. La interacción del microbio invasor con estas y otras células en todo el cuerpo desencadena la liberación del complemento y de numerosas citocinas. Muchas de estas citocinas son moléculas proinflamatorias tales como la interleucina-1 (IL-1, *interleukin-1*), el factor de la necrosis tumoral alfa (TNF-α, *tumor necrosis factor-alpha*), la interleucina-6 (IL-6, *interleukin-6*) y los interferones (IFN, *interferons*), y son inducidos a través de sus interacciones con los TLR. Dotado de estas herramientas especiales, el hospedero inicia su defensa contra el patógeno invasor.

A. Sensores antimicrobianos

Cuando un patógeno entra en la piel, se enfrenta a macrófagos y a otras células fagocíticas, las cuales poseen “sensores antimicrobianos”. Hay tres grupos principales de sensores antimicrobianos: 1) los **TLR**, 2) los **receptores similares a NOD** (NLR, *NOD-like receptors*) y 3) las **helicasas tipo RIG-1 y MDA-5** (*RIG-1-like helicases and MDA-5*). Los receptores tipo *toll* (TLR) son los sensores antimicrobianos que se han estudiado con más profundidad. Son una familia de receptores de reconocimiento de patrones (PRR, *pattern recognition receptors*) conservados de forma evolutiva que reconocen patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP, *pathogen-associated molecular patterns*). Ellos constituyen la primera línea de defensa contra una variedad de patógenos y desempeñan un papel esencial en el inicio de la respuesta inmunitaria innata. Estos TLR son proteínas transmembrana de tipo 1 con un dominio extracelular, una hélice α transmembrana única y un dominio citoplásmico. El reconocimiento por parte de los TLR de patrones microbianos específicos, conduce a una cascada de transducción de señales que a su vez genera una respuesta inflamatoria rápida y resistente, marcada por la activación celular y la liberación de citocinas.

Hasta la fecha se han identificado 10 TLR humanos y cada receptor parece estar involucrado en el reconocimiento de un conjunto único de patrones microbianos. Por ejemplo, TLR2 reconoce a varios ligandos (p. ej., al ácido lipoteicoico) expresados por bacterias grampositivas, mientras que TLR3 se enlaza al ARN bicatenario o ARNds (dsRNA, *double-stranded RNA*) en la replicación viral. TLR1 y TLR6 reconocen a múltiples péptidos de diacilo (p. ej., micoplasma), mientras que TLR4 es específico para los lipopolisacáridos (LPS) gramnegativos. TLR5, por otro lado, reconoce a la flagelina bacteriana, y TLR7 y TLR8 interactúan con el ARN monocatenario o ARNss (ssRNA, *single-stranded RNA*) en la replicación viral y, a su vez, TLR9 se une al ADN bacteriano y al viral. En la actualidad, TLR10 sigue siendo un receptor huérfano.

Otra gran familia de receptores innatos, NLR, se encuentra en el citoplasma; sirven como sensores intracelulares para productos microbianos. Activan al factor nuclear kappa-potenciador de la cadena ligera de los linfocitos B activados (NF-κB, *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*) y conducen respuestas inflamatorias similares a las de los TLR. El tercer grupo de sensores microbianos son las helicasas tipo RIG-1 y la proteína 5 asociada a la diferenciación del melanoma (MDA5, *melanoma differentiation-associated protein 5*). Estos son sensores citoplasmáticos de ARNss

booksmedicos.org

virales. La incorporación de ARNss a estos sensores desencadena la producción de los IFN tipo 1. Estos IFN son inhibidores de la replicación viral altamente eficaces.

B. Componentes celulares y fagocitosis

Los elementos clave de una inmunidad innata efectiva son las respuestas rápidas no específicas y de corta duración. Estas características distinguen al proceso fagocítico. Durante la infección, las células fagocíticas circulantes aumentan y pueden participar en la **quimiotaxis**, la **migración**, la **ingestión** y la **destrucción microbiana**. Cualquier antígeno (microorganismo) que ingresa al cuerpo a través de los ganglios linfáticos, los pulmones o el torrente sanguíneo es ingerido por las células fagocíticas.

Por tanto, los fagocitos, presentes en la sangre, el tejido linfoide, el hígado, el bazo, los pulmones y otros tejidos, son las células responsables de la captura y la eliminación de antígenos extraños. Los fagocitos pueden ser 1) **monocitos** y **macrófagos**, 2) **granulocitos,** que incluyen a **neutrófilos, eosinófilos** y **basófilos**, y 3) **células dendríticas**. Los **monocitos** son leucocitos pequeños que circulan en la sangre y se convierten en **macrófagos**; estos últimos se pueden encontrar en casi todos los tejidos. Por ejemplo, se conocen como células de Kupffer en el hígado y como células microgliales en el tejido nervioso. Los macrófagos son células importantes que envuelven y eliminan a los patógenos, procesan y presentan antígenos, y regulan la reactividad inmune produciendo una variedad de moléculas (p. ej., citocinas.

Los **granulocitos** son leucocitos que contienen gránulos densamente teñidos. Los **neutrófilos** tienen una semivida corta y son células fagocíticas importantes que destruyen los patógenos en las vesículas intracelulares. Los **eosinófilos** y los **basófilos** son menos abundantes. Almacenan gránulos que contienen enzimas y proteínas tóxicas que pueden liberarse tras la activación de las células. Las **células dendríticas** también son fagocíticas y pueden degradar patógenos; sin embargo, su función principal es activar a los linfocitos T en la respuesta inmunitaria adaptativa: una célula dendrítica actúa representando al antígeno y produciendo citocinas reguladoras (p. ej., IFN-α).

La **fagocitosis** es un proceso de múltiples pasos que consiste en que una célula fagocítica, como un neutrófilo, reconozca al patógeno, lo ingiera y, por último, lo destruya. Una vez que un patógeno ingresa a la sangre o al tejido, las células fagocíticas migran a ese sitio. Esta migración depende de la liberación de las señales quimioatrayentes producidas por las células del hospedero o del patógeno. Un quimioatrayente es IL-8 (CXCL8), una potente citocina quimiotáctica, que atrae a los neutrófilos. Recientemente se ha demostrado que IL-17 induce a IL-8 y que como consecuencia, esta quimiocina recluta células inmunitarias para los tejidos periféricos. En la etapa inicial del proceso de migración, los neutrófilos se adhieren a la superficie de la célula endotelial por medio de moléculas de adhesión como la selectina P. Los neutrófilos atraídos por las quimiocinas se trasladan de la circulación, a través del endotelio, a los tejidos y al sitio de la infección. En ese lugar el neutrófilo reconoce, engloba y captura al patógeno en una vesícula endocítica llamada **fagosoma**. Una vez dentro del neutrófilo, el patógeno es eliminado.

Existen varios mecanismos antimicrobianos que son utilizados por los fagocitos para eliminar a los patógenos. Ejemplos: 1) La acidificación ocurre en el fagosoma; pH del fagosoma es de 3.5 a 4.0, y este nivel de acidez es bacteriostático o bactericida. 2) Se generan productos derivados del oxígeno, entre los que están el superóxido (O_2^-), el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y el dioxígeno (O_2). 3) También se producen óxidos de nitrógeno tóxicos y se forma óxido nítrico (NO). 4) Las células fagocíticas producen antipéptidos microbianos que participan en la destrucción de patógenos. En los macrófagos se encuentran las catelicidinas y los péptidos derivados de la elastasa de los propios macrófagos. Los neutrófilos, por otro lado, son ricos en defensinas α, defensinas β, catelicidinas y lactoferricinas. Todos estos mecanismos son utilizados por los fagocitos para destruir al patógeno. Cuando el neutrófilo completa su misión, sufre apoptosis.

Como ya se mencionó, la fagocitosis puede ocurrir sin el anticuerpo. Sin embargo, la fagocitosis es más eficaz cuando hay anticuerpos disponibles para cubrir la superficie de las bacterias y facilitar su ingestión. Este proceso se denomina **opsonización** y puede ocurrir por los siguientes mecanismos: 1) el anticuerpo sólo puede actuar como opsonina, 2) el anticuerpo y el antígeno pueden activar el sistema del complemento (a través de la vía clásica) para generar opsonina y 3) puede producirse opsonina cuando se activa la vía alterna y se genera C3. Los macrófagos tienen receptores en sus membranas para la porción Fc de un anticuerpo y para el componente C3 del complemento. Ambos receptores facilitan la fagocitosis del patógeno recubierto de anticuerpos.

C. Linfocitos citolíticos naturales

Los linfocitos NK (*natural killer cells*) son linfocitos granulares grandes, relacionados morfológicamente con los linfocitos T, que constituyen 10–15% de los leucocitos de la sangre. Los linfocitos NK contribuyen a la inmunidad innata al brindar protección contra los virus y otros patógenos

booksmedicos.org

intracelulares. Además, tienen la capacidad de reconocer y matar a otras células infectadas por virus y tumores. Este tipo de linfocitos expresa dos tipos de receptores de superficie: 1) los receptores de linfocitos NK similares a las lectinas, que se unen a las proteínas y no a los carbohidratos, y 2) los receptores similares a inmunoglobulina citolítica (KIR, *killer immunoglobulin-like receptors*), que reconocen el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC, *major histocompatibility complex*) de las moléculas de clase I. Estos receptores de linfocitos NK tienen propiedades de activación e inhibición. Los linfocitos NK contienen grandes cantidades de granzimas y perforinas, sustancias que median su actividad citotóxica.

Además, cuando se inicia la producción de anticuerpos en la respuesta inmunitaria adaptativa, los linfocitos NK desempeñan un papel esencial en la **citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos** (ADCC, *antibody-dependent cellular cytotoxicity*). En este proceso, el anticuerpo específico se une a la superficie de la célula objetivo. El linfocito NK tiene receptores Fc que se unen a la porción Fc del anticuerpo incorporado y matan a la célula infectada. Esta propiedad brinda otra oportunidad a los linfocitos NK para inhibir la replicación de los virus y las bacterias intracelulares.

Los linfocitos NK y el sistema IFN son participantes integrales en la inmunidad innata y se comunican entre sí. Los linfocitos NK son una de las tres fuentes principales de IFN-γ, una potente citocina antiviral e inmunorreguladora. Aún más, la actividad lítica de los linfocitos NK se ve aumentada por IFN de tipo 1 (IFN-α, e IFN-β). Estas dos citocinas son de hecho inducidas por el virus invasor.

Las células linfoides innatas (ILC, *innate lymphoid cells*) son un grupo de células inmunitarias innatas recientemente descrito. Las ILC desempeñan un papel clave en la regulación de la inmunidad tisular. Aunque pueden encontrarse en órganos linfoides y no linfoides, se ha comprobado que pueblan preferentemente los tejidos de barrera de la piel, el intestino y el pulmón. Debido a su ubicación única, las células linfoides innatas están entre las primeras células inmunes que responden a los patógenos. Las ILC se definen por su morfología linfoide y su falta de marcadores de ascendencia celular para linfocitos T, linfocitos B y otras células inmunes. Hasta la fecha se han identificado tres tipos de ILC, según su perfil de citocinas y sus diferentes factores de transcripción: ILC1 produce IFN-γ, ILC2 produce IL-5 e IL-13 y, por último, ILC3 produce IL-17A e IL-22. En general, estas células desempeñan un papel importante en la protección del individuo; sin embargo, recientemente se les ha implicado en la patogénesis de ciertos trastornos inflamatorios de la piel, como la psoriasis.

D. Sistema del complemento

El sistema del complemento es otro componente clave de la inmunidad innata. Este sistema consta de aproximadamente 30 proteínas que se encuentran en el suero o en la membrana de células selectas que interactúan en forma de cascada. Cuando el complemento se activa, inicia una serie de reacciones bioquímicas que finalizan en la lisis celular o la destrucción del patógeno. Como se describe más adelante en este capítulo, hay tres vías de complemento: la clásica, la alternativa y la de la lectina. Aunque cada vía tiene un mecanismo inicial diferente, todas concluyen en la lisis del cuerpo invasor. Las vías alternativas y la de las lectinas son las primeras líneas de defensa y brindan protección inmediata contra los microorganismos. La vía alternativa del complemento puede ser activada por las superficies microbianas y puede proceder en ausencia de anticuerpos. Del mismo modo, la vía de la lectina también pasa por alto a los anticuerpos y utiliza a lectinas lectinas unidas a manosa (MBL, *mannose-binding lectin*), para iniciar eventos. Las proteínas del complemento pueden lograr su misión defensiva de varias maneras, entre ellas la opsonización, la lisis de las bacterias y la amplificación de las respuestas inflamatorias a través de las anafilatoxinas, C5a y C3a. El sistema del complemento es descrito con más detalle en otros epígrafes de este capítulo.

Algunos microbios han desarrollado mecanismos para dañar el sistema del complemento y evadir la respuesta inmunitaria. Por ejemplo, *poxviridae*, como *vaccinia virus* y el virus de la viruela (*variola virus*), codifican una proteína soluble con actividad reguladora del complemento que conduce a la inhibición del sistema del complemento.

E. Mediadores de la inflamación e interferones

En la sección sobre mecanismos de inmunidad innata, se mencionó que varias células y componentes del complemento de la inmunidad innata organizan sus efectos a través de la producción de mediadores solubles. Entre estos mediadores se encuentran las citocinas, las prostaglandinas y los leucotrienos. En esta sección se describe el papel de estos mediadores en la inflamación. Una descripción detallada y por separado de las citocinas se encuentra en la sección sobre respuesta inmunitaria adaptativa.

Una lesión en el tejido inicia una respuesta inflamatoria. Esta respuesta está dominada principalmente por mediadores solubles, conocidos como citocinas. Entre las **citocinas** se encuentran las citocinas inflamatorias y las antiinflamatorias, las quimiocinas, las moléculas de adhesión y los factores de crecimiento. Durante la respuesta inmunitaria innata, los leucocitos, al igual que los macrófagos, liberan citocinas como IL-1, TNF-α e IL-6. Otros mediadores liberados por los macrófagos activados y por otras células son las prostaglandinas y los leucotrienos. Estos mediadores

booksmedicos.org

inflamatorios regulan los cambios tardíos en los vasos sanguíneos locales. Este proceso comienza con la dilatación de las arteriolas y los capilares locales. Durante la dilatación, el plasma se escapa y se acumula en el área de la lesión. Se comienza a formar fibrina, que ocluye los canales linfáticos a fin de limitar la propagación de los organismos.

Un segundo efecto de estos mediadores es inducir cambios en la expresión de las moléculas de adhesión expresadas en la superficie de las células endoteliales y los leucocitos. Las moléculas de adhesión (p. ej., selectinas e integrinas) hacen que los leucocitos se adhieran a las células endoteliales y, por tanto, promuevan su movimiento a través de la pared vascular. Por esta razón, las células se adhieren a las paredes capilares y luego emigran (extravasación) de los capilares en dirección al irritante. Esta migración (**quimiotaxis**) es estimulada por proteínas en el exudado inflamatorio, entre ellas algunas quimiocinas. Una variedad de tipos de células, entre ellas macrófagos y células endoteliales, pueden producir quimiocinas. Una vez que las células fagocíticas migran al sitio de la infección, pueden iniciar la ingestión de los microorganismos.

La fiebre es otra manifestación sistémica común de la respuesta inflamatoria y es un síntoma cardinal de la enfermedad infecciosa. El principal regulador de la temperatura corporal es el centro de la termorregulación, en el hipotálamo. Entre las sustancias capaces de inducir fiebre (pirógenas) se encuentran las endotoxinas de las bacterias gramnegativas y las citocinas (p. ej., IL-1, IL-6, TNF-α y los interferones) liberados por una variedad de células.

Los **interferones** (IFN) son citocinas esenciales que desempeñan un papel clave en la defensa contra las infecciones por virus y otros organismos intracelulares, como *Toxoplasma gondii*. Aunque los interferones se identificaron por primera vez en 1957 como proteínas antivirales, ahora se reconocen como proteínas inmunorreguladoras esenciales con capacidad de alterar diversos procesos celulares, entre ellos el crecimiento celular, la diferenciación, la transcripción de genes y la traducción. La familia de interferones consta de tres grupos. Los interferones de tipo I comprenden numerosos genes y sobre todo incluyen a IFN-α e IFN-β. El interferón tipo II consiste en un solo gen que produce IFN-γ. IFN-λ es un tercer grupo de citocinas similares a IFN recientemente descritas. Toda infección por virus desencadena la producción de IFN tipo I. Tras la entrada del virus en una célula, este virus inicia su replicación y, por tanto, el ácido nucleico viral interactúa con sensores antimicrobianos específicos (TLR3, TLR7, TLR 9, RIG-1 y MDA-5). Esta interacción desencadena la producción celular de IFN que es secretado por la célula infectada. En contraste, el IFN tipo II, el IFN-γ, es producido por linfocitos NK activados durante las respuestas inmunes innatas y por linfocitos T sensibilizados específicamente en las respuestas inmunes adaptativas. Además, las citocinas IL-2 e IL-12 pueden hacer que los linfocitos T produzcan IFN-γ.

El sistema IFN consiste en una serie de eventos que llevan a la protección de una célula contra la replicación de virus. Una vez que el interferón es producido por la célula infectada o por un linfocito NK o T activado por el sistema inmune, el interferón se une a su receptor específico en la superficie de una célula no infectada. La interacción del receptor IFN activa las vías de señalización como JAK y STAT. Este proceso desencadena la activación de genes que inician la producción de proteínas seleccionadas con la capacidad de inhibir la replicación del virus. Todos los interferones comparten actividades biológicas superpuestas, tales como acciones antivirales, acciones antiproliferativas y acciones inmunorreguladoras. Sin embargo, también tienen funciones únicas que no se superponen. Por ejemplo, IFN-β se emplea con éxito para tratar a pacientes con esclerosis múltiple; sin embargo, se ha demostrado que IFN-γ exacerba esta enfermedad. Estas potentes acciones de los múltiples tipos de IFN y los avances en biotecnología son los factores subyacentes que han permitido identificar la relevancia clínica de los interferones. De hecho, muchos IFN han sido aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, *Food and Drug Administration*) para el tratamiento de infecciones, enfermedades malignas, autoinmunes y de inmunodeficiencia.

INMUNIDAD ADAPTATIVA

A diferencia de la inmunidad innata, la inmunidad adaptativa es altamente específica, tiene memoria inmunológica y puede responder rápida y vigorosamente a una segunda exposición al antígeno (cuadro 8–1). La respuesta inmunitaria adaptativa implica respuestas inmunitarias mediadas por anticuerpos y células. A continuación, se presenta una descripción general de los componentes y sus interacciones durante la respuesta inmunitaria adaptativa, algo sobre lo que se profundiza en detalle a lo largo de este capítulo.

booksmedicos.org

CUADRO 8–1

Características principales: la respuesta inmunitaria innata frente a la respuesta inmunitaria adaptativa

Respuesta innata	Respuesta adaptativa
Características	
Respuesta rápida e inmediata	Respuesta lenta
Antígeno inespecífico	Antígeno altamente específico
Carece de memoria, no brinda una protección duradera	Induce la memoria, responde rápida y vigorosamente a la exposición del segundo antígeno
Componentes inmunológicos	
Barreras naturales a la infección: piel, mucosas	
Células: fagocitos, linfocitos NK, células linfoides innatas	Linfocitos T mediados por linfocitos T, linfocitos B mediados por anticuerpos, las APC
Mediadores: complementos, defensinas, citocinas, sensores (TLR, receptores de tipo NOD, RAG-1)	Moléculas secretadas (citocinas, quimiocinas, complementos)

Bases celulares de la respuesta inmunitaria adaptativa

Las células linfoides desempeñan un papel importante en la respuesta inmunitaria adaptativa. Durante el desarrollo embrionario, los precursores de las células sanguíneas (células madre hematopoyéticas) se originan en el hígado fetal y en otros tejidos; en la vida posnatal, las células madre residen en la médula ósea. Las células madre pueden diferenciarse en células de la serie mieloide o de la serie linfoide. Las células progenitoras linfoides se desarrollan en dos poblaciones de linfocitos principales: los linfocitos B y los linfocitos T.

Las células madre destinadas a convertirse en linfocitos B se desarrollan en la médula ósea. Reordenan sus genes de inmunoglobulina y expresan un receptor único para el antígeno en su superficie celular. Después de este paso, las células madre migran a un órgano linfático secundario (p. ej., el bazo) y pueden ser activadas por un encuentro con el antígeno para convertirse en células plasmáticas secretoras de anticuerpos.

Las células T son linfocitos que se producen en la médula ósea, pero se trasladan al timo para madurar. Allí se someten a una recombinación variable (VDJ, *variable diverse joining*) de su ADN receptor de linfocitos T (TCR, *T-cell receptor*) con cadena β y su ADN TCR con cadena α. Una vez que se ha producido el reordenamiento TCR, y las selecciones positiva y negativa han terminado, estas células forman subclases de linfocitos T con funciones específicas (p. ej., linfocitos T CD4 y linfocitos T CD8); son la fuente de la inmunidad mediada por células.

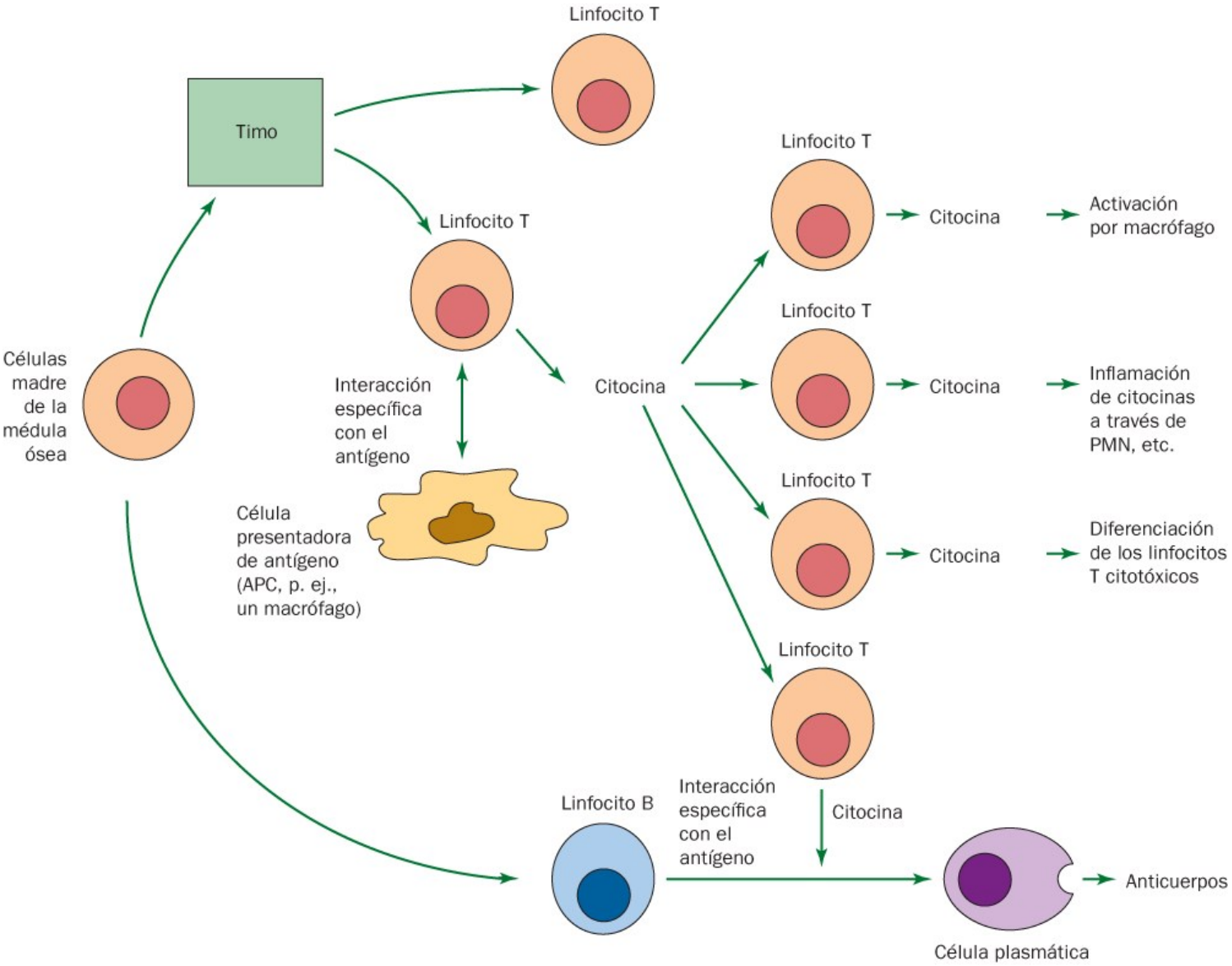
La figura 8–1 presenta un resumen de los procesos inmunitarios específicos que son revisados en esta sección. Las dos ramas de la respuesta inmunitaria, la mediada por células y la mediada por anticuerpos, se desarrollan simultáneamente. En la respuesta inmunitaria **mediada por anticuerpos**, los linfocitos T CD4 reconocen a los antígenos del patógeno unidos a las moléculas MHC de clase II en la superficie de una célula presentadora de antígeno (APC, *antigen-presenting cell*) (p. ej., macrófagos, células dendríticas y linfocitos B) y, como consecuencia de esta interacción, se producen citocinas que estimulan a los linfocitos B tardíos a expresar anticuerpos que muestran un antígeno específico. Los linfocitos B experimentan una proliferación clonal y se diferencian en células plasmáticas. En la respuesta inmunitaria **mediada por células**, el linfocito T CD4 reconoce el complejo antígeno-MHC de clase II, mientras que los linfocitos T CD8 reconocen el complejo antígeno-MHC de clase I. Ambos subconjuntos de linfocitos T producen citocinas, se activan y se expanden por proliferación clonal. Los linfocitos T **CD4** que se desarrollan estimulan a los linfocitos B para que produzcan anticuerpos y promueven la hipersensibilidad retardada, mientras que los linfocitos T **CD8** dirigen su actividad principalmente

booksmedicos.org

a la destrucción de células en injertos de tejido, células tumorales o células infectadas por virus.

FIGURA 8–1

Diagrama esquemático de las interacciones celulares en la respuesta inmunitaria.



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Antígenos

Un antígeno es una sustancia que reacciona con un anticuerpo. Los inmunógenos inducen una respuesta inmunitaria; la mayoría de los antígenos también son inmunógenos. Hay múltiples características que determinan en gran medida la inmunidad: **1) Reconocimiento de lo extraño:** en general, las moléculas que se reconocen como "propias" no son inmunógenas; para la inmunogenicidad, las moléculas deben reconocerse como "no propias". **2) Tamaño:** los inmunógenos más potentes suelen ser proteínas grandes y complejas. Las moléculas con un peso molecular (ML, *molecular weight*) inferior a 10 000 Da son inmunogénicamente débiles mientras que las moléculas muy pequeñas no son inmunógenas. Algunas moléculas pequeñas, denominadas **haptenos**, se convierten en inmunógenas sólo cuando se unen a una proteína transportadora. Esta característica puede

booksmedicos.org

ejemplificarse en los lípidos y en los aminoácidos que son haptenos no inmunógenos. Estos haptenos requieren de la combinación con una proteína transportadora o polisacárido antes de que puedan ser inmunógenos o generar una respuesta inmunitaria. **3) Complejidad química y estructural:** la complejidad química es otra característica clave de la inmunogenicidad. Por ejemplo, los homopolímeros de los aminoácidos son menos inmunógenos que los heteropolímeros que contienen dos o más aminoácidos diferentes. **4) Constitución genética del hospedero:** debido a diferencias en los alelos MHC, dos cepas de la misma especie de animales pueden responder de manera diferente al mismo antígeno. **5) Dosificación, vía de administración y momento oportuno para la administración de antígenos:** otros factores que afectan la inmunogenicidad son la concentración del antígeno administrado, la vía de administración y el momento de la administración del antígeno.

Estos conceptos de inmunogenicidad son importantes a la hora de diseñar vacunas cuya clave es mejorar la inmunogenicidad. Sin embargo, los métodos para reducir la inmunogenicidad también se tienen en cuenta en el diseño de fármacos a partir de proteínas. Esto se puede ver en un individuo que puede responder a un determinado medicamento y a la vez producir anticuerpos antifármacos, que pueden inhibir la eficacia del medicamento.

Por último, cabe señalar que es posible mejorar la inmunogenicidad de una sustancia combinándola con un **adyuvante**. Los adyuvantes son sustancias que estimulan la respuesta inmunitaria por facilitar la absorción en las APC.

Moléculas para el reconocimiento de antígenos

Durante la respuesta inmunitaria, un sistema de reconocimiento capaz de distinguir lo propio de lo extraño es esencial para una inmunidad eficaz. Esta sección del capítulo se centra en las moléculas utilizadas para reconocer antígenos extraños. Primero se estudian las moléculas de MHC y la presentación de antígenos, luego se hace una descripción general de la estructura y función de los anticuerpos y, por último, se presenta un resumen de los receptores específicos para el reconocimiento de antígenos (es decir, el receptor de linfocitos B [BCR, *B-cell receptor*] y el receptor de linfocitos T para los antígenos).

Complejo mayor de histocompatibilidad

El complejo mayor de histocompatibilidad (MHC, *major histocompatibility complex*) se interpretó, cuando fue descubierto, como un *locus* genético que codificaba un grupo de antígenos responsables del rechazo de injertos tumorales. Sin embargo, ahora se sabe que los productos genéticos de este tipo son los principales antígenos que pueden ser reconocidos cuando ocurre un rechazo de trasplante. Asimismo, está comprobado que las moléculas de MHC se unen a los antígenos peptídicos y los presentan a los linfocitos T. Por tanto, estas moléculas son responsables del reconocimiento del antígeno por los linfocitos T y desempeñan un papel importante en el control de múltiples funciones inmunológicas básicas. También se debe tener en cuenta que el TCR difiere de los anticuerpos. Las moléculas de los anticuerpos se unen a los antígenos directamente, mientras que el TCR sólo reconoce a los antígenos peptídicos presentados en el contexto de la molécula MHC en la APC. Este TCR es específico para los antígenos, pero el antígeno debe presentarse en una molécula auto-MHC. También este TCR es específico con respecto de la molécula MHC. Esto se conoce como *restricción MHC*.

Lo que se conoce como MHC consiste en un grupo de genes estudiados con profundidad y que en los seres humanos se agrupan de manera estrecha en el cromosoma 6. Al MHC humano se le denomina complejo de **antígenos leucocitarios humanos** (HLA, *human leukocyte antigen*). Entre los muchos genes importantes en el MHC humano se encuentran aquellos que codifican a las proteínas de los MHC de las clases I, II y III. Como se describe en el cuadro 8–2, las proteínas MHC de clase I están codificadas por los genes HLA-A, HLA-B y HLA-C. Estas proteínas están formadas por dos cadenas: 1) una glucoproteína transmembrana de MW 45 000 Da, asociada no covalentemente con 2) un polipéptido no codificado por MHC con un MW de 12 000 Da que se conoce como microglobulina β_2. Las moléculas MHC de clase I se expresan en casi todas las células nucleadas en el cuerpo. Se observan excepciones clave en las células de la retina y el cerebro.

booksmedicos.org

CUADRO 8–2

Características importantes de los productos génicos de MHC de las clases humanas I y II

	Clase I	Clase II
Loci genéticos (lista parcial)	HLA-A, -B, y -C	HLA-DP, -DQ, y -DR
Compuestos de polipéptidos	MW 45 000 + β_2M (MW 12 000)	Cadena α (MW 33 000), cadena β (MW 29 000), cadena Ii (MW 30 000)
Distribución celular	La mayoría de las células somáticas nucleadas, excepto las células del cerebro y la retina	Células presentadoras de antígenos (macrófagos, células dendríticas, linfocitos B, etc.) y células activadas con IFN-γ
Envían antígenos peptídicos hacia	Linfocitos T CD8	Linfocitos T CD4
Tamaño del péptido unido	8–10 residuos	10–30 o más residuos

Las proteínas de clase II están codificadas por la región HLA-D. Las proteínas MHC de clase II consisten en tres familias principales: las moléculas codificadas por HLA-DP, HLA-DQ y HLA-DR (cuadro 8–2). Este *locus* controla la capacidad de respuesta inmunitaria y las diferentes formas alélicas de estos genes las cuales confieren diferencias a la capacidad de un individuo de desarrollar una respuesta inmunitaria.

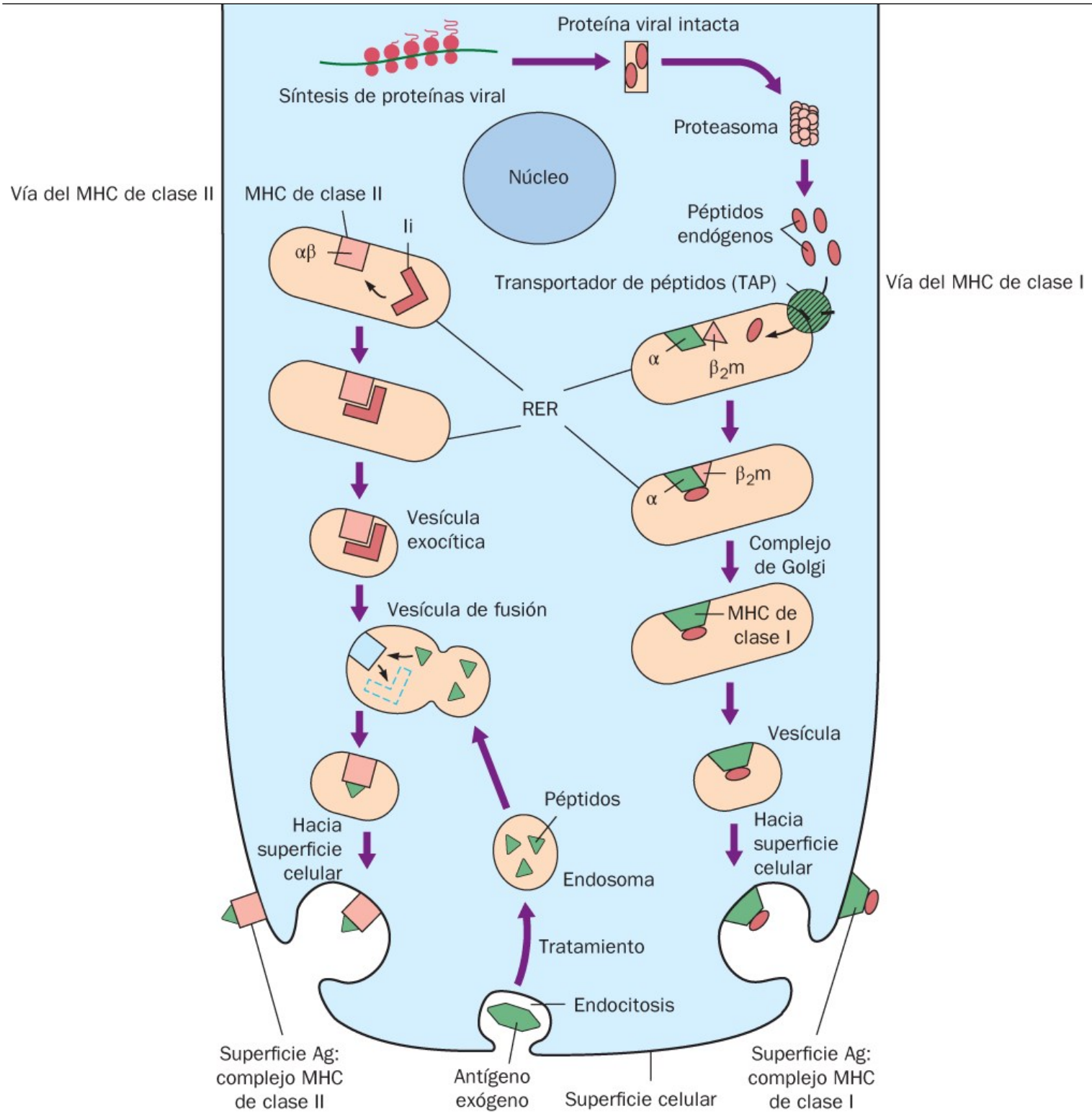
Las moléculas codificadas en el *locus* HLA-D son heterodímeros de la superficie celular que contienen dos subunidades, designadas α y β, que tienen pesos moleculares de aproximadamente 33 000 y 29 000 Da, respectivamente. A diferencia de las proteínas de clase I, las proteínas del MHC de clase II tienen una distribución tisular bastante restringida y se expresan de forma constitutiva en macrófagos, células dendríticas y linfocitos B. Sin embargo, la expresión de estas moléculas en otros tipos de células (p. ej., en células endoteliales o en células epiteliales) requiere de la inducción por IFN-γ.

El *locus* del MHC clase I también contiene genes que codifican a las proteínas requeridas para el procesamiento de antígenos (p. ej., transportadores asociados con el tratamiento de antígenos [TAP, *transporters associated with antigen processing*]) (fig. 8–2). Los *locus* del MHC clase III codifican a las proteínas del complemento y a varias citocinas.

FIGURA 8–2

Vías de procesamiento de antígenos (MHC de las clases I y II). (Modificado y reproducido con autorización de Parslow TG, Stites DP, Terr AI, *et al*. eds. *Medical Immunology*. 10th ed. McGraw-Hill; 2001, p. 89. © McGraw-Hill Education.)

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Los genes de los MHC de las clases I y II exhiben una extraordinaria variabilidad genética. Los estudios de mapeo genético han demostrado que existe un alto grado de polimorfismo en el MHC y que diferentes individuos generalmente expresan distintas variantes alélicas del MHC (restricción del MHC). Se han definido más de 300 variantes alélicas diferentes en algunos *loci* del HLA. Actualmente, los genes MHC son los genes conocidos más polimórficos. Cada individuo hereda un conjunto restringido de alelos de su padre o de su madre. Un grupo de genes del MHC estrechamente

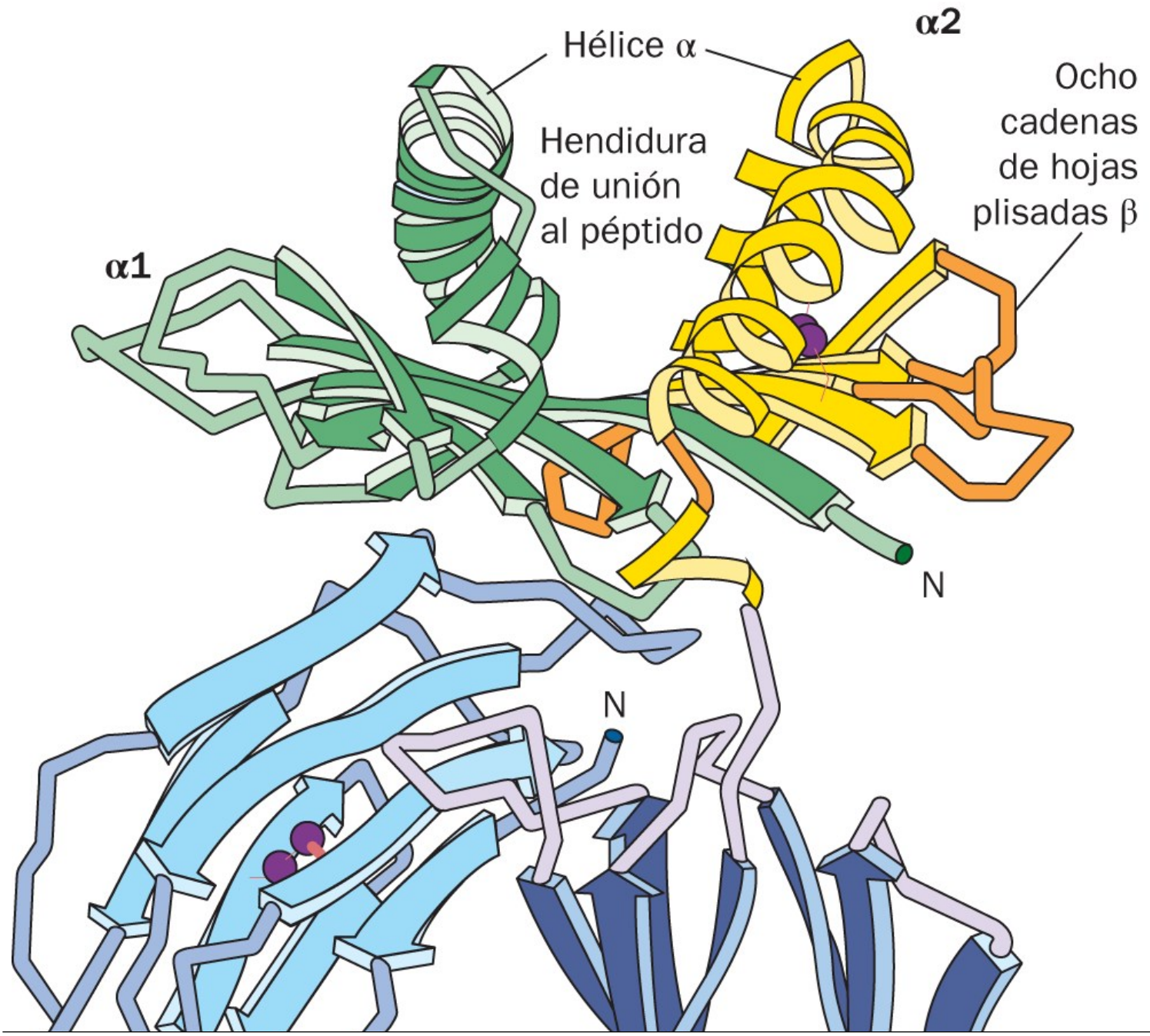
booksmedicos.org

vinculados se heredan como un bloque o **haplotipo**.

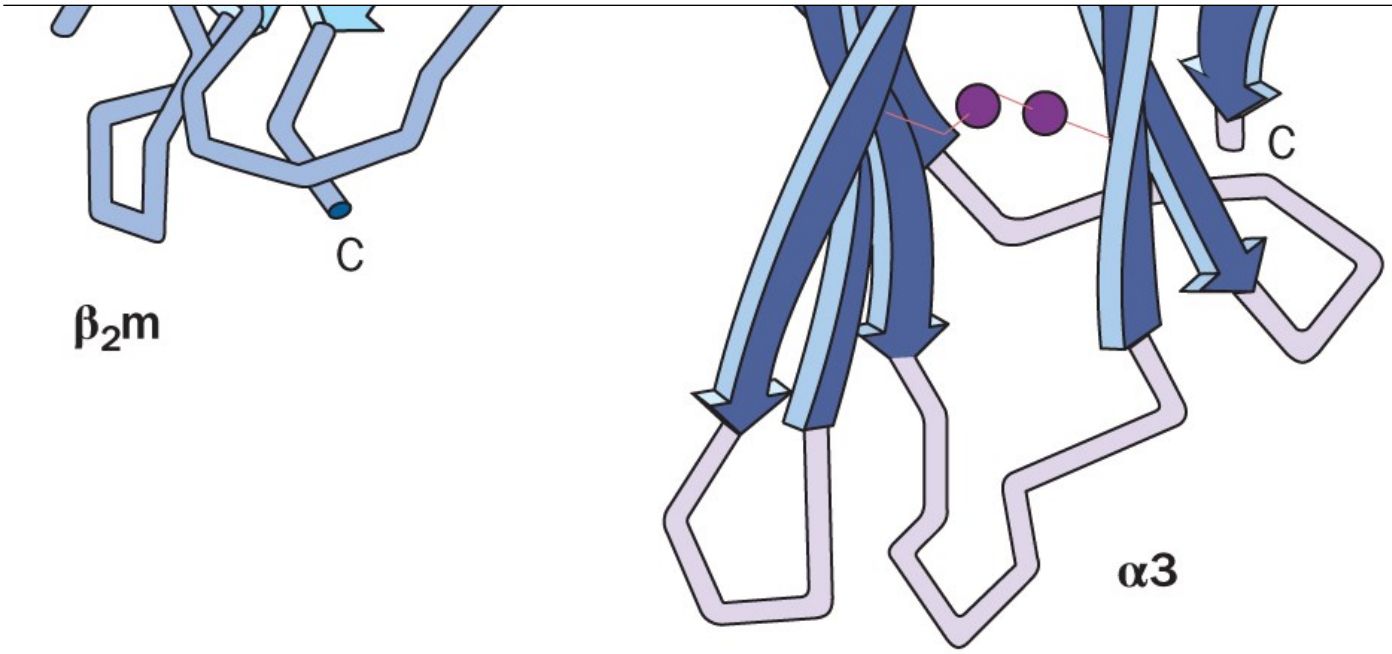
En 1987, fue revelada la estructura tridimensional de las proteínas de los MHC de las clases I y II usando la cristalografía por rayos X. Este elegante trabajo proporcionó información esencial sobre cómo funcionan las proteínas MHC y cómo desencadenan las respuestas inmunitarias. Los análisis de rayos X **de la proteína MHC clase I** (fig. 8–3) demuestran que toda la estructura se ve como una **hendidura** cuyas paredes están formadas por hélices α y cuyo piso está formado por láminas plegadas β. El análisis de rayos X también muestra que la hendidura está ocupada por un péptido. En esencia, el TCR ve el antígeno peptídico unido a una hendidura proporcionada por la proteína del MHC. La figura 8–4A ilustra esta interacción.

FIGURA 8–3

Estructura esquemática de una molécula HLA de clase I. (Reproducido con autorización de Macmillan Publishers Ltd: Bjorkman PJ, *et al.*: Estructura del antígeno de histocompatibilidad humana de clase I. HLA-A2. *Nature.* 1987;329:506. Copyright © 1987.)



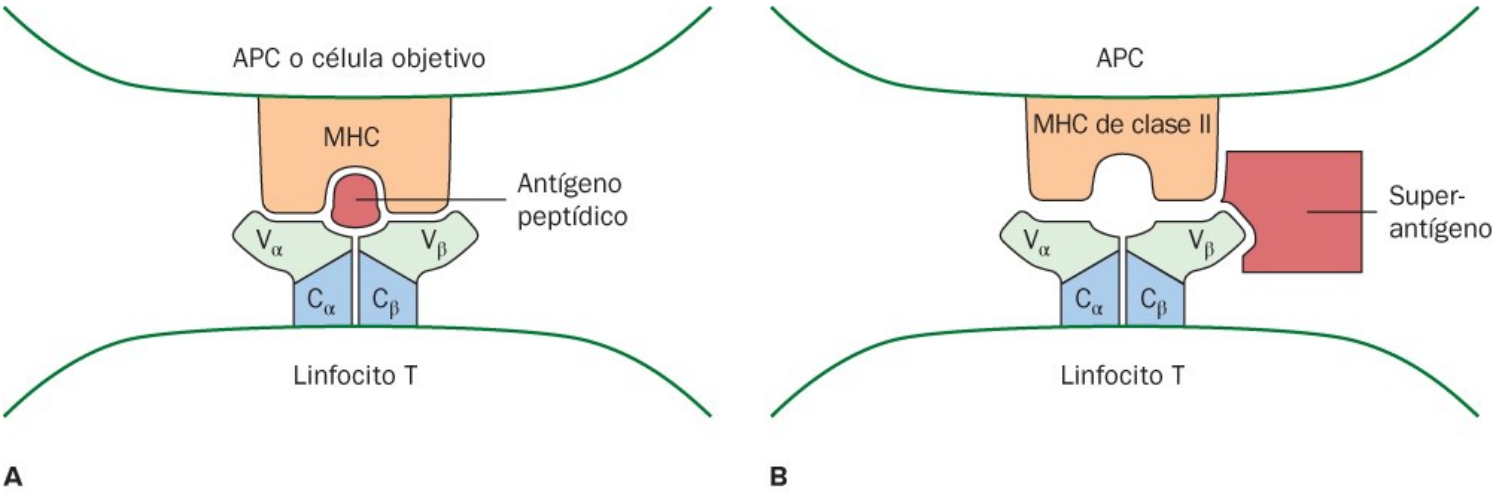
booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

FIGURA 8–4

Unión del antígeno por MHC y el receptor de linfocitos T (TCR). En el ***panel A*** se muestra un modelo de la interacción entre el antígeno peptídico, MHC y TCR. Las regiones V_α y V_β de TCR se muestran interactuando con las hélices α que forman la hendidura de unión al péptido de MHC. En el ***panel B*** se muestra un modelo de la interacción entre un superantígeno, MHC y TCR. El superantígeno interactúa con la región V_β del TCR y con el MHC de clase II fuera de la hendidura de unión al péptido. (Adaptado con autorización de Stites DG, Terr AI, Parslow TG, eds. *Medical Immunology*. 9th ed. McGraw-Hill; 1997, p. 132. © McGraw-Hill Education.)



A B

Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Las proteínas MHC muestran una amplia especificidad por los antígenos peptídicos. De hecho, muchos péptidos diferentes pueden ser presentados por un alelo MHC diferente. Una clave de este modelo es que el polimorfismo MHC permite la unión de muchos péptidos específicos y diferentes en la hendidura. Esto significa que diferentes alelos pueden unirse y presentar diferentes antígenos peptídicos.

booksmedicos.org

Procesamiento y presentación de antígenos

El procesamiento y la presentación del antígeno representan el sello distintivo de la respuesta inmunitaria adaptativa. Este complejo mecanismo de reconocimiento de antígenos se inicia con la asociación de antígenos con moléculas de auto-MHC para su presentación a linfocitos T con receptores apropiados. Las proteínas de los antígenos exógenos, como las bacterias, se internalizan mediante APC (células dendríticas o macrófagos) y se someten a desnaturalización o proteólisis parcial en las vesículas endocíticas dentro de la APC. Mientras se encuentran en el compartimento endosómico, estos fragmentos de péptidos se fusionan con vesículas exocíticas que contienen moléculas MHC de clase II. Como se señala en la figura 8–2, este paso expone el fragmento de péptido lineal apropiado que eventualmente se expresa en la superficie de la APC (como el complejo péptido-MHC).

Las moléculas MHC de clase II se sintetizan en el retículo endoplásmico rugoso (ER, *rough endoplasmic reticulum*) y luego pasan a través del complejo de Golgi. La cadena invariante, un polipéptido que ayuda a transportar las moléculas MHC, forma complejos con el complejo MHC de clase II en un endosoma. Esta vesícula se llama **compartimento de MHC clase II**. Esta cadena invariante es útil y bloquea la unión de péptidos celulares autoendógenos en el complejo MHC de clase II. Entonces la cadena invariante se elimina enzimáticamente. A través de una serie de pasos, este MHC de clase II se une al antígeno exógeno (fragmentos peptídicos) y se transporta a la membrana celular para su presentación.

La interacción de antígenos endógenos dentro de una célula infectada con virus y la molécula de MHC de clase I se describen en la figura 8–2. En resumen, las proteínas citosólicas se descomponen mediante un complejo proteolítico llamado **proteasoma**. Los péptidos citosólicos obtienen acceso a moléculas nacientes de MHC de clase I en el ER a través de los sistemas transportadores de péptidos (TAP, *peptide transporter systems*). Los genes TAP también están codificados en el MHC. Dentro del lumen del RE, el péptido y los antígenos de aproximadamente 8–10 residuos de longitud se convierten en complejos con proteínas nacientes de MHC de clase I, y colaboran con la microglobulina β_2 a fin de crear un complejo antígeno-MHC de clase I completamente plegado y estable. Este complejo es entonces transportado a la superficie celular, donde será visualizado y reconocido por los linfocitos T citotóxicos CD8. La hendidura de unión que se encuentra en la molécula MHC de clase I está más restringida que la presente en la molécula de clase II y, por tanto, se encuentran péptidos más cortos en las moléculas de MHC de clase I que en las de clase II. Una vez que el linfocito T citotóxico reconoce al antígeno peptídico del MHC de clase I puede matar a la célula infectada por el virus.

Diferentes virus vencen a la respuesta inmunológica interfiriendo con las vías de procesamiento del antígeno. Por ejemplo, una proteína Tat del VIH es capaz de inhibir la expresión de moléculas MHC de clase I. Una proteína del herpesvirus se une a los transportes asociados con el procesamiento de antígenos (TAP), lo que evita el transporte de péptidos virales hacia RE, donde se están sintetizando las moléculas de clase I. Una consecuencia de estos mecanismos inhibitorios es que las células infectadas no son reconocidas por los linfocitos citotóxicos.

Algunos antígenos bacterianos y algunos virales son capaces de activar grandes cantidades de linfocitos T a través de una vía especial. Estas proteínas se llaman **superantígenos**. Los superantígenos no requieren de procesamiento y, por tanto, son capaces de unirse a moléculas MHC fuera de la hendidura de unión al péptido (fig. 8–4B). Comparados con la respuesta estándar de los linfocitos T inducida por antígenos, donde se activa un pequeño número de linfocitos T; los superantígenos pueden estimular un número mucho mayor de linfocitos T (más de ~25%). Entre los ejemplos clásicos de superantígenos se encuentran ciertas toxinas bacterianas, como las enterotoxinas estafilocócicas, la toxina del síndrome de choque tóxico y la toxina exógena pirogénica estreptocócica A. Una consecuencia de esta activación masiva de linfocitos T es la sobreproducción de citocinas, en particular, IFN-γ. IFN-γ, a su vez, activa a los macrófagos para producir IL-1, IL-6 y TNF-α, que pueden contribuir a una “tormenta de citocinas” y, por tanto, causar graves síntomas de choque y fallo múltiple de los órganos.

Linfocitos B y anticuerpos

La inmunidad humoral está condicionada por los anticuerpos. Cada individuo tiene una gran cantidad de linfocitos B únicos (~10^{11}) que tienen una vida útil de días o semanas, y que se encuentran en la sangre, la linfa, la médula ósea, los nódulos de la hendidura y los tejidos de la lupa asociada al intestino (p. ej., amígdalas, placas de Peyer y apéndice).

A. Receptor de linfocitos B para el antígeno

Los linfocitos B muestran una única molécula de inmunoglobulina clonal homogénea (~10^5 copias/célula) en su superficie. Estas inmunoglobulinas sirven como receptores (receptores de linfocitos B [BCR, *B-cell receptors*]) para un antígeno específico, de modo que cada linfocito B puede responder a un solo antígeno o a un grupo de antígenos estrechamente relacionados. Todos los linfocitos B inmaduros llevan IgM en su superficie; la mayoría

booksmedicos.org

también expresa IgD. Además, los linfocitos B tienen receptores de superficie para la porción Fc de las inmunoglobulinas, así como para varios componentes del complemento.

Un antígeno interactúa con el linfocito B que muestra el mejor "ajuste" en virtud de su receptor de superficie de inmunoglobulina. Cuando el antígeno se une a este BCR, los linfocitos B se estimulan para que se dividan y formen un clon (**selección clonal**). Dichos linfocitos B seleccionados proliferan y se diferencian para convertirse en células plasmáticas que secretan anticuerpos. Como cada persona puede producir aproximadamente 10^{11} moléculas de anticuerpos diferentes, existe un sitio de unión a antígeno en cada linfocito B que permite al linfocito adaptarse a casi cualquier determinante antigénico.

El paso inicial en la formación de anticuerpos es la unión del antígeno a la inmunoglobulina de superficie a través del BCR. Luego continúan los siguientes pasos: 1) BCR con su antígeno unido es ingerido por el linfocito B y el antígeno se degrada para producir péptidos que luego son devueltos a la superficie celular unidos a las moléculas de MHC de clase II. 2) Este complejo MHC clase II-péptido expuesto sobre el linfocito B es reconocido por linfocitos T auxiliares específicos para antígeno (CD4). Estos linfocitos T ya han interactuado con células dendríticas presentadoras de antígenos y se han diferenciado en respuesta al mismo patógeno. Esta interacción puede ocurrir porque los linfocitos B y los linfocitos T que han encontrado antígeno migran hacia el límite entre las áreas de linfocitos B y T en el tejido linfoide secundario. 3) Las quimiocinas, como CXCL13 y su receptor, CXCR5, desempeñan un papel importante en este proceso de migración. 4) El ligando de CD40 en los linfocitos T se une a CD40 en los linfocitos B y el linfocito T produce IL-4, IL-5 e IL-6, que inducen la proliferación de linfocitos B. 5) Finalmente, los linfocitos B activados migran hacia los folículos y proliferan para formar centros germinales; ahí pueden ocurrir la hipermutación somática y el cambio de clase de las inmunoglobulinas. Los linfocitos B del centro germinal que sobreviven a este proceso se transforman en células plasmáticas productoras de anticuerpos o en linfocitos B de memoria. Se pueden encontrar detalles adicionales sobre este tema en Murphy *et al.* (2017).

Cabe señalar que algunos antígenos bacterianos pueden estimular directamente la producción de este anticuerpo y no requieren de la ayuda de los linfocitos T para activar a los linfocitos B. Por lo general estos antígenos son polisacáridos bacterianos y LPS. Estos antígenos independientes de linfocitos T del timo inducen respuestas de linfocitos B con un cambio de clase limitado y no inducen infocitos B de memoria. Anular la participación de los linfocitos T puede resultar ventajosa para el hospedero porque se puede generar una respuesta inmunitaria acelerada (producción de IgM) contra organismos seleccionados, como *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*.

B. Estructura y función de los anticuerpos

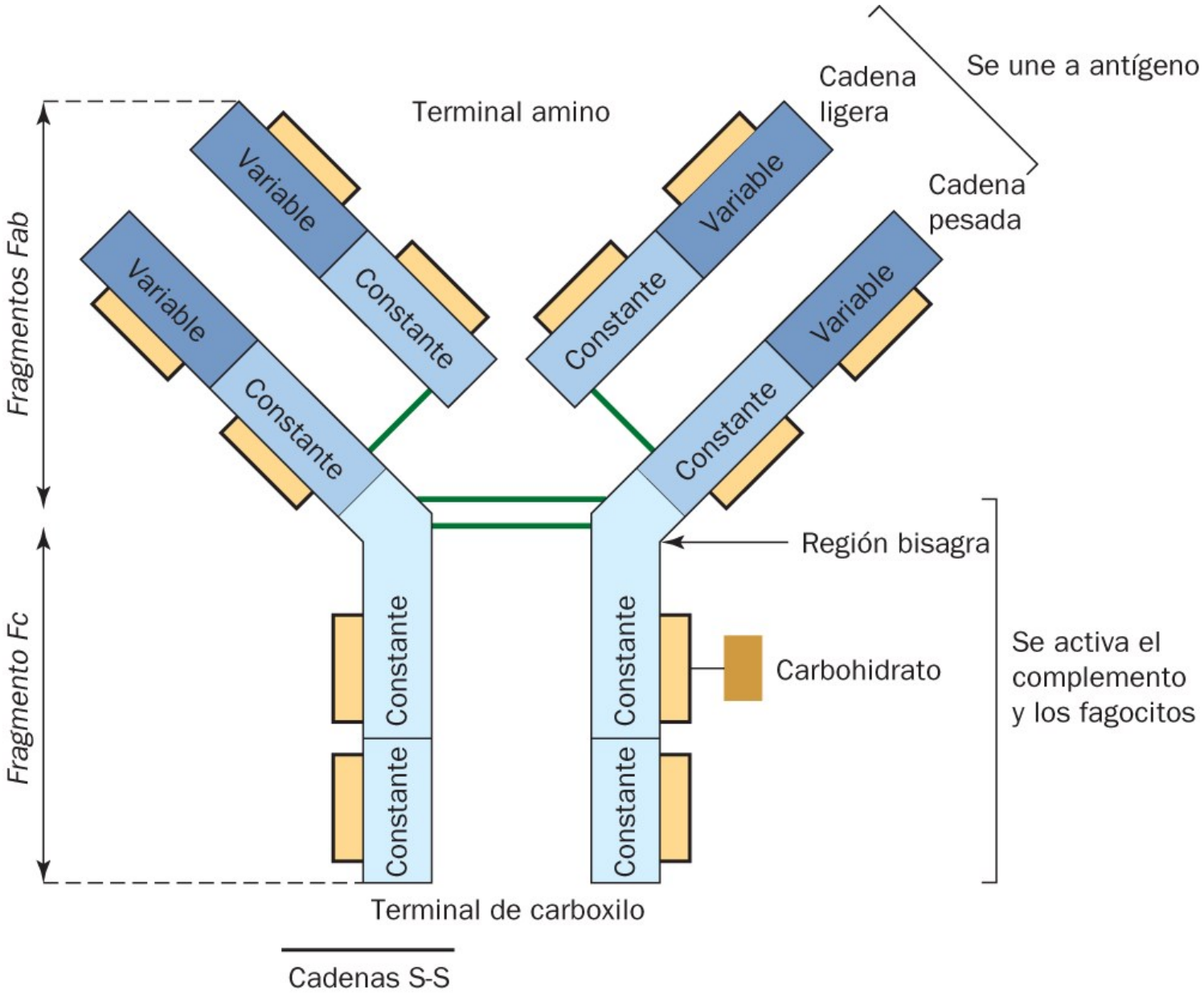
Los anticuerpos son inmunoglobulinas que reaccionan específicamente con el antígeno que estimuló su producción. Constituyen alrededor de 20% de las proteínas plasmáticas. Los anticuerpos generados en respuesta a un único antígeno complejo son heterogéneos porque están formados por muchos clones de células diferentes. Cada clon expresa un anticuerpo capaz de reaccionar con un determinante antigénico diferente en el antígeno complejo. Estos anticuerpos se llaman **policlonales**. En contraste, las inmunoglobulinas que surgen de un solo clon de células, como un tumor de células plasmáticas (mieloma), son homogéneas y se denominan anticuerpos **monoclonales**. Los anticuerpos monoclonales se pueden producir *in vitro* al fusionar una célula de mieloma con un linfocito B productor de anticuerpos.

Las moléculas de inmunoglobulina (Ig) comparten características estructurales comunes; es decir, todas las moléculas de Ig están compuestas de cadenas polipeptídicas ligeras y por cadenas polipeptídicas pesadas. Los términos *ligero* y *pesado* se refieren a su peso molecular. Las cadenas ligeras tienen un peso molecular de aproximadamente 25 000 Da, mientras que las cadenas pesadas tienen un peso molecular de aproximadamente 50 000 Da. Cada molécula de Ig consta de dos **cadenas ligeras (L)** idénticas y dos **cadenas pesadas (H)** idénticas unidas por puentes disulfuro. Las cadenas L pueden ser κ (kappa) o λ (lambda) y su clasificación se realiza en función de las diferencias de aminoácidos en sus regiones constantes (fig. 8–5). Ambos tipos de cadenas ligeras pueden ocurrir en todas las clases de inmunoglobulinas (IgG, IgM, IgA, IgD e IgE), pero cualquier molécula de Ig contiene sólo un tipo de cadena L. La porción terminal amino de cada cadena L contiene parte del sitio de unión al antígeno. De manera similar, las **cadenas H** son distintas para cada una de las cinco clases de inmunoglobulinas y se designan como γ (gamma), μ (mu), α (alfa), δ (delta) y ε (épsilon) (cuadro 8–3). La porción amino terminal de cada cadena H participa en el sitio de unión al antígeno; la otra porción terminal (carboxilo) forma el fragmento Fc (fig. 8–5). La porción Fc de la molécula de Ig participa en varias actividades de lógica biológica, como la activación del complemento.

FIGURA 8–5

Representación esquemática de una molécula de IgG, que indica la ubicación de las regiones constante y variable en las cadenas ligeras y pesadas. El fragmento Fab es un fragmento de unión al antígeno, el fragmento Fc es un fragmento cristalizable.

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

booksmedicos.org

CUADRO 8–3

Propiedades de las inmunoglobulinas humanas

	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
Símbolo de la cadena pesada	γ	α	μ	δ	ε
Valencia	2	4[a]	5	2	2
Peso molecular (Da)	143 000–160 000	159 000–447 000[a]	900 000	177 000–185 000	188 000–200 000
Concentración sérica (mg/mL) (adulto)	8–16	1.4–4.0	0.4–2.0	0.03	Cantidades medibles
Semivida en suero (días)	21[b]	7	7	2	2
Porcentaje de inmunoglobulinas totales en suero	80	15	5	0.2	0.002
Capacidad de fijación del complemento	Sí (+)	No	Sí (++)	No	No
Transferencia placentaria al feto[c]	+	–	–	–	–

[a] En las secreciones, por ejemplo, la saliva, la leche y las lágrimas, y en las secreciones del tracto respiratorio, intestinal y genital, IgA se encuentra generalmente como un dímero o un tetrámero, pero en el suero existe principalmente como un monómero.

[b] Las subclases 1, 2, 4. La subclase 3 tiene una semivida de 7 días.

[c] Principalmente subclases IgG1 e IgG3, pero todas las subclases han sido detectadas.

Por tanto, una molécula de anticuerpo individual consiste en cadenas H idénticas y cadenas L idénticas. La molécula de anti- cuerpo más simple tiene forma de Y (fig. 8–5) y consta de cuatro cadenas polipeptídicas: dos cadenas H y dos cadenas L. Las cuatro cadenas están unidas covalentemente por enlaces disulfuro.

Al estudiar la estructura de la molécula de Ig, se identificó de manera experimental que una molécula de anticuerpo, como la de IgG, puede ser dividida en dos fragmentos por la enzima proteolítica: la papaína. Cuando esto sucede, se rompen los enlaces peptídicos en la región bisagra. La actividad de unión al antígeno está asociada con uno de estos fragmentos: la porción Fab. El segundo fragmento es la porción Fc que está involucrada en la transferencia placentaria, la fijación del complemento, la unión a diversas células y otras actividades biológicas.

Las cadenas L y H de una molécula de Ig se subdividen en **regiones variables** y **regiones constantes**. Las regiones se componen de segmentos repetidos plegados en tres dimensiones llamados **dominios**. Al utilizar la cristalografía por rayos X de alta resolución, se ha determinado la estructura de estos dominios. Una cadena L está compuesta por un dominio variable (V_L, *variable domain*) y un dominio constante (C_L, *constant domain*); la mayoría de las cadenas H tiene un dominio variable (V_H) y tres o más dominios constantes (C_H). Cada dominio tiene aproximadamente 110 aminoácidos de longitud. Las regiones variables de la molécula de Ig están involucradas con antígeno vinculante, mientras que las regiones constantes son responsables de las funciones biológicas descritas más adelante en esta sección.

En las regiones variables de las cadenas L y H hay subregiones que consisten en secuencias de aminoácidos extremadamente variables, **hipervariables**, que cooperan en el espacio para formar el sitio de unión al antígeno. Las regiones hipervariables forman el área de la molécula de Ig de estructura complementaria al determinante antigénico (epítopo). Esta área se conoce como región determinante de la complementariedad (CDR, *complementarity-determining region*). Sólo 5 o 10 aminoácidos en cada región hipervariable conforman el sitio de unión al antígeno. La unión al antígeno es no covalente, involucra a fuerzas de Van der Waals y a fuerzas electrostáticas, así como a otras fuerzas débiles.

booksmedicos.org

Universidad Mariano Galvez de Guatemala
Access Provided by:
SILVERCHAIR INFORMATION SYSTEMS

Clases de inmunoglobulina

A. IgG

La IgG es la principal clase de inmunoglobulina presente en el suero. La molécula de IgG consta de dos cadenas L y dos cadenas H (H_2L_2) (fig. 8–5). Hay cuatro subclases de IgG: IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4. Cada subtipo contiene una cadena H distinta pero relacionada, y cada una difiere un poco en sus actividades biológicas. IgG1 representa 65% del total de IgG. IgG2 actúa contra los antígenos polisacáridos y puede ser un importante hospedero contra las bacterias encapsuladas. IgG3 es una eficaz activadora del complemento debido a su rígida región de bisagra, mientras que IgG4 no activa al complemento debido a su estructura compacta.

IgG es la única clase de inmunoglobulina que cruza la placenta y, por tanto, es la inmunoglobulina más abundante en los recién nacidos. El transporte específico de isótopos de IgG a través de la placenta da preferencia a las subclases IgG1 e IgG3. IgG también media en la opsonización del antígeno a través de la unión de complejos antígeno-anticuerpo a los receptores Fc en macrófagos y otras células.

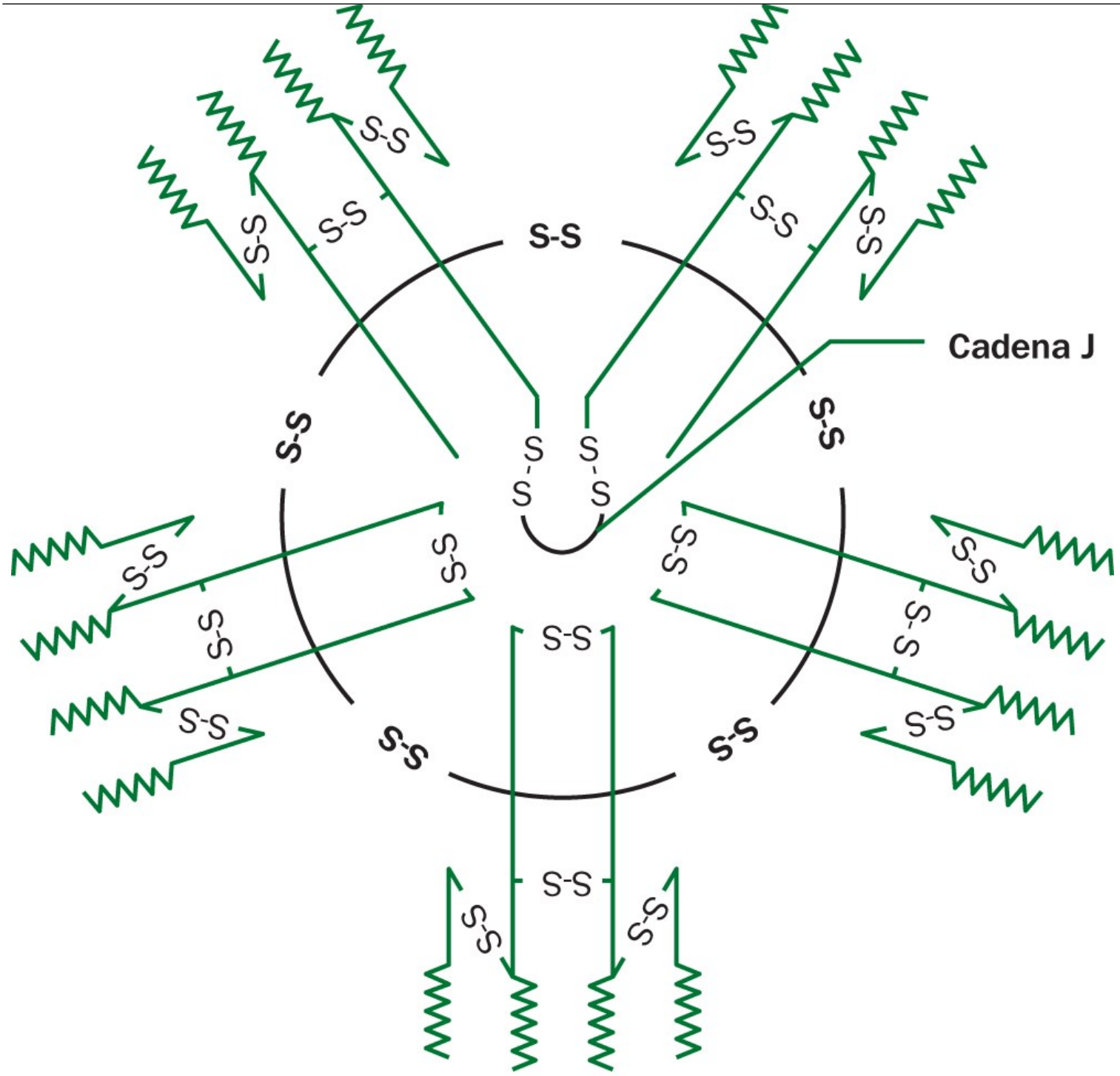
B. IgM

La primera inmunoglobulina producida en respuesta a un antígeno es IgM. IgM se secreta como un pentámero y está compuesta de cinco unidades H_2L_2 (similar a una unidad IgG) y una molécula de una cadena J (fig. 8–6). El pentámero (MW 900 000 Da) tiene un total de 10 sitios idénticos de unión al antígeno y, por tanto, una valencia de 10. Es la inmunoglobulina más eficiente en la aglutinación, la fijación del complemento y otras reacciones antígeno-anticuerpo, y es importante también en la defensa contra bacterias y virus. Debido a que su interacción con el antígeno puede involucrar a los 10 sitios de enlace, tiene la mayor capacidad de enlace y reticulación de todas las inmunoglobulinas. La valoración de la presencia de IgM en suero puede ser útil en el diagnóstico de ciertas enfermedades infecciosas. Por ejemplo, IgM no atraviesa la placenta, y la presencia del anticuerpo IgM en el feto o el recién nacido indica infección intrauterina.

FIGURA 8–6

Diagrama esquemático de la estructura pentamérica de la IgM humana. Los monómeros de IgM están conectados entre sí y a la cadena J por enlaces disulfuro.

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

C. IgA

IgA es la principal inmunoglobulina responsable de la inmunidad de las mucosas. Los niveles de IgA en el suero son bajos y consisten en sólo 10–15% de las inmunoglobulinas séricas totales presentes. En contraste, IgA es la clase predominante de inmunoglobulina que se encuentra en las secreciones extravasculares. Por tanto, las células plasmáticas ubicadas en las glándulas y membranas mucosas producen principalmente IgA. Por tanto, IgA se encuentra en secreciones como la leche, la saliva y las lágrimas, y en otras secreciones de las vías respiratorias, intestinales y genitales. Estas

booksmedicos.org

ubicaciones ponen a IgA en contacto con el ambiente externo y, por tanto, puede ser la primera línea de defensa contra bacterias y virus.

Las propiedades de la molécula de IgA son diferentes en dependencia de dónde se encuentre. En el suero IgA se secreta como un monómero que se parece a IgG. En las secreciones mucosas, IgA es un dímero y se conoce como IgA secretora. Esta IgA secretora consta de dos monómeros que contienen dos polipéptidos adicionales: la cadena J, que estabiliza la molécula, y un componente secretor, que se incorpora a la IgA secretora cuando es transportado a través de una célula epitelial. Hay al menos dos subclases de IgA: IgA1 e IgA2. Algunas bacterias (p. ej., *Neisseria* spp.) pueden destruir la IgA1 al producir una proteasa y, por tanto, pueden superar la resistencia mediada por anticuerpos en las superficies mucosas.

D. IgE

La inmunoglobulina IgE está presente en cantidades muy bajas en el suero. La región Fc de IgE se une a su receptor de alta afinidad en la superficie de mastocitos, basófilos y eosinófilos. Esta IgE unida actúa como un receptor para el antígeno específico que estimula su producción y el complejo antígeno-anticuerpo resultante desencadena respuestas alérgicas de tipo inmediato (anafilácticas) a través de la liberación de mediadores inflamatorios como la histamina.

E. IgD

La IgD está presente en el suero sólo en cantidades reducidas. Sin embargo, IgD es la principal inmunoglobulina unida a la superficie en los linfocitos maduros que aún no han encontrado antígeno. Estos linfocitos B contienen IgD e IgM en una proporción 3:1. En la actualidad, aún no está clara la función de IgD.

Genes de inmunoglobulinas y generación de diversidad

La capacidad de un individuo de producir un número extremadamente grande de moléculas de inmunoglobulina ($\sim 3 \times 10^{11}$) a partir de un número relativamente pequeño de genes, ha evolucionado a través de mecanismos genéticos especiales. Esto ocurre porque los genes de inmunoglobulina experimentan a una recombinación somática que genera una enorme diversidad de especificidades en los anticuerpos.

Cada cadena de inmunoglobulina consta de una región variable (V) y una región constante (C). Para cada tipo de cadena de inmunoglobulina, es decir, para la cadena ligera kappa (κ), la cadena ligera lambda (λ) y las cinco cadenas pesadas (γH, μH, αH, δH y εH), hay un conjunto distinto de segmentos de genes ubicados en diferentes cromosomas. En los seres humanos, las familias multigénicas se encuentran en los siguientes cromosomas: λ, en el cromosoma 22; κ, en el cromosoma 2, y la familia de la cadena pesada, en el cromosoma 14. Cada uno de estos tres *loci* génicos contiene un conjunto de segmentos diferentes de genes V que están separados de los componentes de genes C. Durante la diferenciación los linfocitos B, el ADN se reordena para que los segmentos de genes identificados queden adyacentes entre sí en el genoma.

En resumen, el proceso de reordenamiento genético es complejo e implica varios pasos. La región variable de cada cadena L está codificada por dos segmentos genéticos: V y J. La región variable de cada cadena H está codificada por tres segmentos genéticos: V, D y J. Los segmentos se unen en un gen funcional variable V por el reordenamiento del ADN. Cada gen V-variable ensamblado se transcribe luego con el gen C constante apropiado para producir un ARN mensajero (ARNm) que codifica la secuencia peptídica completa. Las cadenas L y H se sintetizan por separado en polisomas y luego se ensamblan en el citoplasma para formar unidades de cadena H_2L_2. Después se añade la porción de carbohidratos de la molécula de Ig durante el paso a través de los componentes de la membrana o de la célula (p. ej., el complejo de Golgi) y, por último, la molécula de inmunoglobulina se libera de la célula.

Este mecanismo de reordenamiento genético crea una enorme variedad de moléculas de inmunoglobulina. La diversidad de anticuerpos depende 1) de múltiples segmentos de genes V, D y J; 2) de asociación combinatoria, es decir, de la asociación de cualquier segmento de gen V con cualquier segmento D o J; 3) de la combinación aleatoria de diferentes cadenas L y H; 4) de la hipermutación somática, y 5) de la diversidad del enlace producido por la unión imprecisa durante la reorganización.

Cambio de clase de las inmunoglobulinas

Inicialmente, todos los linfocitos B unidos a un antígeno portan una IgM específica para ese antígeno y producen IgM en respuesta a este antígeno. Posteriormente, el reordenamiento genético crea anticuerpos de la misma especificidad antigénica, pero de diferentes clases de inmunoglobulina. En el **cambio de clase**, el mismo gen V_H ensamblado puede asociarse secuencialmente con diferentes genes C_H, de modo que la inmunoglobulina

booksmedicos.org

producida más tarde (IgG, IgA o IgE) tiene la misma especificidad que la IgM original, pero características biológicas diferentes. El cambio de clase depende de las citocinas liberadas de los linfocitos T. Recientemente se ha demostrado que IL-4, IL-5, IFN-γ y el transformador del crecimiento β (TGF-β, *transforming growth factor-beta*) participan en la regulación del cambio de clase de Ig.

Respuestas de anticuerpos

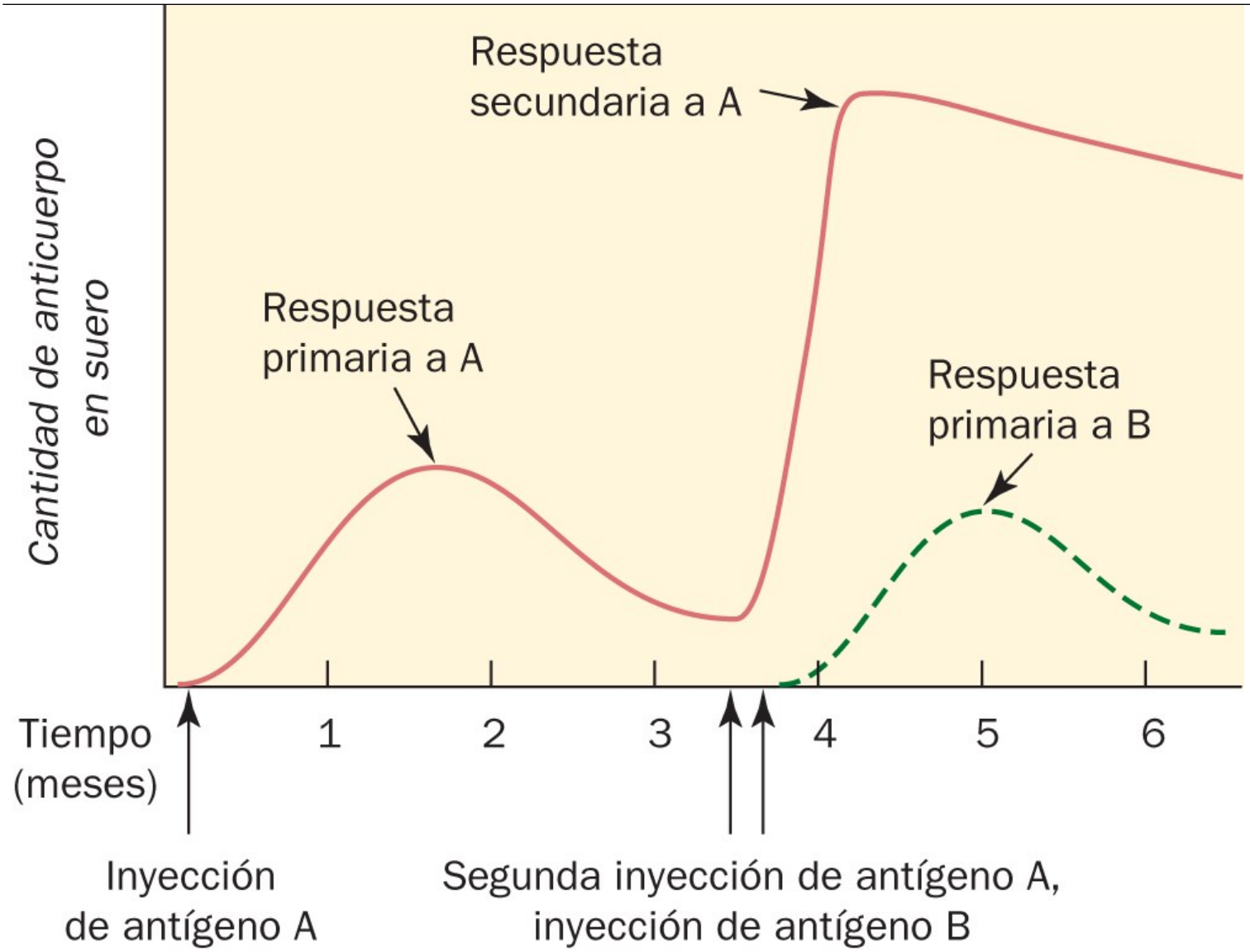
A. La respuesta primaria

Cuando el organismo de una persona se enfrenta por primera vez a un antígeno específico, el anticuerpo producido en respuesta a ese antígeno es detectable en el suero días o semanas después. Este tiempo puede variar según la naturaleza y la dosis del antígeno, y según la vía de administración (p. ej., oral o parenteral). La concentración sérica de anticuerpos continúa aumentando durante varias semanas y luego disminuye; de hecho, el nivel de anticuerpos puede descender a niveles muy bajos (fig. 8–7). Los primeros anticuerpos producidos son IgM. Luego, se vuelven IgG o IgA. Los niveles de IgM tienden a disminuir antes que los niveles de IgG.

FIGURA 8–7

Tasa de producción de anticuerpos después de la administración inicial de antígeno y una segunda inyección de “refuerzo”.

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

B. La respuesta secundaria

En el caso de un segundo encuentro con el mismo antígeno, meses o años después de la respuesta primaria, la segunda respuesta con anticuerpo es más rápida y genera niveles más altos que durante la respuesta primaria (fig. 8–7). Este cambio en la respuesta se atribuye a la persistencia de las células de memoria sensibles al antígeno que se generaron durante la respuesta inmunitaria primaria. En la respuesta secundaria, la cantidad de IgM producida es cualitativamente similar a la producida después del primer contacto con el antígeno; sin embargo, se genera más IgG y el nivel de IgG tiende a persistir por mucho más tiempo que el producido en la respuesta primaria. Además, dicho anticuerpo tiende a unirse al antígeno más firmemente (con mayor afinidad) y, por tanto, a disociarse con menos facilidad.

Funciones protectoras de los anticuerpos

El papel protector de los anticuerpos se basa en el hecho de que se generan anticuerpos específicos que reconocen y se unen a patógenos específicos. Esta interacción desencadena una serie de respuestas de defensa del hospedero. Los anticuerpos pueden producir resistencia a la infección por cinco mecanismos principales:

booksmedicos.org

1. Potenciación de la fagocitosis

Los anticuerpos producen resistencia por la opsonización (recubrimiento), lo que provoca que sean ingeridos con mayor facilidad por los fagocitos. Además, la inmunidad mediada por anticuerpos contra el patógeno es más efectiva cuando se dirige contra infecciones micrométricas en las que la virulencia está relacionada con las cápsulas de polisacáridos (p. ej., neumococos, *Haemophilus* spp. y *Neisseria* spp.). En estas infecciones, los anticuerpos se combinan con los antígenos capsulares y hacen que los organismos se vuelvan susceptibles de ser ingeridos por las células fagocíticas. Este engrosamiento conduce a la destrucción del patógeno.

2. Neutralización de virus.

Los anticuerpos dirigidos contra proteínas virales específicas pueden unirse al virus y bloquear la capacidad de la partícula del virus de unirse a su receptor celular. Debido a que el virus ya no puede invadir la célula, pierde la capacidad de replicarse.

3. Neutralización de toxinas.

Los anticuerpos pueden neutralizar a las toxinas de microorganismos (p. ej., difteria, tétanos y botulismo) e inactivar sus efectos dañinos.

4. Lisis mediada por el complemento.

La unión de anticuerpos a las proteínas virales en las células infectadas por virus, las células tumorales o en una pared celular microbiana puede activar el sistema del complemento que conduce a la lisis celular.

5. Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC).

La unión de anticuerpos virales específicos a proteínas virales en una célula infectada por virus puede llevar a la destrucción lítica de la célula infectada. Esta lisis está mediada por un linfocito NK, un macrófago o un neutrófilo. Estas células linfoides se unen a la porción Fc del anticuerpo específico del virus unido a la célula infectada y matan a la célula infectada. La ADCC provocada por eosinófilos es un importante mecanismo de defensa contra los helmintos. IgE cubre a los gusanos y los eosinófilos se unen a la porción Fc de la IgE , lo que desencadena la desgranulación de los eosinófilos.

Formas de inmunidad

Debido a que los anticuerpos son protectores, se han desarrollado estrategias para inducir su producción (inmunidad activa) o para administrar al hospedero anticuerpos preformados (inmunidad pasiva).

A. Inmunidad activa

La inmunidad activa se confiere cuando un individuo entra en contacto con un agente externo (agente infeccioso). Esta inmunidad puede ocurrir en el contexto de una infección clínica o subclínica, cuando se proporciona inmunización con organismos vivos o muertos, cuando hay exposición a productos microbianos (p. ej., toxinas y toxoides) o se trasplanta tejido extraño. En todos estos casos el individuo produce anticuerpos de manera activa. Los anticuerpos producidos durante la inmunidad activa son de larga duración. Sin embargo, la protección se retrasa hasta que la producción de anticuerpos alcanza un nivel efectivo.

B. Inmunidad pasiva

La inmunidad pasiva se genera tras la administración de anticuerpos preformados. La mayor ventaja de la inmunización pasiva es que el receptor recibe de inmediato una gran concentración de anticuerpos. Aunque no confiere protección a largo plazo, es útil cuando el paciente no tiene tiempo para producir una respuesta de anticuerpos. La inmunidad pasiva es útil contra ciertos virus (p. ej., el virus de la hepatitis B) después de una lesión por pinchazo de aguja en una persona que no ha sido vacunada o en casos de una inmunodeficiencia donde no se permita producir anticuerpos.

A pesar de los efectos protectores mediados por anticuerpos, también se pueden observar efectos dañinos: si el anticuerpo es de otra especie, es posible que se presenten reacciones de hipersensibilidad. Por otra parte, en la inmunidad activa, la unión de los anticuerpos a antígenos conduce a la formación de complejos inmunes circulantes. La deposición de estos complejos puede ser una característica importante en el desarrollo de la

booksmedicos.org

disfunción orgánica. Por ejemplo, los complejos inmunes pueden depositarse en el riñón e inducir una nefritis glomerular, que puede aparecer después en infecciones estreptocócicas.

Linfocitos T

A. Inmunidad mediada por células

Como parte de la respuesta inmunitaria adaptativa, la interacción cooperativa de inmunidad mediada por anticuerpos y células brinda la mejor oportunidad para combatir las infecciones. De hecho, las respuestas efectivas de anticuerpos dependen de la activación de los linfocitos T. Esta sección se focaliza en la activación de los linfocitos T, en el reconocimiento que hacen los linfocitos T del antígeno, en los subconjuntos de linfocitos T y sus funciones y en el desarrollo, proliferación y diferenciación de los linfocitos T.

1. Desarrollo de linfocitos T.

Como se mencionó anteriormente, los linfocitos T se derivan de las mismas células madre hematopoyéticas que los linfocitos B. Dentro del timo, los linfocitos T maduran y se diferencian. Bajo la influencia de las hormonas del timo, los linfocitos T se diferencian en células comprometidas que expresan un TCR específico. Estos linfocitos T se han sometido a una combinación VDJ de su cadena β y luego se reordenan sus cadenas α. Ahora estos infocitos T se someten a dos procesos: uno positivo y otro negativo. Durante la selección positiva, sobreviven las células que reconocen al péptido propio y al MHC propio con afinidad débil. Estas células se denominan “restringidas al MHC propio”. Durante la selección negativa, son destruidas las células que reconocen a los péptidos propios y a los MHC propios con alta afinidad. Las células sobrevivientes, linfocitos T $CD4^+$ $CD8^+$, doble positivas, continúan madurando en linfocitos T $CD4^+$ o $CD8^+$. Sólo una minoría de los linfocitos T en desarrollo expresa receptores apropiados para ser retenidos y entran a la periferia, donde se unen al grupo de linfocitos T maduros.

2. Receptor de linfocitos T para el antígeno.

TCR es la molécula de reconocimiento de linfocitos T; es una proteína heterodimérica transmembrana que contiene dos cadenas unidas por disulfuro. Está compuesto por dos clases diferentes de TCR: **alfa-beta** (α **y** β) y **gamma-delta** (γ **y** δ). La mayoría de los linfocitos T contiene el fenotipo αβ de TCR. Sin embargo, un porcentaje menor de linfocitos T expresa el TCR γ δ. Los linfocitos T α y β están subdivididos por sus marcadores de superficie: CD4 o CD8. Poco se sabe sobre las actividades de los linfocitos T γ y δ. Los linfocitos T γ y δ se ubican principalmente en los revestimientos epiteliales de los tractos reproductivo y GI.

La estructura de TCR se asemeja al fragmento Fab de una molécula de inmunoglobulina, es decir, TCR tiene regiones variables y regiones constantes. De manera más específica, cada cadena tiene dos dominios extracelulares: una región variable y una región constante. La región constante es la más cercana a la membrana celular, mientras que la región variable se une al complejo péptido-MHC. Cuando el TCR se une con el complejo péptido antígeno-MHC, ocurren una serie de eventos bioquímicos que se presentan más adelante en este capítulo.

Al igual que como ocurre con las inmunoglobulinas, la diversidad de TCR es similar a la descrita para BCR. La cadena α del TCR es el resultado de la recombinación VJ, mientras que la cadena β es generada por la recombinación VDJ. Estos segmentos pueden combinarse aleatoriamente para generar el complejo TCR.

El complejo TCR está formado por cadenas α y β altamente variables de TCR y por proteínas CD3 invariables. Las proteínas invariables del complejo CD3 son responsables de la transducción de la señal recibida por el TCR cuando se produce el reconocimiento de un antígeno. Las diferentes proteínas del complejo CD3 son proteínas transmembrana que pueden interactuar con las tirosina cinasas citosólicas que inician la transducción de señales que conduce a la transcripción de genes, a la activación y a la iniciación de las actividades funcionales de los linfocitos T.

Además del complejo de TCR, la señal de los linfocitos T también se ve aumentada por la presencia de correceptores. Las moléculas CD4 y CD8 en la membrana del linfocito T funcionan como moléculas correctoras. Durante el reconocimiento del antígeno, las moléculas CD4 y CD8 interactúan con el complejo TCR y con las moléculas MHC dentro de APC. CD4 se une a las moléculas del MHC de clase II y CD8 se une a las moléculas del MHC de clase I.

3. Proliferación y diferenciación de linfocitos T.

La proliferación de linfocitos T depende de una serie de eventos. En la presentación de MHC clase II, se requieren dos señales para que se produzca la

booksmedicos.org

activación de linfocitos T CD4 nativo. La primera señal proviene del TCR en el linfocito T que interactúa con un complejo MHC-péptido presentado en la APC. La glucoproteína CD4 en los linfocitos T vírgenes actúa como un correceptor, que se une a las moléculas del MHC de clase II. Este evento de unión ayuda a garantizar la estabilidad entre el linfocito T y la APC. La segunda señal (coestimulación) que se requiere para la activación de los linfocitos T, se deriva de la interacción de las moléculas coestimuladoras de la familia B7 (B7–1/B7–2, también identificadas como CD80 y CD86) dentro del APC con CD28 en el linfocito T. Estas son las principales moléculas coestimuladoras. Al completar estos dos pasos de estimulación (p. ej., la unión de TCR con el complejo MHC clase II-péptido, y la unión de CD28 a B7–1/B7–2), se activa un conjunto de vías bioquímicas en las células que da como resultado la síntesis y proliferación de ADN. Durante estos eventos, los linfocitos T secretan citocinas, principalmente IL-2 e IFN-γ, y aumentan la expresión de los receptores de IL-2. Estos linfocitos T son capaces de proliferar y transformarse en células efectoras.

La activación de los linfocitos T CD8 ocurre cuando TCR interactúa con el complejo MHC de clase I-péptido en la célula infectada. La glucoproteína CD8 en el linfocito T actúa como un correceptor que se une a la molécula MHC de clase I dentro de la APC. De nuevo, esta interacción mantiene a las dos células unidas durante la activación específica del antígeno. Una vez activado, el linfocito T citotóxico produce IL-2 e IFN-γ, factores de crecimiento y diferenciación dirigidos a los linfocitos T. A diferencia de la activación de los linfocitos CD4, la activación de los linfocitos T CD8 en la mayoría de los casos es independiente de la coestimulación, y la célula infectada por el virus se destruye a través de los gránulos citotóxicos liberados por los linfocitos T CD8.

Debido a que el sistema inmunitario está altamente regulado, también puede regular negativamente la activación inmunológica, a fin de limitar las respuestas abrumadoras o excesivas; de esta manera evita causar daños inadvertidos al hospedero. El sistema inmunitario está equipado con un sistema de control y con varios puntos de control regulatorios negativos que realizan esta función. CTLA-4 y PD-1 son dos receptores de la superficie celular que pueden desactivar a los linfocitos T activados cuando interactúan con su ligando. Por ejemplo, CTLA-4 bloquea la señal 2 y, por tanto, evita la activación de los linfocitos T.

B. Funciones efectoras de los linfocitos T

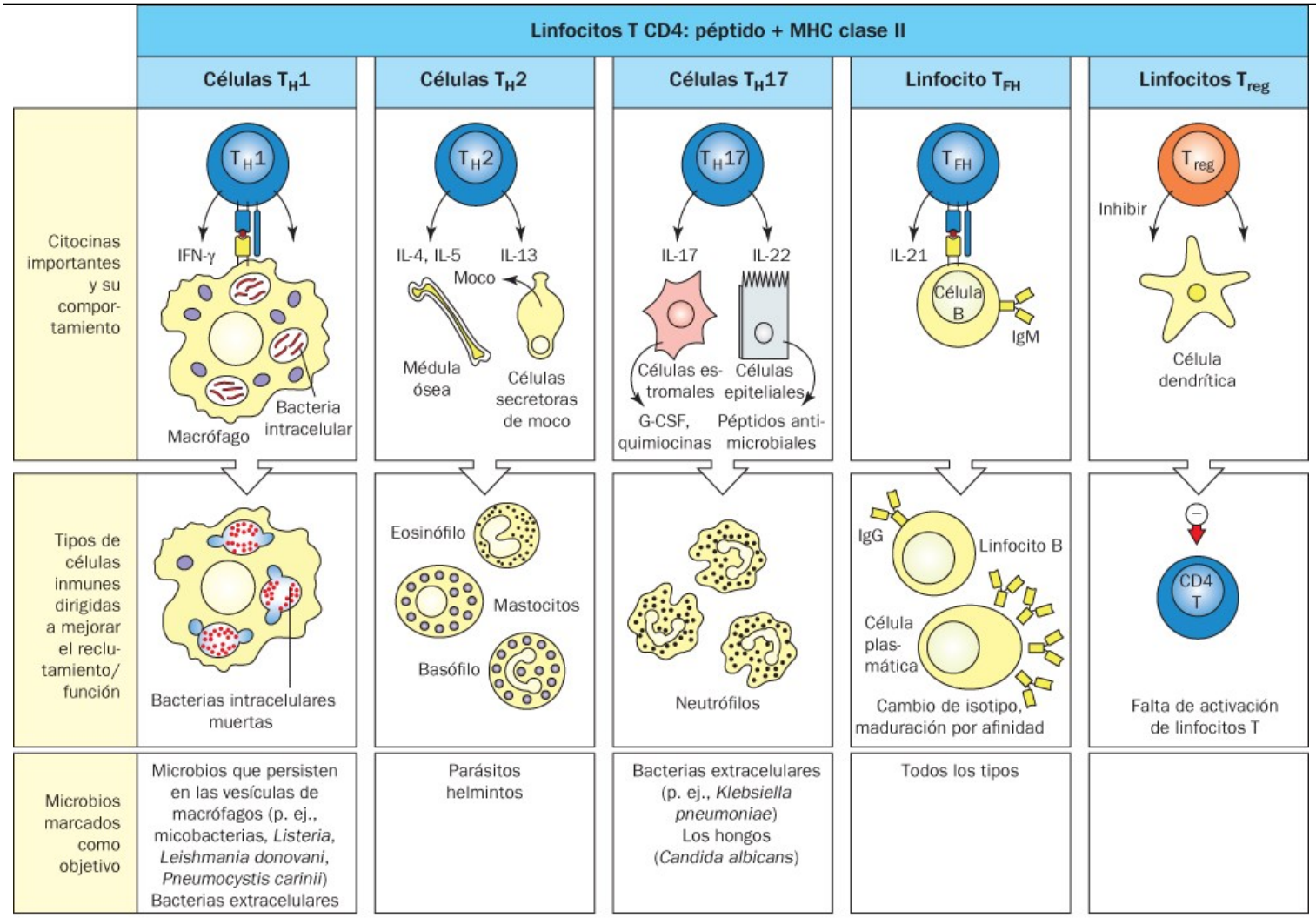
1. Linfocitos efectores CD4.

Los linfocitos **T CD4** que proliferan pueden convertirse en una de las cinco categorías principales de linfocitos T efectores: **Th1**, **Th2**, **Th17**, **Tfh**, o **linfocitos T reguladores** (Treg) (fig. 8–8).

FIGURA 8–8

Linfocitos T CD4: péptido + MHC clase II. (Reproducido con autorización de Murphy K, Weaver C. *Janeway's Immunobiology*. 9th ed., figura 9.30. Copyright © 2017 por Garland Science, Taylor & Francis Group, LLC. Utilizado con permiso de WW Norton & Company, Inc.)

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Th1. Las **células Th1** son activadas por IL-2 e IL-12, activan los macrófagos o hacen que los linfocitos B cambien la producción de anticuerpos a diferentes subclases de IgG. En cualquier caso, esto puede promover la eliminación de las bacterias, ya sea por su destrucción directa en macrófagos activados por IFN-γ o por la destrucción después de la fagocitosis de las partículas opsonizadas. Estas células Th1 también producen IL-2 e IFN-γ.

Th2. En un entorno donde se produce IL-4, las **células Th2** predominan y activan a los mastocitos y a los eosinófilos, y hacen que los linfocitos B sinteticen IgE. Esto ayuda en la respuesta contra los helmintos. Las células Th2 secretan IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13.

Th17. Cuando TGF-β, IL-6 e IL-23 están presentes, los linfocitos T CD4 pueden convertirse en células **Th17**. Estas células producen IL-17, IL-21 e IL-22. IL-17 es una citocina que induce a las células estromales y epiteliales a producir IL-8 (CXCL8). IL-8 es una potente quimiocina responsable del reclutamiento de neutrófilos y macrófagos en tejidos infectados.

Linfocitos Tfh. Los linfocitos T auxiliares foliculares $CD4^+$ (**Tfh**) son un tipo de célula recientemente reconocido que puebla los folículos de los ganglios linfáticos y participa ayudando a los linfocitos B específicos contra un antígeno. Estas células contribuyen al cambio de isotipos y a la producción de anticuerpos. Los linfocitos Tfh expresan al receptor de quimiocinas CXCR5, y producen citocinas e IL-21, ambas requeridas por su contribución a la formación del centro germinal.

T reguladores. Los linfocitos T CD4 pueden convertirse en **T reguladores** (**Treg**) cuando se exponen a TGF-β solo. Los linfocitos Treg funcionan suprimiendo las respuestas de los linfocitos T. Se identifican mediante la expresión de moléculas CD4 y CD25 en su superficie, y del factor de transcripción, Foxp3. Los linfocitos Treg producen TGF-β e IL-10, dos tipos de moléculas que pueden suprimir las respuestas inmunes.

booksmedicos.org

2. Linfocitos efectores CD8.

Los linfocitos **CD8** se transforman en células citotóxicas cuando su TCR reconoce al MHC de clase I-péptido en la superficie de una célula infectada. Tras el reconocimiento, el linfocito T CD8 mata a la célula infectada. El método principal de eliminación es a través de gránulos citotóxicos que contienen perforina, la familia de granzimas y una tercera proteína recientemente identificada, la granulisina. Los linfocitos T CD8 liberan perforina, la cual ayuda a que la granzima y la granulisina entren en la célula infectada. Las granzimas inician la apoptosis (muerte celular programada) mediante la activación de las caspasas celulares. Cabe señalar que ocurre un proceso similar durante el reconocimiento de linfocitos T CD8 de células tumorales. Para obtener información adicional sobre este tema, consúltese Murphy *et al.* (2017).

SISTEMA DEL COMPLEMENTO

El sistema del complemento, una compleja y sofisticada cascada de varias proteínas, está diseñado para proporcionar una defensa contra los invasores microbianos. El sistema del complemento está compuesto por proteínas unidas a la membrana y al suero que participan en la inmunidad tanto innata como adaptativa. Estas proteínas están altamente reguladas e interactúan a través de una serie de cascadas proteolíticas. Muchos de los componentes del complemento son las proenzimas, que deben ser escindidas para formar enzimas activas.

Efectos biológicos del complemento

Las proteínas del complemento activadas inician una variedad de funciones que conducen a cuatro resultados principales: 1) citólisis, 2) quimiotaxis, 3) opsonización y 4) producción de anafilatoxinas.

1. La *citólisis* es la lisis de las células, como las bacterias, las células infectadas por virus y las células tumorales. Este proceso ocurre a través del desarrollo del complejo de ataque a la membrana (MAC, *membrane attack complex*) (C5b, 6, 7, 8, 9), que se inserta en la membrana de un organismo o célula. El MAC crea agujeros en la membrana celular, lo que conduce a la pérdida de la integridad osmótica y la ruptura del microbio o la célula.

2. La *quimiotaxis* es el movimiento dirigido de los leucocitos hacia un gradiente de concentración hacia el sitio de la infección. Este movimiento es en respuesta a un factor quimiotáctico. Una de las sustancias quimiotácticas más importantes es C5a, un fragmento de C5 que estimula el movimiento de neutrófilos y monocitos hacia los lugares inflamados.

3. *Opsonización* es un término que se usa para describir cómo los anticuerpos o C3b pueden mejorar el envolvimiento fagocítico de los microbios. Los macrófagos y los neutrófilos tienen receptores compatibles con C3b y, por tanto, pueden unirse a organismos recubiertos con C3b. Esta unión desencadena la fagocitosis.

4. Las *anafilatoxinas* promueven la vasodilatación y aumentan la permeabilidad vascular. Dos componentes del complemento, C3a y C5a, son anafilatoxinas potentes. Ambos se unen a los receptores en los mastocitos y los basófilos que los activan a fin de liberar histamina. Este evento da como resultado un aumento del flujo de sangre al sitio de la infección, lo que permite que más complemento, anticuerpos y células inmunológicas ingresen al sitio de la infección.

Vías del complemento

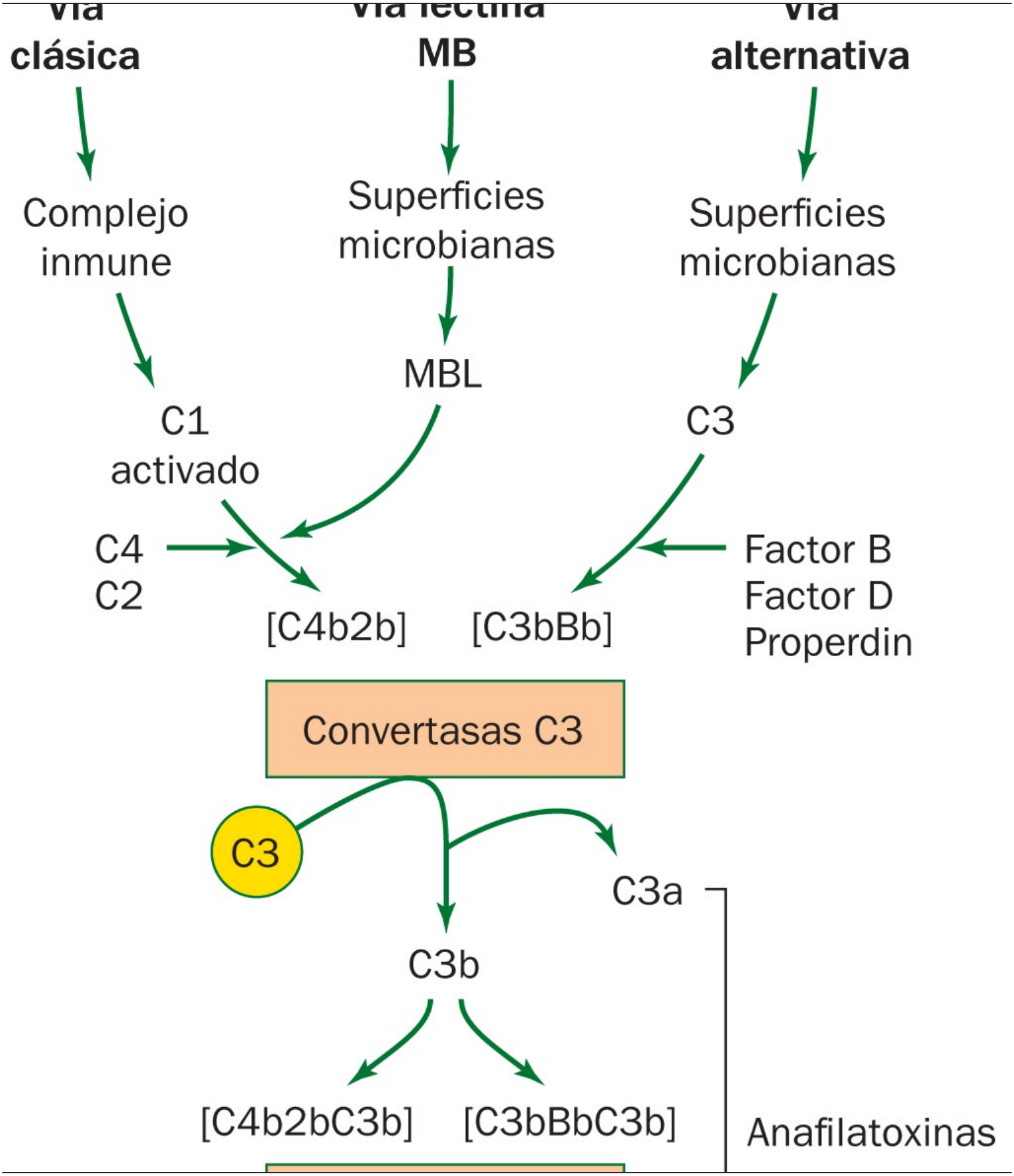
Hay tres vías principales que activan el complemento: la clásica, la alternativa y la MBL (fig. 8–9). Cada una de estas vías da como resultado la formación de MAC. Las tres vías conducen a la liberación de convertasa C5, que descompone C5 en C5a y C5b. Como se mencionó anteriormente, C5a es una anafilatoxina y un factor quimiotáctico. C5b se une a C6 y C7 para formar un complejo que se inserta en la bicapa de la membrana. El C8 luego se une al complejo C5b-C6-C7 seguido de polimerización de hasta 16 moléculas C9 para producir el MAC. El MAC ahora genera un poro en la membrana y causa la citólisis al permitir el paso libre del agua a través de la membrana celular.

FIGURA 8–9

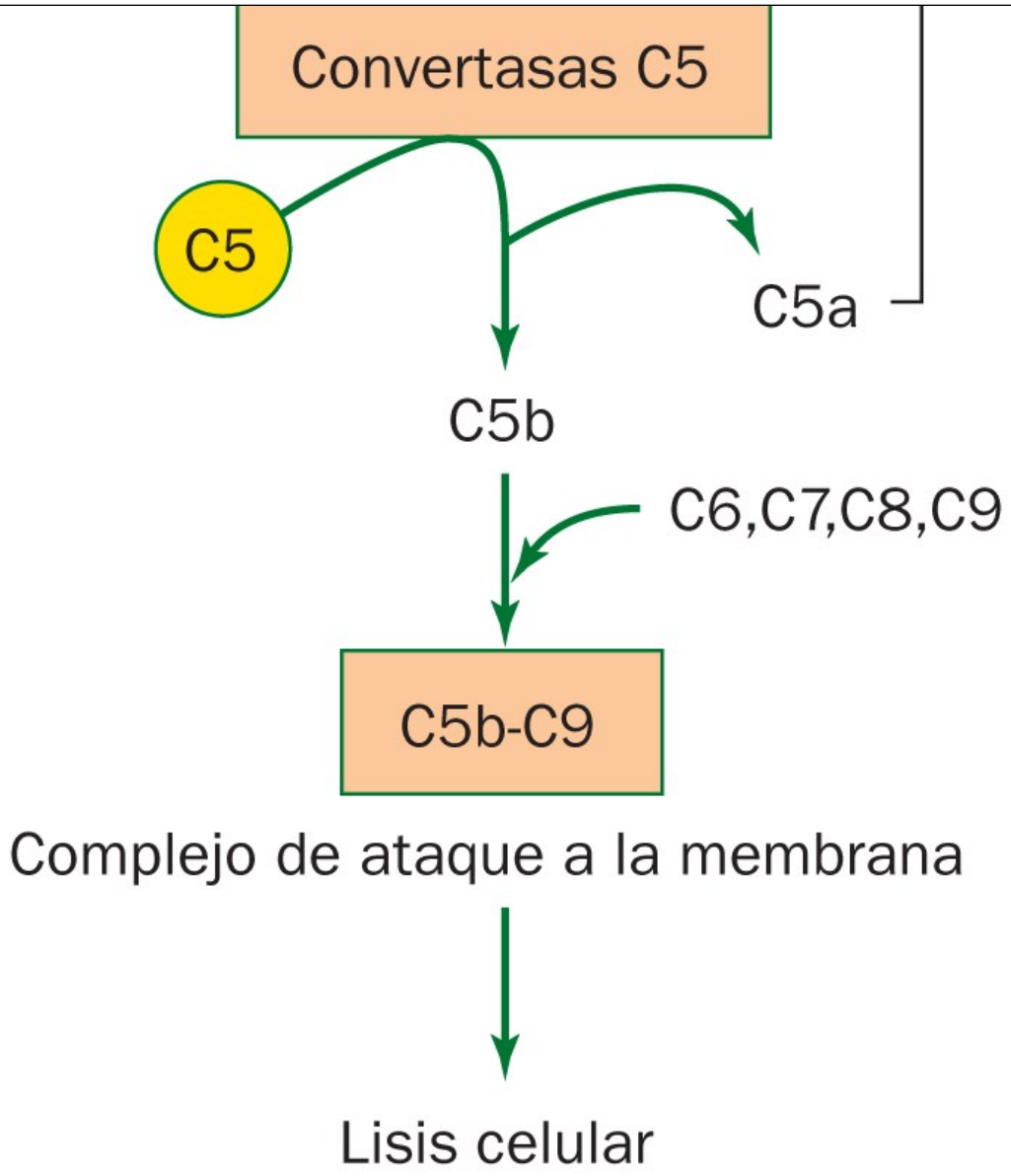
Complemento de la secuencia de reacción.



booksmedicos.org



booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

La vía clásica

En el caso del C1 que se une a la región Fc de una inmunoglobulina, este está compuesto por tres proteínas: C1q, C1r y C1s. C1q es un agregado de polipéptidos que se unen a la porción Fc de IgG e IgM. El complejo inmune anticuerpo-antígeno unido a C1 activa C1s, que escinde C4 y C2 para formar C4b2b. La última proteína (C4b2b) es una convertasa C3 activa, que divide las moléculas de C3 en dos fragmentos: C3a y C3b. Como se mencionó anteriormente, C3a es una potente anafilatoxina. C3b forma un complejo con C4b2b, que produce una nueva enzima, convertasa C5, que corta a C5 para formar C5a y C5b. C5b ahora está disponible para unirse a C6 y C7 y formar el complejo C5b/C6/C7. Finalmente, C9 se une a este complejo recién formado para producir la formación del MAC. Una vez que se forma el MAC, poco después se produce la lisis celular. Sólo la corrección de IgM e IgG se complementa a través de la vía clásica. Además, sólo las subclases 1, 2 y 3 de IgG arreglan el complemento, mientras que IgG4 no lo hace.

Un ejemplo de la vía clásica del complemento en acción se puede observar en las infecciones del virus del herpes simple (HSV, *herpes simplex virus*). La replicación de HSV dentro de las células está acompañada por la inserción de proteínas de virus en la membrana de la superficie celular. Un anticuerpo anti-HSV específico puede unirse a la superficie de la célula infectada por su sitio Fab. La porción Fc del complejo antígeno-anticuerpo

booksmedicos.org

ahora está expuesta y lista para que C1 se adhiera. La vía clásica ahora está activada y la célula infectada es destruida por el MAC.

La vía alternativa

La vía alternativa del complemento puede activarse mediante agentes infecciosos que activan el sistema del complemento al desencadenar el producto celular de los factores B, D y properdin. Estos factores dividen C3 y generan convertasa C3. La convertasa C3 (C3bBb) que se generó durante la vía alternativa produce más C3b. El C3b adicional se une a la convertasa C3 para formar C3bBbC3b. Esta enzima es la vía nativa convertasa C5 que genera C5b, lo que lleva a la producción del MAC descrito con anterioridad.

Vía de lectina de unión a manosa

La vía de la lectina es un componente importante de la respuesta inmunitaria innata y es similar a la vía clásica en el punto de escisión de C4. Sin embargo, la principal diferencia es que se inicia por la unión de la lectina de unión a manosa (MBL) a los polisacáridos en las superficies bacterianas. La unión de MBL a un patógeno da como resultado la formación de un tricomplejo de MBL con dos serina proteasas (MASP-1 y MASP-2). Este tricomplejo ahora está activado para dividir C4 en C4a y C4b y C2 en C2a y C2b. El nuevo complejo C4bC2a es una convertasa C3 y continúa en cascada como la vía clásica.

A. Regulación del sistema del complemento

Con el fin de evitar la activación constante del complemento, existe una red reguladora que pone fin a la activación del complemento. Varias proteínas séricas regulan el sistema del complemento en diferentes etapas: 1) la proteína inhibitoria C1 detiene e interrumpe la actividad de la proteasa serina de C1r a C1s, lo cual provoca que se disocie en C1q; 2) el factor I divide C3b y C4b, reduciendo así la cantidad de convertasa C5 disponible; 3) el factor H aumenta el efecto del factor I en C3b, y 4) el factor P (properdin) protege C3b y estabiliza la convertasa C3 de la vía alternativa. La regulación también es proporcionada por proteínas que tienen la capacidad de acelerar la descomposición de las proteínas complementarias, como la descomposición del factor de aceleración (DAF, *decay-accelerating factor*, expresado en la sangre y en las células endoteliales) que puede actuar para acelerar la disociación de las convertasas C3 de las tres vías.

Deficiencias del complemento y evasión de patógenos

Se han descrito muchas deficiencias genéticas de las proteínas del complemento, que generalmente conducen a una mayor susceptibilidad a enfermedades infecciosas (p. ej., la deficiencia de C2 conduce con frecuencia a infecciones bacterianas piógenas graves). La deficiencia en los componentes del MAC aumenta considerablemente la susceptibilidad a las infecciones por neiseria. También se conocen deficiencias en componentes de la vía alternativa (p. ej., la deficiencia de properdina es asociada con una mayor susceptibilidad a la enfermedad meningocócica). También existen deficiencias en los complementos reguladores de la producción. Por ejemplo, la falta de la proteína inhibitoria de C1 conduce al angioedema hereditario.

El sistema del complemento es un importante sistema de protección del hospedero. Sin embargo, algunas bacterias han desarrollado mecanismos para evadir la actividad del complemento. Por ejemplo, pueden interferir con la opsonización u obstruir la inserción de MAC. La activación del complemento también puede inhibirse por la presencia de proteínas generadas por microbios, como la proteína A y la proteína C, que se unen a IgG Fc. Finalmente, pueden generar enzimas que degradan los componentes del complemento. Los organismos que poseen estas propiedades inhibitorias suelen ser más patógenos.

El sistema del complemento ha evolucionado las estrategias que le permiten atacar tanto células libres como infectadas de virus. En respuesta, los virus han implementado mecanismos que evaden los ataques de complemento. Algunos virus, como el virus de la viruela, codifican las proteínas que pueden inhibir la función de implementación del servidor. Otros virus “con envoltura”, como el citomegalovirus, pueden captar algunas de las proteínas reguladoras del complemento a medida que maduran por el brote de la célula infectada. Estas proteínas reguladoras (CD46, CD55 y CD59) en la envoltura del virus pueden regular negativamente la activación del complemento. Finalmente, varios virus (virus de Epstein-Barr [EBV, *Epstein-Barr virus*], virus del sarampión) usan receptores del complemento para ingresar e infectar células.

CITOCINAS

En las últimas dos décadas, hemos sido testigos de una explosión en la biología de las citocinas. Las citocinas son reguladores celulares de proteínas

booksmedicos.org

potentes y de bajo peso molecular, producidos transitoria y localmente por numerosos tipos de células. Hoy reconocemos que las citocinas son proteínas multifuncionales cuyas propiedades biológicas sugieren un papel clave en la hematopoyesis, la inmunidad, las enfermedades infecciosas, la tumorigénesis, la homeostasis, la reparación de la enfermedad y el desarrollo y crecimiento celulares.

Las citocinas generalmente actúan como moléculas de señalización al unirse a sus propios receptores de glucoproteínas en las membranas celulares. Esta interacción inicial es seguida por un relevo de la señal al núcleo celular. La transducción de señales está mediada, como en muchos sistemas, por monorreceptores a través de la fosforilación mediada por cinasas de proteínas citoplásmicas. De hecho, la actividad de la tirosina cinasa es intrínseca a muchos receptores de citocinas. Debido a su papel en múltiples actividades inmunológicas, las citocinas se mencionan a lo largo de este capítulo. En el siguiente texto describimos las principales citocinas y sus funciones.

Clasificación y funciones

Las citocinas pueden clasificarse en grupos según sus funciones comunes. Entre las categorías funcionales se encuentran la inmunorregulación, la proinflamación, la antiinflamación, las quimiocinas, las moléculas de adhesión y crecimiento y diferenciación. Debido a su papel principal en la presentación de antígenos, IFN-γ es una importante citocina inmunorreguladora. Las citocinas de proinflamación se ven por lo general en enfermedades infecciosas, y son IL-1, IL-6, TNF-α y el conjunto de IFN. Las citocinas antiinflamatorias, por su parte son TGF-β, IL-10, IL-11 e IFN-β. Estas pueden ser necesarias para amortiguar o regular a la baja una respuesta inflamatoria hiperactiva. Las citocinas que tienen un papel clave en el crecimiento y la diferenciación incluyen los factores estimulantes de colonias (CSF, *colony-stimulating factors*) y el factor de las células madre. Las citocinas seleccionadas, sus fuentes y sus actividades principales se identifican en el cuadro 8–4.

CUADRO 8–4

Citocinas seleccionadas: producción y actividades

Familia de las citocinas	Tipo de célula primaria	Actividad
Interferones		
Alfa	Leucocitos	Antiviral, inmunorregulador (mejorar MHC clase I, actividad de linfocitos NK), antiproliferativa
Beta	Fibroblastos, células epiteliales	Antiviral, inmunorregulador (mejorar MHC clase I, actividad de linfocitos NK), antiproliferativa
Gamma	Linfocitos T, linfocitos NK y células ILC1	Antiviral, inmunorreguladora (mejorar los MHC de las clases I y II y la activación de macrófagos), antiproliferativa
TNF		
Alfa	Macrófagos, linfocitos	Activar macrófagos y células citotóxicas, inducir caquexia, proteínas de fase aguda, citocinas tales como IL-1 e IL-6
Beta	Linfocitos T	Activar macrófagos, induce a las citocinas (IL-1, IL-6)
Interleucinas		
IL-1	La mayoría de las células, macrófagos, células dendríticas	Inducir inflamación, fiebre y sepsis, activar TNF-α
IL-2	Linfocitos T	Inducir proliferación y maduración de los linfocitos T
IL-4	Mastocitos, células Th2, eosinófilos y basófilos	Inmunidad mediada por células Th2 y cambio de clase de IgE

booksmedicos.org

IL-6	La mayoría de las células	Estimulación de linfocitos B, mediadora de reacciones de fase aguda Activar a los linfocitos T citotóxicos, principales inductores de respuestas proinflamatorias
IL-10	Linfocitos T, monocitos, macrófagos	Inhibir la producción de citocinas proinflamatorias tales como IFN-γ, IL-12, TNF-α e IL-6
IL-11	Células del estroma de la médula ósea (BM), células mesenquimatosas	Efectos sinérgicos en la hematopoyesis y la trombopoyesis, efectos citoprotectores en las células epiteliales, inducen inmunodepresión
IL-12	Células dendríticas, macrófagos, linfocitos B	Inducir la producción de IFN-γ, TNF-α e IL-2 mediante linfocitos T y NK, en reposo y activadas
IL-15	Linfocitos T, astrocitos, microglia, fibroblastos, células epiteliales	Actividades biológicas similares a la de IL-2, inducir la proliferación de células mononucleares de sangre periférica, maduración de linfocitos NK (IL-1, IFN-γ, TNF-α)
IL-17 (AF)	Células Th17	Estimular a las células epiteliales, endoteliales y fibroblásticas para producir IL-6, IL-8, G-CSF, ICAM-1 e inducir respuestas proinflamatorias
IL-22	Linfocitos T y NK, células ILC y neutrófilos	Promover respuestas antimicrobianas epiteliales
IL-23	Macrófagos y células dendríticas	Similar a IL-12 (inducir IFN-γ), ayuda a transformar a los linfocitos T CD4 en TH17
Factores de crecimiento		
M-CSF	Monocitos	Proliferación de precursores de macrófagos
G-CSF	Macrófagos	Proliferación, diferenciación y activación de neutrófilos
GM-CSF	Linfocitos T, macrófagos	Proliferación de granulocitos y macrófagos precursores
Factor de células madre	Células estromales de BM, fibroblastos, células hepáticas fetales	Proliferación y diferenciación de células mieloides y linfoides tempranas (sinergia con otras citocinas)
TGF-β	La mayoría de las células	Antiinflamatoria, dirige la transformación de linfocitos T CD4 en Treg; en presencia de IL-6 promueve el cambio de linfocitos T CD4 a células Th17
VEGF-A	La mayoría de las células	Estimular la vasculogénesis y la angiogénesis
Quimiocinas		
IL-8 (CXCL8)	La mayoría de las células	Activación de neutrófilos y quimiotaxis
RANTES (CCL5)	La mayoría de las células	Quimiotáctica para linfocitos T, monocitos, eosinófilos y basófilos
CXCL9 CXCL10 CXCL11	La mayoría de las células	Quimiotáctica para las células Th1 (linfocitos T positivos para CXCR3) y son inducidas por los IFN
Moléculas de adhesión		

booksmedicos.org

ICAM-1	Células endoteliales	Adhesión y migración
VCAM-1	Leucocitos	Adhesión y migración
E-selectina	Células endoteliales	Adhesión y migración

Esta lista no es inclusiva; se han identificado células primarias.

Citocinas en el desarrollo de células inmunitarias y defensa del hospedero contra las infecciones

Los linfocitos T $CD4^+$ nativos pueden diferenciarse en diferentes linajes dependiendo del entorno de citocinas exógenas. Las células Th1 se desarrollan en presencia de IL-12; las células Th2 se desarrollan en la presencia de IL-4; las células Th17 se desarrollan en presencia de TGF-β, IL-6 e IL-23; la diferenciación de los linfocitos Tfh comienza en presencia de IL-6, y los linfocitos Treg se forman sólo en presencia de TGF-β. Cada una de estas cinco ascendencias de linfocitos T produce citocinas que desempeñan un papel fundamental en la defensa del hospedero contra microorganismos selectivos. Las células Th1 producen IL-2 e IFN-γ, citocinas que pueden controlar eficazmente las infecciones virales y los organismos intracelulares como Mycobacteria y *T. gondii*. IFN-γ es un activador clave de los macrófagos y los linfocitos T $CD8^+$ citotóxicos. Las células Th2 producen IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13, citocinas que impulsan las respuestas de IgE y ayudan a controlar las infecciones parasitarias. Las células Th17 producen IL-17, una citocina que atrae a los neutrófilos y desempeña funciones protectoras de defensa del hospedero en las barreras epiteliales y mucosas. Se ha demostrado que IL-17 limita las infecciones en la piel contra *Staphylococcus aureus*, en el colon contra *Citrobacter rodentium*, en el pulmón contra *Klebsiella pneumoniae*, en la boca contra *Candida albicans*, y en la vagina contra *Chlamydia*. También se ha demostrado que IL-17 inhibe las infecciones por hongos causadas por *Pneumocystis carinii*. Estudios recientes han demostrado que las mutaciones IL-17 en los genes de los receptores IL-17 predisponen a los individuos a la mucocandidiasis crónica causada por *C. albicans*. Los linfocitos Tfh participan en la producción de anticuerpos. Finalmente, Treg son linfocitos T reguladores que ayudan a suprimir la proliferación de linfocitos T y mantienen la tolerancia a los antígenos propios. Se ha sugerido que las funciones de Treg son facilitadas, en parte, por la producción de citocinas inmunodepresoras, IL-10 y TGF-β.

Este análisis de la diferenciación de linfocitos T demuestra cómo los subconjuntos de linfocitos T secretan su propio conjunto de citocinas, con propiedades reguladoras distintas. Por tanto, las citocinas organizan el tipo de respuesta inmunitaria protectora que se genera.

Aplicaciones clínicas

Hoy en día, hay al menos cuatro aplicaciones clínicas principales de las citocinas. Primero, las citocinas pueden servir como biomarcadores de la enfermedad y proporcionar pistas sobre los mecanismos de la enfermedad. Por ejemplo, las citocinas proinflamatorias TNF-α, IL-1 e IL-6 pueden detectarse en los sueros de pacientes con choque séptico. Estas citocinas parecen desempeñar un papel esencial en el desarrollo del choque séptico, y el seguimiento de su presencia puede ser valioso en el diagnóstico de la sepsis grave. En segundo lugar, la medición de la producción de citocinas *in vitro* es un monitor útil del estado inmunológico. La función de los linfocitos T puede controlarse por la capacidad de los linfocitos T para producir IFN-γ. Esto se está utilizando actualmente para identificar la reactividad de la tuberculosis (TB) y se presenta y analiza más adelante. En tercer lugar, las citocinas recombinantes son agentes terapéuticos clave. Un ejemplo de esto se ve con las moléculas de IFN. La FDA ha aprobado el uso de IFN-α para las infecciones de hepatitis C, IFN-β para la esclerosis múltiple e IFN-γ para la enfermedad de granulomas crónicos (CGD, *chronic granulomas disease*). Cuarto, las citocinas pueden ser objeto de terapia. Recientemente, los antagonistas de los receptores de citocinas y los anticuerpos monoclonales anticitocinas que regulan a la baja las respuestas patógenas a la producción exagerada de citocinas se han utilizado como tratamientos efectivos. Ejemplos de este enfoque son los inhibitorios de TNF-α utilizados para controlar la artritis reumatoide (AR) y la inhibición de IL-2 e IL-15 utilizadas en trasplantes y cáncer.

SISTEMA MICROBIANO E INMUNITARIO

Todos los microbios no son invasores. De hecho, la presencia de especies seleccionadas de microbios en la superficie de la mucosa apoya su papel como actores clave en una variedad de respuestas inmunes. El concepto de identificación de especies microbianas, como bacterias, hongos, virus y otros microorganismos en superficies individuales de la mucosa humana, se realizó con el advenimiento de técnicas de secuenciación de ADN de alto

booksmedicos.org

rendimiento. Con el uso de este nuevo conocimiento, se ha hecho evidente que la presencia de microbiomas gastrointestinales y otros microbiomas de la mucosa puede influir en el desarrollo y diferenciación del sistema inmunitario. Por ejemplo, los microbios pueden influir en el desarrollo de los linfocitos B y la producción de IgA, neutralizar patógenos y exotoxinas, y fomentar el desarrollo de Th17 y linfocitos T reguladores. Este es un campo de estudio que evoluciona rápidamente y que expande la apreciación de las relaciones simbióticas. Una discusión más completa de este tema está disponible en la sección de referencia.

HIPERSENSIBILIDAD

La **hipersensibilidad** es una condición en la que se produce una respuesta inmunológica inadecuada o exagerada que es perjudicial para el hospedero. La hipersensibilidad requiere de un estado presensibilizado. Por ejemplo, en un individuo dado, tales reacciones ocurren típicamente después del segundo encuentro con ese antígeno específico (alergeno).

En 1963, Coombs y Gell clasificaron la hipersensibilidad en cuatro tipos: tipos I, II, III (mediada por anticuerpos) y IV (mediada por linfocitos T).

Tipo I: hipersensibilidad inmediata (alergia)

La hipersensibilidad de tipo I se manifiesta en reacciones tisulares que ocurren en segundos después de que el antígeno se combina con un anticuerpo IgE específico. Sus síntomas pueden manifestarse como una anafilaxia sistémica (p. ej., después de la administración intravenosa de proteínas heterólogas) o como una reacción local (p. ej., una alergia atópica que involucra rinitis, como ocurre con la fiebre del heno).

El mecanismo general de la hipersensibilidad inmediata implica una serie de pasos. Un antígeno induce la formación de anticuerpos IgE, que se unen firmemente por su porción Fc a receptores de IgE de alta afinidad en mastocitos, basófilos y posiblemente eosinófilos. Algún tiempo después, un individuo experimenta una segunda exposición al mismo antígeno. Esta segunda exposición tiene como resultado la reticulación de las moléculas de IgE unidas a la célula y la liberación de mediadores farmacológicamente activos. Nucleótidos cíclicos y calcio son esenciales en la liberación de mediadores.

Los mediadores farmacológicos de la hipersensibilidad de tipo I se enumeran a continuación:

1. Histamina.

La histamina existe en un estado preformado en las plaquetas y en los gránulos de los mastocitos, basófilos y eosina o filos. La liberación de histamina causa vasodilatación, mayor permeabilidad capilar y contracción del músculo liso (p. ej., broncoespasmo). Los medicamentos antihistamínicos pueden bloquear los sitios receptores de histamina y son relativamente efectivos en la rinitis alérgica. La histamina es uno de los mediadores primarios de una reacción de tipo I.

2. Prostaglandinas y leucotrienos.

Las prostaglandinas y los leucotrienos son mediadores de nueva formación derivados del ácido araquidónico a través de la vía de la ciclooxigenasa. Las prostaglandinas inducen edema y broncoconstricción. El leucotrieno B4 es un quimioatrayente que activa y recluta leucocitos en el sitio de la lesión. Los leucotrienos C4 y D4 causan vasodilatación y permeabilidad vascular. Estos mediadores, junto con TNF-α e IL-4, se denominan mediadores secundarios de una reacción de tipo I.

A. Atopia

Los trastornos de hipersensibilidad atópica exhiben una fuerte predisposición familiar y están asociados con niveles elevados de IgE. La predisposición a la atopia es claramente genética, pero los síntomas son inducidos por la exposición a alergenos específicos. Estos antígenos son típicamente ambientales (p. ej., alergia respiratoria al polen, la ambrosía o el polvo de la casa) o alimentos (p. ej., alergia intestinal a los mariscos). Las manifestaciones clínicas comunes incluyen fiebre del heno, asma, eccema y urticaria. Muchos pacientes experimentan reacciones de tipo inmediato a las pruebas cutáneas (inyección, parche, rasguño) que involucran al antígeno agresor.

B. Tratamiento y prevención de reacciones anafilácticas

booksmedicos.org

El tratamiento tiene como objetivo revertir la acción de los mediadores al mantener la vía aérea, proporcionar ventilación artificial si es necesario y apoyar la función cardiaca. A menudo se administran epinefrina, antihistamínicos y corticosteroides. Sin embargo, la mejor prevención se basa en la identificación del antígeno (detectado por la prueba cutánea o la serología de anticuerpos IgE) y su posterior evasión. Los nuevos enfoques de tratamiento incluyen la inducción de tolerancia al antígeno.

Tipo II: hipersensibilidad

La hipersensibilidad de tipo II refleja la unión entre los anticuerpos IgG y los antígenos de la superficie celular o las moléculas de la matriz extracelular. Los anticuerpos dirigidos contra los antígenos de las células pueden activar el complemento para dañar las células. El resultado puede ser una lisis mediada por el complemento, que se produce en la anemia hemolítica, las reacciones de transfusión ABO y la enfermedad hemolítica Rh.

Medicamentos como la penicilina pueden adherirse a las proteínas de la superficie de los eritrocitos e iniciar la formación de anticuerpos. Tales anticuerpos autoinmunes se pueden entonces combinar con la superficie celular y provocar la hemólisis. En el síndrome de Goodpasture, el anticuerpo se genera en las membranas basales del riñón y el pulmón. Esto da como resultado la activación del complemento, la quimiotaxis de los leucocitos y el daño grave de la membrana. En algunos casos, los anticuerpos contra los receptores de la superficie celular alteran la función celular sin lesión celular (p. ej., en la enfermedad de Graves, un autoanticuerpo se une al receptor de la hormona estimulante de la tiroides, que genera la estimulación de la tiroides y el hipertiroidismo).

Tipo III: hipersensibilidad al complejo inmune

Cuando el anticuerpo se combina con su antígeno específico, se forman complejos inmunes. Normalmente, estos complejos inmunes se eliminan rápidamente, pero en ocasiones persisten y se depositan en los tejidos. En las infecciones microbianas o virales persistentes, los complejos inmunes pueden depositarse en los órganos (p. ej., los riñones), dando como resultado una disfunción de los tejidos y los órganos. En los trastornos autoinmunes, los antígenos “propios” pueden provocar anticuerpos que se unen a los antígenos de órganos o se depositan en órganos y tejidos como complejos, especialmente en las articulaciones (artritis), riñones (nefritis) y en los vasos sanguíneos (vasculitis). Finalmente, los antígenos ambientales tales como las esporas de hongos y ciertos medicamentos pueden causar la formación de complejos inmunes con daños similares en tejidos y órganos.

En cualquier lugar en que se depositen los complejos inmunes, pueden activar el complemento. Una vez que se activa el complemento, los macrófagos y los neutrófilos migran al sitio y se producen la inflamación y la lesión tisular. Hay dos formas principales de hipersensibilidad mediada por complejos inmunológicos. Un tipo de hipersensibilidad mediada por complejos inmunes se produce localmente y se llama reacción de **Arthus**. Esta reacción ocurre cuando se inyecta una dosis baja de antígeno en la piel. Esto induce la producción de anticuerpos IgG y a la activación del complemento. Además, los mastocitos y los neutrófilos son estimulados para liberar sus mediadores que mejoran la permeabilidad vascular. Esta reacción usualmente ocurre dentro de las 12 horas. Otro ejemplo de hipersensibilidad de tipo III implica una enfermedad sistémica del complejo inmunológico, como la glomerulonefritis posestreptocócica aguda.

La **glomerulonefritis posestreptocócica aguda** es una enfermedad compleja inmune bien conocida. Su inicio se produce varias semanas después de una infección estreptocócica β-hemolítica del grupo A, en particular de la piel, y con frecuencia ocurre con infecciones debidas a tipos de estreptococos nefritogénicos. El nivel de complemento suele ser bajo, lo que sugiere una reacción antígeno-anticuerpo con el consumo de complemento. A lo largo de la membrana basal glomerular se observan depósitos grumosos de inmunoglobulina y componente del complemento, C3. Estas membranas pueden teñirse por inmunofluorescencia y visualizarlas bajo microscopia UV. Este tipo de patrón revela complejos antígeno-anticuerpo. Es probable que los complejos de antígeno estreptocócico-anticuerpo sean filtrados por glomérulos, un complemento y atraiga a los neutrófilos. Estas series de eventos resultan en un proceso inflamatorio que daña el riñón.

Tipo IV: hipersensibilidad mediada por células (retardada)

La hipersensibilidad mediada por células es una respuesta mediada por los linfocitos T. La interacción de un antígeno con linfocitos T sensibilizados específicamente da como resultado la proliferación de los linfocitos T, la liberación de citocinas inflamatorias potentes (IFN-γ e IL-2) y la activación de los macrófagos. Esta respuesta inflamatoria con mayor frecuencia comienza 2 o 3 días después del contacto con el antígeno y generalmente dura varias jornadas.

A. Hipersensibilidad por contacto

booksmedicos.org

La hipersensibilidad por contacto ocurre después de la sensibilización con químicos simples (p. ej., níquel y formaldehído), compuestos vegetales (hiedra venenosa, roble venenoso), medicamentos de aplicación tópica (p. ej., sulfonamidas y neomicina), algunos cosméticos, jabones y otras sustancias. En todos los casos, pequeñas moléculas entran en la piel y luego, actuando como haptenos, se adhieren a las proteínas del cuerpo para servir como antígenos completos. Se induce hipersensibilidad mediada por células, particularmente en la piel. Cuando la piel entra nuevamente en contacto con el agente agresor, la persona sensibilizada desarrolla eritema, picazón, vesicación, eccema o necrosis de la piel en un periodo de 12 a 48 horas. Evitar el material incitante prevendrá las recurrencias. Una prueba cutánea puede identificar el antígeno en cuestión. Las células de Langerhans en la epidermis al actuar con linfocitos CD4 Th1, parecen desempeñar un papel en la conducción de esta respuesta.

B. Hipersensibilidad a la tuberculina

La hipersensibilidad retardada a antígenos de microorganismos ocurre en muchas enfermedades infecciosas y se ha utilizado como ayuda en el diagnóstico. La reacción de la tuberculina es un buen ejemplo de una respuesta de hipersensibilidad de tipo retardado (DTH, *delayed-type hypersensitivity*). Cuando se inyecta una pequeña cantidad de tuberculina en la epidermis de un paciente previamente expuesto a *Mycobacterium tuberculosis*, hay una escasa reacción inmediata. Sin embargo, de forma gradual la induración y el enrojecimiento se desarrollan y alcanzan un pico en 24–72 horas. Las células mononucleares, especialmente las células CD4 Th1, se acumulan en el tejido subcutáneo. Una prueba cutánea positiva indica que la persona ha sido infectada con el microorganismo, pero no implica la presencia de la enfermedad actual. Sin embargo, un cambio reciente de la prueba de la piel responde que de infección negativa a positiva, sugiere infección reciente y posible actividad actual.

DEFECTOS DE LA RESPUESTA INMUNITARIA

Enfermedades de inmunodeficiencia

La inmunodeficiencia se puede dividir en dos categorías: enfermedades de inmunodeficiencia primaria y enfermedades de inmunodeficiencia secundaria. Las enfermedades de inmunodeficiencia primaria consisten en trastornos del sistema inmunológico en los que el defecto es intrínseco a las células del sistema inmunológico. Las enfermedades de inmunodeficiencia secundaria consisten en trastornos del sistema inmunológico en los cuales el defecto es inducido por factores externos, como virus, tumores malignos y medicamentos. Esta sección está claramente relacionada con la microbiología médica, ya que las enfermedades de inmunodeficiencia primaria generalmente se identifican primero por el tipo de organismo, la duración y la frecuencia de las enfermedades infecciosas.

A. Inmunodeficiencias primarias

Las inmunodeficiencias primarias son un grupo heterogéneo de trastornos del sistema inmunitario. La mayoría de las inmunodeficiencias primarias se determina genéticamente y se heredan como un defecto de un solo gen. Hasta la fecha, se han identificado más de 150 enfermedades de base genética. Los defectos genéticos ocasionan la pérdida de número o función de los linfocitos B, los linfocitos T, las células fagocíticas, los componentes del complemento, las citocinas o TLR. Claramente, la pérdida de estos elementos funcionales trae consigo una susceptibilidad incrementada a las infecciones. Un ejemplo de esto es la enfermedad granulomatosa crónica (CGD), la cual es un desajuste de las funciones fagocíticas de la célula. Los pacientes tienen niveles normales de inmunoglobulinas, así como de linfocitos T, linfocitos B y de células fagocíticas. No obstante, las células fagocíticas no matan a los microbios debido a un defecto genético en el citocroma *b-558.* Esto conduce a un defecto metabólico en la capacidad de las células fagocíticas para producir peróxido y superóxido. El defecto fagocítico se puede identificar mediante la prueba de nitroazul de tetrazolio (NBT, *nitroblue tetrazolium test*). Estas células no pueden destruir de manera eficiente algunas bacterias u hongos, como *Staphylococcus*, *E. coli* y *Aspergillus* spp. A menos que se trate, la CGD suele ser fatal en la primera década de la vida. Se ha demostrado que IFN-γ restaura la función fagocítica en estas células. Por tanto, en la mayoría de los casos, la administración de IFN-γ y el trasplante de médula ósea son los tratamientos efectivos. Un segundo ejemplo es la inmunodeficiencia combinada grave (SCID, *severe combined immunodeficiency*). Ahora se sabe que este síndrome es la expresión final de varios defectos genéticos diferentes que conducen a defectos en la función de los linfocitos B y T. Estas personas son susceptibles a la infección por prácticamente cualquier microbio, y si no se tratan, morirán en el primer año de vida.

B. Inmunodeficiencias secundarias

Las inmunodeficiencias secundarias son una de las principales causas predisponentes de infección. Los estados de inmunodeficiencia secundaria están asociados con infecciones, tumores malignos y fármacos.

booksmedicos.org

C. Infecciones

Las infecciones pueden inducir a una inmunodepresión en el hospedero. Históricamente es bien sabido que los pacientes infectados con EBV y que presentan mononucleosis tienen una prueba cutánea de DTH para detectar TB y otros antígenos. Esta prueba cutánea negativa indica una respuesta deprimida de linfocitos T. El análisis de la replicación de EBV ha revelado un posible mecanismo para esta inmunodepresión. Curiosamente, el genoma de EBV codifica un análogo de IL-10 humano. IL-10 es una citocina inmunodepresora que inhibe la proliferación de las células Th1 y la producción de citocinas, como el IFN-γ. Esto puede explicar la prueba cutánea de DTH negativa.

El ejemplo más obvio de una inmunodeficiencia inducida por virus es la infección por **VIH** y la enfermedad resultante, el sida. El VIH infecta principalmente los linfocitos T CD4. Esto es posible porque el virus utiliza la propia molécula CD4 como el receptor del virus y el receptor de quimiocinas, CCR5, como un correceptor para ingresar a la célula. La replicación del VIH en los linfocitios T CD4 conduce a una pérdida progresiva de linfocitos T CD4 y al desarrollo del sida. Como consecuencia de esta infección, los pacientes con VIH desarrollan múltiples infecciones oportunistas. Como se señaló anteriormente en este capítulo, los linfocitos T CD4 son de capital importancia para generar poblaciones de células Th1, Th2, Th17, linfocitos Tfh y Treg. Estos tipos de células son necesarios para una variedad de reacciones inmunes. Estas células también ayudan a los linfocitos B durante la producción de anticuerpos y sirven como fuente de IL-2 e IFN-γ. Por tanto, la replicación de un virus citotóxico en este tipo de células es devastadora para la respuesta inmunitaria.

D. Malignidad

Algunas leucemias, los linfomas, el mieloma múltiple y otros tipos de cáncer pueden llevar a la inmunodeficiencia y al aumento de infecciones. Por ejemplo, los pacientes con leucemia pueden tener una deficiencia de neutrófilos, lo que da como resultado la pérdida de fagocitosis y un aumento de las infecciones por bacterias y hongos. Algunos tumores secretan altos niveles de TGF-β que pueden suprimir una variedad de respuestas, incluidas las respuestas Th1.

E. Medicamentos

Los medicamentos citotóxicos que se usan para tratar el cáncer (p. ej., cisplatino), los medicamentos inmunodepresores (p. ej., la ciclosporina) que se usan para tratar a los pacientes trasplantados, y los medicamentos anticitocinas más nuevos (anti-TNF-α) que se usan para tratar enfermedades autoinmunes (p. ej., RA) pueden conducir a un mayor riesgo de infección.

INMUNOLOGÍA TUMORAL

A lo largo de la última década, se ha logrado un progreso significativo en nuestra comprensión de los tumores humanos y en cómo amplificar el "poder de asesinar" del sistema inmunitario contra estos tumores. Como consecuencia de estos avances, ha evolucionado un nuevo enfoque en el campo clínico, la inmunooncología. La inmunooncología es una nueva estrategia terapéutica que se utiliza actualmente para varios cánceres humanos. A diferencia de los enfoques tradicionales para el tratamiento del cáncer, que implican la destrucción directa del tumor, la inmunoterapia y el uso de agentes inmunoterapéuticos, como los inhibitorios del punto de control inmunológico, han desencadenado el sistema inmunológico para atacar el tumor. Este enfoque se concentra en el desarrollo de medicamentos dirigidos a las vías de "puntos de control" coestimulatorias e inhibitorias.

Como se señaló en la sección de inmunidad mediada por linfocitos T de este capítulo, las células inmunológicas (es decir, los linfocitos T y las células B) tienen receptores inhibitorios, llamados **puntos de control inmunológicos**, que reducen la activación inmunológica tardía para evitar la sobreestimulación o la activación inmunológica excesiva. Los tumores han desarrollado formas de explotar este sistema de control y manipular estas vías inhibitorias. Los anticuerpos dirigidos a estas moléculas de control revierten la capacidad del tumor para bloquear la inmunidad antitumoral. El antígeno 4 de los linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) y la muerte programada-1 (PD-1) son dos moléculas de punto de control coinhibitorias actualmente en uso.

Hasta la fecha, una variedad de inhibidores del punto de control inmunológico ha sido aprobada y ha generado resultados prometedores en el tratamiento del melanoma, el cáncer de pulmón de células no pequeñas, el carcinoma de células renales, el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, el linfoma de Hodgkin, el cáncer de vejiga y el cáncer gástrico. Estos tratamientos son revolucionarios; sin embargo, este éxito no está

booksmedicos.org

exento de efectos secundarios adversos, como toxicidades y autoinmunidad. Superar estos desafíos, junto con el interés en la próxima generación de agentes de control inmunológico, utilizados solos o en combinación con otras inmunoterapias (linfocitos T diseñados, vacunas, etc.) ofrecen un gran optimismo para el manejo futuro del cáncer.

ENSAYOS DE INMUNOLOGÍA CLÍNICA (PRUEBAS DE DIAGNÓSTICO)

Los impresionantes descubrimientos en biología molecular, el ADN y proteínas recombinantes, biología de citocinas y genética humana, han mejorado nuestra comprensión de las enfermedades inmunomediadas. Con estos avances, los ensayos de inmunología clínica han madurado y sus aplicaciones han aumentado considerablemente. Por tanto, el alcance de los ensayos de inmunología clínica se extiende ahora a una amplia variedad de disciplinas, como los trasplantes, la reumatología, la oncología, la dermatología, y a enfermedades infecciosas graves, como alergias e inmunodeficiencias. El objetivo de los ensayos de inmunología clínica es proporcionar pruebas de laboratorio para respaldar el diagnóstico y el seguimiento de pacientes con trastornos inmunológicos. Se utilizan diversas tecnologías para valorar tanto al anticuerpo como a los componentes celulares de la respuesta inmunológica. Para una revisión exhaustiva de los sistemas de prueba actuales utilizados en el entorno hospitalario de inmunología clínica, consúltese Detrick *et al.* (2016). Se resaltan los ensayos seleccionados.

Ensayos de valoración de anticuerpos

A. Ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas

El sistema de prueba de inmunoensayo enzimático (EIA, *enzyme immunoassay*) es una de las pruebas más notorias utilizadas en el laboratorio clínico para monitorear una variedad de especificidades de anticuerpos. Este método depende de la conjugación de una enzima a un anticuerpo. La enzima se detecta analizando la actividad de la enzima con su sustrato. Para medir la concentración de anticuerpos, los antígenos conocidos se unen a una fase sólida (p. ej., placa de microtitulación de plástico), se incuban en diluciones de anticuerpos de prueba, se lavan y se vuelven a incubar con una antiinmunoglobulina marcada con una enzima (p. ej., peroxidasa picante). La enzima conjugada con el método de detección produce un color cuando se agrega el sustrato específico. Cuanto más antígeno se une a un anticuerpo, mayores serán las concentraciones de enzimas, que conducen a un mayor desarrollo del color. Por tanto, la intensidad del color desarrollado es una función directa de la concentración del anticuerpo unido. Esta prueba serológica se utiliza para detectar anticuerpos contra varias enfermedades infecciosas, como anticuerpos contra proteínas del VIH en muestras de sangre o anticuerpos contra el organismo de la sífilis, *Treponema pallidum*. Este ensayo también es ampliamente utilizado para detectar autoanticuerpos presentes en la circulación de pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas y de órganos específicos (p. ej., anticuerpos en el lupus sistémico eritematoso, esclerodermia, o síndrome de Sjögren). Las variaciones del ensayo inmunoabsorbente tradicional ligado a enzimas incluyen algunas de las tecnologías más nuevas, como el ensayo de quimioluminiscencia (CIA, *chemiluminescence assay*) y los múltiples ensayos químicos basados en partículas.

B. Ensayos multiplexados

La tecnología multiplexada, que se ha convertido en una herramienta imprescindible en los ensayos clínicos y de búsqueda, es capaz de detectar y cuantificar múltiples organismos para el análisis (antígenos, anticuerpos, y otros organismos como las citocinas) en una sola muestra de volumen. El principio de un sistema multiplexado es similar al clásico inmunoensayo “sándwich” de EIA con algunas diferencias importantes. Por ejemplo, el uso de pequeños eslabones magnéticos complexados con el anticuerpo de captura, proporciona una separación eficiente unida o libre y provee una cinética de ensayo en fase cercana a la solución, el etiquetado de los eslabones con múltiples colorantes fluorescentes, lo cual permite que estos se hagan específicos para el ensayo, y hacer un marcador universal de tinte fluorescente, acoplado al segundo anticuerpo específico del ensayo mediante la reacción de biotina-estreptavidina, permite que cada ensayo sea cuantitativo. Los pasos son sencillos: las primeras esferas se incuban con el analito que se está probando, luego se agrega un anticuerpo biotinilado y luego se agrega estreptavidina acoplada a una sonda fluorescente y se analizan las mezclas en un citómetro de flujo.

C. Inmunofluorescencia

Cuando un anticuerpo se marca con un colorante fluorescente (p. ej., resinaína y rodamina), se puede observar la presencia del anticuerpo utilizando una fuente de luz ultravioleta en un microscopio de fluorescencia. Este sistema de ensayo puede aplicarse de dos maneras: un ensayo de inmunofluorescencia directa o un ensayo de inmunofluorescencia indirecta. En el **ensayo de inmunofluorescencia directa**, un marcapasos específico conocido está marcado con un tinte fluorescente. Se agrega una muestra con organismos desconocidos a un portaobjetos y el portaobjetos

booksmedicos.org

se incuba con el anticuerpo específico marcado con fluoresceína (p. ej., un anticuerpo antiestreptocócico). El portaobjetos se lava y evalúa bajo un microscopio de fluorescencia. Si la muestra desconocida contiene estreptococos, estos aparecerán en verde. En el **ensayo de inmunofluorescencia indirecta**, se utiliza un procedimiento de dos pasos para detectar la presencia de anticuerpos específicos del organismo (como los anticuerpos treponémicos) en una muestra de suero. Primero, un antígeno conocido (treponema) se une a una diapositiva. Se incuba una muestra de suero con el portaobjetos, se extrae la muestra, se lava el portaobjetos y se agrega una segunda inmunoglobulina marcada con fluoresceína. El portaobjetos se lava y examina bajo un microscopio de fluorescencia. Si el suero del paciente contiene anticuerpos antitreponémicos, el organismo aparecerá verde bajo el microscopio de fluorescencia. Históricamente, este ensayo se ha utilizado para detectar anticuerpos contra ciertos microorganismos (p. ej., *T. pallidum*) y es el procedimiento estándar para la detección de autoanticuerpos en enfermedades autoinmunes (p. ej., anticuerpos antinucleares).

D. Inmunotransferencia

La inmunotransferencia o mancha de Western se usa para identificar un antígeno en una mezcla compleja de proteínas. La mezcla compleja de proteínas (p. ej., microorganismo) se somete a electroforesis en gel de poliacrilamida (PAGE) con dodecil sulfato de sodio (SDS, *sodium dodecyl sulfate*). Esto separa las proteínas según la carga y el tamaño molecular. Luego, el gel se cubre con una membrana (como la nitrocelulosa) y las proteínas se transfieren a la membrana. La membrana de nitrocelulosa (blot) ahora contiene las proteínas separadas. La membrana se incuba con una muestra de suero. Si el suero contiene anticuerpos específicos que reaccionan con una proteína en la membrana, el anticuerpo permanecerá en la membrana. La membrana ahora se incuba con una antiinmunoglobulina marcada con enzimas. La membrana se lava y se incuba con el sustrato enzimático. La mezcla de enzimas y la mezcla de sustratos de enzimas permite la detección colorimétrica. El complejo antígeno-anticuerpo es visible como una banda separada. Este método se usa ampliamente como una segunda prueba de detección de HCV y la enfermedad de Lyme. Recientemente esta tecnología se está aplicando a la identificación de autoanticuerpos en enfermedades autoinmunes seleccionadas (p. ej., polimiositis). Variaciones de las técnicas de inmunotransferencia incluyen ensayos de puntos y muescas, ambos utilizan antígenos purificados. En estas técnicas, los antígenos purificados se unen a la membrana de nitrocelulosa.

E. Otros ensayos de laboratorio

Otras tecnologías a menudo disponibles en los ensayos de inmunología clínica son la electroforesis de proteínas y la electroforesis de inmunofijación, que son pruebas esenciales que se utilizan para identificar la producción anormal de inmunoglobulina en el suero o la orina de pacientes con mieloma. La nefelometría es otra prueba de laboratorio que cuantifica una amplia variedad de analitos en suero o plasma. Este es el método de elección para cuantificar los componentes del complemento, las inmunoglobulinas y otros analitos séricos. Estos ensayos también pueden usarse para valorar otras anomalías asociadas con estas enfermedades infecciosas seleccionadas (p. ej., HCV puede estar asociado con una proteína monoclonal y con la presencia de crioglobulinas).

Valoración de respuestas celulares

A. Citometría de flujo

La citometría de flujo es un método basado en láser utilizado para el análisis de células y componentes celulares seleccionados. Esta es una de las aplicaciones más utilizadas que registra y analiza la información de luz fluorescente y luz dispersa, a fin de identificar subpoblaciones dentro de la muestra. Es relativamente fácil separar las células en clases principales, como los linfocitos pequeños, separados de los granulocitos que son más grandes y contienen más gránulos (dispersan más luz).

Una segunda forma de analizar estas células es valorar qué moléculas de la superficie celular pueden marcarse con un tinte fluorescente. La nomenclatura del grupo de diferenciación (CD, *cluster of differentiation*) se utiliza para la identificación de moléculas de la superficie celular. Actualmente hay más de 300 moléculas de CD que han sido identificadas. Se han creado anticuerpos monoclonales dirigidos contra las moléculas de CD y pueden ser identificados con marcadores fluorescentes. La incubación de las células con una variedad de diferentes anticuerpos marcados con CD permite el análisis citométrico de flujo de distintas poblaciones de células en la mezcla. Al utilizar este método, se pueden identificar células positivas para CD4, células positivas para CD8, linfocitos B, macrófagos y células que expresan una variedad de citocinas. Esta tecnología se usa ampliamente tanto en el laboratorio clínico como en la investigación biomédica (p. ej., para enumerar los linfocitos T CD4 en pacientes VIH positivos o para distinguir a las células tumorales de los leucocitos normales).

booksmedicos.org

B. Ensayos celulares funcionales

A fin de medir la función de los linfocitos T *in vitro*, se analiza la capacidad de las células para proliferar o producir citocinas específicas, como el IFN-γ. Este ensayo es la contraparte *in vitro* de las reacciones de hipersensibilidad de tipo IV, con la prueba cutánea de TB como modelo. En la piel, el antígeno TB administrado interactúa con linfocitos T específicos para proliferar, producir IFN-γ y dar una reacción cutánea positiva. En este ensayo *in vitro*, los leucocitos de sangre periférica (PBL, *peripheral blood leukocytes*) se incuban con un antígeno específico durante 24–72 horas. Cuando los linfocitos T sensibilizados específicamente en los PBL interactúan con su antígeno específico (p. ej., antígeno TB), las células proliferarán y producirán IFN-γ. La proliferación puede medirse mediante la incorporación de timidina H^3, o la producción de IFN-γ puede controlarse mediante EIA o citometría de flujo. Este ensayo se puede usar para valorar el estado inmunológico de un individuo, en particular los pacientes que están inmunocomprometidos debido a una enfermedad infecciosa, tumores malignos o a una terapia con medicamentos.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- La **inmunidad innata** es una respuesta inmediata y no específica a un patógeno. Los componentes de esta respuesta son células fagocíticas (macrófagos y neutrófilos), linfocitos NK, ILC, TLR, citocinas y complementos.
- La **fagocitosis** es una respuesta inmunitaria que detecta y destruye los patógenos. El proceso incluye los siguientes pasos: quimiotaxis, migración, ingestión y destrucción microbiana.
- La **inmunidad adaptativa** es una rama de la respuesta inmunitaria que es altamente específica, tiene memoria inmunológica y puede responder rápida y vigorosamente a una segunda exposición al antígeno. Se trata de respuestas inmunológicas mediadas por anticuerpos o por células o ambas respuestas.
- La **presentación de antígenos** es un componente esencial de la inmunidad adaptativa. Las proteínas de los antígenos exógenos se procesan mediante APC y luego se devuelven a la superficie celular como un complejo MHC de clase II-péptido. Este complejo es reconocido por un TCR en un linfocito T CD4. La molécula CD4 actúa como un correceptor. Una segunda señal requerida para la activación de linfocitos T se deriva de la interacción de CD80 en la APC con CD28 en el linfocito T. Los linfocitos T entonces proliferan y se transforman en linfocitos T efectores. Los antígenos endógenos se procesan mediante APC a través de un complejo de MHC de clase I-péptido. Este complejo es reconocido por un TCR en los linfocitos T CD8.
- **Producción de anticuerpos**: los linfocitos B reorganizan los genes de inmunoglobulina y expresan un receptor (BCR) para el antígeno. Cuando el antígeno interactúa con BCR, el linfocito B es estimulado para que se divida y forme un clon. Los linfocitos B se transforman en células plasmáticas y segregan anticuerpos, o el linfocito B se convierte en un linfocito B de memoria.
- **Funciones de los anticuerpos**: los anticuerpos pueden realizar varias funciones protectoras. Los anticuerpos pueden mejorar la fagocitosis, inducir la neutralización de virus y toxinas bacterianas, y participar en la lisis mediada por el complemento y ADCC.
- **Funciones de los linfocitos T**. 1) Los linfocitos T CD4 pueden convertirse en células Th1, Th2, Th17, linfocitos Tfh o Treg. Las células Th1 pueden producir citocinas (IL-2, IFN-γ), activar macrófagos o desencadenar la transformación de linfocitos B para la síntesis de IgG. Las células Th2 activan a los mastocitos y a los eosinófilos, y activan el cambio de los linfocitos B para la síntesis de IgE. Las células Th17 pueden producir IL-17, lo que desencadena la producción de IL-8 y el reclutamiento de neutrófilos y macrófagos. Los Tfh (linfocitos T ayudantes foliculares) pueblan los folículos de los ganglios linfáticos y ayudan a los linfocitos B específicos para antígeno y participan en la producción de IL-21. Los linfocitos Treg producen TGF-β e IL-10; ambos pueden suprimir las respuestas inmunes. 2) Los linfocitos T CD8 funcionan como linfocitos T citotóxicos.
- **Sistema del complemento**: hay tres vías principales para activar el complemento: la clásica, la alternativa y la vía de la lectina de unión a manosa. Cada vía da como resultado la formación de MAC, lo que lleva a la lisis celular. El complemento proporciona protección contra patógenos mediante cuatro mecanismos: 1) citólisis, 2) quimiotaxis, 3) opsonización y 4) vasodilatación y permeabilidad vascular.
- Las **citocinas** son potentes reguladores celulares de bajo peso molecular producidos transitoria y localmente por una amplia gama de células, entre ellas macrófagos, linfocitos NK de células dendríticas, linfocitos T y linfocitos B. Los IFN son potentes moléculas antivirales e inmunorreguladoras.

booksmedicos.org

- **Reacciones de hipersensibilidad:**
  - **Tipo I, inmediata:** el alergeno induce el anticuerpo IgE y se une a través de su receptor Fc a mastocitos y eosinófilos. Después de encontrar nuevamente el antígeno, la IgE fija se reticula, lo que induce la desgranulación y la liberación de mediadores, especialmente histamina.
  - **Tipo II:** los antígenos en una superficie celular se combinan con anticuerpos, lo que conduce a la lisis mediada por el complemento (p. ej., transfusión o reacciones Rh) u otro daño citotóxico a la membrana.
  - **Tipo III, complejo inmune:** los complejos inmunes antígeno-anticuerpo se depositan en los tejidos, el complemento es activado y los PMN son atraídos al sitio, por lo que causan daño a los tejidos.
  - **Tipo IV, retardado:** reacción mediada por linfocitos T en la que los linfocitos T se sensibilizan con un antígeno y liberan citocinas al segundo contacto con el mismo antígeno. Las citocinas inducen a la inflamación y activan los macrófagos.

REFERENCIAS

Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S: *Cellular and Molecular Immunology*, 9th ed. Saunders Elsevier, 2017.

Detrick B, Schmitz J, Hamilton RG: *Manual of Molecular and Clinical Laboratory Immunology*, 8th ed. ASM Press, 2016.

Helbert M: *Immunology for Medical Students*, 3rd ed. Mosby/Elsevier, 2017.

Murphy K, and Weaver C: *Janeway's Immunobiology*, 9th ed. Garland Science, 2017.

O'Gorman MRG, and Donnenberg AD: *Handbook of Human Immunology*, 2nd ed. CRC Press, 2008.

Paul WE (editor): *Fundamental Immunology*, 7th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2013.

booksmedicos.org

Universidad Mariano Galvez de Guatemala
Access Provided by:
SILVERCHAIR INFORMATION SYSTEMS

CAPÍTULO 9: Patogenia de la infección bacteriana

INTRODUCCIÓN

La patogenia de la infección bacteriana está conformada por el inicio del proceso infeccioso y los mecanismos que conducen al desarrollo de signos y síntomas de la enfermedad. Los factores bioquímicos, estructurales y genéticos, que desempeñan funciones importantes en la patogenia bacteriana, se presentan en este capítulo y pueden revisarse en las secciones específicas sobre los organismos. Las características de las bacterias patógenas son la transmisibilidad, la adhesión a las células hospederas, la persistencia, la invasión de células y tejidos del hospedero, la toxigenicidad y la capacidad de evadir o sobrevivir al sistema inmunitario del hospedero. La resistencia a los antimicrobianos y desinfectantes también puede contribuir a la **virulencia**, o capacidad de un organismo para causar enfermedades. Muchas infecciones causadas por bacterias, que comúnmente se consideran patógenas, son inaparentes o asintomáticas. La enfermedad se evidencia si las bacterias o las reacciones inmunológicas por su presencia causan un daño suficiente a la persona.

Los términos que se utilizan con frecuencia a la hora de describir los aspectos de la patogenia se definen en el Glosario de este capítulo (véase a continuación). Consúltese el Glosario en el capítulo 8 para las definiciones de los términos utilizados en inmunología y la descripción de cada aspecto de la respuesta del hospedero a la infección.

booksmedicos.org

GLOSARIO

Adhesión (adherencia, unión): Proceso por el cual las bacterias se adhieren a las superficies de las células hospederas. Una vez que las bacterias han ingresado al cuerpo, la adhesión es un paso inicial importante en el proceso de infección. Los términos *adherencia*, *adhesión* y *unión* a menudo se usan indistintamente.

Infección: Multiplicación de un agente infeccioso dentro del cuerpo. La multiplicación de las bacterias que forman parte de la microbiota normal del tubo digestivo, la piel, etc., generalmente no se considera una infección; por otro lado, la multiplicación de bacterias patógenas (p. ej., de las especies de *Salmonella*), incluso si la persona es asintomática, se considera una infección.

Invasión: Proceso por el cual las bacterias, parásitos animales, hongos y virus ingresan a las células o tejidos del hospedero y se diseminan en el cuerpo.

Microbiota: Flora microbiana albergada por personas sanas.

No patógeno: Un microorganismo que no causa enfermedad; puede ser parte de la microbiota normal.

Patogenicidad: Capacidad de un agente infeccioso para causar enfermedad. (Véase también "Virulencia".)

Patógeno: Microorganismo capaz de causar enfermedades.

Patógeno oportunista: Agente capaz de causar enfermedad sólo cuando la resistencia del hospedero se ve afectada (es decir, cuando el paciente se encuentra "inmunocomprometido").

Portador: Persona o animal con una infección asintomática, que puede ser transmitida a otra persona o animal susceptible.

Superantígenos: Toxinas proteicas que activan el sistema inmunitario al unirse a las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC, *major histocompatibility complex*) y los receptores de linfocitos T (TCR, *T-cell receptors*), y estimulan grandes cantidades de linfocitos T con la finalidad de producir cantidades masivas de citocinas.

Toxicidad: Capacidad de un microorganismo de producir una toxina que contribuye al desarrollo de la enfermedad.

Virulencia: Capacidad cuantitativa de un agente de causar el estado alterado conocido como enfermedad. Los agentes virulentos causan enfermedades cuando se introducen en el hospedero en pequeñas cantidades. La virulencia implica adhesión, persistencia, invasión y toxigenicidad (véase antes).

IDENTIFICACIÓN DE BACTERIAS QUE CAUSAN ENFERMEDADES

Los seres humanos y los animales tienen una **microbiota** normal abundante, que generalmente no produce enfermedad (véase capítulo 10), sino que logra un equilibrio que garantiza la supervivencia, el crecimiento y la propagación tanto de la bacteria como del hospedero. Algunas bacterias que son causas importantes de enfermedad, se cultivan comúnmente con la microbiota normal (p. ej., *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*). A veces, las bacterias que son claramente patógenas (p. ej., *Salmonella* serotipo *Typhi*) están presentes, pero la infección permanece latente o subclínica, y el hospedero es un "portador" de la bacteria.

Puede ser difícil demostrar que una especie bacteriana específica es la causa de una enfermedad en particular. En 1884, Robert Koch propuso una serie de postulados que se han aplicado ampliamente para vincular muchas especies bacterianas específicas con enfermedades particulares. Los **postulados de Koch** se resumen en el cuadro 9–1.

booksmedicos.org

CUADRO 9–1

Guías para establecer las causas de las enfermedades infecciosas

Postulados de Koch	Postulados moleculares de Koch	Guías moleculares para el establecimiento de la causa de una enfermedad microbiana
1. El microorganismo debe encontrarse en todos los casos de la enfermedad en cuestión, y su distribución en el cuerpo debe estar en correspondencia con las lesiones observadas 2. El microorganismo debe multiplicarse en un cultivo puro *in vitro* (o fuera del cuerpo del hospedero) durante varias generaciones 3. Cuando el cultivo puro en cuestión se inocula en especies animales susceptibles, debe producirse la enfermedad típica 4. El microorganismo debe aislarse nuevamente de las lesiones de la enfermedad producida experimentalmente	1. El fenotipo o propiedad bajo investigación debe asociarse significativamente con cepas patógenas de una especie y no con cepas no patógenas 2. La inactivación específica del gen o genes asociados con el rasgo de virulencia sospechoso debe conducir a una disminución mensurable de la patogenicidad o virulencia 3. La reversión o reemplazo del gen mutado con el gen de tipo natural debe conducir a la restauración de la patogenicidad o virulencia	1. La secuencia de ácido nucleico de un supuesto patógeno debe estar presente en la mayoría de los casos de una enfermedad infecciosa y, preferentemente, en sitios anatómicos donde la patología es evidente 2. La secuencia de ácido nucleico de un supuesto patógeno debe estar ausente en la mayoría de los participantes de control sanos. Si la secuencia se detecta en participantes de control sanos, debe presentarse con una prevalencia más baja en comparación con los pacientes con enfermedad, y con números de copias más bajos 3. El número de copias de una secuencia de ácido nucleico asociada a un patógeno debe disminuir o hacerse indetectable con la resolución de la enfermedad (p. ej., con un tratamiento efectivo) y debe aumentar con la recaída o la recurrencia de la enfermedad 4. La presencia de una secuencia de ácido nucleico asociada a un patógeno, en sujetos sanos, debería ayudar a predecir el desarrollo posterior de la enfermedad 5. La naturaleza del patógeno inferido del análisis de su secuencia de ácido nucleico debe ser consistente con las características biológicas conocidas de los organismos estrechamente relacionados y con la naturaleza de la enfermedad. La importancia de una secuencia microbiana detectada aumenta cuando el genotipo microbiano predice la morfología microbiana, la patología, las características clínicas de la enfermedad y la respuesta del hospedero

Los postulados de Koch han seguido siendo un pilar de la microbiología; sin embargo, desde finales del siglo XIX, muchos microorganismos que no cumplen con los criterios de estos postulados, han demostrado ser capaces de causar enfermedades. Por ejemplo, *Treponema pallidum* (sífilis) y *Mycobacterium leprae* (lepra) no se pueden cultivar *in vitro*; sin embargo, existen modelos animales de infección con estos agentes. Otro ejemplo: no existe un modelo animal de infección por *Neisseria gonorrhoeae* (gonorrea), aunque la bacteria se pueda cultivar fácilmente *in vitro*; se ha producido una infección experimental en humanos que sustituye el modelo animal.

En otros casos, los postulados de Koch se han cumplido al menos parcialmente al demostrar la patogenicidad bacteriana en un modelo de infección *in vitro* en lugar de en un modelo animal. Por ejemplo, algunas formas de diarrea inducida por *Escherichia coli* (véase capítulo 15) se han definido por la interacción de la *E. coli* con las células hospederas en el cultivo de tejidos.

Las respuestas inmunitarias del hospedero también deben considerarse, cuando un organismo está siendo investigado, como la posible causa de una enfermedad. Por tanto, el aumento en el número de anticuerpos específicos durante la recuperación de una enfermedad es un complemento importante de los postulados de Koch.

La genética microbiana moderna ha abierto nuevas fronteras para estudiar a las bacterias patógenas y diferenciarlas de las no patógenas. La clonación molecular ha permitido a los investigadores aislar y modificar genes específicos de virulencia y estudiarlos en modelos de infección. La capacidad de estudiar los genes asociados con la virulencia ha llevado a una forma propuesta de **postulados moleculares de Koch**. Estos postulados se resumen en el cuadro 9–1.

booksmedicos.org

Algunos patógenos son difíciles o imposibles de desarrollar en cultivo y, por esa razón, no es posible establecer la causa de sus enfermedades, asociadas con los postulados de Koch o con los postulados moleculares de Koch. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) se emplea con el propósito de amplificar secuencias de ácido nucleico específicas de cada microorganismo, a partir de muestras de tejido o fluidos del hospedero. Las secuencias se utilizan a la hora de identificar a los organismos infecciosos. Las pautas moleculares que establecen las causas de la enfermedad microbiana se enumeran en el cuadro 9–1. Este enfoque se ha utilizado para establecer las causas de varias enfermedades, entre ellas la enfermedad de Whipple (*Tropheryma whipplei*), la angiomatosis bacilar (*Bartonella henselae*), la erliquiosis monocítica humana (*Ehrlichia chaffeensis*), el síndrome pulmonar por hantavirus (virus Sin Nombre), y el sarcoma de Kaposi (herpesvirus humano 8).

El análisis de la infección y de la enfermedad mediante la aplicación de principios como los postulados de Koch conduce a la clasificación de las bacterias como patógenas, patógenas oportunistas o no patógenas. Algunas especies bacterianas siempre se consideran patógenas y su presencia es anormal; los ejemplos más destacados son los de *Mycobacterium tuberculosis* (tuberculosis) y *Yersinia pestis* (peste bubónica). Estas bacterias cumplen fácilmente con los criterios de los postulados de Koch. Otras especies comúnmente son parte de la microbiota normal de los seres humanos (y otros animales), pero con frecuencia también pueden causar enfermedades. Por ejemplo, *E. coli* es parte de la microbiota gastrointestinal normal de los seres humanos, pero también es una causa común de infecciones del tracto urinario, diarrea del viajero y otras enfermedades. Las cepas de *E. coli* que causan la enfermedad se diferencian de aquellas que no lo hacen al determinar si 1) son virulentas en animales o modelos *in vitro* de infección y 2) tienen una composición genética que está significativamente asociada con la producción de la enfermedad. Otras bacterias (p. ej., especies de *Pseudomonas*, *Stenotrophomonas maltophilia* y muchas levaduras y mohos) sólo causan enfermedades en las personas inmunodeprimidas y debilitadas, por tanto, se les considera **patógenos oportunistas**.

TRANSMISIÓN DE LA INFECCIÓN

Las bacterias (y otros microorganismos) se pueden adaptar a una variedad de entornos, entre ellos, medios externos como el suelo, el agua y la materia orgánica, o medios internos como los insectos vectores, los animales y en los seres humanos, donde normalmente residen y subsisten. Al hacerlo, las bacterias aseguran su supervivencia y aumentan su posibilidad de transmisión. Al producir una infección asintomática o una enfermedad leve, en lugar de la muerte del hospedero, los microorganismos que normalmente viven en las personas aumentan la posibilidad de transmisión de una persona a otra.

Algunas bacterias que comúnmente causan enfermedades en los humanos se desarrollan principalmente en los animales, e infectan a los humanos incidentalmente. Por ejemplo, las especies de *Salmonella* y *Campylobacter* típicamente infectan a los animales y se transmiten a través de los alimentos a los humanos. Otras bacterias producen una infección en los humanos que es involuntaria, por un error en el ciclo de vida normal del organismo; estos organismos no se han adaptado a los humanos y, sin embargo, la enfermedad que producen puede ser grave. Por ejemplo, *Y. pestis* (peste bubónica) tiene un ciclo de vida bien establecido en los roedores y sus pulgas, y su transmisión de las pulgas a los humanos es involuntaria; *Bacillus anthracis* (ántrax o carbunco) vive en el medio ambiente, ocasionalmente infecta a los animales y se transmite a los seres humanos mediante productos como el pelo natural de animales infectados. Las especies de *Clostridium* son ubicuas en el medio ambiente y se transmiten a los humanos por ingestión (p. ej., la gastroenteritis por *Clostridium perfringens* y *Clostridium botulinum* [botulismo]) o cuando las heridas están contaminadas por el suelo (p. ej., *C. perfringens* [gangrena gaseosa] y *Clostridium tetani* [tétanos]). Tanto la especie *B. anthracis* como la especie *Clostridium* elaboran esporas para proteger su ácido nucleico de factores ambientales severos como la luz ultravioleta, la desecación, los detergentes químicos y los pH extremos. Estas esporas garantizan su supervivencia en ambientes como los alimentos que ingieren los humanos. Después de ser ingeridas o inoculadas, las esporas germinan para formar una estructura vegetativa y metabólicamente activa del microorganismo patógeno.

Las manifestaciones clínicas de las enfermedades (p. ej., diarrea, tos y leucorrea) producidas por microorganismos, a menudo promueven la transmisión de los agentes. Los siguientes son ejemplos de síndromes clínicos y de cómo estos facilitan la transmisión de las bacterias causantes: *Vibrio cholerae* causa diarrea abundante, lo cual puede contaminar el agua dulce y la salada; el agua potable o los mariscos, como las ostras y los cangrejos, pueden resultar contaminados; la ingestión de agua o mariscos contaminados puede producir infecciones y enfermedades. Del mismo modo, la contaminación de productos alimentarios con aguas residuales que contienen *E. coli* causante de diarrea, provoca la transmisión de estas bacterias. *M. tuberculosis* (tuberculosis) infecta naturalmente sólo a los humanos; genera una enfermedad respiratoria con tos y producción de aerosoles, lo que trae como resultado la transmisión de las bacterias de una persona a otra.

Muchas bacterias se transmiten de una persona a otra a través de las manos. Una persona con *S. aureus* en las fosas nasales anteriores puede frotarse la nariz, recoger los estafilococos en las manos y propagar la bacteria a otras partes del cuerpo, o a otra persona, donde se produce una infección.

booksmedicos.org

Muchos patógenos oportunistas que causan infecciones nosocomiales se transmiten de un paciente a otro a través de las manos del personal del hospital. El lavado de manos es, por tanto, un componente importante del control de infecciones.

Las **puertas de entrada de bacterias patógenas** más frecuentes en el cuerpo son los sitios donde las membranas mucosas se encuentran con la piel: las vías respiratorias (vías respiratorias superiores e inferiores), gastrointestinales (principalmente la boca), genitales y urinarias. Las áreas anormales de las membranas mucosas y la piel (p. ej., cortes, quemaduras y otras lesiones) también son sitios frecuentes de entrada. La piel y las membranas mucosas normales proporcionan la defensa principal contra la infección. Para causar enfermedades, los patógenos deben superar estas barreras.

PROCESO INFECCIOSO

En el cuerpo, la mayoría de las bacterias que causan enfermedades lo hace primero al adjuntarse o adherirse a las células hospederas, generalmente a las células epiteliales. Una vez que las bacterias han establecido un sitio primario de infección, se multiplican y se propagan directamente, a través de los tejidos o del sistema linfático, hasta el torrente sanguíneo. Esta infección bacteriemia puede ser transitoria o persistente. La bacteriemia permite que las bacterias se diseminen ampliamente en el cuerpo y les permite llegar a tejidos particularmente adecuados para su multiplicación.

La neumonía neumocócica es un ejemplo de proceso infeccioso. Es posible aislar *S. pneumoniae* encontradas en las nasofaringes de 5 a 40% de las personas sanas.. Ocasionalmente, se aspiran neumococos de la nasofaringe a los pulmones; esta aspiración ocurre con mayor frecuencia en personas debilitadas y en entornos como el coma, cuando disminuyen los reflejos normales como el reflejo faríngeo y la tos. La infección se desarrolla en los espacios aéreos terminales de los pulmones en personas que no tienen anticuerpos protectores contra ese tipo particular de polisacárido capsular neumocócico. La multiplicación de los neumococos y la inflamación resultante conducen a la neumonía. Los neumococos entran en los vasos linfáticos del pulmón y se mueven hacia el torrente sanguíneo. Entre 10 y 20% de las personas con neumonía neumocócica tiene bacteriemia en el momento en que se realiza el diagnóstico de neumonía. Cuando se produce bacteriemia, los neumococos pueden propagarse a sitios secundarios de infección (p. ej., líquido cefalorraquídeo, válvulas cardiacas y espacios articulares). Las principales complicaciones de la neumonía neumocócica son la meningitis, la artritis séptica y, rara vez, la endocarditis.

El proceso infeccioso en el cólera implica la ingestión de *V. cholerae,* la atracción quimiotáctica de las bacterias hacia el epitelio intestinal, la motilidad de las bacterias por medio de un único flagelo polar y la penetración de la capa mucosa en la superficie intestinal. La adhesión de *V. cholerae* a la superficie de las células epiteliales está mediada por pili y posiblemente por otras adhesinas. La producción de la toxina del cólera produce un flujo de cloruro y agua en el lumen del intestino, lo que causa diarrea y desequilibrio electrolítico.

GENÓMICA Y PATOGENICIDAD BACTERIANA

Las bacterias son haploides (véase capítulo 7) y limitan las interacciones genéticas que podrían cambiar sus cromosomas y, potencialmente, interrumpir su adaptación y supervivencia en nichos ambientales específicos. Un resultado importante de la conservación de los genes cromosómicos en las bacterias es que los organismos son clonales. Eso significa que de muchos patógenos, sólo hay uno o unos pocos tipos clonales que se propagan en el mundo durante un periodo. Por ejemplo, la meningitis meningocócica epidémica del serogrupo A es endémica en Asia, Medio Oriente y África; sólo ocasionalmente se disemina al norte de Europa y a las Américas. Sólo algunas veces en varias décadas, se han observado en una zona geográfica tipos clonales únicos de *Neisseria meningitidis* del serogrupo A que posteriormente se han diseminado a otras y, por tanto, han generado una epidemia. Existen dos tipos clonales de *Bordetella pertussis*, ambos asociados con enfermedad. Sin embargo, existen mecanismos que las bacterias utilizan, o han utilizado durante mucho tiempo, para transmitir genes de virulencia de una bacteria a otra.

Elementos genéticos móviles

Los mecanismos principales para el intercambio de información genética entre bacterias son la transformación natural y los elementos genéticos móviles transmisibles, como plásmidos, transposones y bacteriófagos (a menudo denominados “fagos”). La transformación se produce cuando el ADN de un organismo se libera en el medio ambiente y es absorbido por un organismo diferente que es capaz de reconocer y unirse al ADN. En otros casos, los genes que codifican muchos factores de virulencia bacteriana se encuentran en plásmidos, en transposones o en fagos. Los plásmidos son piezas extracromosómicas de ADN y son capaces de replicarse. Los transposones son segmentos de ADN altamente móviles, que pueden moverse de una parte del ADN a otra. Esto puede traer como resultado una recombinación entre el ADN extracromosómico y el cromosoma (recombinación ilegítima o no homóloga; véase capítulo 7). Si se produce esta recombinación, los genes que codifican los factores de virulencia pueden volverse

booksmedicos.org

cromosómicos. Finalmente, los virus o fagos bacterianos son otro mecanismo por el cual el ADN se puede mover de un organismo a otro. La transferencia de estos elementos genéticos móviles entre miembros de una especie o, menos frecuentemente, entre especies, puede traer como consecuencia la transferencia de factores de virulencia, incluidos los genes de resistencia antimicrobianos. En el cuadro 9–2 se ofrecen algunos ejemplos de factores de virulencia codificados por plásmidos y fagos.

CUADRO 9–2

Ejemplos de factores de virulencia codificados por genes en elementos genéticos móviles

Género y especie	Factor de virulencia y enfermedad
Plásmido codificado	
E. coli	Enterotoxinas termolábiles y estables al calor que causan diarrea
E. coli	Hemolisina (citotoxina) de enfermedades invasivas e infecciones del tracto urinario
Especies de *E. coli* y *Shigella*	Factores de adhesión y productos genéticos involucrados en la invasión de la mucosa
B. anthracis	Cápsula esencial para la virulencia (en un plásmido) El factor edema, el factor letal y el antígeno protector son esenciales para la virulencia (en otros plásmidos)
Fago codificado	
C. botulinum	Toxina botulínica que causa parálisis
Corynebacterium diphtheriae	Toxina diftérica que inhibe la síntesis de proteínas humanas
V. cholerae	Toxina del cólera que puede causar diarrea acuosa severa

Islas de patogenicidad

Los grandes grupos de genes que se asocian con la patogenicidad y están ubicados en el cromosoma bacteriano se denominan **islas de patogenicidad** (PAI, *pathogenicity islands*). Son grandes grupos organizados de genes, generalmente de 10 a 200 kb de tamaño. Las principales propiedades del conjunto de PAI son las siguientes: tienen uno o más genes de virulencia; están presentes en el genoma de los miembros patógenos de una especie, pero están ausentes en los miembros no patógenos; son grandes; típicamente tienen un contenido de guanina más citosina (G + C) diferente al resto del genoma bacteriano; comúnmente se asocian con los genes de ARNt; a menudo se encuentran con partes del genoma asociadas con elementos genéticos móviles; a menudo tienen inestabilidad genética; y a menudo representan estructuras de mosaico con componentes adquiridos en diferentes momentos. En conjunto, las propiedades de las PAI sugieren que estos grupos se originan a partir de la transferencia de genes de especies extrañas. En el cuadro 9–3 se proporcionan algunos ejemplos de factores de virulencia de PAI.

booksmedicos.org

CUADRO 9–3

Algunos ejemplos del gran número de islas de patogenicidad de patógenos humanos

Género y especie	Nombre PAI	Características de la virulencia
E. coli	PAI I_{536}, II_{536}	Alfa hemolisina, fimbrias, adhesión en infecciones del tracto urinario
E. coli	PAI I_{J96}	Alfa hemolisina, P-pilus en infecciones del tracto urinario
E. coli (EHEC)	O157	Toxina de macrófagos de *E. coli* enterohemorrágica
Salmonella serotipo Typhimurium	SPI-1	Invasión y daño de las células hospederas; diarrea
Y. pestis	HPI/pgm	Genes que potencian la captación de hierro
V. cholerae El Tor O1	VPI-1	Neuraminidasa, utilización de azúcares amino
S. aureus	SCC mec	Meticilina y otros antibióticos resistentes
S. aureus	SaPI1	Toxina-1 del síndrome de choque tóxico, enterotoxina
Enterococcus faecalis	NPm	Citolisina, formación de biopelículas

PAI: isla de patogenicidad; SPI: isla de patogenicidad de *Salmonella*; HPI: isla de alta patogenicidad; VPI: isla de patogenicidad *Vibrio*; SCC: casete cromosómico estafilocócico mec; SaPI: isla de patogenicidad de *Staphylococcus aureus*; NP: no proteasa.

REGULACIÓN DE LOS FACTORES DE VIRULENCIA BACTERIANA

Las bacterias patógenas (y otros patógenos) se han adaptado a los estados saprófitos o de vida libre, posiblemente a entornos externos al cuerpo, y al hospedero humano. Han desarrollado sistemas complejos de transducción de señales para regular los genes importantes relacionados con la virulencia. Las señales ambientales a menudo controlan la expresión de los genes de virulencia. Entre las señales comunes se incluyen temperatura, disponibilidad de hierro, osmolalidad, fase de crecimiento, pH y iones específicos (p. ej., Ca^{2+}) o factores de nutrientes. Algunos ejemplos se presentan en los siguientes párrafos.

El gen para la toxina de la difteria de *Corynebacterium diphtheriae* es portado por bacteriófagos templados. La toxina es producida sólo por cepas lipogenizadas por los bacteriófagos. La producción de toxinas aumenta mucho cuando se cultiva *C. diphtheriae* en un medio con bajo contenido de hierro.

La expresión de los genes de virulencia de *B. pertussis* aumenta cuando las bacterias se cultivan a 37 °C, y se suprimen, cuando se cultivan a temperaturas más bajas, o en presencia de altas concentraciones de sulfato de magnesio o ácido nicotínico.

Los factores de virulencia de *V. cholerae* están regulados en múltiples niveles y por muchos factores ambientales. La expresión de la toxina del cólera es mayor a un pH de 6 que a un pH de 8.5, y es mayor también a 30 °C que a 37 °C.

La osmolalidad y la composición de aminoácidos también son importantes. Otros 20 genes de *V. cholerae* están regulados de manera similar.

Y. pestis produce una serie de proteínas codificadas por plásmidos de virulencia. Uno de ellos es una proteína capilar de la fracción 1 antifagocítica que da como resultado una función antifagocítica. La expresión de esta proteína es mayor entre 35 y 37 °C, la temperatura del hospedero, y menor entre 20 y 28 °C, que es la temperatura de la pulga en la que no se necesita actividad antifagocítica. La regulación de otros factores de virulencia en las

booksmedicos.org

especies de *Yersinia* también está influenciada por factores ambientales.

La motilidad de las bacterias les permite propagarse y multiplicarse en sus nichos ambientales o en pacientes. *Yersinia enterocolitica* y *Listeria monocytogenes* son comunes en el ambiente donde la motilidad es importante para ellos. Presumiblemente, la motilidad no es importante en la patogenia de las enfermedades causadas por estas bacterias. *Y. enterocolitica* es móvil cuando se cultiva a 25 °C, pero no cuando se cultiva a 37 °C. De manera similar, *Listeria* es móvil cuando se cultiva a 25 °C y no es móvil o es mínimamente móvil cuando se cultiva a 37 °C.

FACTORES DE VIRULENCIA BACTERIANA

Muchos factores determinan la virulencia bacteriana o la capacidad de causar infección y enfermedad.

Factores de adhesión

Cuando las bacterias ingresan al cuerpo del hospedero, deben adherirse a las células de la superficie de un tejido. Si no se adhirieran, serían barridas por el moco y otros líquidos que bañan la superficie del tejido. La adhesión, que es sólo un paso en el proceso infeccioso, es seguida por el desarrollo de microcolonias y por los pasos posteriores en la patogenia de la infección.

Las interacciones entre las bacterias y las superficies celulares de los tejidos en el proceso de adhesión son complejas. Varios factores desempeñan funciones importantes, como la hidrofobicidad de la superficie y la carga de la superficie neta, las moléculas de unión en las bacterias (ligandos) y las interacciones del receptor de la célula hospedera. Las bacterias y las células hospederas suelen tener cargas superficiales negativas netas y, por tanto, fuerzas electrostáticas se repelen. Estas fuerzas son superadas por las interacciones hidrófobas y por otras interacciones más específicas entre las bacterias y las células hospederas. En general, cuanto más hidrófoba sea la superficie de la célula bacteriana, mayor será la adhesión a la célula hospedera. Las diferentes cepas de bacterias de una misma especie pueden variar ampliamente en sus propiedades de superficie hidrofóbica y en su capacidad para adherirse a las células hospederas.

Las bacterias también tienen moléculas superficiales específicas que interactúan con las células hospederas. Muchas bacterias tienen **pili**, apéndices gruesos en forma de barra o **fimbrias**, estructuras más cortas en forma de "vello" que se extienden desde la superficie de la célula bacteriana y ayudan a mediar la adhesión de las bacterias a las superficies de la célula hospedera. Por ejemplo, algunas cepas de *E. coli* tienen pili tipo 1, que se adhieren a los receptores de las células epiteliales; la adhesión se puede bloquear *in vitro* mediante la adición de D-manosa al medio. Los organismos de *E. coli* que causan infecciones del tracto urinario comúnmente no tienen adhesión mediada por D-manosa, pero tienen P-pili, que se adhiere a una porción del antígeno del grupo sanguíneo P; la estructura de reconocimiento mínima es el disacárido α-D-galactopiranosil-(1–4)-β-D-galactopiranósido (adhesina de unión GAL-GAL). La *E. coli* que causa enfermedades diarreicas (véase capítulo 15) tiene adhesión mediada por pilus (fimbrias) a las células epiteliales intestinales. El tipo de pili y los mecanismos moleculares específicos de adhesión parecen ser diferentes en dependencia de la forma de *E. coli* que induce la diarrea.

Otros mecanismos específicos receptor-ligando han evolucionado para promover la adhesión bacteriana a las células hospederas, lo que ilustra los diversos mecanismos usados por las bacterias. Los estreptococos del grupo A (*Streptococcus pyogenes*) (véase capítulo 14) también tienen *fimbrias* que se extienden desde la superficie celular. El **ácido lipoteicoico,** la proteína F y la proteína M se encuentran en las fimbrias. El ácido lipoteicoico y la proteína F causan la adhesión de los estreptococos a las células epiteliales bucales; esta adhesión está mediada por fibronectina, la cual actúa como una molécula receptora de la célula hospedera. La proteína M actúa como una molécula antifagocítica y es un factor mayor de virulencia.

Los anticuerpos que actúan contra ligandos bacterianos específicos que promueven adhesión (p. ej., pili y ácido lipoteinoico) pueden bloquear la adhesión a las células hospederas y proteger al hospedero de la infección.

Después de que se produce la adhesión, ocurren cambios conformacionales en la célula hospedera que pueden conducir a cambios en el citoesqueleto, que permiten que el organismo sea absorbido por la célula. Algunas veces, los cambios en la molécula adhesiva después de la adhesión pueden desencadenar la activación de los genes de virulencia que promueven la invasión o provocan otros cambios patogénicos, como se describe en las siguientes páginas.

Invasión de células y tejidos del hospedero

Invasión es el término comúnmente empleado para describir la entrada de bacterias a las células hospederas; en lo que respecta a muchas bacterias

booksmedicos.org

causantes de enfermedades, la invasión de los epitelios del hospedero es un aspecto central del proceso infeccioso. Algunas bacterias (p. ej., especies de *Salmonella*) invaden a los tejidos a través de las uniones entre las células epiteliales. Otras bacterias (p. ej., especies de *Yersinia*, *N. gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis*) invaden a tipos específicos de células epiteliales del hospedero, y posteriormente pueden ingresar al tejido. En muchas infecciones, las bacterias producen factores de virulencia que hacen que las células hospederas fagociten (ingieran) a las bacterias. Las células hospederas desempeñan un papel muy activo en el proceso.

Cuando están dentro de la célula hospedera, las bacterias pueden permanecer encerradas en una vacuola compuesta por la membrana de la célula hospedera, o bien la membrana de la vacuola puede disolverse y las bacterias pueden dispersarse en el citoplasma. Algunas bacterias (p. ej., especies de *Shigella*) se multiplican dentro de las células hospederas, pero otras bacterias no lo hacen.

La producción de toxinas y otras propiedades de virulencia son generalmente independientes de la capacidad de las bacterias para invadir células y tejidos. Por ejemplo, *C. diphtheriae* puede invadir el epitelio de la nasofaringe y entonces causar dolor de garganta sintomático, incluso cuando las cepas de *C. diphtheriae* no son toxigénicas.

Los estudios *in vitro* con células en cultivo de tejidos han ayudado a caracterizar los mecanismos de invasión de algunos patógenos; sin embargo, los modelos *in vitro* no necesariamente han proporcionado una imagen completa del proceso de invasión. La comprensión completa este proceso, como ocurre en una infección adquirida naturalmente, ha requerido del estudio de mutantes genéticamente diseñados y de su capacidad para infectar a animales y a humanos susceptibles. Por tanto, comprender cómo las bacterias invaden a las células eucariotas requiere el cumplimiento de una gran parte de los postulados de Koch y de los postulados de Koch moleculares. Los siguientes párrafos contienen ejemplos de invasión bacteriana a células hospederas como parte de un proceso infeccioso.

Las especies de *Shigella* se adhieren a las células hospederas *in vitro*. Comúnmente, se utilizan células HeLa; estas células no polarizadas indiferenciadas se derivaron de un carcinoma cervical. La adhesión provoca la polimerización de la actina en la porción cercana de la célula HeLa, lo que induce a la formación de pseudópodos por las células HeLa y a la absorción de las bacterias. La adhesión y la invasión están mediadas, al menos en parte, por productos de genes ubicados en un gran plásmido común a muchas especies de *Shigella*. Existen múltiples proteínas, entre ellas los **antígenos del plásmido de invasión** (IpA-D, *invasion plasmid antigens*) que contribuyen al proceso. Dentro de las células HeLa, las shigellas se liberan o escapan de la vacuola fagocítica y se multiplican en el citoplasma. La polimerización de la actina impulsa a las shigellas hacia dentro de una célula HeLa, y luego de una célula HeLa a otra. *In vivo*, las shigellas se adhieren a integrinas situadas en la superficie de las células M en las placas de Peyer y no a las células absorbentes polarizadas de la mucosa. Las células M normalmente toman muestras de antígenos y los presentan a los macrófagos en la submucosa. Las shigellas son fagocitadas por las células M y pasan a través de las células M hacia el conglomerado subyacente de macrófagos. Las shigellas dentro de las células M, y los macrófagos, pueden hacer que células M mueran tras activar el proceso normal de muerte celular (apoptosis). Las shigellas se propagan a las células mucosas adyacentes de manera similar al modelo *in vitro* mediante la polimerización de actina que impulsa a las bacterias.

En los estudios que utilizan células *in vitro*, parece que el proceso de adhesión-invasión con *Y. enterocolitica* es similar al de *Shigella*. Las yersinias se adhieren a la membrana de la célula hospedera y provocan que esta membrana extruda proyecciones protoplasmáticas. Las bacterias son luego envueltas por la célula hospedera por medio de la formación de vacuolas. La invasión aumenta cuando las bacterias son cultivadas a 22 °C en lugar de a 37 °C. Cuando las yersinias han entrado en la célula, la membrana vacuolar se disuelve y las bacterias se liberan en el citoplasma. *In vivo*, se cree que las yersinias se adhieren a las células M de las placas de Peyer y las invaden en lugar de a las células de la mucosa absorbente polarizadas, como las shigellas.

L. monocytogenes del medio ambiente se ingiere en los alimentos. Es de suponer que las bacterias se adhieren a la mucosa intestinal y la invaden; luego llegan al torrente sanguíneo y se diseminan. La patogenia de este proceso ha sido estudiada *in vitro*. *L. monocytogenes* se adhiere a los macrófagos y a las células intestinales indiferenciadas cultivadas y los invade fácilmente. Las listerias inducen que las células hospederas las engullan (ingieran o absorban). Las proteínas llamadas **internalinas** tienen un papel importante en este proceso. El proceso de ingestión, el movimiento dentro de una célula y el movimiento entre células requiere de la polimerización de la actina para impulsar a las bacterias, como ocurre con las shigellas.

Legionella pneumophila infecta a los macrófagos pulmonares y causa neumonía. La adhesión de las legionelas al macrófago induce la formación de un pseudópodo largo y delgado que luego se enrolla alrededor de la bacteria formando una vesícula (**fagocitosis en espiral**). La vesícula permanece intacta, la fusión de los fagolisosomas se inhibe y las bacterias se multiplican dentro de la vesícula.

booksmedicos.org

N. gonorrhoeae utiliza pili como adhesinas primarias y **proteínas asociadas a la opacidad** (Opa, *opacity-associated proteins*) como adhesinas secundarias a las células hospederas. Ciertas proteínas Opa median la adhesión a las células polimorfonucleares. Algunos gonococos sobreviven después de ser fagocitados por estas células. Los pili y las Opa juntos aumentan la invasión a células cultivadas *in vitro*. En los cultivos de las trompas uterinas (de Falopio), los gonococos se adhieren a las microvellosidades de las células no ciliadas y parecen inducir su fagocitosis por estas células. Los gonococos se multiplican intracelularmente y migran al espacio subepitelial por un mecanismo aún desconocido.

Toxinas

Las toxinas producidas por las bacterias generalmente se clasifican en dos grupos: endotoxinas, si están presentes en la membrana externa de los bacilos gramnegativos, y toxinas que se secretan, como las enterotoxinas y las exotoxinas. Las enterotoxinas y las exotoxinas a menudo se clasifican por sus mecanismos de acción y su impacto en las células hospederas; se analizan con más detalle a continuación. Las características principales de los dos grupos se enumeran en el cuadro 9–4.

CUADRO 9–4

Características de las exotoxinas y de las endotoxinas (lipopolisacáridos)

Exotoxinas	Endotoxinas
Excretadas por células vivientes; encontradas en altas concentraciones dentro del medio líquido	Parte integral de la pared celular de bacterias gramnegativas; liberadas en la muerte bacteriana y en parte durante el crecimiento; pueden no necesitar ser liberadas para tener actividad biológica
Producidas tanto por bacterias grampositivas como por gramnegativas	Encontradas solamente en las bacterias gramnegativas
Polipéptidos con un peso molecular de 10 000 a 900 000	Complejos lipopolisacáridos; porción A lípida probablemente responsable de la toxicidad
Relativamente estable; toxicidad con frecuencia destruida rápidamente por calor en temperaturas superiores a 60 °C	Relativamente estable; resisten el calentamiento a temperaturas superiores a 60 °C durante horas sin pérdida de toxicidad
Altamente antigénicas; estimulan la formación de antitoxina de elevada titulación; la antitoxina neutraliza la toxina	Débilmente inmunogénicas; los anticuerpos son antitóxicos y protectores; la relación entre los títulos de los anticuerpos y la protección de la enfermedad es menos clara que con las exotoxinas
Convertidas a toxoides antigénicos, no tóxicos por formalina, ácido, calor, etc.; los toxoides se usan para inmunizar (p. ej., toxoide tetánico)	No convertidas a toxoides
Altamente tóxico; es letal para los animales en cantidades de microgramos o menos	Moderadamente tóxico; letal para animales en decenas a cientos de microgramos
Por lo general se unen a receptores específicos en las células	Receptores específicos que no se encuentran en las células
Por lo general no producen fiebre en el hospedero	Generalmente producen fiebre en el hospedero mediante la liberación de interleucina-1 y otros mediadores
Con frecuencia controlados por genes extracromosómicos (p. ej., plásmidos)	Síntesis dirigida por genes cromosómicos

booksmedicos.org

A. Exotoxinas

Muchas bacterias grampositivas y muchas bacterias gramnegativas producen exotoxinas de considerable importancia médica. Algunas de estas toxinas han tenido un papel importante en la historia universal. Por ejemplo, el tétanos causado por la toxina de *C. tetani* provocó la muerte de unos 50 000 soldados de las potencias del Eje en la Segunda Guerra Mundial; sin embargo, las fuerzas aliadas inmunizaron al personal militar contra el tétanos y muy pocos murieron a causa de esa enfermedad. Se han creado vacunas para algunas de las enfermedades mediadas por exotoxinas; continúan siendo importantes en la prevención de la enfermedad. Estas vacunas, llamadas **toxoides**, están hechas de exotoxinas que se modifican para que ya no sean tóxicas. Muchas exotoxinas consisten en subunidades A y B (a menudo denominadas toxinas binarias o toxinas tipo III). La subunidad B generalmente media la adhesión del complejo de toxinas para una célula hospedera y ayuda a que la exotoxina entre en la célula hospedera. La subunidad A proporciona la actividad tóxica. A continuación se presentan algunos ejemplos de mecanismos patogénicos asociados con exotoxinas. Otras toxinas de bacterias específicas se analizan en los capítulos que cubren a esas bacterias.

C. diphtheriae es un bacilo grampositivo que puede crecer en las membranas mucosas de las vías respiratorias superiores o en heridas menores de la piel (véase capítulo 12). Las cepas de *C. diphtheriae* que tienen un corinebacteriófago lisógeno templado (β-fago o ω-fago) con el gen estructural son toxigénicas, producen **toxina diftérica** y causan **difteria**. Muchos factores regulan la producción de toxinas; cuando la disponibilidad de hierro inorgánico es el factor que limita la tasa de crecimiento, se produce la producción máxima de toxinas. La molécula de toxina se secreta como una única molécula polipeptídica (peso molecular [MW, *molecular weight*], 62 000). Esta toxina nativa se degrada enzimáticamente en dos fragmentos, A y B, unidos entre sí por un enlace disulfuro. El fragmento B (MW 40 700) se une a receptores específicos de la célula hospedera y facilita la entrada del fragmento A (MW 21 150) en el citoplasma. El fragmento A inhibe el factor de elongación EF-2 de la cadena peptídica al catalizar una reacción que une un grupo difosfato de adenosina-ribosilo a EF-2, lo que produce un complejo inactivo de difosfato de adenosina-ribosa-EF2. La detención de la síntesis de proteínas altera las funciones fisiológicas celulares normales. La toxina diftérica es muy potente.

C. tetani es un bacilo grampositivo anaerobio que causa el tétanos (véase capítulo 11). *C. tetani* proviene del medio ambiente, contamina las heridas y sus esporas germinan en el ambiente anaerobio del tejido desvitalizado. La infección a menudo es menor y no resulta clínicamente evidente. Las formas vegetativas de *C. tetani* producen la toxina **tetanospasmina** (MW 150 000) que es escindida por una proteasa bacteriana en dos péptidos (MW 50 000 y 100 000) unidos por un enlace disulfuro. La toxina se une inicialmente a los receptores en las membranas presinápticas de las neuronas motoras. Luego migra por el sistema de transporte axonal retrógrado los cuerpos celulares de estas neuronas, hacia la médula espinal y al tronco del encéfalo. La toxina se difunde a las terminales de las células inhibidoras, incluidas las interneuronas glicinérgicas y las neuronas secretoras del ácido γ-aminobutírico (GABA, γ-*aminobutyric acid*) del tronco encefálico. La toxina degrada a la sinaptobrevina, una proteína necesaria en el acoplamiento de las vesículas neurotransmisoras en la membrana presináptica. La liberación de la glisina inhibidora y del GABA se bloquea, y las neuronas motoras no se inhiben. Se produce la parálisis espástica. Incluso cantidades extremadamente pequeñas de toxina pueden ser letales para los humanos. El tétanos es totalmente prevenible en personas inmunológicamente normales mediante la inmunización con toxoide tetánico.

C. botulinum causa el botulismo. Este organismo formador de esporas anaerobio y grampositivo se encuentra en el suelo o en el agua y puede crecer en alimentos (p. ej., enlatados y envasados al vacío), si el ambiente es anaerobio de manera adecuada. Se produce una toxina extremadamente potente (la toxina más potente conocida). Es lábil al calor y, por tanto, se destruye con un calentamiento suficiente. Hay siete tipos distintos de toxinas serológicas. Los tipos A, B, E y F se asocian más comúnmente con enfermedades humanas. La toxina es muy similar a la toxina tetánica, con una proteína de MW 150 000 que se divide en proteínas de MW 100 000 y MW 50 000 unidas por un enlace disulfuro. La toxina botulínica se absorbe desde el intestino y se une a los receptores de las membranas presinápticas de las neuronas motoras del sistema nervioso periférico y de los nervios craneales. La proteólisis, por la cadena ligera de la toxina botulínica, de las proteínas blanco en las neuronas inhibe la liberación de acetilcolina en la sinapsis, lo que trae como resultado la falta de contracción muscular y parálisis flácida.

Las esporas de *C. perfringens* se introducen en heridas por contaminación con tierra o heces. En presencia de tejido necrótico (un ambiente anaerobio), las esporas germinan y las células vegetativas pueden producir varias toxinas diferentes. Muchas de ellas son necrotizantes y hemolíticas y, junto con la distensión del tejido por el gas formado por los carbohidratos y la interferencia con el suministro de sangre, favorecen la propagación de la **gangrena gaseosa**. La **toxina alfa** de *C. perfringens* es una **lecitinasa** que daña las membranas celulares al dividir la lecitina en fosforilcolina y diglicérido. La toxina theta también tiene un efecto necrotizante. Las colagenasas y los ADN también son producidos por clostridios.

Algunas cepas de *S. aureus* que crecen en las membranas mucosas (p. ej., la vagina, en asociación con la menstruación) o en heridas, elaboran la **toxina-1 del síndrome de choque tóxico** (TSST-1, *toxic shock syndrome toxin-1*), que causa el **síndrome de choque tóxico** (véase capítulo 13).

booksmedicos.org

La enfermedad se caracteriza por choque, fiebre alta y una erupción roja difusa que luego descamará; también están involucrados otros múltiples sistemas de órganos. TSST-1 es un superantígeno (también conocido como toxina de tipo I); los superantígenos no necesitan ingresar a las células para causar su potente interrupción celular. TSST-1 estimula a la mayoría de los linfocitos T al unirse directamente a MHC-II y a los receptores de linfocitos T. El resultado neto es la producción de grandes cantidades de citocinas interleucina-2 (IL-2, *interleukin-2*), interferón γ y el factor de necrosis tumoral (TNF, *tumor necrosis factor*) (véase capítulo 8). Las principales manifestaciones clínicas de la enfermedad parecen ser secundarias a los efectos de las citocinas. Los efectos sistémicos de TSST-1 se deben a la estimulación masiva de citocinas. Algunas cepas de estreptococos β hemolíticos del grupo A producen **exotoxinas pirogénicas A y C**. La infección de tejidos blandos rápidamente progresiva por estreptococos que produce la exotoxina pirogénica A tiene muchas manifestaciones clínicas similares a las del síndrome de choque tóxico estafilocócico. Las exotoxinas pirogénicas A y C también son superantígenos que actúan de manera similar a TSST-1.

Las toxinas de tipo II son proteínas que afectan típicamente a las membranas celulares, lo que facilita la invasión por parte del patógeno que las secreta (véase también "Enzimas que degradan el tejido", más adelante en este capítulo). Los ejemplos incluyen hemolisinas y fosfolipasas que también se analizan en los capítulos correspondientes a cada organismo.

B. Exotoxinas asociadas con enfermedades diarreicas e intoxicación alimentaria

Las exotoxinas asociadas con enfermedades diarreicas son llamadas con frecuencia enterotoxinas; muchas pertenecen a la familia de las toxinas de tipo III. (Véase también cuadro 48–4.) Las características de algunas enterotoxinas importantes se analizan a continuación.

V. cholerae ha producido enfermedades diarreicas epidémicas (**cólera**) en muchas partes del mundo (véase capítulo 17) y es otra enfermedad producida por toxinas de importancia histórica y actual. Después de ingresar al hospedero a través de una comida o bebida contaminada, *V. cholerae* penetra en la mucosa intestinal y se adhiere a las microvellosidades del borde en cepillo de las células epiteliales intestinales. *V. cholerae*, generalmente del serotipo O1 (y O139), puede producir una enterotoxina con un MW de 84 000. La toxina consta de dos subunidades: A, que se divide en dos péptidos: A_1 y A_2, unidas por un enlace disulfuro, y B. La subunidad B tiene cinco péptidos idénticos y se une rápidamente a las moléculas de gangliósidos de la membrana celular. La subunidad A entra en la membrana celular y causa un gran aumento en la actividad de la adenilato ciclasa y en la concentración de AMP cíclico (cAMP, *cyclic AMP*). El efecto neto es la rápida secreción de electrólitos en el lumen del intestino delgado, con deterioro de la absorción de sodio y cloruro, y pérdida de bicarbonato. Puede ocurrir diarrea masiva que pone en riesgo la vida (p. ej., 20–30 L/día) y se desarrolla acidosis. Los efectos nocivos del cólera se deben a la pérdida de líquidos y al desequilibrio ácido-base; el tratamiento es, por tanto, la reposición de líquidos y electrólitos.

Algunas cepas de *S. aureus* producen enterotoxinas mientras crecen en la carne, productos lácteos u otros alimentos. En casos típicos, la comida se ha preparado recientemente, pero no se ha refrigerado adecuadamente. Hay al menos siete tipos distintos de **enterotoxina estafilocócica**. Después de ingerir la toxina preformada, se absorbe en el intestino, donde estimula a los receptores del nervio vago. El estímulo se transmite al centro de vómito en el sistema nervioso central. Los vómitos, a menudo vómitos de proyectil, es un resultado que aparece en cuestión de horas. La diarrea es menos frecuente. La intoxicación alimentaria por estafilococos es la forma más común de intoxicación alimentaria. Las enterotoxinas de *S. aureus* son superantígenos.

Las enterotoxinas también son producidas por algunas cepas de *Y. enterocolitica* (véase capítulo 19), *Vibrio parahaemolyticus* (véase capítulo 17), especies de *Aeromonas* (véase capítulo 17) y otras bacterias, pero el papel de estas toxinas en la patogenia no está tan bien definido. La enterotoxina producida por *C. perfringens* se analiza en el capítulo 11.

C. Lipopolisacáridos de bacterias gramnegativas

El LPS (endotoxina) de las bacterias gramnegativas es un componente de la pared celular bacteriana que a menudo se libera cuando la bacteria se disuelve. Las sustancias son estables al calor, tienen MW entre 3 000 y 5 000 [lipooligosacáridos (LOS, *lipooligosaccharides*)] y se pueden extraer varios millones (**lipopolisacáridos**) (p. ej., con fenol-agua). Tienen tres regiones principales (véase fig. 2–19). El dominio del lípido A es la región reconocida por el sistema inmunitario y es el componente responsable de la estimulación de las citocinas (véase más adelante). Los otros dos componentes son un núcleo de oligosacárido y un polisacárido antígeno O exterior.

Los **efectos fisiopatológicos de LPS** son similares, independientemente de su origen bacteriano, excepto los casos de las especies *Bacteroides*, que tienen una estructura diferente y son menos tóxicas (véase capítulo 21). El LPS en el torrente sanguíneo se une inicialmente a las proteínas

booksmedicos.org

circulantes, que luego interactúan con los receptores en macrófagos, neutrófilos y otras células del sistema reticuloendotelial. Se liberan citocinas proinflamatorias, como IL-1, IL-6, IL-8, TNF-α y otras citocinas, y se activan las cascadas del complemento y coagulación. Se puede observar lo siguiente clínica o experimentalmente: fiebre, leucopenia e hipoglucemia; hipotensión y choque, que son resultado de la perfusión alterada de órganos esenciales (p. ej., cerebro, corazón y riñón); coagulación intravascular, y muerte por disfunción masiva de órganos.

La inyección de LPS produce **fiebre** después de 60 a 90 minutos, el tiempo necesario para que el cuerpo libere IL-1. La inyección de IL-1 produce fiebre tras los primeros 30 minutos. La inyección repetida de IL-1 produce la misma respuesta febril cada vez, pero la inyección repetida de LPS causa una respuesta de fiebre que disminuye gradualmente debido a la tolerancia, en parte causada por el bloqueo reticuloendotelial y en parte por los anticuerpos IgM contra LPS.

La inyección de LPS produce **leucopenia** precoz, al igual que la bacteriemia con organismos gramnegativos. La leucocitosis secundaria ocurre más tarde. La leucopenia precoz coincide con el inicio de la fiebre causada por la liberación de IL-1. El LPS aumenta la glucólisis en muchos tipos de células y puede conducir a **hipoglucemia**.

La **hipotensión** ocurre temprano en la bacteriemia gramnegativa o después de una inyección de LPS. Puede haber constricción de las arteriolas y constricción venosa generalizada seguida de dilatación vascular periférica, aumento de la permeabilidad vascular, disminución del retorno venoso, disminución del gasto cardiaco, estasis de la microcirculación, vasoconstricción periférica, choque y alteración de la perfusión del órgano y sus consecuencias. La coagulación intravascular diseminada (DIC, *disseminated intravascular coagulation*) también contribuye a estos cambios vasculares.

El LPS se encuentra entre los muchos agentes diferentes que pueden activar la vía alternativa de la **cascada del complemento**, lo que precipita una variedad de reacciones mediadas por el complemento (p. ej., las anafilatoxinas, las respuestas quimiotácticas y el daño a la membrana) y una caída en los niveles séricos de los componentes del complemento (C3, C5-C9).

La **coagulación intravascular diseminada** (DIC, *disseminated intravascular coagulation*) es una complicación frecuente de la bacteriemia gramnegativa y también puede ocurrir en otras infecciones. El LPS activa el factor XII (factor Hageman), el primer paso del sistema de coagulación intrínseco, y pone en movimiento la cascada de coagulación, que culmina en la conversión del fibrinógeno en fibrina. Al mismo tiempo, el plasminógeno puede ser activado por LPS a plasmina (una enzima proteolítica), que puede atacar a la fibrina con la formación de productos de división de fibrina. La reducción de los niveles de plaquetas y de fibrinógeno, y la detección de productos de división de fibrina son evidencias de DIC. La heparina algunas veces puede prevenir las lesiones asociadas con la DIC.

El LPS hace que las plaquetas se adhieran al endotelio vascular y da lugar a la oclusión de los vasos sanguíneos pequeños, lo que causa necrosis isquémica o hemorrágica en diversos órganos.

Los niveles de endotoxinas pueden analizarse mediante la prueba de limulus: un lisado de amebocitos de los geles o coagulados de cangrejo herradura (limulus) en presencia de 0.0001 µg/mL de endotoxina. Esta prueba rara vez se usa en laboratorios clínicos porque es difícil de realizar con precisión.

D. Peptidoglucano de bacterias grampositivas

El peptidoglucano de las bacterias grampositivas está formado por macromoléculas de enlaces cruzados que rodean a las células bacterianas (véanse capítulo 2 y fig. 2–15). Los cambios vasculares que conducen a un choque también pueden ocurrir en infecciones causadas por bacterias grampositivas que no contienen LPS. Las bacterias grampositivas tienen considerablemente más peptidoglucano asociado a la pared celular que las bacterias gramnegativas. El peptidoglucano liberado durante la infección puede producir muchas de las mismas actividades biológicas que el LPS, aunque el peptidoglucano es invariablemente mucho menos potente que el LPS.

Enzimas

Muchas especies de bacterias producen enzimas que no son intrínsecamente tóxicas, pero que desempeñan un papel importante en el proceso infeccioso. Algunas de estas enzimas se describen a continuación.

A. Enzimas que degradan el tejido

booksmedicos.org

Muchas bacterias producen enzimas que degradan los tejidos. Las mejor caracterizadas son las enzimas de *C. perfringens* (véase capítulo 11) y, en menor medida, las bacterias anaerobias (véase capítulo 21), *S. aureus* (véase capítulo 13) y los estreptococos del grupo A (véase capítulo 14). Las funciones de las enzimas que degradan los tejidos en la patogenia de las infecciones parecen obvias, pero han sido difíciles de probar, especialmente las de las enzimas individuales. Por ejemplo, los anticuerpos contra las enzimas de los estreptococos que degradan los tejidos no modifican las características de la enfermedad estreptocócica.

Además de la **lecitinasa**, *C. perfringens* produce la enzima proteolítica **colagenasa**, que degrada el colágeno, la proteína principal del tejido conectivo fibroso, y promueve la propagación de la infección en el tejido.

S. aureus produce **coagulasa**, que funciona en conjunto con los factores sanguíneos para coagular el plasma. La coagulasa contribuye a la formación de paredes de fibrina alrededor de las lesiones estafilocócicas, lo que les ayuda a persistir en los tejidos. La coagulasa también causa la deposición de fibrina en las superficies de los estafilococos individuales, lo que puede ayudar a protegerlos de la fagocitosis o de la destrucción dentro de las células fagocíticas.

Las **hialuronidasas** son enzimas que hidrolizan el ácido hialurónico, un componente de la sustancia fundamental del tejido conectivo. Son producidas por muchas bacterias (p. ej., estafilococos, estreptococos y anaerobios) y ayudan en su propagación a través de los tejidos.

Muchos estreptococos hemolíticos producen **estreptocinasa (fibrinolisina)**, una sustancia que activa una enzima proteolítica del plasma. Esta enzima es capaz de disolver el plasma coagulado y probablemente ayuda a la rápida propagación de los estreptococos a través de los tejidos. La estreptocinasa se ha utilizado para disolver los coágulos de fibrina como parte del tratamiento del infarto agudo del miocardio.

Muchas bacterias producen sustancias que son **citolisinas**, es decir, que disuelven a los eritrocitos (**hemolisinas**) o matan a las células de los tejidos o leucocitos (**leucocidinas**). La **estreptolisina O**, por ejemplo, es producida por los estreptococos del grupo A y resulta letal para los ratones y hemolítica para los eritrocitos de muchos animales. La estreptolisina O es lábil al oxígeno y, por tanto, puede ser oxidada e inactivada, pero se reactiva mediante agentes reductores. Es antigénica. Los mismos estreptococos también producen **estreptolisina S**, inducible por suero y estable en oxígeno, además no antigénica. Los clostridios producen diversas hemolisinas, incluida la lecitinasa descrita anteriormente. La mayoría de las cepas de *S. aureus* producen hemolisinas; los estafilococos también producen leucocidinas. La mayoría de los bacilos gramnegativos, aislados de los sitios de enfermedad, producen hemolisinas. Por ejemplo, mientras que las cepas de *E. coli,* que causan infecciones del tracto urinario, suelen producir hemolisinas, las cepas que forman parte de la microbiota gastrointestinal normal pueden o no producir hemolisinas.

B. Proteasas IgA1

La inmunoglobulina A es el anticuerpo secretor en las superficies mucosas. Tiene dos formas primarias, IgA1 e IgA2, que difieren cerca del centro o región de bisagra de las cadenas pesadas de las moléculas (véase capítulo 8). IgA1 tiene una serie de aminoácidos en la región bisagra que no están presentes en IgA2. Algunas bacterias que causan enfermedades producen enzimas, las **proteasas IgA1**, que dividen la IgA1 en los enlaces específicos de prolina-treonina o prolina-serina en la región bisagra, e inactivan su actividad de anticuerpos. La proteasa IgA1 es un importante factor de virulencia de los patógenos *N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis*, *Haemophilus influenzae* y *S. pneumoniae*. Las enzimas también son producidas por algunas cepas de *Prevotella melaninogenica*, algunos estreptococos asociados con enfermedades dentales y algunas cepas de otras especies que ocasionalmente causan enfermedades. Las especies no patógenas de los mismos géneros no tienen genes que codifican la enzima y, por tanto, no la producen. La producción de proteasa IgA1 permite a los patógenos inactivar el anticuerpo primario que se encuentra en las superficies de la mucosa y, por tanto, eliminar la protección del hospedero por parte del anticuerpo.

Factores antifagocíticos

Muchos patógenos bacterianos se eliminan rápidamente después de ser ingeridos por células polimorfonucleares o macrófagos. Algunos patógenos evaden la fagocitosis o los mecanismos microbicidas de los leucocitos al adsorber los componentes del hospedero sano en su superficie celular. Por ejemplo, *S. aureus* tiene proteína de superficie A, que se une a la porción Fc de la IgG. Otros patógenos tienen factores de superficie que impiden la fagocitosis (p. ej., *S. pneumoniae* y *N. meningitidis*); muchas otras bacterias tienen cápsulas de polisacáridos. *S. pyogenes* (estreptococos del grupo A) tiene proteína M. *N. gonorrhoeae* (gonococos) tiene pili. La mayoría de estas estructuras de superficie antifagocítica muestra una gran heterogeneidad antigénica. Por ejemplo, hay más de 90 tipos de polisacáridos capsulares neumocócicos y más de 150 tipos de proteínas M de estreptococos del grupo A. Los anticuerpos contra un tipo de factor antifagocítico (p. ej., polisacárido capsular y proteína M) protegen al hospedero de la enfermedad causada por bacterias de ese tipo, pero no de aquellos con otros tipos antigénicos del mismo factor.

booksmedicos.org

Algunas bacterias (p. ej., especies de *Capnocytophaga* y *Bordetella*) producen factores solubles o toxinas que inhiben la quimiotaxis por los leucocitos y, por tanto, evaden la fagocitosis por un mecanismo diferente.

Patogenicidad intracelular

Algunas bacterias (p. ej., *M. tuberculosis*, *L. monocytogenes*, especies de *Brucella* y especies de *Legionella*) viven y crecen en un entorno hostil dentro de células polimorfonucleares, macrófagos o monocitos. Las bacterias alcanzan esto por varios mecanismos: pueden evitar la entrada en los fagolisosomas y vivir dentro del citosol del fagocito; pueden prevenir la fusión fagosoma-lisosoma y vivir dentro del fagosoma, o pueden ser resistentes a las enzimas lisosomales y sobrevivir dentro del fagolisosoma.

Muchas bacterias pueden vivir dentro de células no fagocíticas (véase sección anterior, "Invasión de células y tejidos del hospedero").

Heterogeneidad antigénica

Las estructuras superficiales de las bacterias (y de muchos otros microorganismos) tienen una heterogeneidad antigénica considerable. A menudo, estos antígenos se usan como parte del sistema de clasificación serológica para las bacterias. La clasificación de las aproximadamente 2 000 salmonelas se basa principalmente en los tipos de antígenos O (cadena lateral de LPS) y H (flagelar). De manera similar, hay más de 150 tipos de *E. coli* O y más de 100 tipos de *E. coli* K (capsular). El tipo antigénico de las bacterias puede ser un marcador de virulencia, relacionado con la naturaleza clonal de los patógenos, aunque en realidad no puede ser el factor (o los factores) de virulencia. El antígeno O tipo 1 y el antígeno O tipo 139 del *V. cholerae* típicamente producen toxina del cólera, pero muy pocos de los muchos otros tipos de O producen la toxina. Sólo algunos de los tipos de proteína M estreptocócica del grupo A se asocian con una alta incidencia de glomerulonefritis posestreptocócica. Los tipos A y C de polisacáridos capsulares de *N. meningitidis* se asocian con la meningitis epidémica. En los ejemplos citados anteriormente y en otros sistemas de tipificación que usan antígenos de superficie en la clasificación serológica, los tipos antigénicos para un aislado dado de la especie permanecen constantes durante la infección y en el subcultivo de las bacterias.

Algunas bacterias y otros microorganismos tienen la capacidad de realizar cambios frecuentes en la forma antigénica de sus estructuras de superficie *in vitro* y presumiblemente *in vivo*. Un ejemplo bien conocido es *Borrelia recurrentis*, que causa fiebre recurrente. Un segundo ejemplo ampliamente estudiado es *N. gonorrhoeae* (véase capítulo 20). El gonococo tiene tres antígenos expuestos en la superficie que cambian de forma a tasas muy altas, aproximadamente 1 de cada 1 000; lipooligosacáridos, de los tipos 6–8; pili, de los que posee innumerables tipos, y Opa, 10–12 tipos en cada cepa. El número de formas antigénicas es tan grande que cada cepa de *N. gonorrhoeae* parece ser antigénicamente distinta de todas las demás. El cambio de forma de cada uno de los tres antígenos parece estar bajo el control de diferentes mecanismos genéticos. Se presume que los cambios frecuentes de forma antigénica permiten que los gonococos evadan el sistema inmunitario del hospedero; los gonococos que no son atacados por el sistema inmunitario sobreviven y causan enfermedades.

Sistemas de secreción bacteriana

Los sistemas de secreción bacteriana son importantes en la patogenia de la infección y son esenciales para la interacción de las bacterias con las células eucariotas del hospedero. Las bacterias gramnegativas tienen paredes celulares con membranas citoplásmicas y membranas externas; una capa delgada de peptidoglucano está presente. Las bacterias grampositivas tienen una membrana citoplásmica y una capa muy gruesa de peptidoglucanos (véase capítulo 2). Algunas bacterias gramnegativas y otras bacterias grampositivas también tienen cápsulas. La complejidad y la rigidez de las estructuras de la pared celular requieren de mecanismos para la translocación de proteínas a través de las membranas. Estos sistemas de secreción participan en funciones celulares como el transporte de las proteínas que producen los pili o flagelos, y la secreción de enzimas o toxinas en el ambiente extracelular. Las diferencias en la estructura de la pared celular entre las bacterias gramnegativas y las grampositivas dan como resultado algunas diferencias en los sistemas de secreción. Los mecanismos básicos de los diferentes sistemas de secreción bacteriana se explican en el capítulo 2. (*Nota:* Los sistemas de secreción bacterianos específicos fueron nombrados en el orden de su descubrimiento y no por sus mecanismos de acción.)

Tanto las bacterias gramnegativas como las grampositivas tienen una vía de secreción general (Sec, *general secretion pathway*) como principal mecanismo para la secreción proteica. Esta vía está involucrada en la inserción de las proteínas bacterianas de la membrana y provee la vía principal para las proteínas que cruzan la membrana citoplasmática bacteriana. Los organismos gramnegativos tienen seis mecanismos adicionales, los sistemas de secreción (SS) 1–6 (a veces denominados I-VI), dedicados a la secreción de proteínas. Estos pueden ser caracterizados como dependientes

booksmedicos.org

de la Sec (tipos 2 y 5) e independientes de la Sec (tipos 1, 3, 4, 6). El tipo 2 SS usa la Sec general para transportar las proteínas hacia el periplasma y entonces crear un canal de membrana exterior hecho por un complejo proteínico especial formador de poros. Este tipo 2 SS es utilizado para segregar porciones de toxinas bacterianas tipos A y B, como la toxina del cólera. De manera similar, el **tipo 5 SS** usa la Sec general para exportar un autotransportador hacia el periplasma; de allí se transporta a través de la membrana exterior. Un ejemplo de este tipo de SS se encuentra en las proteasas IgA secretadas por *H. influenzae*. Las vías independientes de Sec son el **sistema de secreción tipo 1** (SS tipo 1) o **sistema de secreción ABC** (casete de unión a ATP), y el **sistema de secreción tipo 3**. Las vías de los tipos 1 y 3 no interactúan con las proteínas que han sido transportadas a través de la membrana citoplásmica por el sistema Sec. En su lugar, estos sistemas translocan tanto proteínas a través de las membranas citoplásmicas como de las membranas externas. El tipo 3, que se activa al entrar en contacto con una célula hospedera eucariota, promueve el transporte de proteínas directamente desde el interior de la bacteria al interior de la célula hospedera, mediante una estructura similar a una aguja llamada inyectosoma; cuando se encuentra en el citoplasma de la célula hospedera, las proteínas transportadas pueden manipular la función de la célula hospedera. *Pseudomonas aeruginosa* posee un sistema de secreción tipo 3 que cuando se expresa puede ser asociado con una enfermedad más grave. El **sistema de secreción tipo 4** consiste en un complejo de proteínas que forma un "túnel" capaz de transportar directamente proteínas o ADN. El SS más recientemente descubierto es el **SS de tipo 6**. Este SS desempeña un papel en la secreción de proteínas de virulencia en *V. cholerae* y *P. aeruginosa* entre otros patógenos gramnegativos. Un séptimo SS se ha descrito en *M. tuberculosis*, pero no se ha comprendido bien. Su función parece ser el transporte de proteínas a través de las membranas interna y externa. Algunos otros ejemplos de sistemas de secreción y sus funciones en la patogenia se muestran en el cuadro 9–5. Estos ejemplos son una pequeña muestra diseñada para ilustrar las funciones del gran número de secreciones moleculares, actividades utilizadas por las bacterias para proporcionar nutrientes y facilitar su patogenia.

CUADRO 9–5

Ejemplos de moléculas translocadas por sistemas de secreción bacteriana y su relevancia para la patogenia

booksmedicos.org

Sistema de secreción	Especie del género	Sustrato y papel en la patogenia
Tipo 1 (independiente de *Sec*)	*E. coli* *Proteus vulgaris* *Morganella morganii* *B. pertussis* *P. aeruginosa* *Serratia marcescens*	La α-hemolisina hace agujeros en las membranas celulares Hemolisina Hemolisina Adenilato ciclasa que cataliza la síntesis de cAMP Proteasa alcalina La proteasa Zn produce daño en la célula hospedera
Tipo 2 (dependiente de *Sec*)	*P. aeruginosa* *L. pneumophila* *V. cholera* *S. marcescens*	Elastasa, exotoxina A, fosfolipasa C, otros Fosfatasa ácida, lipasa, fosfolipasa, proteasa, ARNasa Toxina del cólera Hemolisina
Tipo 3 (independiente de *Sec*; dependiente del contacto)	Especies de *Yersinia* *P. aeruginosa* Especies de *Shigella* *Salmonella enterica* subespecie *enterica* serotipos Choleraesuis, Dublin, Paratyphi, Typhi, Typhimurium, etc. *E. coli* *V. parahaemolyticus*	Sistema Ysc-Yop; toxinas que bloquean la fagocitosis e inducen la apoptosis Citotoxina Controla la señalización, la invasión y la muerte de la célula hospedera Efectores de las islas de patogenicidad de *Salmonella* I y II (SPI1 y SPI2), que promueven la adhesión y la invasión de células hospederas Enterohemorrágica (EHEC, *enterohemorrhagic*) y enteropatogénica (EPEC, *enteropathogenic*), ruptura de las barreras epiteliales y de las uniones estrechas Citotoxicidad directa
Tipo 4 (dependiente de *Sec* e independiente de *Sec*) Sustratos proteicos Sustratos de ADN	 *B. pertussis* *H. pylori* *N. gonorrhoeae* *H. pylori*	 Toxina *pertussis* Citotoxina Sistema de exportación de ADN Sistema de captación y liberación de ADN
Tipo 5 (dependiente de *Sec*)	*N. gonorrhoeae* *H. influenzae* *E. coli* *Shigella flexneri* *S. marcescens* Especies de *Bordetella* *B. pertussis* *Y. pestis*	La proteasa IgA1 divide a IgA1 en la región bisagra y destruye la actividad del anticuerpo (dependiente de *Sec*) Proteasa IgA1, adhesinas Serina proteasa, adhesinas, pili tipo 1, P-pili Serina proteasa Proteasas Adhesinas Hemaglutinina filamentosa Antígeno capsular
Tipo 6 (independiente de *Sec*)	*P. aeruginosa* *V. cholerae*	Toxina formadora de poros Hcp1 Proteínas de virulencia
Tipo 7 (dependiente de *Sec*)	*M. tuberculosis*	CFP-10, blanco de antígeno de linfocitos T ESAT-6

booksmedicos.org

CFP-10, *culture filtrate protein 10kDa*: proteínas de 10 kDa presentes en el filtrado de un cultivo; ESAT-6, *early secretory antigenic target-6 kDa*: proteína blanco antigénica de 6 kDa secretada en forma temprana.

Requerimientos de hierro

El hierro es un nutriente esencial para el crecimiento y el metabolismo de casi todos los microorganismos, y es un cofactor esencial de numerosos procesos metabólicos y enzimáticos. La reserva de hierro que tienen los seres humanos y puede ser asimilada por microorganismos es limitada porque este elemento es fijado por las proteínas de unión a hierro de alta afinidad, llamadas transferrinas si se encuentran en el suero y lactoferrinas si están en la superficie de la mucosa. La capacidad de un organismo patógeno de obtener de manera eficiente hierro del medio del hospedero es fundamental para su capacidad de causar enfermedades. En el capítulo 5 se analizan los requerimientos de hierro de las bacterias, la manera en que lo adquieren y el metabolismo del hierro bacteriano.

La disponibilidad de hierro afecta la virulencia de muchos patógenos. Por ejemplo, el hierro es un factor de virulencia esencial en *P. aeruginosa*. El uso de modelos animales en la infección por *L. monocytogenes* ha demostrado que el aumento de hierro produce una mayor susceptibilidad a la infección, pero la depleción de hierro da como resultado una supervivencia prolongada; el tratamiento de suplementación con hierro produce un aumento de infecciones letales.

La disminución de la disponibilidad de hierro también puede ser importante en la patogenia. Por ejemplo, el gen de la toxina diftérica reside en un bacteriófago lisógeno, y sólo las cepas de *C. diphtheriae* que portan el bacteriófago lisógeno son toxigénicas. En presencia de una baja disponibilidad de hierro, hay un aumento de la producción de toxina diftérica y una enfermedad potencialmente más grave. La virulencia de *N. meningitidis* en ratones aumenta 1 000 veces o más cuando las bacterias se cultivan en condiciones limitadas por el hierro.

La deficiencia de hierro en los seres humanos también desempeña un papel en el proceso infeccioso y afecta a cientos de millones de personas en todo el mundo. La deficiencia de hierro puede afectar a múltiples sistemas de órganos, incluido el sistema inmunitario, y puede producir un deterioro de la inmunidad mediada por células y una disminución de la función de las células polimorfonucleares. La prescripción de un tratamiento con hierro debería ser retrasada si se conoce la presencia de una infección activa, pues se sabe que muchos microorganismos patógenos pueden usar pequeñas cantidades del hierro suplementado y que este uso da como resultado un aumento de la virulencia.

Papel de las biopelículas bacterianas

Una biopelícula es un agregado de bacterias interactivas unidas a una superficie sólida o entre sí, y encerradas en una matriz de exopolisacárido. Esto la distingue de las bacterias del plancton o de vida libre, en las que las interacciones entre los microorganismos no ocurren de la misma manera. Las biopelículas forman una capa viscosa en superficies sólidas y están presentes en toda la naturaleza. Una biopelícula puede estar conformada por una sola especie de bacteria o puede ser fruto de la unión de varias especies. Los hongos, incluidas las levaduras, pueden estar ocasionalmente involucrados. Después de que se forma una biopelícula, se acumulan las moléculas sensibles al quórum, que a su vez son producidas por las bacterias en la biopelícula, lo que da como resultado una modificación de la actividad metabólica de las bacterias. La biología básica de la biopelícula de exopolisacárido (glucocáliz) se describe en el capítulo 2; las moléculas que detectan el quórum se analizan en el capítulo 1.

Las bacterias en la matriz de exopolisacáridos pueden protegerse de los mecanismos inmunitarios del hospedero. Esta matriz también funciona como una barrera de difusión para algunos antimicrobianos, pero otros pueden unirse a ella. Algunas de las bacterias de la biopelícula muestran una marcada resistencia a los antimicrobianos en comparación con la misma cepa de bacterias que crecen de manera libre en el caldo, lo que ayuda a explicar por qué es tan difícil tratar las infecciones asociadas con biopelículas.

Las biopelículas son importantes en las infecciones humanas que son persistentes y difíciles de tratar. Algunos ejemplos son las infecciones por *Staphylococcus epidermidis* y *S. aureus* en catéteres venosos centrales, las infecciones oculares como las que se producen en las lentes de contacto y en las lentes intraoculares, y las infecciones que se producen en las placas dentales y en las prótesis articulares. Quizás el ejemplo más profundo de biopelícula en infecciones humanas se encuentra en las infecciones de la vía aérea por *P. aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística.

MARCO DE RESPUESTA AL DAÑO: UN NUEVO PARADIGMA DE VIRULENCIA MICROBIANA Y PATOGENICIDAD

booksmedicos.org

Como se ha mostrado en este capítulo, los análisis de la relación patógeno-hospedero y de la patogenia microbiana se han centrado principalmente en el desarrollo de los microorganismos en lugar de en cómo el hospedero afecta el desarrollo de la enfermedad clínica. En 1999, Casadevall y Pirofski redefinieron los conceptos de virulencia y patogenicidad mediante la introducción del concepto de **marco de respuesta al daño** (*damage-response framework*), para corregir las deficiencias que surgieron como nuestra comprensión de los patógenos microbianos y la respuesta inmunitaria del hospedero a la evolución de los patógenos microbianos. En este nuevo paradigma de la patogenia microbiana, se le da un papel más dinámico en el resultado de la infección a la respuesta inmunitaria del hospedero. La adopción de este nuevo paradigma requiere de la apropiación de un nuevo léxico que, al principio, puede parecer contrario a la intuición. Por ejemplo, **infección** se define simplemente como la adquisición de un microorganismo por un hospedero. La infección generalmente es seguida por la multiplicación del microorganismo en el ambiente del hospedero.

Los dos extremos de la infección primaria son la **eliminación** y la **muerte**. Eliminar a los microorganismos de su hospedero puede deberse a factores físicos, a una respuesta inmunitaria, a un tratamiento o a una competencia entre los microorganismos presentes en el hospedero. La muerte ocurre cuando el microorganismo causa un daño lo suficientemente letal en su hospedero. El **daño** se define como la ruptura de la estructura y/o función normal del tejido a nivel celular, tisular u orgánico. Si el microorganismo persiste dentro del hospedero y no causa daño o al menos no un daño clínicamente relevante a lo largo del tiempo, el microorganismo se considera **comensal**. Los comensales que se benefician con la infección al hospedero y al mismo tiempo le brindan algún beneficio son **simbiontes**. Los **patógenos** son microbios capaces de causar daño al hospedero. Si la infección da lugar a una continuidad del daño al hospedero, desde el nivel menor al más alto, se dice que el hospedero está **colonizado**. Si el daño al hospedero aumenta con el tiempo, mientras está colonizado, la respuesta inmunitaria del hospedero puede eliminar o retener el microbio. Si se retiene, se dice que la infección es **crónica** o **persistente**.

A lo largo de los años, se han realizado varias redefiniciones de marco de respuesta al daño; las actualizaciones más recientes también han redefinido el concepto de “hospedero”, porque también se ha expandido nuestro conocimiento de los microbiomas.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Los animales y los seres humanos están colonizados por una abundante microbiota, comensales normales que no causan enfermedades y son protectores del hospedero.
- Las bacterias virulentas causan enfermedades a través de la elaboración de factores que facilitan la adhesión, la persistencia, la invasión y la toxigenicidad.
- Los genes que codifican los factores de virulencia se pueden transportar en elementos genéticos móviles, como plásmidos o bacteriófagos, o se encuentran en grandes islas de patogenicidad en los cromosomas bacterianos.
- Los pili y las fimbrias son estructuras en forma de barra o de pelo, respectivamente, que facilitan la unión a las células hospederas.
- La invasión de células hospederas es un mecanismo complejo que conlleva la elaboración de proteínas que faciliten la entrada.
- Las toxinas bacterianas pueden ser extracelulares (exotoxinas) o un componente de la membrana de la célula bacteriana (endotoxina, LPS), y están entre las toxinas más poderosas de la naturaleza (p. ej., toxina botulínica).
- Otros mecanismos importantes para la supervivencia y la virulencia bacteriana son las enzimas que degradan tejidos, los factores antifagocíticos, las proteasas de IgA, la heterogeneidad antigénica y la capacidad de quelar el hierro.
- Hay al menos siete sistemas conocidos de secreción bacteriana, complejos de proteínas o canales que aseguran el transporte de proteínas estructurales y toxigénicas a través de la célula bacteriana después de la traducción.
- Se ha desarrollado un nuevo paradigma de patogenia microbiana llamado marco de respuesta al daño del hospedero, a fin de comprender mejor los conceptos de virulencia y patogenicidad.

REFERENCES

booksmedicos.org

Barton LL: *Structural and Functional Relationships in Prokaryotes*. Springer, 2005.

Casadevall A, Pirofski L: Host-pathogen interactions: Redefining the basic concepts of virulence and pathogenicity. *Infect Immun* 1999;67:3703. [PubMed: 10417127]

Casadevall A, Pirofski L: Host-pathogen interactions: Basic concepts of microbial commensalism, colonization, infection, and disease. *Infect Immun* 2000;68:6511. [PubMed: 11083759]

Casadevall A, Pirofski L: What is a host? Attributes of individual susceptibility. *Infect Immun* 2018;86:1.

Coburn B, Sekirov, Finlay BB: Type III secretion systems and disease. *Clin Microbiol Rev* 2007;20:535. [PubMed: 17934073]

Fredricks DN, Relman DA: Sequence-based identification of microbial pathogens: A reconsideration of Koch's postulates. *Clin Microbiol Rev* 1996;9:18. [PubMed: 8665474]

Götz F: MicroReview: *Staphylococcus* and biofilms. *Mol Microbiol* 2002;43:1367. [PubMed: 11952892]

Nickerson CA, Schurr MJ (editors): *Molecular Paradigms of Infectious Disease: A Bacterial Perspective*. Springer, 2006.

Ramachandran G: Gram-positive and Gram-negative bacterial toxins in sepsis. *Virulence* 2014;5:213–218. [PubMed: 24193365]

Relman DA, Falkow S: A molecular perspective of microbial pathogenicity. In Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (editors). *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 8th ed. Elsevier, 2015.

Schmidt H, Hensel M: Pathogenicity islands in bacterial pathogenesis. *Clin Microbiol Rev* 2004;17:14. [PubMed: 14726454]

Schroeder GN, Hilbi H: Molecular pathogenesis of *Shigella* spp.: Controlling host cell signaling, invasion, and death by type III secretion. *Clin Microbiol Rev* 2008;21:134. [PubMed: 18202440]

Sun F, Qu F, Ling Y, et al: Biofilm-associated infections: Antibiotic resistance and novel therapeutic strategies. *Future Microbiol* 2013;8:877–886. [PubMed: 23841634]

Wilson BA, Salyers AA, Whitt DD, et al: *Bacterial Pathogenesis*, 3rd ed. American Society for Microbiology, 2011.

booksmedicos.org

Universidad Mariano Galvez de Guatemala
Access Provided by:
SILVERCHAIR INFORMATION SYSTEMS

CAPÍTULO 10: Microbiota normal del cuerpo humano

INTRODUCCIÓN

El término "microbiota microbiana normal" hace referencia a la población de microorganismos que habitan la piel y las membranas mucosas de personas normales y sanas. Las estimaciones que se han realizado sugieren que los microorganismos que viven tanto en el interior de los seres humanos como sobre ellos (ahora denominados **microbiota normal**) superan en número a las células somáticas y germinales humanas en un factor de 10. Las evaluaciones más recientes indican que la proporción es mucho más cercana a 1:1. Los genomas de estos simbiontes microbianos se definen colectivamente como **microbioma**. Las investigaciones han demostrado que la "**microbiota normal**" proporciona una primera línea de defensa contra los patógenos microbianos, ayuda a la digestión, desempeña un papel en la degradación de las toxinas y contribuye a la maduración del sistema inmunológico. Los cambios en la microbiota normal o la estimulación de la inflamación por estos comensales pueden causar enfermedades como la vaginosis bacteriana, la periodontitis y la enfermedad inflamatoria intestinal.

PROYECTO DEL MICROBIOMA HUMANO

En un intento extensivo por comprender el papel desempeñado por los ecosistemas microbianos residentes en la salud y las enfermedades humanas, el Fondo Común de los Institutos Nacionales de la Salud (*National Institutes of Health Common Fund*), apoyó el Proyecto Microbioma Humano (HMP, *Human Microbiome Project*; https:commonfund.nih.gov/hmp). Uno de los objetivos principales de este proyecto fue el de comprender el rango de la diversidad genética y fisiológica humana, así como profundizar sobre el microbioma y los factores que influyen en la distribución y evolución de los microorganismos constituyentes. Un aspecto de este proyecto consistió en que varios grupos de investigación se involucraran simultáneamente en el estudio de las comunidades microbianas en la piel humana y en las áreas de las mucosas, como la boca, el esófago, el estómago, el colon y la vagina, mediante la secuenciación del gen del ARN ribosómico de subunidad pequeña (16S). Entre las preguntas que han sido abordadas por el HMP se encuentran: ¿Qué tan estable y resistente es la microbiota de un individuo a lo largo de un día y durante toda su vida? ¿Qué tan similares son los microbiomas entre los miembros de una familia o los miembros de una comunidad o entre comunidades en diferentes entornos? ¿Todos los humanos tienen un microbioma "central" identificable y, de ser así, cómo se adquiere y transmite? ¿Qué afecta a la diversidad genética del microbioma, y cómo afecta esta diversidad a la adaptación de los microorganismos y del hospedero, con respecto a estilos de vida notablemente diferentes y a diversos estados fisiológicos o fisiopatológicos?

Desde 2017, los investigadores del HMP han publicado más de 650 estudios que han sido citados más de 70 000 veces. Los lectores deben ser conscientes de que este campo está evolucionando rápidamente, y nuestra comprensión de la microbiota humana cambiará necesariamente a medida que haya más información disponible sobre las comunidades microbianas residentes a través del HMP.

IMPORTANCIA DE LA MICROBIOTA NATURAL

El cuerpo humano alberga una variedad de microorganismos que se pueden organizar en dos grupos: 1) la **microbiota natural**, consiste en tipos de microorganismos relativamente fijos que se encuentran regularmente en un área determinada a una edad determinada; si esta es alterada, se restablece rápidamente; y 2) la **microbiota transitoria**, esta consiste en microorganismos no patógenos o potencialmente patógenos que habitan los sitios del cuerpo durante horas, días o semanas. La microbiota transitoria se deriva del medio ambiente, no produce enfermedades y no se establece permanentemente. Los miembros de la microbiota transitoria son generalmente de poca importancia siempre y cuando la microbiota residente normal permanezca intacta. Sin embargo, si la microbiota residente está alterada, los microorganismos transitorios pueden colonizar, proliferar y producir enfermedad.

Los organismos que se encuentran con frecuencia en muestras obtenidas de diversas áreas del cuerpo humano —y que se consideran microbiota normal— se enumeran en el cuadro 10–1. La clasificación de la microbiota bacteriana normal anaerobia se describe en el capítulo 21.

booksmedicos.org

CUADRO 10–1

Microbiota bacteriana normal

Piel
Staphylococcus epidermidis
Staphylococcus aureus (en cantidades pequeñas)
Especies de *Micrococcus*
Estrectococos α-hemolíticos y no hemolíticos (p. ej., *Streptococcus mitis*)
Especies de *Corynebacterium*
Especies de *Propionibacterium*
Especies de *Peptostreptococcus*
Especies de *Acinetobacter*
Pequeñas cantidades de otros organismos (especies de *Candida*, *Pseudomonas aeruginosa*, etc.)
Nasofaringe
Cualquier cantidad de los siguientes organismos: difteroides, especies de *Neisseria* no patogénica, estreptococos α-hemolíticos, *S. epidermidis*, estreptococos no hemolíticos, anaerobios (demasiadas especies para enumerar; cantidades variables de especies de *Prevotella,* cocos anaerobios, especies de *Fusobacterium*, etc.)
Cantidades menores de los siguientes organismos cuando están acompañados de los organismos mencionados anteriormente: levaduras, especies de *Haemophilus*, neumococos, *S. aureus*, bacilos gramnegativos, *Neisseria meningitidis*
Tracto gastrointestinal y rectal
Varias enterobacterias, excepto *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Vibrio* y especies de *Campylobacter*
Bacilos gramnegativos no fermentadores de glucosa
Enterococos
Estreptococos α-hemolíticos y no hemolíticos
Difteroides
S. aureus en pequeñas cantidades
Levaduras en pequeñas cantidades
Anaerobios en grandes cantidades (demasiadas especies para enumerar)
Genitales
Cualquier cantidad de los organismos siguientes: especies de *Corynebacterium*, especies de *Lactobacillus*, estreptococos α-hemolíticos y no hemolíticos, especies no patógenas de *Neisseria*
Los siguientes organismos cuando están mezclados y no son predominantes: enterococos, enterobacterias y otros bacilos gramnegativos, *S. epidermidis*, *Candida albicans* y otras levaduras
Anaerobios (demasiados para enumerarlos); los siguientes pueden ser importantes cuando están en crecimiento puro o claramente predominantes: especies de *Prevotella*, *Clostridium* y *Peptostreptococcus*

Es probable que los microorganismos que se pueden cultivar en el laboratorio, representen sólo una fracción de los que forman parte de la microbiota residente, sea normal o transitoria. Cuando se utiliza la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) de amplio rango para amplificar el ADNr 16S bacteriano, se pueden detectar muchas bacterias no identificadas previamente, como en las secreciones de pacientes con vaginosis bacteriana. Se ha demostrado que la cantidad de especies que componen la microbiota normal es mucho mayor que la reconocida anteriormente. Por tanto, la comprensión de la microbiota normal se encuentra en transición. Como ya se mencionó, la relación de los microorganismos previamente no identificados, que son potencialmente parte de la microbiota normal, con respecto a la enfermedad es probable que cambie.

Los microorganismos que están constantemente presentes en las superficies corporales se describen con frecuencia como **comensales** (es decir,

booksmedicos.org

uno de los miembros de la pareja se beneficia, mientras que la otra parte no parece ser afectada). Sin embargo, en algunos sitios (p. ej., el intestino), el término **mutualista** (es decir, ambas partes obtienen beneficio) puede ser una mejor descripción de esta relación. Su prosperidad en un área determinada depende de los factores fisiológicos de la temperatura, la humedad y la presencia de ciertos nutrientes y sustancias inhibidoras. Su presencia no es esencial para la vida porque los animales "libres de gérmenes" pueden criarse en ausencia total de una microbiota normal. Sin embargo, la microbiota residente de ciertas áreas desempeña un papel definido en el mantenimiento de la salud y la función normal. Los miembros de la microbiota residente en el tracto intestinal sintetizan vitamina K, compuestos bioactivos como el ácido 3-indolpropiónico (IPA, *3-indolepropionic acid*) y ayudan en la absorción de nutrientes. El IPA es un potente antioxidante neuroprotector que elimina los radicales hidroxilo. El IPA se une al receptor X de pregnano en las células epiteliales intestinales. Después de la absorción desde el intestino y la distribución al cerebro, se piensa que el IPA ejerce un efecto neuroprotector contra la isquemia cerebral y la enfermedad de Alzheimer. En las membranas mucosas y en la piel, la microbiota residente puede prevenir la colonización por patógenos y la posible enfermedad a través de la "**interferencia bacteriana**". El mecanismo de la interferencia bacteriana puede involucrar la competencia por receptores o sitios de unión en las células hospederas, la competencia por nutrientes, la inhibición mutua por productos metabólicos o tóxicos, la inhibición mutua por materiales antibióticos o bacteriocinas, u otros mecanismos. La supresión de la microbiota normal crea claramente un vacío local parcial que tiende a ser llenado por organismos del medio ambiente o de otras partes del cuerpo. Estos organismos se comportan como oportunistas y pueden convertirse en patógenos.

Por otro lado, los miembros de la microbiota normal pueden producir enfermedades bajo ciertas circunstancias. Estos organismos se adaptan a un modo de vida no invasivo definido por las limitaciones del entorno. Si se eliminan forzosamente de las restricciones de ese entorno y se introducen en el torrente sanguíneo o en los tejidos, estos organismos pueden volverse patógenos. Por ejemplo, los estreptococos del grupo *viridans* son los organismos residentes más comunes del tracto respiratorio superior. Si se introduce una gran cantidad de ellos en el torrente sanguíneo (p. ej., después de una extracción dental o cirugía oral), pueden instalarse en las válvulas cardiacas deformes o protésicas y producir endocarditis infecciosa. Pequeñas cantidades recorren de forma transitoria el torrente sanguíneo por un trauma menor (p. ej., descamación dental o cepillado vigoroso). Las especies de *Bacteroides* son las bacterias residentes más comunes del intestino grueso y son bastante inofensivas en esa ubicación. Sin embargo, si se introducen en la cavidad peritoneal o en los tejidos pélvicos junto con otras bacterias, como resultado de un traumatismo, causan supuración y bacteriemia. Hay muchos otros ejemplos, pero lo que se desea recalcar es que la microbiota residente normal es inofensiva y puede ser beneficiosa, en su ubicación normal, en el hospedero, y en ausencia de anomalías coincidentes. Puede producir enfermedades si se introduce en lugares ajenos en grandes cantidades, y si existen factores predisponentes.

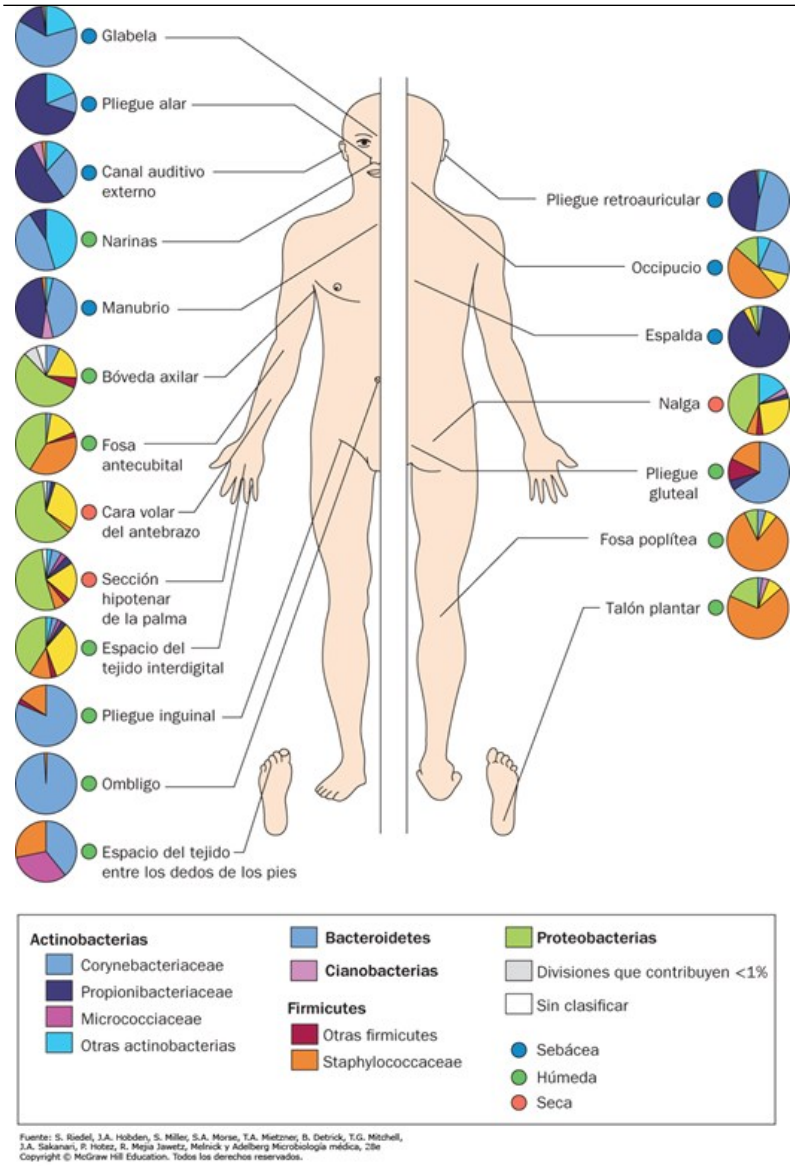
MICROBIOTA NORMAL DE LA PIEL

La piel es el órgano más grande del cuerpo humano, y se halla colonizado por una gran variedad de microorganismos, la mayoría de los cuales son inofensivos o incluso beneficiosos para el hospedero. Debido a su exposición constante y al contacto con el medio ambiente, la piel es particularmente apta para contener microorganismos transitorios. Sin embargo, existe una microbiota residente constante y bien definida, modificada en diferentes áreas anatómicas por las secreciones, el uso habitual de ropa o la proximidad a las membranas mucosas (boca, nariz y áreas perineales) (fig. 10–1)

FIGURA 10–1

Distribución topográfica de bacterias en los sitios de la piel. El microbioma de la piel es altamente dependiente del microambiente del sitio muestreado. La clasificación a nivel familiar de las bacterias que colonizan a un sujeto individual, se muestra con los fila en *negrita*. Los sitios seleccionados fueron aquellos más propensos a las infecciones bacterianas de la piel y se agrupan en sebáceas o grasas (*círculos azules*); húmedas (típicamente arrugas en la piel; *círculos verdes*), y superficies secas, planas (*círculos rojos*). Los sitios sebáceos son la glabela (entre las cejas), el pliegue alar (lado de la fosa nasal; el canal auditivo externo [dentro de la oreja]), el pliegue retroauricular (detrás de la oreja), el occipucio (parte posterior del cuero cabelludo), la fosa antecubital (interior del codo), el espacio del tejido interdigital (entre los dedos medio y anular), el pliegue inguinal (lado de la ingle), el pliegue glúteo (parte superior del pliegue entre las nalgas), la fosa poplítea (detrás de la rodilla), el talón plantar (parte inferior del talón del pie), el espacio del tejido de los dedos del pie y el ombligo (ombligo). Los sitios secos son el antebrazo volar (dentro del antebrazo medio), la palma hipotenar (palma de las manos próximo al dedo meñique) y las nalgas. (Reimpreso con permiso de Macmillan Publishers Ltd: Grice EA, Segre JA. El microbioma de la piel. *Nature Rev Microbiol* 2011;9:244–253. Copyright © 2011.)

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Los microorganismos residentes predominantes de la piel son los bacilos difteroides aerobios y anaerobios (p. ej., *Corynebacterium*, *Propionibacterium*); estafilococos aerobios y anaerobios no hemolíticos (*Staphylococcus epidermidis* y otros estafilococos coagulasa negativos, ocasionalmente *Staphylococcus aureus* y *Peptostreptococcus*); bacilos grampositivos, aerobios, formadores de esporas, que se encuentran en todas partes, en el aire, el agua y el suelo; estreptococos *α*-hemolíticos (estreptococos viridans) y enterococos (especies de *Enterococcus*), y bacilos coliformes gramnegativos y *acinetobacter*. Los hongos y las levaduras a menudo están presentes en los pliegues de la piel; las micobacterias no patógenas, ácido-alcohol resistentes, se producen en áreas ricas en secreciones sebáceas (genitales, oído externo).

Sobre la base de las copias del gen 16S ARNr, estudios recientes han demostrado que las arqueas comprendían hasta 4.2% del microbioma cutáneo procariota. La mayoría de las firmas genéticas analizadas pertenecía a las Thaumarchaeota, un filo recientemente propuesto que incluye a la arquea oxidante de amoniaco (véase capítulo 6). Cabe destacar que la piel humana emana constantemente pequeñas cantidades de amoniaco, lo que a su vez puede proporcionar un ambiente adecuado para estas arqueas.

Entre los factores que pueden ser importantes en la eliminación de los microorganismos no residentes de la piel se encuentran el bajo pH, los ácidos grasos en las secreciones sebáceas y la presencia de lisozima. Ni la sudoración profusa ni el lavado y el baño pueden eliminar o modificar significativamente la microbiota residente normal. El número de microorganismos superficiales puede disminuir con una limpieza diaria vigorosa con jabón que contenga hexaclorofeno u otros desinfectantes, pero la microbiota se repone rápidamente de las glándulas sebáceas y sudoríparas, incluso cuando el contacto con otras áreas de la piel o con el medio ambiente está completamente excluido. La colocación de un apósito oclusivo en la piel

booksmedicos.org

tiende a producir un gran aumento en la población microbiana total y también puede producir alteraciones cualitativas en la microbiota.

Las bacterias anaerobias y aerobias a menudo se unen para formar infecciones sinérgicas (gangrena, fascitis necrotizante y celulitis) de la piel y los tejidos blandos. Las bacterias son frecuentemente parte de la microbiota normal. Por lo general, es difícil identificar a un organismo específico como responsable de la lesión progresiva, ya que generalmente están involucradas mezclas de organismos.

Además de ser una barrera física, la piel es una barrera inmunológica. Los queratinocitos muestrean continuamente la microbiota, que coloniza la superficie de la piel, a través de **receptores de reconocimiento de patrones** (p. ej., receptores tipo Toll, receptores de manosa, receptores tipo NOD). La activación de los receptores de reconocimiento de patrones de queratinocitos por patrones moleculares asociados a patógenos, inicia la respuesta inmune innata, lo que da como resultado la secreción de péptidos antimicrobianos, citocinas y quimiocinas. A pesar de estar constantemente expuesta a un gran número de microorganismos, la piel puede distinguir entre comensales inocuos y microorganismos patógenos dañinos. El mecanismo para esta selectividad no está claro. Para acceder a un excelente análisis de la anatomía inmunológica de la piel, remitimos a los lectores a una revisión de Kabashima y colegas (2019).

MICROBIOTA NORMAL DE LA BOCA Y LAS VÍAS RESPIRATORIAS SUPERIORES

La microbiota de la nariz consiste en corinebacterias prominentes, estafilococos (*S. epidermidis*, *S. aureus*) y estreptococos.

En contraste directo con las comunidades bacterianas altamente diferenciadas de sus madres, los neonatos albergan comunidades bacterianas indiferenciadas en múltiples hábitats corporales, independientemente del modo de parto. Por tanto, en su etapa más temprana de desarrollo comunitario microbiano (<5 minutos después del parto), la microbiota humana se distribuye de manera homogénea en todo el cuerpo. Los bebés nacidos por parto vaginal albergan comunidades bacterianas (en todos los hábitats corporales) que son más similares en composición a las comunidades vaginales de las madres; los bebés nacidos por cesárea carecen de bacterias de la comunidad vaginal (p. ej., *Lactobacillus*, *Prevotella*, *Atopobium* y *Sneathia* spp.). Los bebés nacidos a través de la sección C albergan las comunidades bacterianas (en todos los hábitats del cuerpo) que son más similares a las comunidades de la piel de las madres (p. ej., *Staphylococcus, Corynebacterium* o *Propionibacterium* spp.).

Dentro de las 4 a las 12 horas después del nacimiento, los estreptococos viridans se establecen como los miembros más prominentes de la microbiota residente y permanecen así de por vida. Estos organismos probablemente se originan en las vías respiratorias de la madre y de los asistentes (al parto). Tempranamente, se agregan los estafilococos aerobios y anaerobios, los diplococos gramnegativos (neisseriae, *Moraxella catarrhalis*), difteroides y los lactobacilos ocasionales. Cuando los dientes comienzan a brotar, las espiroquetas anaerobias, las especies *Prevotella* (especialmente *Prevotella melaninogenica*), las especies *Fusobacterium*, *Rothia* y *Capnocytophaga* (véase más adelante) se establecen junto con algunos vibrios anaerobios y lactobacilos. Las especies de *Actinomyces* están normalmente presentes en el tejido amigdalino y en las encías en adultos, y también pueden estar presentes varios protozoos. Las levaduras (especies de *Candida*) se producen en la boca.

En la faringe y la tráquea, se establece una microbiota similar, pero muy pocas bacterias se encuentran en los bronquios normales. Los bronquios y alvéolos pequeños son normalmente estériles. Los organismos predominantes en las vías respiratorias superiores, particularmente la faringe, son los estreptococos no hemolíticos y α-hemolíticos y las neisserias. También se encuentran estafilococos, difteroides, hemófilos, neumococos, micoplasmas y prevotellas.

Más de 600 especies microbianas diferentes se han descrito en la cavidad oral humana, pero sólo se dispone de información limitada sobre la microbiota normal de individuos sanos. El microbioma oral humano, representado por el microbioma salival humano, se caracterizó en muestras obtenidas de 120 individuos sanos de 12 lugares en todo el mundo mediante secuenciación de ARNr 16S. Existe una considerable diversidad en el microbioma de la saliva, tanto dentro del mismo individuo como entre individuos; sin embargo, no varía sustancialmente en todo el mundo. Las secuencias de ARNr 16S podrían asignarse a 101 géneros bacterianos conocidos, de los cuales 39 no se informaron previamente en la cavidad oral humana; el análisis filogenético sugiere que también están presentes 64 géneros desconocidos adicionales.

Las infecciones de la boca y las vías respiratorias generalmente son causadas por la microbiota oronasal mixta, incluidos los anaerobios. Las infecciones periodontales, los abscesos periorales, la sinusitis y la mastoiditis pueden implicar predominantemente *P. melaninogenica*, *Fusobacterium* spp. y *Peptostreptococcus* spp. La aspiración de saliva (que contiene hasta 10^2 de estos organismos y aerobios) puede causar neumonía necrotizante, absceso pulmonar y empiema.

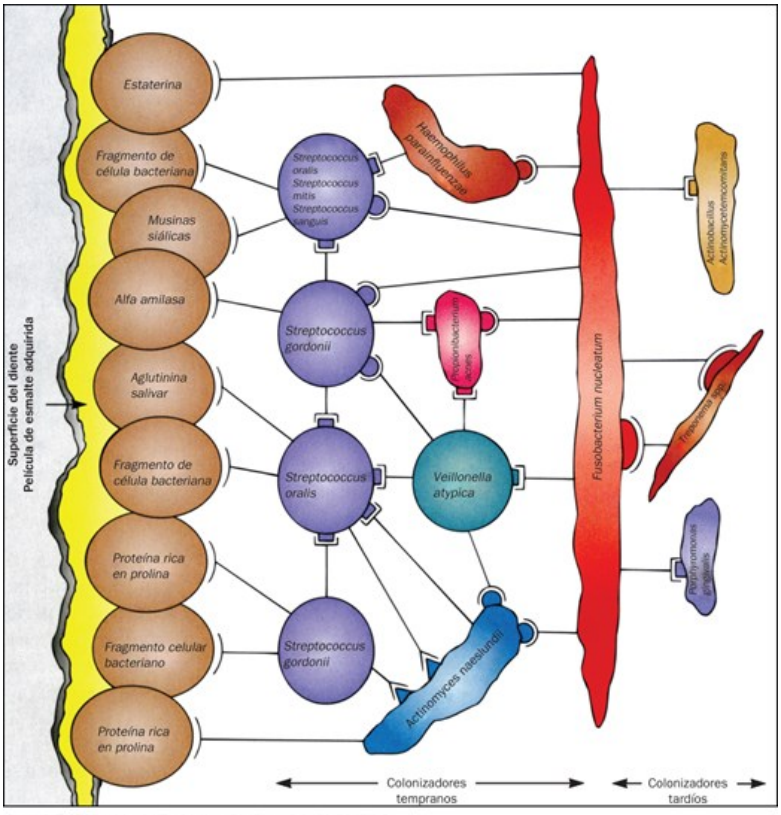
booksmedicos.org

Importancia de la microbiota bucal normal en la placa dental y en las caries

La placa dental, que se ha visto y manejado como una biopelícula compleja, se puede definir de manera sencilla como un depósito adherente que se forma en la superficie del diente, compuesto casi en su totalidad por bacterias derivadas de la microbiota normal de la boca (fig. 10–2). La placa dental es la biopelícula humana más prevalente y más densa. Las ventajas de los microbios en la biopelícula incluyen la protección contra los peligros ambientales (incluidos los antimicrobianos) y la optimización de las estructuraciones espaciales que maximizan la energía a través del movimiento de nutrientes. Los organismos dentro de la biopelícula interactúan dinámicamente en múltiples niveles metabólicos y moleculares. La biopelícula se forma primero en relación con la **película dental**, que es una película orgánica delgada y fisiológica que cubre la superficie dental mineralizada compuesta de proteínas y glucoproteínas derivadas de la saliva y otras secreciones orales (véase fig. 10–2). En la medida que la placa de la biopelícula evoluciona, lo hace en relación con la película y no con el diente mineralizado en sí. La formación de placa tiene lugar en etapas y capas en dos niveles. La primera es la ubicación anatómica de la placa en relación con la línea gingival; la placa más temprana es la supragingival, que luego puede extenderse a la placa subgingival. El segundo nivel es la estratificación dentro de la placa, las especies bacterianas involucradas y los mecanismos de unión a las bacterias y la película bacteriana involucrados.

FIGURA 10–2

Biopelícula de la placa dental. Se ilustran las etapas de formación de la biopelícula dental llamada placa dental. Los colonizadores tempranos se unen a la película, y los colonizadores tardíos se unen a otras bacterias. (Reproducido con permiso de Willey J, Sherwood L, Woolverton C [editors]. *Prescott's Principles of Microbiology*. McGraw-Hill, 2008. © McGraw-Hill Education.)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Los organismos colonizadores iniciales son principalmente bacterias grampositivas que utilizan interacciones iónicas e hidrófobas específicas, así como estructuras de superficie tipo lectina, con la finalidad de adherirse a la película y entre sí. El prototipo de colonizador temprano es *Streptococcus sanguis*, pero otros estreptococos (*Streptococcus mutans*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus gordonii*), lactobacilos, y especies de *Actinomyces*, suelen estar presentes. Los colonizadores tardíos pueden aparecer en la biopelícula en tan sólo 2–4 días y consisten principalmente de anaerobios gramnegativos (p. ej., *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Veillonella*), incluidas las espiroquetas anaerobias (p. ej., *Treponema denticola*) y más especies de *Actinomyces*. Estas bacterias utilizan mecanismos similares para unirse a los

booksmedicos.org

primeros colonizadores y entre sí. Los polímeros de glucano extracelular de alto peso molecular, que actúan como un cemento que une la biopelícula de la placa, se sintetizan. Los polímeros de carbohidratos (glucanos) se producen principalmente por estreptococos (*S. mutans*), quizás en asociación con especies de *Actinomyces*. En total, se cree que hay entre 300 y 400 especies bacterianas presentes en la placa dental madura.

Las **caries** son una desintegración de los dientes que comienza en la superficie de los mismos y progresa hacia adentro. Primeramente, el esmalte de la superficie, que es completamente no celular, se desmineraliza. Esto se ha atribuido al efecto de los productos ácidos de la actividad metabólica glucolítica, cuando las bacterias de la placa se alimentan del sustrato adecuado. La descomposición posterior de la dentina y el cemento de la superficie de la raíz expuesta, implica la digestión bacteriana de la matriz proteica. Se considera que *S. mutans* es el organismo dominante en el inicio de la caries; sin embargo, múltiples miembros de la placa de biopelícula participan en la evolución de las lesiones. Estos incluyen otros estreptococos (*S. salivarius*, *S. sanguis*, *Streptococcus sobrinus*), lactobacilos (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*), y actinomicetos (*Actinomyces viscosus*, *Actinomyces naeslundii*). Las grandes cantidades de productos de ácidos orgánicos producidos a partir de carbohidratos por la interacción de *S. mutans* con estas otras especies en la placa, son la causa subyacente de las caries. La acumulación de estos productos ácidos hace que el pH de la placa caiga a niveles suficientes para reaccionar con la hidroxiapatita del esmalte, desmineralizándola en iones de calcio y fosfato solubles. La producción de ácido y la disminución del pH se mantienen hasta que el sustrato se agota, después de lo cual el pH de la placa vuelve a su nivel de reposo de pH más neutro y puede tener lugar alguna recuperación.

Los monosacáridos dietéticos (p. ej., glucosa, fructosa) y disacáridos (p. ej., sacarosa, lactosa y maltosa) proporcionan un sustrato apropiado para la glucólisis bacteriana (véase capítulo 6) y la producción de ácido que causa la desmineralización dental. Los alimentos con alto contenido de azúcar, en particular la sacarosa, que se adhieren a los dientes y tienen un largo tiempo de depuración oral, son más cariogénicos que los alimentos menos retentivos, como los líquidos que contienen azúcar. Una posible ventaja para *S. mutans* es su capacidad para metabolizar la sacarosa de manera más eficiente que otras bacterias orales. Un factor adicional es que la sacarosa también se usa para la síntesis de poliglicanos extracelulares como los dextranos y levanos por enzimas transferasa en la superficie de la célula bacteriana. La producción de poliglucanos contribuye a la agregación y acumulación de *S. mutans* en la superficie del diente y también puede servirle como una forma de almacenamiento extracelular de sustrato a otras bacterias de la placa.

Las bolsas periodontales en la encía son fuentes particularmente ricas en organismos, incluidos los anaerobios que rara vez se encuentran en otros lugares. La enfermedad periodontal inducida por placa abarca dos entidades de enfermedad separadas, la **gingivitis** y la **periodontitis crónica**. Ambas condiciones son causadas por bacterias en la placa dental subgingival que se encuentra dentro de la grieta gingival o en el surco alrededor del cuello de los dientes. La periodontitis es una enfermedad inflamatoria crónica inducida por biopelículas que afecta los tejidos dentales. Si bien la biopelícula asociada al diente desempeña un papel crucial en el inicio y la progresión de la periodontitis, es principalmente la respuesta inflamatoria del hospedero la que es responsable del daño al periodonto, lo que conduce a la pérdida de dientes en algunos casos. Se ha planteado la hipótesis de que *Porphyromonas gingivalis* altera la inmunidad innata en formas que alteran el crecimiento y el desarrollo de toda la biopelícula, lo que desencadena en una ruptura de la interacción normalmente homeostática hospedero-microbiota en el periodonto. Un estudio reciente estableció una correlación entre la presencia de enfermedad periodontal y la presencia de ácido desoxirribonucleico arqueal, la gravedad de la enfermedad periodontal y la abundancia relativa de ácido desoxirribonucleico arqueal en la placa subgingival, y entre la resolución de la enfermedad y la disminución de la abundancia de ácido desoxirribonucleico arqueal. Las arqueas estaban compuestas por dos filotipos diferentes dentro del género *Methanobrevibacter*. No se ha establecido una asociación causativa.

Aunque los microorganismos dentro de la biopelícula pueden participar en la enfermedad periodontal y la destrucción del tejido, también son objeto de interés cuando se implantan en otro lugar (p. ej., producen endocarditis infecciosa o bacteriemia en un hospedero granulocitopénico). Algunos ejemplos son las especies de *Capnocytophaga* y *Rothia dentocariosa*. Las especies de *Capnocytophaga* son anaerobios gramnegativos, fusiformes, deslizantes; las especies de *Rothia* son bacilos grampositivos pleomorfos, aerobios. En pacientes inmunodeficientes granulocitopénicos, pueden conducir a lesiones oportunistas graves en otros órganos.

El control de la caries implica la eliminación física de la placa, la limitación de la ingesta de sacarosa, una buena nutrición con una ingesta adecuada de proteínas y la reducción de la producción de ácido en la boca mediante la limitación de los carbohidratos disponibles y la limpieza frecuente.

La aplicación de fluoruro a los dientes o su ingestión en agua da como resultado un aumento de la resistencia a los ácidos del esmalte. El control de la enfermedad periodontal requiere de la eliminación del cálculo (depósito calcificado) y de una buena higiene bucal.

Microbiota normal del tracto intestinal

booksmedicos.org

El tracto gastrointestinal humano se divide en secciones, lo que permite que la digestión y la absorción de nutrientes en la región proximal, estén separadas de las vastas poblaciones microbianas del intestino grueso. Al nacer, el intestino es estéril, pero los organismos se introducen pronto con los primeros alimentos. El entorno ambiental (p. ej., la microbiota materna, fecal o cutánea) es un factor importante para determinar el perfil microbiano temprano. Muchos estudios iniciales informaron que la microbiota intestinal de los niños amamantados está dominada por las *Bifidobacterias*. Sin embargo, estudios recientes que emplean micromatrices y PCR cuantitativa sugirieron que, en la mayoría de los bebés, las bifidobacterias no aparecieron hasta varios meses después del nacimiento y, posteriormente, persistieron como una población minoritaria. En los niños alimentados con biberón, existe una microbiota más mixta en el intestino, y los lactobacilos son menos prominentes. A medida que los hábitos alimentarios se desarrollan hacia el patrón adulto, la microbiota intestinal cambia. La dieta tiene una marcada influencia en la composición relativa de la microbiota intestinal y fecal. Por ejemplo, se ha demostrado que los individuos que siguen una dieta basada en productos de origen animal tienen una mayor abundancia de microorganismos tolerantes a la bilis (*Alistipes*, *Bilophilia* y *Bacteroides*) y niveles reducidos de *Firmicutes* que metabolizan los polisacáridos de las plantas dietéticas (*Roseburia*, *Eubacterium rectale* y *Ruminococcus bromii*). Los intestinos de los recién nacidos en las salas de cuidados intensivos tienden a ser colonizados por *Enterobacteriaceae*, como *Klebsiella*, *Citrobacter* y *Enterobacter*.

En los adultos normales, el esófago contiene microorganismos que llegan con la saliva y los alimentos. La acidez del estómago mantiene la cantidad de microorganismos en un nivel mínimo (10^2–10^3/mL de contenido) a menos que la obstrucción en el píloro favorezca la proliferación de cocos y bacilos grampositivos. De los cientos de filotipos detectados en el estómago humano, sólo *Helicobacter pylori* persiste en este entorno. El pH ácido normal del estómago protege notablemente contra la infección con algunos patógenos entéricos (p. ej., *Vibrio cholerae*). La administración de antiácidos, antagonistas del receptor H_2 e inhibidores de la bomba de protones de la enfermedad de úlcera péptica y la enfermedad de reflujo gastroesofágico, conduce a un gran aumento de la microbiota del estómago, incluidos muchos organismos generalmente prevalentes en las heces. A medida que el pH de los contenidos intestinales se vuelve alcalino, la microbiota residente aumenta gradualmente. En el duodeno adulto, hay 10^3–10^4 bacterias/mL de efluente; con poblaciones más altas en el yeyuno, 10^4–10^5 bacterias/mL, y en el íleon, 10^8 bacterias/mL; y en el ciego y el colon transverso, 10^{11}–10^{12} bacterias/mL, que es el más alto registrado para cualquier hábitat microbiano. En la parte superior del intestino, la población bacteriana asociada con la mucosa incluye el filo *Bacteroidetes* y los miembros de los *Clostridiales*, y las del lumen pueden incluir miembros de los *Enterobacteriales* y los enterococos. En el colon y el recto sigmoideos, las bacterias constituyen aproximadamente 60% de la masa fecal. Los anaerobios superan en número a los organismos facultativos en 1 000 veces. En la diarrea, el contenido bacteriano puede disminuir mucho, pero en la estasis intestinal, la cantidad aumenta.

En un colon adulto normal, 96–99% de la microbiota bacteriana residente consiste en anaerobios. Predominan seis filos principales; estos son *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Verrucomicrobiota*, *Fusobacteria* y *Proteobacteria*. Más de 100 tipos distintos de organismos, que se pueden cultivar de forma rutinaria en el laboratorio, se hallan regularmente en la microbiota fecal normal. Las arqueas están representadas principalmente por los productores de metano *Methanobrevibacter smithii* y *Methanosphaera stadtmanae*. *M. smithii* se encuentra en más de 50% de la población humana, donde es la segunda o tercera especie procariótica más prevalente (11–14%) en la microbiota. *M. stadtmanae* se ha encontrado en un 20 a un 33% de la población humana y es de baja prevalencia en la microbiota. Las arqueas pueden desempeñar un papel importante en la estabilización de las comunidades microbianas intestinales. Probablemente hay más de 500 especies de bacterias en el colon, incluidas muchas que probablemente no estén identificadas. Además de *Bacteria* y *Archae*, otros tipos de microbios están presentes, como protozoos y hongos, cuyas funciones se entienden menos. Los virus, en su mayoría fagos cuyos hospederos son miembros prominentes de la microbiota, son muy comunes en el colon. Un traumatismo menor, que ocurre en aproximadamente 10% de los procedimientos (p. ej., sigmoidoscopia, enema de bario), puede provocar una bacteriemia transitoria.

Las funciones importantes de la microbiota intestinal se pueden dividir en tres categorías principales (véase revisión de O'Hara y Shanahan, 2006). El primero de ellos son las funciones de protección, en las cuales las bacterias residentes desplazan e inhiben los patógenos potenciales de manera indirecta, compitiendo por los nutrientes y los receptores, o directamente a través de la producción de factores antimicrobianos, como las bacteriocinas y el ácido láctico. En segundo lugar, los organismos comensales son importantes para el desarrollo y la función del sistema inmunológico de la mucosa. Inducen a la secreción de IgA, influyen en el desarrollo del sistema inmunológico humoral intestinal y modulan las respuestas locales de células T y los perfiles de citocinas. La tercera categoría consiste en una amplia gama de funciones metabólicas. La microbiota del intestino delgado puede contribuir a los requerimientos de aminoácidos del hospedero si no son proporcionados por la propia dieta. Las bacterias intestinales producen ácidos grasos de cadena corta que controlan la diferenciación de las células epiteliales intestinales. Sintetizan vitamina K, biotina y ácido fólico y mejoran la absorción de iones. Ciertas bacterias metabolizan los carcinógenos de la dieta y ayudan a la fermentación de residuos dietéticos no digeribles. Ahora existe evidencia de que las bacterias intestinales pueden influir en la deposición de grasa en

booksmedicos.org

el hospedero, lo que lleva a la obesidad.

Las arqueas metanogénicas son a menudo componentes significativos de la microbiota intestinal. Su capacidad de reducir los compuestos orgánicos pequeños (p. ej., CO_2, ácido acético, ácido fórmico, metanol o compuestos de metilo [p. ej., mono, di y trimetilamina]) en metano en presencia de H_2, tiene consecuencias significativas, debido a que la eliminación del exceso de hidrógeno, a través de la metanogénesis, previene la inhibición de la deshidrogenasa NADH bacteriana. Esto, a su vez, conducirá a un mayor rendimiento de ATP a partir del metabolismo bacteriano (véase capítulo 6) y una mayor cosecha de energía de la dieta. La reducción de la trimetilamina, que se produce durante el metabolismo de la colina, betaína, lecitina y carnitina por la microbiota intestinal, para formar metano puede ayudar a prevenir las enfermedades cardiovasculares y la trimetilaminuria.

Los fármacos antimicrobianos administrados oralmente pueden suprimir temporalmente los componentes susceptibles al fármaco de la microbiota fecal, en los humanos. Los efectos agudos del tratamiento con antibióticos en la microbiota intestinal nativa, oscilan desde la diarrea autolimitada hasta la colitis pseudomembranosa con amenaza para la vida. La supresión intencional de la microbiota fecal se realiza comúnmente por administración de fármacos insolubles. Por ejemplo, la neomicina más la eritromicina pueden suprimir en 1–2 días parte de la microbiota intestinal, especialmente los aerobios. Esto sucede con el metronidazol en el caso de los anaerobios. Si se realiza una cirugía en el intestino inferior cuando los recuentos están en su nivel más bajo, se puede lograr alguna protección contra la infección por derrame accidental. Sin embargo, pronto posteriormente los recuentos de la microbiota fecal ascienden nuevamente a niveles normales o por encima de los normales, principalmente de organismos seleccionados debido a su relativa resistencia a los fármacos empleados. Los microorganismos susceptibles a los fármacos son reemplazados por otros resistentes a los fármacos, particularmente *Staphylococcus* spp., *Enterobacter* spp., *Enterococcus* spp., *Proteus* spp., *Pseudomonas* spp., *Clostridium difficile*, y levaduras.

La manutención de grandes cantidades de *L. acidophilus* puede traer como resultado el establecimiento temporal de este organismo en el intestino y la supresión parcial concomitante de otra microbiota intestinal.

El **trasplante de la microbiota fecal** (FMT, *fecal microbiota transplantation*), también conocido como **trasplante de heces**, es el proceso de trasplante de bacterias fecales de un individuo sano a un individuo receptor. Ha sido empleado exitosamente como un tratamiento para pacientes que sufren de infección por *C. difficile* (véase capítulo 11). La hipótesis detrás del logro del FMT se sustenta en el concepto de **interferencia bacteriana**, que se refiere al uso de bacterias no dañadas para reemplazar a las bacterias patogénicas. El FMT restaura la microbiota colónica a su estado natural por reemplazo de las especies desaparecidas de *Bacteroidetes* y *Firmicutes*. Sin embargo, estudios recientes sugieren que otros aspectos también pueden ser importantes.

La microbiota anaerobia del colon, que está conformada por *Bacteroides fragilis*, clostridia y peptostreptococos, desempeña un papel principal en la formación de abscesos que se originan en la perforación del intestino. *Prevotella bivia* y *Prevotella disiens* son importantes en los abscesos de la pelvis, originados en los órganos genitales femeninos. Similar a *B. fragilis*, estas especies son resistentes a la penicilina; por tanto, se debe utilizar otro agente.

Aunque la microbiota intestinal es normalmente una aliada del hospedero, en individuos genéticamente susceptibles, algunos componentes de la microbiota pueden provocar enfermedades. Por ejemplo, se cree que las enfermedades inflamatorias del intestino están asociadas con una pérdida de tolerancia inmune a los antígenos bacterianos. Esto conduce a una inflamación intensa causada por una respuesta inmune exuberante. Mecanismos similares pueden ser importantes en tumores malignos intestinales como el cáncer de colon.

MICROBIOTA NORMAL DE LA URETRA

La uretra anterior de ambos sexos contiene pequeñas cantidades de los mismos tipos de organismos que se encuentran en la piel y el perineo. Estos organismos aparecen regularmente en orina evacuada normal en cantidades de 10^2 a 10^4/mL.

MICROBIOTA NORMAL DE LA VAGINA

Poco después del nacimiento, aparecen en la vagina lactobacilos aerobios y persisten mientras el pH permanezca ácido (varias semanas). Cuando el pH se vuelve neutro (permaneciendo así hasta la pubertad), está presente una microbiota mixta de cocos y bacilos. En la pubertad, los lactobacilos aerobios y anaerobios reaparecen en grandes cantidades y contribuyen al mantenimiento del pH ácido a través de la producción de ácido a partir de carbohidratos, particularmente glucógeno. Este parece ser un mecanismo importante a la hora de prevenir el establecimiento de otros

booksmedicos.org

microorganismos posiblemente dañinos en la vagina. Si los lactobacilos son suprimidos por la administración de fármacos antimicrobianos, las levaduras o varias bacterias aumentan en número y causan irritación e inflamación (**vaginitis**). La **vaginosis bacteriana** es un síndrome caracterizado por cambios dramáticos en los tipos y proporciones relativas de la microbiota vaginal a medida que el ecosistema vaginal cambia de un estado saludable, caracterizado por la presencia de lactobacilos, a un estado patológico caracterizado por la presencia de organismos pertenecientes a géneros como *Gardnerella*, *Atopobium*, *Leptotrichia*, *Megasphaera*, *Prevotella*, *Sneathia*, y otros. Un estudio reciente sobre el microbioma vaginal de 396 mujeres asintomáticas en edad reproductiva encontró variaciones en el pH vaginal y en el microbioma vaginal de diferentes grupos étnicos (es decir, blanco, negro, hispano y asiático), lo que sugiere la necesidad de considerar la etnicidad como un factor importante en la evaluación de la microbiota normal o anormal.

Después de la menopausia, los lactobacilos nuevamente disminuyen en número, y regresa una microbiota mixta. La microbiota vaginal normal incluye estreptococos del grupo B en hasta 25% de las mujeres en edad fértil. Durante el proceso del parto, un bebé puede adquirir estreptococos del grupo B, que posteriormente pueden causar sepsis neonatal y meningitis. La microbiota vaginal normal a menudo también incluye estreptococos *α*-hemolíticos, estreptococos anaerobios (peptostreptococos), especies *Prevotella*, clostridia, *Gardnerella vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum* y, a veces, especies de *Listeria* o *Mobiluncus*. El moco cervical tiene actividad antibacteriana y contiene lisozima. En algunas mujeres, el introito vaginal contiene una microbiota pesada que se parece a la del perineo y a la del área perianal. Esto puede ser un factor predisponente en infecciones recurrentes del tracto urinario. Los organismos vaginales presentes en el momento del parto pueden infectar al recién nacido (p. ej., estreptococos del grupo B).

MICROBIOTA NORMAL DE LA PLACENTA Y EL ÚTERO

Hasta hace poco, la placenta y el útero se consideraban ambientes estériles. Se han identificado especies y géneros comensales, bacterianos no patógenos que residen en el tejido placentario. Una variedad de microorganismos habita en el útero de mujeres sanas y asintomáticas en edad reproductiva. El microbioma del útero difiere significativamente del de la vagina y del tracto gastrointestinal.

MICROBIOTA NORMAL DE LA CONJUNTIVA

Los organismos predominantes de la conjuntiva son los difteroides, *S. epidermidis* y los estreptococos no hemolíticos. También están presentes con frecuencia las Neisseriae y los bacilos gramnegativos que se parecen a los hemofilos (especies de *Moraxella*). La microbiota conjuntival normalmente se mantiene controlada por el flujo de lágrimas, que contienen lisozima antibacteriana.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- La microbiota normal denota la población de microorganismos que habitan la piel y las membranas mucosas de personas normales y sanas. La microbiota normal proporciona una primera línea de defensa contra los patógenos microbianos, ayuda a la digestión y contribuye a la maduración del sistema inmunológico.
- La piel y las membranas mucosas siempre albergan una variedad de microorganismos que se pueden dividir en 1) microbiota residente, que son tipos fijos de microorganismos que se encuentran regularmente en un área determinada a una edad determinada que, si son alteradas, se restablecen rápidamente, y 2) microbiota transitoria, que está compuesta por microorganismos no patógenos o potencialmente patógenos que habitan la piel o las membranas mucosas durante horas, días o semanas.
- Varios sitios en la piel o de las membranas mucosas son ambientes únicos con una microbiota característica.
- Los resultados del Proyecto Microbioma Humano revelan que la microbiota es mucho más compleja de lo que se pensaba.
- La placa dental es una biopelícula compleja compuesta de microbiota normal. El metabolismo de los carbohidratos por parte de organismos en la placa dental como *S. mutans* es responsable del inicio de la caries.
- Se han identificado más de 500 especies de bacterias en el colon. Las anaerobias superan en número a los organismos facultativos en el colon en 1 000 veces.

REFERENCIAS

booksmedicos.org

Brennan CA, Garrett WS: Gut microbiota, inflammation, and colorectal cancer. *Annu Rev Microbiol* 2016;70:395. [PubMed: 27607555]

Costello EK, Lauber CL, Hamady M, et al: Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science* 2009;326:1694. [PubMed: 19892944]

Dethlefsen L, Huse S, Sogin ML, Relman DA: The pervasive affects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. *PLoS Biol* 2008;6:2383.

Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al: Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:11971. [PubMed: 20566857]

Falony G, Vieira-Silva S, Raes J: Microbiology meets big data: The case of gut microbiota-derived trimethylamine. *Annu Rev Microbiol* 2015;69:305. [PubMed: 26274026]

Fierer N, Hamady M, Lauber CL, Knight R: The influence of sex, handedness, and washing on the diversity of hand surface bacteria. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:17994. [PubMed: 19004758]

Fredericks DN, Fielder TL, Marrazzo JM: Molecular identification of bacteria associated with bacterial vaginosis. *N Engl J Med* 2005;353:1899. [PubMed: 16267321]

Gilbert JA, Blaser MJ, Caporaso JG, et al: Current understanding of the human microbiome. *Nat Med* 2018;24:392. [PubMed: 29634682]

Grice EA, Segre JA: The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol* 2011;9:244. [PubMed: 21407241]

Iwase T, Uehara Y, Shinji H, et al: *Staphylococcus epidermidis* Esp inhibits *Staphylococcus aureus* biofilm formation and nasal colonization. *Nature* 2010;465:346. [PubMed: 20485435]

Kabashima K, Honda T, Ginhoux F, et al: The immunological anatomy of the skin. *Nat Rev Immunol* 2019;19:19. [PubMed: 30429578]

Kelly CD, DeLeon L, Jasutkar N: Fecal microbiota transplantation for relapsing *Clostridium difficile* infection in 26 patients: Methodology and results. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:145. [PubMed: 22157239]

Khachatryan ZA, Ktsoyan ZA, Manukyan GP, et al: Predominant role of host genetics in controlling the composition of gut microbiota. *PLoS One* 2008;3:e3064. [PubMed: 18725973]

Lepp PW, Brinig MM, Ouverney CC, et al: Methanogenic *Archaea* and human periodontal disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:6176. [PubMed: 15067114]

Lloyd-Price J, Mahurkar A, Rahnavard G, et al: Strains, functions, and dynamics in the expanded Human Microbiome Project. *Nature* 2017;550:61. [PubMed: 28953883]

Nasidze I, Li J, Quinque D, et al: Global diversity in the human salivary microbiome. *Genome Res* 2009;19:636. [PubMed: 19251737]

Oakley BB, Fiedler TL, Marrazzo JM, Fredricks DN: Diversity of human vaginal bacterial communities and associations with clinically defined bacterial vaginosis. *Appl Env Microbiol* 2008;74:4898.

O'Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep* 2006;7:688. [PubMed: 16819463]

Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, et al: Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol* 2007;5:1556.

Price LB, Liu CM, Johnson KE, et al: The effects of circumcision on the penis microbiome. *PLoS One* 2010;5:e8422. [PubMed: 20066050]

booksmedicos.org

Probst AJ, Averbach AK, Moissl-Eichinger C: Archae on human skin. *PLoS ONE* 2013;8:e65388. [PubMed: 23776475]

Proctor LM: The human microbiome project in 2011 and beyond. *Cell Host Microb* 2011;10:287.

Ravel J, Gajer P, Abdo Z, et al: Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:4680. [PubMed: 20534435]

Schwiertz A: *Microbiota of the Human Body: Implications in Health and Disease*. Springer, Switzerland 2016.

Seekatz AM, Aas J, Gessert CE, et al: Recovery of the gut microbiome following fecal microbiota transplantation. *mBio* 2014;5(3):e00893-14, doi:10.1128/mBio.00893-14.

Sender R, Fuchs S, Milo R: Are we really vastly outnumbered? Revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans. *Cell* 2016;164:337. [PubMed: 26824647]

Spor A, Koren O, Ley R: Unravelling the effects of the environment and host genotype on the gut microbiome. *Nat Rev Microbiol* 2011;9:279. [PubMed: 21407244]

The Human Microbiome Project Consortium: Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012;486:207. [PubMed: 22699609]

Thomas JG, Nakaishi LA. Managing the complexity of a dynamic biofilm. *J Am Dent Assoc* 2006;137(Suppl):10S–15S. [PubMed: 17035670]

Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al: An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006;444:1027. [PubMed: 17183312]

Walter J, Ley R: The human gut microbiome: Ecology and recent evolutionary changes. *Annu Rev Microbiol* 2011;65:411. [PubMed: 21682646]

Willing BP, Russell SL, Finlay BB: Shifting the balance: Antibiotic effects on host-microbiota mutualism. *Nat Rev Microbiol* 2011;9:233. [PubMed: 21358670]

booksmedicos.org

Universidad Mariano Galvez de Guatemala
Access Provided by:
SILVERCHAIR

CAPÍTULO 11: Bacilos grampositivos formadores de esporas: especies de *Bacillus* y *Clostridium*

INTRODUCCIÓN

Los bacilos grampositivos que forman esporas son las especies *Bacillus* y *Clostridium*. Estos bacilos son ubicuos y, debido a que forman esporas, pueden sobrevivir en el medio ambiente durante muchos años. Las especies de *Bacillus* son aerobios, y las especies de *Clostridium* anaerobios (véase también capítulo 21).

De las muchas especies de *Bacillus* y géneros relacionados, la mayoría no causa enfermedades y no están bien caracterizadas en microbiología médica. Sin embargo, hay algunas especies que causan enfermedades importantes en los humanos. El ántrax es una enfermedad clásica en la historia de la microbiología, es causada por el *Bacillus anthracis*. El ántrax sigue siendo una enfermedad importante en los animales y, en ocasiones, en los seres humanos. Debido a sus potentes toxinas, el *B. anthracis* es un agente potencialmente importante en el bioterrorismo y en las guerras biológicas. El *B. cereus* causa intoxicaciones alimentarias y, ocasionalmente, infecciones oculares u otras infecciones localizadas.

El género *Clostridium* es extremadamente heterogéneo, y se han descrito más de 200 especies. La lista de organismos patógenos, así como las nuevas especies aisladas de heces humanas cuyo potencial patógeno permanece indeterminado, continúa creciendo. Los clostridios causan diversas enfermedades severas mediadas por sus toxinas, como el tétanos (*Clostridium tetani*), el botulismo (*C. botulinum*), la gangrena gaseosa (*C. perfringens*) y la diarrea asociada a antibióticos y la colitis pseudomembranosa (*C. difficile*). Otros clostridios también se encuentran en infecciones anaerobias mixtas en los humanos (véase capítulo 21).

ESPECIES DE *BACILLUS*

El género *Bacillus* incluye grandes bacilos aerobios, grampositivos que se producen en cadenas. Los miembros de este género están estrechamente relacionados, pero difieren tanto fenotípicamente como en términos de patogenia. Las especies patógenas poseen plásmidos de virulencia. La mayoría de los miembros de este género son organismos saprófitos que prevalecen en el suelo, el agua, el aire y en la vegetación (p. ej., el *B. subtilis*). Algunos son patógenos de los insectos, como el *B. thuringiensis*. El *B. cereus* puede crecer en los alimentos y causar intoxicación alimentaria al producir una enterotoxina (causante de diarrea) o una toxina emética (causa vómitos). También ocasionalmente puede producir enfermedad en humanos inmunocomprometidos (p. ej., meningitis, endocarditis, endoftalmitis, conjuntivitis o gastroenteritis aguda). El *B. anthracis*, que causa el **ántrax**, es el principal patógeno del género.

Morfología e identificación

A. Organismos típicos

Las células típicas, que miden 1 × 3–4 µm, tienen extremos cuadrados y están estructuradas en cadenas largas. Las esporas se encuentran en el centro de los bacilos.

B. Cultura

Las colonias de *B. anthracis* son redondas y tienen una apariencia de “cristal cortado” en la luz transmitida. La hemólisis es poco frecuente con el *B. anthracis*, pero es común con el *B. cereus* y los bacilos saprófitos. La gelatina se licua, y el crecimiento en las pruebas de hidrólisis de gelatina se asemeja a un árbol de pino invertido.

C. Características de crecimiento

booksmedicos.org

Universidad Mariano Galvez de Guatemala
Access Provided by:
SILVERCHAIR INFORMATION SYSTEMS

Los bacilos saprófitos utilizan fuentes simples de nitrógeno y carbono para la energía y el crecimiento. Las esporas son resistentes a los cambios ambientales, resisten el calor seco y ciertos desinfectantes químicos durante periodos moderados, además persisten durante años en la tierra seca. Los documentos que son contaminados con esporas de ántrax pueden ser esterilizados en la autoclave o por irradiación.

BACILLUS ANTHRACIS

Patogenia

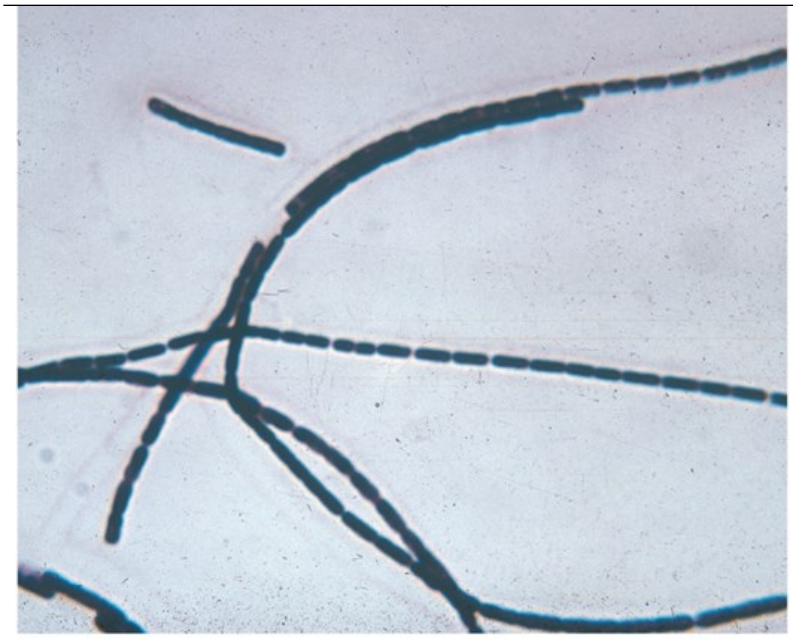
El ántrax es principalmente una enfermedad de los herbívoros: cabras, ovejas, vacas, caballos, etc.; otros animales (p. ej., ratas) son relativamente resistentes a la infección. El ántrax es endémico entre las sociedades agrarias en los países en desarrollo de África, Oriente Medio y América Central. Un sitio web mantenido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) proporciona información actualizada sobre la enfermedad en animales (www.who.int/csr/disease/Anthrax/en/). Los humanos se infectan incidentalmente por contacto con animales infectados o sus productos. En los animales el portal de entrada es la boca y el tracto gastrointestinal. Las esporas de suelo contaminado encuentran fácil acceso cuando se ingieren con vegetación espinosa o irritante. En los seres humanos la infección generalmente se adquiere por la entrada de esporas a través de la piel lesionada (ántrax cutáneo) o, en raras ocasiones, por las membranas mucosas (ántrax gastrointestinal) o por inhalación de esporas en el pulmón (ántrax por inhalación). Una cuarta categoría de la enfermedad, ántrax por inyección, ha causado brotes en personas que se inyectan heroína contaminada con esporas de ántrax. Las esporas germinan en el tejido en el sitio de entrada, y el crecimiento de los organismos vegetativos da lugar a la formación de un edema gelatinoso y congestión. Los bacilos se propagan a través del sistema linfático para llegar al torrente sanguíneo y se multiplican libremente en la sangre y los tejidos poco antes y después de la muerte del animal.

Los aislados de *B. anthracis* (fig. 11–1) que no producen una cápsula no son virulentos y no inducen ántrax en animales de prueba. La cápsula de ácido poli-γ-D-glutámico es antifagocítica. El gen de la cápsula está presente en un plásmido, pXO2.

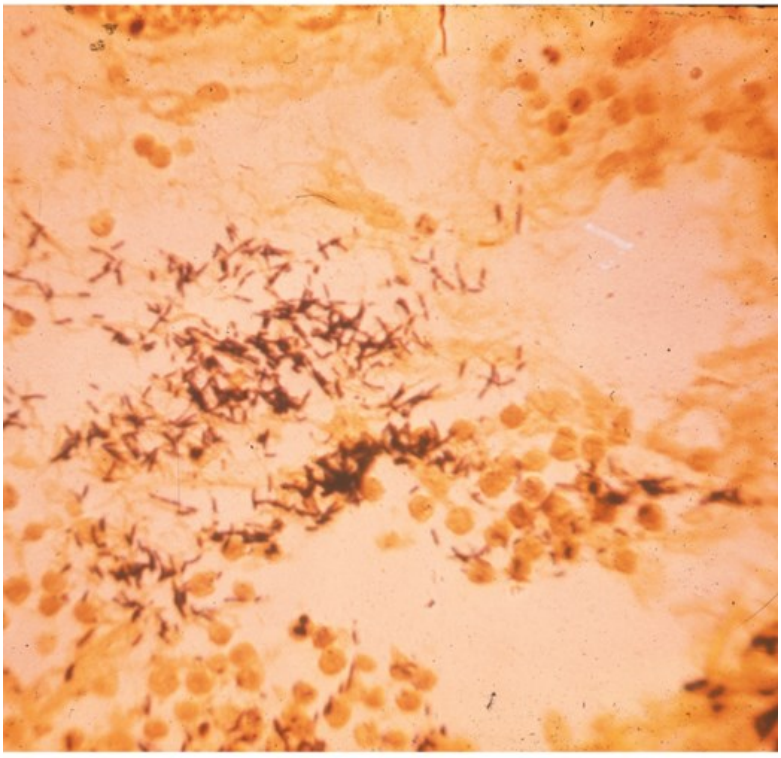
FIGURA 11–1

A. *B. anthracis* en caldo de cultivo (aumento original × 1 000). **B.** En tejido (ampliación original × 400). (Cortesía de P.S. Brachman.)

booksmedicos.org



A



B

Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Las toxinas del ántrax se componen de tres proteínas: antígeno protector (PA, *protective antigen*), factor de edema (EF, *edema factor*) y factor letal (LF, *letal factor*). El PA es una proteína que se une a receptores celulares específicos y, después de la activación proteolítica, forma un canal de membrana que media la entrada de EF y LF en la célula. El EF es una adenilato ciclasa; con PA, forma una toxina conocida como toxina del edema. La toxina del edema es responsable del edema celular y tisular. El LF más el PA forman una toxina letal, que es un importante factor de virulencia y causa de muerte en animales y humanos infectados. Cuando se inyecta en animales de laboratorio (p. ej., ratas), la toxina letal puede matar rápidamente a los animales al dañar la inmunidad tanto innata como adaptativa, lo que permite la proliferación de organismos y la muerte celular. Los genes de la toxina del

booksmedicos.org

ántrax están codificados en otro plásmido, como el pXO1. En la inhalación de ántrax (enfermedad de los cardadores de lana), las esporas del polvo de la lana, el vello o la piel, son inhaladas; posteriormente son fagocitadas en los pulmones, y se transportan por el sistema linfático hasta los ganglios linfáticos del mediastino, donde se produce la germinación. A esto le sigue la producción de toxinas y el desarrollo de mediastinitis hemorrágica y sepsis, que suelen ser rápidamente mortales. En la sepsis del ántrax, el número de organismos en la sangre supera los 10^7/mL justo antes de la muerte. En Sverdlovsk el brote de ántrax por inhalación de 1979 y en los casos de inhalación por bioterrorismo en Estados Unidos en 2001, la patogenia fue la misma que en el ántrax por inhalación de productos animales.

Patología

En animales susceptibles y seres humanos, los organismos proliferan en el sitio de entrada. Las cápsulas permanecen intactas y los organismos están rodeados por una gran cantidad de líquido proteínico que contiene pocos leucocitos, desde el cual se diseminan rápidamente hasta llegar al torrente sanguíneo.

En animales resistentes los organismos proliferan durante unas pocas horas, momento en el cual hay una acumulación masiva de leucocitos. Las cápsulas se desintegran y desaparecen gradualmente. Los organismos permanecen localizados.

Hallazgos clínicos

En los humanos casi 95% de los casos son ántrax cutáneo y 5% es por inhalación. El ántrax gastrointestinal es muy raro. Se ha reportado en África, Asia y Estados Unidos cuando las personas han comido carne de animales infectados.

Los eventos de bioterrorismo en el otoño de 2001 dieron como resultado 22 casos de ántrax: 11 por inhalación y 11 cutáneos. Cinco de los pacientes con ántrax por inhalación murieron. El resto de los otros pacientes sobrevivieron.

El ántrax cutáneo generalmente se produce en las superficies expuestas de los brazos, se continúa por orden de frecuencia a través de la cara y el cuello. Una pápula pruriginosa se desarrolla 1–7 días después de la entrada de los organismos o esporas a través de un rasguño. Inicialmente se asemeja a una picadura de insecto. La pápula evoluciona de forma rápida en una vesícula o un pequeño anillo de vesículas que se unen y se desarrolla una úlcera necrótica. Las lesiones suelen ser de 1–3 cm de diámetro y presenta un centro necrótico característico. Se produce un edema marcado. Se pueden presentar linfangitis, linfadenopatías y signos y síntomas sistémicos de fiebre, malestar y dolor de cabeza. Después de 7–10 días, la escara está desarrollada. Eventualmente las lesiones se secan, se aflojan y se desprenden; la curación se produce por granulación y deja una cicatriz. Puede tomar varias semanas para que la lesión sane y el edema desaparezca. La terapia con antibióticos no parece cambiar la progresión natural de la enfermedad, pero evita la diseminación. En hasta 20% de los pacientes, el ántrax cutáneo puede provocar sepsis, las consecuencias de una infección sistémica, incluida la meningitis y la muerte.

El periodo de incubación en el ántrax por inhalación puede durar hasta 6 semanas. Las manifestaciones clínicas tempranas se asocian con necrosis hemorrágica marcada y edema del mediastino. El dolor retroesternal puede ser prominente, y se observa un ensanchamiento mediastínico pronunciado en las radiografías de tórax. Los derrames pleurales hemorrágicos siguen a la afectación de la pleura. La tos es secundaria a los efectos sobre la tráquea. Se produce sepsis, y puede haber una diseminación hematógena en el tracto gastrointestinal, causando ulceración intestinal o hacia las meninges y meningitis hemorrágica. La tasa de mortalidad en el ántrax por inhalación es alta en el contexto de exposición conocida; es mayor cuando el diagnóstico no se sospecha inicialmente.

Los animales adquieren el ántrax a través de la ingestión de esporas y la promocional del microorganismo a través del tubo digestivo. Esto es raro en los humanos, y el ántrax gastrointestinal es extremadamente infrecuente. El dolor abdominal, los vómitos y la diarrea sanguinolenta son signos clínicos.

El ántrax por inyección se caracteriza por un extenso e indoloro edema subcutáneo y la notable ausencia de la escara característica del ántrax cutáneo. Los pacientes pueden progresar a inestabilidad hemodinámica debido a la septicemia.

Pruebas diagnósticas de laboratorio

Las muestras a examinar son líquido o pus de una lesión local, sangre, líquido pleural y líquido cefalorraquídeo en ántrax por inhalación asociado con sepsis y heces u otros contenidos intestinales, en el caso de ántrax gastrointestinal. Los frotis teñidos de la lesión local o de la sangre de animales

booksmedicos.org

muertos a menudo muestran cadenas de bacilos grampositivos grandes. El ántrax se puede identificar en frotis secos mediante técnicas de tinción por inmunofluorescencia.

Cuando se cultivan en placas de agar sangre, los microorganismos producen colonias no hemolíticas de color blanco, con una textura rugosa y una apariencia de vidrio esmerilado. Las colonias pueden presentar una extensión que sobresale (denominado cabeza de medusa, "pelo rizado"). La demostración de la cápsula requiere crecimiento en un medio que contenga bicarbonato en 5 a 7% de dióxido de carbono. La tinción de Gram muestra bacilos grampositivos grandes. La fermentación de carbohidratos no es útil. En el medio semisólido los bacilos del ántrax son siempre inmóviles, pero los microorganismos relacionados (p. ej., el *B. cereus*) exhiben motilidad por "enjambre". Los laboratorios clínicos que recuperan bacilos grampositivos grandes de la sangre, el líquido cefalorraquídeo (LCR) o lesiones cutáneas sospechosas, que coinciden fenotípicamente con la descripción de *B. anthracis,* como nos referimos antes, deben comunicarse de inmediato con su laboratorio de salud pública y enviar el organismo para su confirmación. La identificación definitiva requiere la lisis por un γ bacteriófago específico de ántrax, detección de la cápsula por un anticuerpo fluorescente o identificación de genes de toxinas por reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*). Estas pruebas están disponibles en la mayoría de los laboratorios de salud pública.

Un inmunoensayo rápido ligado a enzimas (ELISA, *enzyme- linked immunoassay*) que mide el total de anticuerpos contra el PA ha sido aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, *Food and Drug Administration*), pero el resultado de la prueba no es positivo al inicio de la enfermedad.

Resistencia e inmunidad

La inmunización para prevenir el ántrax se basa en los experimentos clásicos de Louis Pasteur. En 1881 demostró que los cultivos que se desarrollaban en caldo a 42–52 °C durante varios meses perdían gran parte de su virulencia y podían inyectarse en el ganado ovino y bovino sin causar enfermedades; posteriormente, estos animales demostraban ser inmunes. La inmunidad activa al ántrax se puede inducir en animales susceptibles mediante la vacunación con bacilos vivos atenuados, con suspensiones de esporas o con PA de filtrados de cultivo. Los animales que pastan en los distritos conocidos por existencia de ántrax deben vacunarse contra el ántrax anualmente.

En Estados Unidos actualmente la vacuna aprobada por la FDA (AVA BioThrax®, Emergent BioSolutions, Inc, Rockville, MD) se fabrica a partir del sobrenadante de un cultivo sin células de una cepa no encapsulada pero toxigénica de *B. anthracis* que contiene un absorbente de PA al hidróxido de aluminio. La dosis recomendada es de 0.5 mL administrados por vía intramuscular a partir de la semana 0 y en la 4a. semana; luego a los 6, a los 12 y a los 18 meses, seguidos de refuerzos anuales. La vacuna está disponible sólo para el Departamento de Defensa de Estados Unidos y para personas en riesgo de exposición repetida a *B. anthracis*. Debido a que las vacunas actuales contra el ántrax brindan inmunidad de corta duración y, por tanto, requieren vacunaciones repetidas, se han desarrollado una serie de nuevas vacunas recombinantes contra el PA (Rpa, *recombinant PA*). Se ha demostrado que estas nuevas vacunas son muy bien toleradas y altamente inmunogénicas (véase la explicación en "Tratamiento").

Tratamiento

Muchos antibióticos son efectivos contra el ántrax en los seres humanos, pero el tratamiento debe iniciarse de manera temprana. Se recomienda el ciprofloxacino; otros agentes con actividad incluyen penicilina G, doxiciclina, eritromicina y vancomicina. En el contexto de la exposición potencial a *B. anthracis* como agente de guerra biológica, la profilaxis con ciprofloxacino o doxiciclina debe administrarse durante 60 días y deben administrarse tres dosis de vacuna (AVA BioThrax).

El raxibacumab (Abthrax®, GlaxoSmithKline, Londres, Reino Unido), un anticuerpo monoclonal recombinante humano, fue aprobado por la FDA para la profilaxis y el tratamiento del ántrax por inhalación a finales de 2012. El mecanismo de acción es la prevención de la unión de PA a sus receptores en las células hospederas. El fármaco se utiliza en combinación con agentes antimicrobianos apropiados.

La inmunoglobulina intravenosa (IV) de ántrax (AIGIV, Cangene Corp. Winnipeg, Manitoba, CA) no está aprobada por la FDA, pero podría estar disponible a través de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades. La AIGIV es un antisuero policlonal humano que también inhibe la unión de PA a sus receptores. Al igual que el raxibacumab, se usa como un complemento de los agentes antimicrobianos para el tratamiento de formas graves de ántrax.

Epidemiología, prevención y control

booksmedicos.org

El suelo está contaminado con esporas de ántrax de los cadáveres de animales muertos. Estas esporas permanecen viables durante décadas. Es probable que las esporas puedan germinar en el suelo a un pH de 6.5 a la temperatura adecuada. Los animales de pastoreo infectados a través de las membranas mucosas lesionadas sirven para desencadenar la cadena de infección. El contacto con animales infectados o con sus pieles, pelos y cerdas es la fuente de infección en los humanos. Las medidas de control incluyen 1) eliminación de los cadáveres de animales mediante incineración o por entierro profundo en fosas de cal, 2) descontaminación (generalmente mediante autoclave) de productos animales, 3) uso de ropa protectora y guantes para manipular materiales potencialmente infectados y 4) inmunización activa de animales domésticos con vacunas vivas atenuadas. Las personas con alto riesgo laboral deben ser inmunizadas.

BACILLUS CEREUS

La intoxicación alimentaria causada por *B. cereus* tiene dos formas distintas: el tipo entérico, que se asocia con el arroz frito, la leche y la pasta, y el tipo diarreico, que se asocia con los platos cárnicos y las salsas. El *B. cereus* produce toxinas que causan enfermedades que son más intoxicantes que una infección transmitida por los alimentos. La forma entérica se manifiesta por náuseas, vómitos, calambres abdominales y, ocasionalmente, diarrea y es autolimitada, con una recuperación dentro de las 24 horas. Comienza de 1–5 horas después de la ingestión de un péptido cíclico preformado codificado por plásmidos (toxina emética) en los productos alimenticios contaminados. El *B. cereus* es un microorganismo que vive en el suelo y que comúnmente contamina el arroz. Cuando se cocinan grandes cantidades de arroz y se dejan enfriar lentamente, las esporas de *B. cereus* germinan y las células vegetativas producen la toxina durante el crecimiento de la fase logarítmica o durante la esporulación. La forma diarreica tiene un periodo de incubación de 1–24 horas y se manifiesta por una diarrea profusa con dolor abdominal y calambres; la fiebre y los vómitos no son frecuentes. En este síndrome, las esporas ingeridas que se convierten en células vegetativas de *B. cereus* secretan una de las tres posibles enterotoxinas que inducen la acumulación de líquido y otras respuestas fisiológicas en el intestino delgado. La presencia de *B. cereus* en las heces de un paciente no es suficiente para hacer un diagnóstico de la enfermedad de *B. cereus* porque la bacteria puede estar presente en las muestras de heces normales; una concentración de 10^5 bacterias o más por gramo de alimento se considera diagnóstica.

El *B. cereus* es una causa importante de infecciones oculares, como queratitis grave y endoftalmitis. Por lo general, los organismos son introducidos en el ojo por cuerpos extraños asociados con el trauma, pero también pueden ocurrir infecciones después de la cirugía. El *B. cereus* también se ha asociado con infecciones localizadas, como infecciones de heridas, y con infecciones sistémicas, incluyendo endocarditis, bacteriemia asociada a catéter, infecciones del sistema nervioso central (CNS, *central nervous system*), osteomielitis y neumonía; la presencia de un dispositivo médico o el uso de fármacos intravenosos predispone a estas infecciones. Se han reportado brotes de bacteriemia en unidades de cuidados intensivos neonatales y otras unidades hospitalarias durante la construcción en instalaciones de atención médica. El *B. cereus* es resistente a una variedad de agentes antimicrobianos, incluyendo penicilinas y cefalosporinas. Las infecciones graves no transmitidas por alimentos deben tratarse con vancomicina o clindamicina con un aminoglucósido o sin él. El ciprofloxacino ha sido útil para el tratamiento de infecciones de heridas.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Las especies de *Bacillus* constituyen un gran grupo de microorganismos, en su mayoría, saprófitos, aerobios y formadores de esporas, ubicuos del suelo.
- El principal patógeno en el género *Bacillus* es *B. anthracis*, un organismo virulento y tóxico de importancia histórica.
- Los seres humanos contraen infecciones a partir de esporas inoculadas a través del contacto con animales o productos de origen animal, como las pieles.
- El *B. anthracis* causa cuatro categorías de enfermedades en los seres humanos según el punto de entrada de las esporas: cutánea (95%), inhalatoria (5%), gastrointestinal (rara) e inyectable.
- El PA se combina con dos factores, EF y LF, para formar toxinas potentes, la toxina del edema y la toxina letal, respectivamente, las cuales tienen efectos citotóxicos e inmunomoduladores. Estas toxinas son responsables del edema, la destrucción del tejido y la hemorragia característica del ántrax.
- El *B. cereus* causa intoxicación alimentaria e infecciones oportunistas en pacientes inmunocomprometidos.

booksmedicos.org

- El *B. cereus* se puede diferenciar del *B. anthracis* en función de la morfología de las colonias, la hemólisis β, la motilidad y los patrones de susceptibilidad antimicrobiana.

ESPECIES DE *CLOSTRIDIUM*

Los clostridios son grandes bacilos móviles anaerobios, grampositivos. Muchos descomponen proteínas o forman toxinas, y algunos hacen ambas cosas. Su hábitat natural es el suelo, los sedimentos marinos, las aguas residuales o el tracto intestinal de los animales y los seres humanos, donde viven como saprófitos. Los clostridios siguen aumentando en número a medida que se descubren nuevas especies y se han secuenciado varias de ellas. Hay 19 agrupaciones basadas en el análisis de la secuencia del gen ARNr 16S. La mayoría de las especies relacionadas clínicamente se encuentran en el grupo I de ARN. Entre los patógenos en este grupo se encuentran los organismos que causan botulismo, tétanos, gangrena gaseosa y colitis pseudomembranosa.

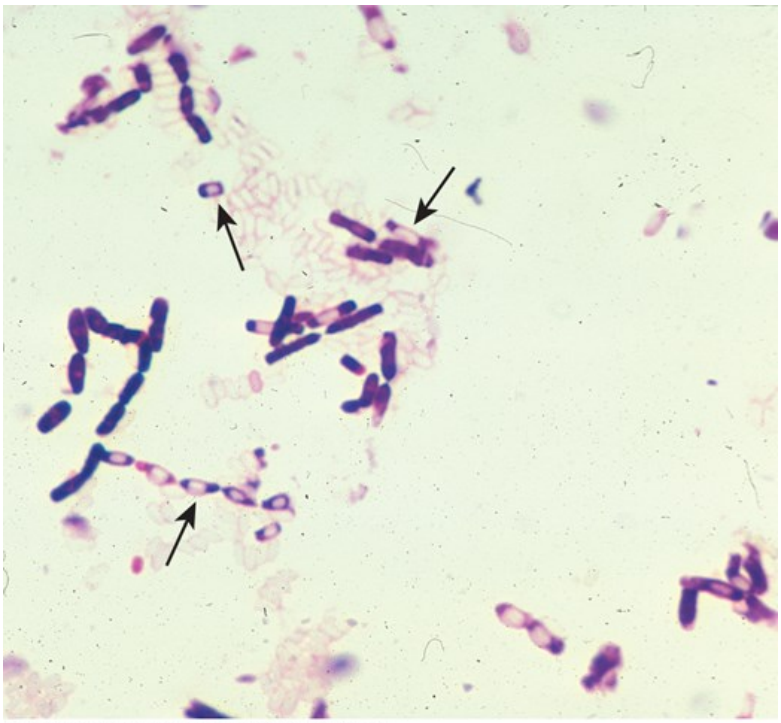
Morfología e identificación

A. Organismos típicos

Las esporas de los clostridios suelen ser más anchas que el diámetro de los bacilos en los que se forman. En las diversas especies, las esporas se colocan de manera central, subterránea o terminal. La mayoría de las especies de clostridios son móviles y poseen flagelos perítricos. En la figura 11–2 se muestra una tinción de Gram de una especie de *Clostridium* con esporas terminales.

FIGURA 11–2

Tinción de Gram de *Clostridium*. Hay bacilos grampositivos individuales presentes. Muchos están en cadenas. Algunos de los bacilos tienen esporas, que son las formas ovoides no manchadas o claras (*flechas*).



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

B. Cultivo

Los clostridios son anaerobios y crecen en condiciones anaerobias; algunas especies son anaerobias facultativas ya que también pueden crecer en el medio ambiente. Las condiciones de cultivo anaerobio se analizan en el capítulo 21. En general, los clostridios crecen bien en los medios enriquecidos

booksmedicos.org

con sangre u otros medios utilizados para cultivar anaerobios.

C. Formas de colonias

Algunos clostridios producen colonias elevadas grandes (p. ej., *C. perfringens*); otros producen colonias más pequeñas (p. ej., *C. tetani*). Algunos clostridios forman colonias que se extienden en la superficie del agar (*C. septicum*). Muchos clostridios producen una zona de hemólisis β en agar sangre. El *C. perfringens* produce de forma característica una doble zona de hemólisis β alrededor de las colonias.

D. Características de crecimiento

Los clostridios pueden fermentar una variedad de carbohidratos (sacarolíticos), y muchos pueden digerir proteínas (proteolíticos); algunas especies hacen ambas cosas. Estas características metabólicas se utilizan para dividir los clostridios en grupos. La leche se vuelve ácida por algunos y se digiere por otros y se somete a una "fermentación tormentosa" (es decir, coágulo fracturado por gas) con un tercer grupo (p. ej., *C. perfringens*). Varias enzimas son producidas por diferentes especies. Las especies de *Clostridium* producen más toxinas que cualquier otro grupo de bacterias (véase más adelante).

CLOSTRIDIUM BOTULINUM

El *C. botulinum*, que causa la enfermedad de **botulismo**, tiene una distribución mundial. Se encuentra en el suelo y ocasionalmente en heces de animales.

Los tipos de *C. botulinum* se distinguen por el tipo antigénico de toxina que producen. Las esporas del organismo son altamente resistentes al calor (termorresistentes). Soportan 100 °C durante varias horas. La resistencia al calor disminuye el pH produciendo un medio ácido o aumenta las concentraciones de sal.

Toxinas

Durante el crecimiento de *C. botulinum* y durante la autólisis de las bacterias, la toxina se libera al medio ambiente. Se conocen siete variedades antigénicas de toxinas (serotipos A-G). Los tipos A, B, E y F son las principales causas de las enfermedades humanas. Los tipos A y B se han asociado con una variedad de alimentos y el tipo E predominantemente con productos pesqueros. El tipo C produce un cuello flexible en las aves de corral; el tipo D causa botulismo en los mamíferos. El tipo G no está asociado con la enfermedad. Las toxinas botulínicas tienen tres dominios. Dos de ellos facilitan la unión de la toxina en la célula nerviosa y su entrada. El tercer dominio de la toxina es una proteína de 150 kDa que se divide en una cadena pesada (H, 100 kDa) y una cadena ligera (L, 50 kDa) que están unidas por un enlace disulfuro. La toxina botulínica se absorbe desde el intestino, entra en la circulación sanguínea y se une a los receptores de las membranas presinápticas de las neuronas motoras del sistema nervioso periférico y los nervios craneales. La toxina no cruza la barrera hematoencefálica y afecta al CNS. La proteólisis, por la cadena L de la toxina botulínica, del blanco de la proteína soluble de unión al factor sensible a *N*-etil maleimida (SNARE, *soluble-N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein*) en las neuronas inhibe la liberación de acetilcolina en la sinapsis, lo que ocasiona la falta de sinapsis para la constatación muscular y parálisis. Las proteínas SNARE son sinaptobrevina, también conocida como proteína de membrana asociada a la vesícula (VAMP, *vesicle associated membrane protein*), SNAP 25 y sintaxina. Las toxinas de *C. botulinum* tipos A, C y E escinden la SNAP 25 de 25 000 kDa. El tipo C también escinde la sintaxina. Las toxinas de los tipos B, D, F y G escinden sólo sinaptobrevina. Las toxinas de *C. botulinum* se encuentran entre las sustancias más tóxicas conocidas: la dosis letal para un ser humano es probablemente de 1 a 2 µg/kg. Las toxinas se destruyen por calor durante 20 minutos a 100 °C. Las cepas que producen toxinas A, B o F están asociadas con el botulismo infantil. Los detalles adicionales sobre la producción y función de la toxina se describen en la revisión de Rossetto, *et al.* (véanse "Referencias").

Patogenia

El resurgimiento del botulismo por heridas causado por los tipos A y B de la toxina ha sido reportado recientemente en Estados Unidos, Reino Unido y Alemania asociado con inyecciones cutáneas usando heroína contaminada denominada "alquitrán negro". Sin embargo, la mayoría de los casos de botulismo se producen por una intoxicación resultado de la ingestión de alimentos en los cuales el *C. botulinum* ha crecido y producido la toxina. Las causas dañinas más comunes son los alimentos alcalinos condimentados, ahumados, empacados al vacío o enlatados que han sido ingeridos sin cocinarlos. En estos alimentos, las esporas de *C. botulinum* germinan. Esto quiere decir que bajo condiciones anaerobias, las formas vegetativas

booksmedicos.org

crecen y producen la toxina.

En el botulismo infantil, la miel es el vehículo más frecuente de infección. La patogenia difiere de la forma en que los adultos adquieren la infección. Los niños ingieren las esporas de *C. botulinum* y estas germinan en la luz del tubo digestivo. Las células vegetativas producen toxinas a medida que se multiplican; la neurotoxina es entonces absorbida en el torrente sanguíneo. En casos raros, los adultos con anomalías anatómicas gastrointestinales o trastornos funcionales pueden desarrollar "botulismo infantil".

El botulismo por heridas es el resultado de la contaminación de tejidos por esporas y es visto principalmente en los usuarios de drogas inyectables. Muy raramente el botulismo por inhalación se produce cuando las toxinas entran en contacto con las vías respiratorias.

La toxina actúa por bloqueo de la liberación de acetilcolina en las uniones sinápticas y neuromusculares (véase el análisis anterior). El resultado es una parálisis flácida. Los resultados de las pruebas de resistencia de electromiograma y edrofonio son característicos.

Hallazgos clínicos

Los síntomas comienzan en las 18–24 horas después de la ingestión de alimentos contaminados produciendo trastornos visuales (falta de coordinación de los músculos oculares, visión doble), incapacidad para tragar y dificultad para hablar; los signos de parálisis bulbar son progresivos y la muerte se produce por parálisis respiratoria o paro cardiaco. Los síntomas gastrointestinales no son prominentes. No hay fiebre. El paciente permanece plenamente consciente hasta poco antes de la muerte. La tasa de mortalidad es alta. Los pacientes que se recuperan no desarrollan antitoxinas en la sangre.

En Estados Unidos el botulismo infantil es tan común o más común que la forma clásica de botulismo paralítico asociado con la ingestión de alimentos contaminados con toxinas. Los niños en los primeros meses de vida desarrollan una alimentación deficiente, debilidad y signos de parálisis (bebé flojo). El botulismo infantil puede ser una de las causas del síndrome de muerte súbita infantil. El *C. botulinum* y la toxina botulínica se encuentran en las heces, pero no en el suero.

Pruebas diagnósticas de laboratorio

Los médicos que sospechan de un caso de botulismo deben comunicarse con las autoridades de salud pública correspondientes antes de enviar las muestras al laboratorio. La detección de toxinas y no del organismo es necesaria para un diagnóstico definitivo. La toxina a menudo se puede encontrar en el suero, las secreciones gástricas o las heces del paciente, y también en los alimentos sobrantes. Los hisopos clínicos u otras muestras obtenidas de los pacientes deben transportarse utilizando recipientes para anaerobios. Los alimentos sospechosos deben dejarse en sus envases originales. Los ratones inyectados por vía intraperitoneal con las muestras de estos pacientes mueren rápidamente. El tipo antigénico de toxina se identifica por neutralización con antitoxinas específicas en ratones. Esta prueba biológica con el ratón es la prueba de elección para la confirmación del botulismo. El *C. botulinum* puede cultivarse a partir de restos de alimentos y analizarse para determinar la producción de toxinas, pero esto rara vez se hace y es de importancia cuestionable. En el botulismo infantil el *C. botulinum* y la toxina pueden encontrarse en el contenido intestinal pero no en el suero. Otros métodos utilizados para detectar la toxina incluyen ELISA y PCR, pero este último puede detectar organismos que llevan el gen, pero no expresan la toxina.

Tratamiento

Es dirigido en mantener las funciones vitales de apoyo, especialmente el cuidado intensivo, es clave en el manejo de pacientes con botulismo. La respiración adecuada debe mantenerse con ventilación mecánica si es necesario y, en casos graves, puede ser necesario mantenerla durante 8 semanas. Estas medidas han reducido la tasa de mortalidad de 65 a menos de 25%. Se han preparado potentes antitoxinas para tres tipos de toxinas botulínicas en caballos. Debido a que el tipo responsable de un caso individual generalmente no se conoce, la antitoxina trivalente (A, B, E) debe administrarse de manera intravenosa con las precauciones habituales. La antitoxina no revierte la parálisis, pero si se administra temprano puede prevenir su avance. Aunque la mayoría de los niños con botulismo se recuperan sólo con cuidados de apoyo, se recomienda el tratamiento con inmunoglobulina botulínica (BIG, *botulinum immune globulin*).

Epidemiología, prevención y control

Debido a que las esporas de *C. botulinum* están ampliamente distribuidas en el suelo, a menudo contaminan los vegetales, las frutas y otros

booksmedicos.org

materiales. Un gran brote en un restaurante se asoció con cebollas salteadas. Cuando dichos alimentos se conservan enlatados o se preservan de otras maneras, deben calentarse lo suficiente como para asegurar la destrucción de las esporas o deben ser hervidos durante 20 minutos antes de consumirlos. La regulación estricta del enlatado comercial ha superado en gran medida el peligro de los brotes generalizados, pero los alimentos preparados comercialmente han causado muertes. Un factor de riesgo principal para el botulismo radica en los alimentos conservados en el hogar, en particular los frijoles, el maíz, los pimientos, las aceitunas, los guisantes y el pescado ahumado o pescado fresco envasado al vacío en bolsas de plástico. Los alimentos tóxicos pueden estar echados a perder y rancios, y las latas pueden "hincharse" o su apariencia puede ser inocua. El riesgo de los alimentos enlatados en el hogar puede reducirse si los alimentos se hierven durante más de 20 minutos antes de consumirlos.

Se considera que la toxina botulínica es un agente potencial importante para el bioterrorismo y la guerra biológica.

CLOSTRIDIUM TETANI

El *C. tetani*, que causa el **tétanos**, tiene una distribución mundial en el suelo y en las heces de los caballos y otros animales. Varios tipos de *C. tetani* se pueden distinguir por antígenos flagelares específicos. Todos comparten un antígeno O (somático) común, que puede estar enmascarado, y todos producen el mismo tipo antigénico de neurotoxina, la tetanospasmina.

Toxina

Las células vegetativas de *C. tetani* producen la toxina codificada por el plásmido tetanospasmina (150 kDa) que se escinde por una proteasa bacteriana en dos péptidos (50 y 100 kDa) unidos por un enlace disulfuro. El péptido más grande se une inicialmente a los receptores en las membranas presinápticas de las neuronas motoras. Luego migra por el sistema de transporte axonal retrógrado a los cuerpos celulares de estas neuronas, a la médula espinal y al tronco cerebral. La toxina se difunde a los terminales de las células inhibitorias, incluidas tanto las interneuronas glucinérgicas como las neuronas secretoras de ácido γ aminobutírico (GABA, *glycinergic interneurons* γ-*aminobutyric acid*) del tronco cerebral. El péptido más pequeño degrada la sinaptobrevina (también llamada VAMP2, véase antes "Toxina *C. botulinum*"), una proteína requerida para el acoplamiento de las vesículas de neurotransmisores en la membrana presináptica. La liberación de la glicina inhibitoria y GABA se bloquea, y las neuronas motoras no se inhiben. Se produce hiperreflexia, espasmos musculares y parálisis espástica. Cantidades extremadamente pequeñas de toxina pueden ser letales para los humanos.

Patogenia

El *C. tetani* no es un organismo invasor. La infección permanece estrictamente localizada en el área del tejido desvitalizado (herida, quemadura, lesión, muñón umbilical, sutura quirúrgica) en la que se han introducido las esporas. El volumen de tejido infectado es pequeño y la enfermedad es casi completamente una toxemia. La germinación de la espora y el desarrollo de organismos vegetativos que producen toxina son ayudados por 1) tejido necrótico, 2) sales de calcio y 3) infecciones piógenas asociadas, todo lo cual contribuye a establecer un bajo potencial de oxidación-reducción.

Las toxinas liberadas por las células infectadas llegan al sistema nervioso central y se fija rápidamente a los receptores en la médula espinal y el tronco cerebral, y ejerce las acciones descritas.

Hallazgos clínicos

El periodo de incubación puede variar de 4 a 5 días hasta 3 semanas. La enfermedad se caracteriza por la contracción tónica de los músculos voluntarios. Los espasmos musculares a menudo involucran primero el área de la lesión e infección y luego los músculos de la mandíbula (trismo, mandíbula cerrada), que se contraen por lo que la boca no se puede abrir. Gradualmente otros músculos voluntarios se involucran, dando como resultado espasmos tónicos. Cualquier estímulo externo puede precipitar un espasmo muscular generalizado tetánico. El paciente está completamente consciente y el dolor puede ser intenso. La muerte usualmente se produce por la interferencia con los mecanismos de la respiración. La tasa de mortalidad en el tétanos generalizado es muy alta.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en el cuadro clínico y el historial de las lesiones, aunque sólo 50% de los pacientes con tétanos tienen una lesión por la cual buscan atención médica. El diagnóstico diferencial primario del tétanos es la intoxicación por estricnina. El cultivo anaerobio de tejidos de heridas contaminadas puede producir *C. tetani*, pero no se debe suspender el uso preventivo ni terapéutico de la antitoxina hasta que se demuestre el agente

booksmedicos.org

etiológico. La prueba de aislamiento de *C. tetani* debe basarse en la producción de toxina y su neutralización por antitoxinas específicas.

Prevención y tratamiento

Los resultados del tratamiento del tétanos no son satisfactorios. Por tanto, la prevención es fundamental. La prevención del tétanos depende de 1) inmunización activa con toxoides, 2) cuidado intensivo de las heridas, 3) uso profiláctico de antitoxina y 4) administración de penicilina.

La administración intramuscular de 250 a 500 unidades de antitoxina humana (inmunoglobulina antitetánica) proporciona una protección sistémica adecuada (0.01 unidades o más por mililitro de suero) durante 2–4 semanas. La misma neutraliza la toxina que no ha sido fijada al tejido nervioso. La inmunización activa con toxoide tetánico debe acompañar la profilaxis con antitoxinas.

Los pacientes que desarrollan síntomas de tétanos deben recibir relajantes musculares, sedación y ventilación asistida. A veces se les administran dosis muy grandes de antitoxina (3 000 a 10 000 unidades de inmunoglobulina antitetánica) por vía intravenosa en un esfuerzo por neutralizar la toxina que aún no se ha unido al tejido nervioso. Sin embargo, la eficacia de la antitoxina para el tratamiento es dudosa, excepto en el tétanos neonatal, en el que puede salvar vidas.

El desbridamiento quirúrgico es de vital importancia porque elimina el tejido necrótico que es esencial para la proliferación de los organismos. El oxígeno hiperbárico no tiene efecto comprobado.

La penicilina inhibe fuertemente el crecimiento de *C. tetani* y detiene la producción de toxinas. Los antibióticos también pueden controlar la infección piogénica asociada.

Cuando un individuo inmunizado previamente sufre una herida potencialmente peligrosa, se debe inyectar una dosis adicional de toxoide para reestimular la producción de antitoxina. Esta inyección “recordatoria” de toxoide puede ir acompañada de una dosis de antitoxina si el paciente no ha recibido inmunización o refuerzos recientes o si se desconoce el historial de inmunización.

Control

El tétanos es una enfermedad totalmente prevenible. La inmunización activa universal con toxoide tetánico debe ser obligatoria. El toxoide tetánico se produce al desintoxicar la toxina con formalina y luego concentrarla. Se utilizan toxoides absorbidos en sales de aluminio. Tres inyecciones comprenden el ciclo inicial de inmunización seguido de otra dosis aproximadamente 1 año después. La inmunización inicial debe realizarse en todos los niños durante el primer año de vida. Una inyección de “refuerzo” de toxoide se administra al ingresar a la escuela. A partir de entonces, los “refuerzos” se pueden espaciar en 10 años para mantener los niveles séricos de más de 0.01 unidades de antitoxina por mililitro. En niños pequeños, el toxoide tetánico a menudo se combina con el toxoide diftérico y la vacuna contra la pertussis acelular.

Las medidas de control ambiental no son posibles debido a la amplia diseminación del organismo en el suelo y la larga supervivencia de sus esporas.

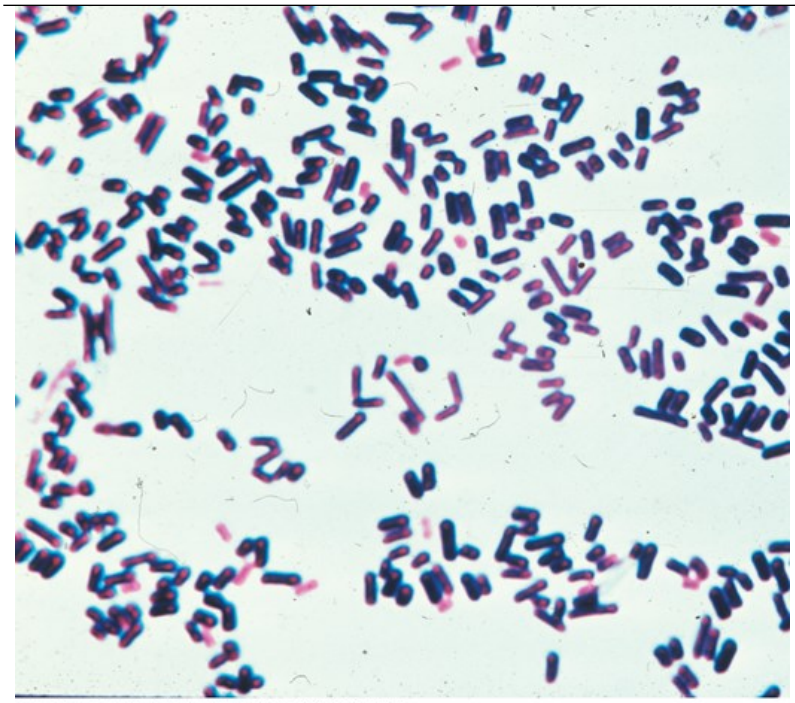
CLOSTRIDIOS QUE PRODUCEN INFECCIONES INVASIVAS

Muchos clostridios productores de toxinas diferentes (*C. perfringens* y clostridios relacionados) (fig. 11–3) pueden producir una infección invasiva (incluida la **mionecrosis** y **gangrena gaseosa**) si se introducen en el tejido dañado. Alrededor de 30 especies de clostridios pueden producir tal efecto, pero la más común en la enfermedad invasiva es el *C. perfringens* (90%). Una enterotoxina de *C. perfringens* es una causa común de intoxicación alimentaria.

FIGURA 11–3

Bacilos de gangrena gaseosa. El *C. perfringens* generalmente no forma esporas cuando se cultiva en medios de laboratorio.

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Toxinas

Los clostridios invasivos producen una gran variedad de toxinas y enzimas que producen una infección que se propaga. Muchas de estas toxinas tienen propiedades letales, necrotizantes y hemolíticas. En algunos casos, estas son propiedades diferentes de una sola sustancia; en otros casos, son atribuibles a diferentes entidades químicas. La toxina alfa de *C. perfringens* tipo A es una lecitinasa, y su acción letal es proporcional a la velocidad a la que divide la lecitina (un componente importante de las membranas celulares) para producir fosforilcolina y diglucérido. La toxina también produce agregación plaquetaria, lo que conduce a la formación de trombos en los vasos sanguíneos pequeños aumentando la profusión tisular deficiente e incrementando las consecuencias de la anaerobiosis, concretamente, la destrucción de tejido viable (gangrena gaseosa). La toxina theta tiene efectos hemolíticos y necrotizantes similares, pero no es una lecitinasa. Es un miembro de las citolisinas dependientes del colesterol que actúan formando poros en las membranas celulares. La toxina épsilon es una proteína que causa edema y la hemorragia es muy potente. También se produce ADNasa y hialuronidasa, una colagenasa que digiere el colágeno de los tejidos y músculos subcutáneos.

Algunas cepas de *C. perfringens* producen una potente enterotoxina [enterotoxina de *C. perfringens* (CPE, *C. perfringens enterotoxin*)], especialmente cuando se desarrollan en platos cárnicos. Cuando se ingieren más de 10^8 células vegetativas y se esporulan en el intestino, se forma CPE. La CPE es una proteína (35 kDa) que puede ser un componente no esencial del recubrimiento de esporas; es distinta de otras toxinas clostridiales. Induce diarrea intensa en 7–30 horas. La acción de la enterotoxina de *C. perfringens* implica una hipersecreción marcada en el yeyuno y el íleon, con pérdida de líquidos y electrólitos en la diarrea. Los síntomas mucho menos frecuentes incluyen náuseas, vómitos y fiebre. Esta enfermedad es similar a la producida por *B. cereus* y tiende a ser autolimitada. Las cepas productoras de enterotoxinas de *C. perfringens* también pueden desempeñar un papel en la diarrea asociada con antibióticos y en la enterocolitis necrotizante en niños.

Patogenia

En las infecciones clostridiales invasivas, las esporas alcanzan el tejido ya sea por la contaminación de áreas traumatizadas (suelo, heces) o a través del tubo digestivo. Las esporas germinan a bajo potencial de oxidación-reducción. Los microorganismos en las células infectadas se multiplican, fermentan los carbohidratos presentes en los tejidos y producen gas. La distensión del tejido y la interferencia con la inervación de sangre, junto con la secreción de toxinas necrotizantes y hialuronidasa, favorecen la propagación de la infección. La necrosis del tejido se extiende, lo que brinda la oportunidad de aumentar el crecimiento bacteriano, la anemia hemolítica y, en última instancia, la toxemia grave y la muerte.

En la gangrena gaseosa (mionecrosis clostridial), una infección mixta es la regla. Además de los clostridios toxigénicos, también suelen estar presentes

booksmedicos.org

los clostridios proteolíticos y varios cocos y organismos gramnegativos. El *C. perfringens* se presenta en los genitales en 5% de las mujeres. Antes de la legalización del aborto en Estados Unidos, las infecciones uterinas clostridiales seguían a los abortos instrumentados. El *C. sordellii* tiene muchas de las propiedades del *C. perfringens*. Se ha reportado que el *C. sordellii* causa un síndrome de choque tóxico después de un aborto médico con mifepristona y misoprostol intravaginal. La infección endometrial con *C. sordellii* está implicada. La bacteriemia clostridial, especialmente la causada por *C. septicum*, es frecuente en pacientes con neoplasias. En Nueva Guinea, el *C. perfringens* tipo C produce enteritis necrotizante (pigbel) que puede ser altamente mortal en niños. La inmunización con toxoide tipo C parece tener valor preventivo.

Hallazgos clínicos

A partir de una herida contaminada (p. ej., una fractura compuesta, útero posparto), la infección se propaga en 1–3 días para producir crepitación en el tejido y músculo subcutáneo, secreción maloliente, necrosis que progresa rápidamente, fiebre, hemólisis, toxemia, choque y muerte. El tratamiento es con cirugía temprana (amputación) y administración de antibióticos. Hasta el advenimiento de la terapia específica, la amputación temprana era el único tratamiento. A veces, la infección sólo produce fascitis anaerobia o celulitis.

La intoxicación alimentaria con *C. perfringens* generalmente se produce por la ingesta de grandes cantidades de clostridios que han crecido en platos cárnicos calentados. La toxina se forma cuando los organismos se esporulan en el intestino, con la aparición de diarrea, generalmente sin vómitos o fiebre, en 7–30 horas. La enfermedad dura sólo 1–2 días.

Pruebas diagnósticas de laboratorio

Las muestras consisten en material de heridas, pus y tejido. La presencia de grandes bacilos grampositivos en frotis teñidos con Gram sugiere clostridios de gangrena gaseosa; las esporas no están presentes regularmente.

Las muestras se siembran al inocular, en carne picada, medio de glucosa y medio de tioglucolato y en placas de agar de sangre incubadas anaerobiamente. Una vez que se han obtenido cultivos puros seleccionando colonias de placas de sangre incubadas anaerobiamente, se identifican mediante reacciones bioquímicas (varios azúcares en tioglucolato, acción sobre la leche), hemólisis y morfología de colonias. La actividad de la lecitinasa se evalúa por el precipitado formado alrededor de las colonias en medio de yema de huevo. La espectrometría de masas con tiempo de vuelo de desorción/ionización láser asistida por matriz (MALDI-TOF MS, *matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry*) es un método rápido y sensible para la identificación de especies invasivas de *Clostridium* recuperadas en cultivo. El *C. perfringens* rara vez produce esporas cuando se cultiva en agar en el laboratorio.

Tratamiento

El aspecto más importante del tratamiento es el desbridamiento quirúrgico rápido y extenso del área afectada y la extirpación de todo el tejido desvitalizado, en el cual los organismos son propensos a crecer. La administración de fármacos antimicrobianos, en particular la penicilina, se inicia al mismo tiempo. El oxígeno hiperbárico puede ser de ayuda en el tratamiento médico de las infecciones clostridiales del tejido. Se dice que "desintoxica" a los pacientes rápidamente.

Las antitoxinas están disponibles contra las toxinas de *C. perfringens*, *C. novyi*, *C. histolyticum* y *C. septicum*, generalmente en forma de inmunoglobulinas concentradas. Se ha usado antitoxina polivalente (que contiene anticuerpos contra varias toxinas). Aunque esta antitoxina a veces se administra a individuos con heridas contaminadas que contienen mucho tejido desvitalizado, no hay evidencia de su eficacia. La intoxicación alimentaria causada por la enterotoxina de *C. perfringens* generalmente requiere sólo atención sintomática.

Prevención y control

La limpieza temprana y adecuada de las heridas contaminadas y el desbridamiento quirúrgico, junto con la administración de fármacos antimicrobianos dirigidos contra los clostridios (p. ej., penicilina), son las mejores medidas preventivas disponibles. No se debe confiar en las antitoxinas. Aunque se han preparado toxoides para la inmunización activa, no se han puesto en práctica.

CLOSTRIDIUM DIFFICILE Y ENFERMEDADES DIARREICAS

Colitis pseudomembranosa

booksmedicos.org

La colitis pseudomembranosa se diagnostica mediante la detección de una o ambas toxinas de *C. difficile* en las heces y por observación endoscópica de pseudomembranas o microabscesos en pacientes que tienen diarrea y se les ha administrado antibióticos. Las placas y los microabscesos pueden localizarse en una zona del intestino. La diarrea puede ser acuosa o sanguinolenta, y el paciente con frecuencia tiene cólicos abdominales, leucocitosis y fiebre asociados. Aunque muchos antibióticos se han asociado con la colitis pseudomembranosa, los más comunes son la ampicilina y la clindamicina y, más recientemente, las fluoroquinolonas. La enfermedad se trata suspendiendo la administración del antibiótico causante y administrando vía oral metronidazol o fidaxomicina o vía intravenosa vancomicina. El trasplante fecal se ha convertido en un método exitoso y habitual para la enfermedad recurrente y refractaria. Por lo general, esto implica la administración de las heces de un donante relacionado sano mediante una colonoscopia o, con menos frecuencia, a través de una sonda nasogástrica en el tracto gastrointestinal del paciente.

La administración de antibióticos da como resultado la proliferación de *C. difficile* resistente a los fármacos que produce dos toxinas. La toxina A, una potente enterotoxina que también tiene cierta actividad citotóxica, se une a las membranas del borde en cepillo del intestino en los sitios receptores. La toxina B es una potente citotoxina. Las toxinas de *C. difficile* tienen actividad glucosiltransferasa y actúan modificando las moléculas de señalización que controlan varias funciones celulares. Esto da como resultado apoptosis, fuga capilar, estimulación con citocinas y otras consecuencias que conducen a la colitis. Ambas toxinas se encuentran generalmente en las heces de los pacientes con colitis pseudomembranosa. Sin embargo, se han descrito infecciones por toxina negativa A y toxina positiva B. No todas las cepas de *C. difficile* producen las toxinas, y los genes de la toxina se encuentran en una gran isla de patogenicidad cromosómica junto con otros tres genes que regulan la expresión de la toxina.

El diagnóstico se realiza clínicamente y está respaldado por la demostración de toxina en las heces mediante una variedad de métodos que incluyen el cultivo anaerobio toxigénico, el inmunoensayo enzimático y las pruebas moleculares que detectan los genes que codifican las toxinas A o B. Véase la referencia de Burnham para obtener un análisis más completo sobre el diagnóstico de *C. difficile*.

Se cree que el aumento de las infecciones por *C. difficile* desde principios del siglo XXI está relacionado con una combinación de factores del hospedero y del organismo. Los factores responsables del hospedero incluyen el envejecimiento poblacional, el aumento en la supervivencia de individuos inmunocomprometidos susceptibles y el incremento en la administración de antibióticos y agentes supresores de ácidos gástricos. Los factores del organismo se relacionan principalmente con la aparición de ciertos tipos de cepas que son más virulentas debido a mutaciones en el *locus* de patogenicidad.

Diarrea asociada a antibióticos

La administración de antibióticos con frecuencia conduce a una forma leve o moderada de diarrea, denominada **diarrea asociada a antibióticos**. Esta enfermedad generalmente es menos grave que la forma clásica de colitis pseudomembranosa. Hasta 25% de los casos de diarrea asociada a antibióticos son causados por la infección por *C. difficile*. Otras especies de *Clostridium* como *C. perfringens* y *C. sordellii* también han sido implicadas. Las dos últimas especies no están asociadas con la colitis pseudomembranosa.

Verificación de conceptos

- Las especies de *Clostridium* son bacilos grampositivos anaerobios, grandes y formadores de esporas, que se encuentran en el medio ambiente y en el tubo digestivo de una gran cantidad de animales y humanos.
- Los clostridios se clasifican por su capacidad para fermentar carbohidratos y digerir proteínas, así como por las toxinas que producen.
- Las toxinas producidas por clostridios patógenos son responsables de una variedad de enfermedades graves que incluyen el botulismo, el tétanos y la gangrena gaseosa.
- El *C. botulinum* produce toxina botulínica, una de las neurotoxinas más potentes del planeta, responsable del botulismo, una enfermedad caracterizada por la parálisis flácida.
- El *C. tetani* también produce una neurotoxina, la tetanospasmina, que bloquea la liberación de neurotransmisores inhibitorios que producen tétanos, una enfermedad caracterizada por la parálisis espástica.
- Otras especies de *Clostridium* causan infecciones invasivas de heridas (gangrena), septicemia, diarrea asociada a antibióticos e intoxicación alimentaria según las circunstancias epidemiológicas y los tipos de enzimas o toxinas elaboradas.

booksmedicos.org

Universidad Mariano Galvez de Guatemala
Access Provided by:
SILVERCHAIR

REFERENCIAS

Abbara A, Brooks T, Taylor GP, et al: Lessons for control of heroin-associated anthrax in Europe from 2009-2010 outbreak case studies, London, UK. *Emerg Infect Dis* 2014;20:1115–1122. [PubMed: 24959910]

Aronoff DM: *Clostridium novyi, sordellii,* and *tetani*: mechanisms of disease. *Anaerobe* 2013;24:98–101. [PubMed: 24036420]

Bottone EJ. *Bacillus cereus*, a volatile human pathogen. *Clin Microbiol Rev* 2010;23:382–398. [PubMed: 20375358]

Burnham CA, Carroll KC: Diagnosis of *Clostridium difficile* infection: an ongoing conundrum for clinicians and for clinical laboratories. *Clin Microbiol Rev* 2013;26:604–630. [PubMed: 23824374]

Campbell JR, Hulten K, Baker CJ: Cluster of *Bacillus* species bacteremia cases in neonates during a hospital construction project. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011;32:1035–1038. [PubMed: 21931256]

Hendricks KA, Wright ME, Shadomy SV, et al: Centers for disease control and prevention expert panel meetings on prevention and treatment of anthrax in adults. *Emerg Infect Dis* 2014;20:e130687.

Kalka-Moll WM, Aurbach U, Schaumann R, et al: Wound botulism in injection drug users. *Emerg Infect Dis* 2007;13:942–943. [PubMed: 17582887]

Kummerfeldt CE. Raxibacumab: potential role in the treatment of inhalational anthrax. *Infect Drug Resist* 2014;7:101–109. [PubMed: 24812521]

Liu S, Moayeri M, Leppla SH: Anthrax lethal and edema toxins in anthrax pathogenesis. *Trends Microbiol* 2014;22:317–325. [PubMed: 24684968]

Reddy P, Bleck TP: *Clostridium tetani* (Tetanus). In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (editors). *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 8th ed. Churchill Livingstone, 2015.

Rossetto O, Pirazzini M, Montecucco C: Botulinum neurotoxins: genetic, structural and mechanistic insights. *Nat Rev Microbiol* 2014;12:535–540. [PubMed: 24975322]

Stevens DL, Bryant AE, Carroll K: *Clostridium*. In Versalovic J, Carroll KC, Funke G, et al (editors). *Manual of Clinical Microbiology*, 11th ed. ASM Press, 2015.

booksmedicos.org

ACCESS Medicina™

Universidad Mariano Galvez de Guatemala

Access Provided by:

SILVERCHAIR INFORMATION SYSTEMS

CAPÍTULO 12: Bacilos grampositivos aerobios no esporulantes: *Corynebacterium, Listeria, Erysipelothrix, Nocardia* y patógenos relacionados

INTRODUCCIÓN

Los bacilos grampositivos no esporulantes constituyen un grupo diverso de bacterias aeróbicas y anaerobias. Este capítulo se centra en los miembros aeróbicos de este grupo. En el capítulo 21, en lo que respecta a las infecciones anaerobias, se analizan los bacilos anaerobios grampositivos no esporulantes como las especies del género *Propionibacterium* y las especies del género *Actinomyces*. Géneros específicos de ambos grupos, es decir, las especies del género *Corynebacterium* y las especies del género *Propionibacterium* son miembros de la microbiota normal de la piel y de las membranas mucosas de los humanos y, como tales, con frecuencia son contaminantes de muestras clínicas que se remiten para evaluación diagnóstica. Sin embargo, entre los bacilos grampositivos aerobios se encuentran patógenos significativos como *Corynebacterium diphtheriae*, un organismo que produce una potente exotoxina que causa la difteria en los seres humanos, y *Mycobacterium tuberculosis* (véase capítulo 23), el agente causante de la tuberculosis. En el caso de *Listeria monocytogenes* y *Erysipelothrix rhusiopathiae* se les puede encontrar sobre todo en animales y, en ocasiones, causan enfermedades graves en los seres humanos. Las especies del género *Nocardia* y *Rhodococcus* se encuentran en el suelo y son patógenos significativos entre los pacientes inmunocomprometidos.

Las especies del género *Corynebacterium* y las bacterias relacionadas por lo común tienen una forma irregular o en palillos de tambor; aunque no todas las cepas tienen las configuraciones irregulares, los términos bacterias “corineformes” o “difteroides” son convenientes para designar al grupo. Estas bacterias tienen un alto contenido de guanosina más citosina y comprenden los géneros *Corynebacterium*, *Arcanobacterium, Mycobacterium* y otros (cuadro 12–1). Los géneros *Actinomyces* y *Propionibacterium* se clasifican como anaerobios, pero algunas cepas se desarrollan bien en condiciones aeróbicas (aerotolerantes) y se deben diferenciar de las bacterias corineformes aerobias. Otros bacilos grampositivos no esporulantes tienen formas más regulares y un contenido más bajo de guanosina más citosina. Estos géneros están conformados por *Listeria* y *Erysipelothrix*; estas bacterias se hallan relacionadas de forma más estrecha con las especies de *Lactobacillus* anaerobias, que a veces se desarrollan bien en el aire, con las especies formadoras de esporas de los géneros *Bacillus* y *Clostridium* y con los cocos grampositivos de las especies de los géneros *Staphylococcus* y *Streptococcus,* que son las bacterias corineformes. En el cuadro 12–1 se enumeran los géneros de bacilos grampositivos aerobios de importancia médica. En el capítulo 21 se analizan las bacterias anaerobias.

booksmedicos.org

Universidad Mariano Galvez de Guatemala
Access Provided by:
SILVERCHAIR

CUADRO 12–1

Algunos de los bacilos grampositivos aerobios más comunes y enfermedades asociadas

Organismo	Características generales	Enfermedades asociadas
Corynebacterium *C. diphtheriae* *C. ulcerans* *C. pseudotuberculosis*	Bacilos en forma de bastón que forman gránulos metacromáticos; colonias negras en los medios de telurita Colonias de color blanco grisáceo; ureasa positivas Colonias blancas amarillentas; ureasa positivas	Cepas toxígenas: difteria Cepas no toxígenas: bacteriemia, endocarditis Las cepas toxígenas pueden causar difteria Las cepas toxígenas pueden causar difteria Infecciones adquiridas en el hospital, especialmente en las vías respiratorias inferiores
Arcanobacterium hemolyticum	Cocobacilos catalasa negativos; hemolíticos β	Faringitis; infecciones de herida; septicemia
Listeria monocytogenes	Bacilos cortos, delgados, grampositivos; motilidad catalasa positiva, no esporulantes; presentan hemólisis β	Gastroenteritis transmitida por los alimentos en hospederos inmunocompetentes; sepsis neonatal y meningitis; infecciones posparto; meningoencefalitis, bacteriemia, septicemia en pacientes inmunocomprometidos
Erysipelothrix rhusiopathiae	Aparece individualmente, como cadenas cortas o filamentos de ramificación; hemolítico α en agar sangre; produce H_2S	Erisipelas; bacteriemia; endocarditis
Nocardia Complejo de *N. brevicatena/N. paucivorans* Complejo de *N. abscessus* Complejo de *N. nova* Complejo de *N. transvalensis* Complejo de *N. farcinica* Complejo de *N. cyriacigeorgica*	Varillas positivas resistentes al ácido, finas, ramificadas y moldeadas	Infecciones respiratorias, heridas, absceso cerebral
Rhodococcus equi	Organismos cocoides que son modificados acidorresistentes positivo; colonias lisas rosa salmón	Neumonía, a menudo con formación de cavidades en pacientes inmunocomprometidos

No existe un método unificado para la identificación de los bacilos grampositivos. Pocos laboratorios están equipados para cuantificar el contenido de guanosina más citosina. El crecimiento exclusivo en condiciones anaerobias, implica que la cepa aislada es un anaerobio, pero muchas cepas aisladas de las especies de los géneros *Lactobacillus*, *Actinomyces* y *Propionibacterium,* y otras, son aerotolerantes. La mayor parte de las especies aisladas de los géneros *Mycobacterium*, *Nocardia* y *Rhodococcus* ácido-alcohol resistentes y, por tanto, se distinguen fácilmente de las bacterias corineformes.

booksmedicos.org

Universidad Mariano Galvez de Guatemala
Access Provided by:
SILVERCHAIR INFORMATION / SYSTEMS

Muchas, pero no todas las especies de los géneros de *Bacillus* y *Clostridium* producen esporas, lo cual las diferencia de manera más fácil cuando están presentes las bacterias corineformes. A fin de determinar que una cepa es un *Lactobacillus* (o *Propionibacterium*) puede ser necesaria la cromatografía de gas líquido, necesaria a la hora de medir los productos metabólicos del ácido láctico (o ácido propiónico), pero esto en general no es práctico. Otras pruebas que se utilizan para ayudar a identificar a un aislado de bacilos grampositivos no esporulantes como miembros de un género o especie, son la producción de catalasa, la producción de indol, la reducción de nitratos y la fermentación de carbohidratos, entre otros. Muchos laboratorios clínicos han desarrollado tecnologías de secuenciación dirigidas al gen ARNr 16S u otros blancos genéticos a fin de identificar a muchos de estos organismos, sobre todo a las especies de los géneros *Mycobacterium* y *Nocardia,* aisladas de muestras clínicas. Una tecnología relativamente nueva introducida en los laboratorios de microbiología implica el uso de la espectroscopia de masas de tiempo de vuelo con ionización-desorción de matriz asistida con láser (MALDI-TOF MS, *matrix-assisted laser desorption/ionization time-offlight mass spectroscopy*) que permite la evaluación de proteínas ribosómicas, cuyos patrones espectrales son lo suficientemente únicos a la hora de identificar organismos a nivel de especie en el laboratorio. Esta tecnología resulta adecuada para la identificación de una amplia gama de bacterias, entre las que se encuentran las corinebacterias y los anaerobios, aunque hay menos datos disponibles sobre bacterias más complejas como las especies del género *Mycobacterium*. Esta tecnología se analiza con más detalle en el capítulo 47.

CORYNEBACTERIUM DIPHTHERIAE

Morfología e identificación

Las corinebacterias tienen un diámetro de 0.5 a 1 µm y varios micrómetros de longitud. Es característico que posean tumefacciones irregulares en un extremo, lo que les da el aspecto de “forma en palillo de tambor” (fig. 12–1). Con una distribución irregular dentro del bacilo (a menudo cerca de los polos), se encuentran los gránulos que se tiñen profundamente con colorantes de anilina (gránulos metacromáticos) que le confieren al bacilo un aspecto de abalorio. Las corinebacterias individuales en frotis teñidos tienden a acomodarse en forma paralela o en ángulos agudos entre sí. Pocas veces se observan verdaderas ramificaciones en los cultivos.

FIGURA 12–1

Corynebacterium diphtheriae de un medio de Pai teñido con azul de metileno. Es característico que tengan un diámetro de 0.5 a 1 × 3 a 4 µm. Algunas de las bacterias tienen extremos con forma de palillo de tambor (amplificación original ×1 000).

booksmedicos.org

Universidad Mariano Galvez de Guatemala
Access Provided by:
SILVERCHAIR INFORMATION SYSTEMS



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

En el agar sangre, las colonias *C. diphtheriae* son pequeñas, granulosas, grises, con bordes irregulares, y pueden tener pequeñas zonas de hemólisis. En la telurita de potasio que contiene agar, las colonias son de color pardo a negro, con un halo negro pardusco, debido a que la telurita se reduce dentro de la célula (estafilococos y estreptococos también producen colonias de color negro). Se han reconocido ampliamente cuatro biotipos de *C. diphtheriae*: *gravis*, *mitis*, *intermedius* y *belfanti*; y cada uno de ellos produce potentes exotoxinas. Estas variantes se han clasificado en función de las características de crecimiento como la morfología de las colonias, las reacciones bioquímicas y la gravedad de la enfermedad producida por la infección. Muy pocos laboratorios de referencia están equipados con métodos para proporcionar una caracterización confiable de biotipo. La incidencia de la difteria ha disminuido de manera considerable y la asociación entre la gravedad de la enfermedad con la biovariedad ya no es importante a la hora del tratamiento clínico o el control de salud pública de los casos o de los brotes epidémicos. Si es necesario en el contexto de un brote epidémico, se pueden utilizar métodos inmunoquímicos y preferentemente moleculares, como los ribotipos, para tipificar a los aislados de *C.*

booksmedicos.org

diphtheriae.

La *C. diphtheriae* y otras corinebacterias se desarrollan de manera aerobia en los medios de laboratorio más comunes. En el medio sérico de Löffler, las corinebacterias crecen con mayor facilidad que otros organismos respiratorios, y la morfología de los organismos es típica en frotis hechos de estas colonias.

Las corinebacterias tienden al pleomorfismo en la morfología microscópica y de las colonias. Cuando algunos organismos de la difteria no toxígenos se infectan con bacteriófagos de ciertos bacilos de difteria toxígenos, la descendencia de las bacterias expuestas es lisógena y toxígena, y este rasgo es posteriormente hereditario. Cuando los bacilos de difteria toxígenos son subcultivados en serie en antisuero específico contra el fago temperado que portan, tienden a volverse no toxígenos. Por tanto, la adquisición de fagos conduce a la toxigenicidad (mediante la conversión lisógena). La producción eficaz de toxina ocurre tal vez sólo cuando el prófago de *C. diphtheriae* lisógeno se activa y lisa la célula. Si bien la toxigenicidad está controlada por el gen del fago, la invasividad está sujeta al control de los genes bacterianos.

Patogenia

El principal patógeno humano del género *Corynebacterium* es *C. diphtheriae*, el agente que produce la difteria en las vías respiratorias o cutáneas. En la naturaleza, *C. diphtheriae* se observa en el sistema respiratorio, en heridas, o en la piel de personas infectadas o portadores normales. Se disemina por las gotitas de secreciones respiratorias o por el contacto con individuos susceptibles; los bacilos luego se desarrollan en las mucosas o en abrasiones en la piel y los que son toxígenos comienzan a producir toxina.

Todos los organismos toxígenos *C. diphtheriae* son capaces de elaborar la misma exotoxina productora de enfermedad. La producción *in vitro* de esta toxina depende en gran medida de la concentración de hierro. La producción de toxinas es óptima a 0.14 µg de hierro por mililitro de medio, pero se suprime virtualmente a 0.5 µg/mL. Otros factores que influyen en el rendimiento de la toxina *in vitro* son la presión osmótica, la concentración de aminoácidos, el pH y la disponibilidad de fuentes adecuadas de carbono y nitrógeno. Los factores que controlan la producción de toxinas *in vivo* no son bien comprendidos.

La **toxina diftérica** es un polipéptido de tres dominios, lábil al calor, de cadena única (62 kDa) que puede ser letal en una dosis de 0.1 µg/kg de peso corporal. Si los enlaces disulfuro se rompen, la molécula se puede dividir en dos fragmentos. El fragmento B (38 kDa), que no tiene actividad independiente, se divide funcionalmente en un dominio receptor y un dominio de translocación. La unión del dominio receptor a las proteínas de la membrana celular del receptor CD-9 y el factor de crecimiento epidérmico fijador de heparina (HB-EGF, *heparin-binding epidermal growth factor*) desencadena la entrada de la toxina en la célula a través de la endocitosis mediada por el receptor. La acidificación del dominio de translocación dentro de un endosoma en desarrollo conduce a la creación de un canal de proteína que facilita el movimiento del fragmento A hacia el citoplasma de la célula hospedadora. El fragmento A inhibe su elongación de la cadena polipeptídica —siempre que esté presente el dinucleótido nicotinamida adenina (NAD, *nicotinamide adenine dinucleotide*)— al inactivar el factor de elongación EF-2. Este factor es necesario para la translocación del ARN de transporte de polipeptidil desde el sitio aceptante al donante en el ribosoma eucariótico. El fragmento A de la toxina inactiva a EF-2 al catalizar una reacción, que produce nicotinamida libre más complejo de adenosina difosfato-ribosa-EF-2 inactivo (ADP-ribosilación). Se cree que el cese brusco de la síntesis de proteína es la causa de los efectos necrotizantes y neurotóxicos de la toxina de la difteria. Cepas de *Pseudomonas aeruginosa* pueden producir una exotoxina mediante un mecanismo de acción similar.

Patología

La toxina diftérica se absorbe en las membranas mucosas y causa la destrucción del epitelio y una respuesta inflamatoria superficial. El epitelio necrótico se incrusta en fibrina exudada y en los eritrocitos y los leucocitos, de modo que se forma una “pseudomembrana” grisácea sobre las amígdalas, la faringe, o la laringe. Cualquier intento de eliminar la pseudomembrana expone y desgarra los capilares y, por tanto, produce sangrado. Los ganglios linfáticos regionales en el cuello se agrandan, y puede haber un edema marcado en todo el cuello, con distorsión de la vía aérea, a menudo denominado clínicamente “cuello de toro”. Los bacilos de difteria dentro de la membrana continúan produciendo toxinas activamente. Estas se absorben y da como resultado un daño tóxico distante, en particular degeneración parenquimatosa, infiltración grasa y necrosis en el músculo cardiaco (miocarditis), hígado, riñones (necrosis tubular) y glándulas suprarrenales, a veces acompañadas por hemorragia grave. Las toxinas también ocasionan daño a los nervios (desmielinización), lo que a menudo produce parálisis del paladar blando, los músculos de los ojos o las extremidades.

La difteria de la herida o la piel ocurre principalmente en los trópicos, aunque también se han descrito casos en climas templados entre alcohólicos, personas sin hogar y otros grupos empobrecidos. Se puede formar una membrana en una herida infectada que no se puede curar. Sin embargo, la

booksmedicos.org

absorción de la toxina suele ser leve y los efectos sistémicos despreciables. La pequeña cantidad de toxina que se absorbe durante la infección de la piel promueve el desarrollo de anticuerpos antitoxina. La "virulencia" de los bacilos de la difteria se debe a su capacidad para establecer la infección, crecer rápidamente y luego elaborar la toxina que se absorbe de manera efectiva. *C. diphtheriae* no necesita ser toxígena para establecer la infección localizada, por ejemplo, en la faringe o la piel, pero las cepas no toxígenas no producen los efectos tóxicos localizados o sistémicos. *C. diphtheriae* no suele invadir los tejidos profundos y prácticamente nunca entra en la circulación sanguínea. Sin embargo, es notable en las últimas dos décadas, que han aumentado los informes de infecciones invasivas como endocarditis y septicemia por *C. diphtheriae* no toxígena.

Manifestaciones clínicas

Cuando la inflamación diftérica comienza en las vías respiratorias, por lo general ocurre dolor de garganta y fiebre baja. La postración y la disnea se presentan poco después debido a la obstrucción causada por la membrana. Esta obstrucción puede incluso causar asfixia si no se trata con rapidez por medio de la intubación o la traqueotomía. Las irregularidades del ritmo cardiaco indican una lesión del corazón. Más adelante, puede haber dificultades con la visión, el habla, la deglución o el movimiento de los brazos o las piernas. Todas estas manifestaciones tienden a remitir espontáneamente.

En general, la variedad gravis tiende a producir una enfermedad más grave que la variedad mitis, pero enfermedades similares pueden ser producidas por todos los tipos.

Pruebas diagnósticas de laboratorio

Estas pruebas sirven para confirmar la impresión clínica y son de importancia epidemiológica. ***Nota:*** el tratamiento específico nunca debe retrasarse para los informes de laboratorio si el cuadro clínico es muy sugerente de difteria. Los médicos deben notificar al laboratorio clínico antes de recolectar o enviar muestras para el cultivo.

Antes de la administración de fármacos antimicrobianos deben obtenerse frotis de dacrón de la nariz, la faringe o de otras lesiones sospechosas. Los frotis deben recogerse debajo de cualquier membrana visible. El frotis debe colocarse luego en medios de transporte semisólidos como Amies. Los frotis teñidos con azul de metileno alcalino o tinción de Gram muestran bacilos en abalorios con una disposición característica.

Las muestras deben inocularse en una placa de agar sangre (para descartar los estreptococos hemolíticos) y un medio selectivo, como una placa de telurito (p. ej., agar sangre de cistina-telurita [CTBA, *cystine-tellurite blood agar*], o medio de Tinsdale modificado), e incubarse a 37 °C 5% de CO_2. Las placas deben examinarse en 18 a 24 horas. En 36 a 48 horas, las colonias en medio de telurita son lo suficientemente definidas para el reconocimiento de *C. diphtheriae.* En agar cistina-telurita, las colonias son negras con un halo marrón.

Una cepa presuntiva de *C. diphtheriae* debe someterse a pruebas de toxigenicidad. Tales pruebas se realizan sólo en laboratorios de salud pública de referencia. Existen varios métodos, a saber:

1. Método de inmunoprecipitación de Elek modificado descrito por la Unidad de Referencia de Difteria de la Organización Mundial de la Salud.

   Se coloca un disco de papel de filtro que contiene antitoxina (10 IU/disco) en una placa de agar. Los cultivos a analizar (se deben elegir al menos 10 colonias) para la toxicidad se inoculan por mancha a 7–9 mm de distancia del disco. Después de 48 horas de incubación, la antitoxina, que se difunde desde el disco de papel, ha precipitado la toxina que se difunde de los cultivos toxígenos y ha dado lugar a bandas de precipitina entre el disco y el crecimiento bacteriano.

2. Se han descrito métodos basados en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *poylmerase chain reaction*) para la detección del gen de la toxina de la difteria (*tox*). Los análisis PCR para *tox* también se pueden utilizar directamente en muestras de pacientes antes de que estén disponibles los resultados del cultivo. Un resultado de cultivo positivo confirma un ensayo de PCR positivo. Un resultado de cultivo negativo después de la terapia con antibióticos, junto con un resultado positivo de la prueba de PCR, sugiere que el paciente probablemente tenga difteria.

3. Se pueden usar ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzimas para detectar la toxina diftérica de aislamientos clínicos de la *C. diphtheriae.*

4. Un ensayo de tira inmunocromatográfica permite la detección de toxina diftérica en cuestión de horas. Este ensayo es altamente sensible.

Los últimos dos estudios no se realizan en todos los lugares.

booksmedicos.org

Resistencia e inmunidad

Debido a que la difteria es principalmente el resultado de la acción de la toxina formada por el organismo en lugar de la invasión por parte del organismo, la resistencia a la enfermedad depende en gran medida de la disponibilidad de antitoxinas neutras específicas en la circulación sanguínea y en los tejidos. En general, es cierto que la difteria ocurre sólo en personas que no poseen anticuerpos antitoxina (IgG) (o menos de 0.1 IU/mL). La mejor manera de realizar la evaluación de la inmunidad a la toxina difusa a los pacientes individuales, es mediante la revisión de las inmunizaciones documentadas con toxoide diftérico, y la inmunización primaria o de refuerzo, si es necesario.

Tratamiento

El tratamiento de la difteria se basa en gran medida en la rápida supresión de las bacterias productoras de toxinas, por parte de los fármacos antimicrobianos, y de la administración temprana de antitoxinas específicas contra la toxina, formada por los organismos en su sitio de entrada, y su multiplicación. La antitoxina diftérica se produce en varios animales (caballos, ovejas, cabras y conejos) mediante la inyección repetida de toxoide purificado y concentrado. El tratamiento con antitoxina es obligatorio cuando existe una importante sospecha clínica de difteria. Se inyectan de 20 000 a 120 000 unidades por vía intramuscular o intravenosa en dependencia de la duración de los síntomas y la gravedad de la enfermedad después de que se hayan tomado las precauciones adecuadas (prueba cutánea) a fin de descartar la hipersensibilidad al suero del animal. La antitoxina debe administrarse por vía intravenosa el día en que se realiza el diagnóstico clínico de la difteria, y no es necesario repetirla. La inyección intramuscular se puede utilizar en casos leves. La antitoxina de la difteria sólo neutralizará la toxina circulante que no está unida al tejido.

Los fármacos antimicrobianos (penicilina, macrólidos) inhiben el crecimiento de los bacilos de la difteria. Aunque estos medicamentos no tienen prácticamente ningún efecto en el proceso de la enfermedad, detienen la producción de toxinas y apoyan los esfuerzos de salud pública por erradicar la enfermedad. También ayudan a eliminar los estreptococos coexistentes y la *C. diphtheriae* de las vías respiratorias de pacientes o portadores. La resistencia antimicrobiana a estos agentes es rara.

Epidemiología, prevención y control

Antes de la inmunización artificial, la difteria era principalmente una enfermedad de los niños pequeños. La infección ocurría de forma sintomática o asintomática en una etapa inicial y producía la propagación de la antitoxina en la población. Una infección asintomática durante la adolescencia y la vida adulta servía como estímulo al mantenimiento de los altos niveles de antitoxinas. Así, la mayoría de los miembros de la población, excepto los niños, eran inmunes.

Casi 75% de los niños entre 6 y 8 años que viven en países en vías de desarrollo, donde las infecciones cutáneas por *C. diphtheriae* son frecuentes, tienen concentraciones séricas de antitoxina protectoras. La absorción de pequeñas cantidades de toxina diftérica de la infección en la piel, al parecer proporciona el estímulo antigénico necesario para la respuesta inmunitaria; la cantidad de toxina absorbida no produce enfermedad.

A finales del siglo XX, la mayoría de los países desarrollados pronosticó la eliminación de la difteria, como resultado de las estrategias exitosas de vacunación infantil. Sin embargo, de 1990 a 1998, se produjo un resurgimiento de la difteria epidémica, principalmente entre adultos, en la Federación de Rusia y los Nuevos Estados Independientes (NIS, *Newly Independent States*) de la antigua Unión Soviética. Esto probablemente se debió a la reducción de la cobertura de vacunación, entre otros factores sociales. En la actualidad, la India tiene el mayor número total de casos de difteria notificados, seguido por Indonesia y Madagascar. Estos brotes enfatizan con claridad la importancia de mantener la inmunización global.

La inmunización activa en la niñez con toxemia diftérica produce niveles de antitoxina que generalmente son adecuados hasta la edad adulta. A los adultos jóvenes se les deben administrar estimulantes de toxoides, ya que los bacilos de la difteria toxígena no tienen suficiente prevalencia en la población de muchos países desarrollados a fin de proporcionar el estímulo de la infección asintomática con la estimulación de la resistencia. Los niveles de antitoxina disminuyen con el tiempo, y muchas personas mayores no tienen suficientes dosis de antitoxina circulante para protegerse contra la difteria.

Los objetivos principales de la prevención son limitar la distribución de los bacilos de la difteria toxígena en la población y mantener un nivel tan alto de inmunización activa como sea posible.

A fin de limitar al mínimo el contacto con los bacilos de la difteria, los pacientes con la enfermedad deben mantenerse aislados. Sin tratamiento, un gran porcentaje de personas infectadas continúa eliminando bacilos diftéricos durante la semana o los meses posteriores a la recuperación

booksmedicos.org

(portadores convalecientes). Este peligro puede reducirse en gran medida con el tratamiento temprano con antibióticos.

Los toxoides diftéricos se combinan comúnmente con toxoides tetánicos (Td, *tetanus toxoid*) y con la vacuna contra la tos ferina acelular (DaPT, *cellular pertussis vaccine*) como una inyección única para usar en la inmunización inicial de los niños (tres dosis, una en el primer año de vida, otra de 15 a 18 meses de edad y una de 4 a 6 años de edad). Para la inyección de refuerzo en adolescentes y adultos, sólo se usan toxoides Td o toxoides Td combinados con la vacuna contra la tos ferina acelular (Tdap) (para una inyección única dirigida a aquellos individuos que recibieron la vacuna contra la tos ferina de células completas cuando eran niños); estos combinan una dosis completa de toxoides tetánicos con una dosis 10 veces menor de toxina diftérica con el propósito de disminuir la probabilidad de reacciones adversas.

Todos los niños deben recibir un ciclo inicial de inmunizaciones y refuerzos. Los reguladores de refuerzo con Td son particularmente importantes para los adultos que viajan a países en desarrollo, donde la incidencia de la difteria clínica puede ser 1 000 veces mayor que en los países desarrollados, donde la inmunización es general.

OTRAS BACTERIAS CORINEFORMES

Hay más de 88 especies válidas en el género *Corynebacterium* y 53 de estas especies se han relacionado con infecciones clínicas humanas. Las bacterias corineformes se clasifican como no lipófilas o lipófilas, lo que depende de la mejora del crecimiento por la adición de lípidos al medio de crecimiento. Las corinebacterias lipófilas crecen con lentitud en agar sangre de cordero, y llegan a producir colonias menores de 0.5 mm de diámetro, después de 24 horas de incubación. Las reacciones clave adicionales, en cuanto a la clasificación de las bacterias corineformes incluyen, pero no están limitadas, a las siguientes pruebas: metabolismo fermentativo u oxidativo, producción de catalasa, motilidad, reducción de nitrato, producción de ureasa e hidrólisis de la esculina. Las especies del género *Corynebacterium* suelen ser no móviles y productoras de catalasas. Las bacterias corineformes son residentes normales de las membranas mucosas de la piel, vías respiratorias, vías urinarias y conjuntivas.

C. ulcerans y *C. pseudotuberculosis* están estrechamente relacionados con *C. diphtheriae* y pueden portar el gen *tox* de la difteria. Mientras que la bacteria toxígena *C. ulcerans* puede causar enfermedad similar a la difteria clínica, *C. pseudotuberculosis* pocas veces provoca enfermedades en los humanos. Recientemente, los informes esporádicos de animales domésticos que portan *C. ulcerans* toxígenos plantean la preocupación de un nuevo reservorio potencial de transmisión de la difteria a los humanos.

Otros géneros de corineformes

Hay muchas otras especies de bacterias corineformes. *Arcanobacterium haemolyticum* produce hemólisis β en agar sangre. En ocasiones, se asocia con faringitis en adolescentes y adultos y puede crecer en medios selectivos para estreptococos. *A. haemolyticum* es catalasa negativa, similar a los estreptococos del grupo A, y debe diferenciarse por la morfología de la tinción de Gram (bastones frente a cocos) y las características bioquímicas. También se ha asociado a *A. haemolyticum* con infecciones de heridas y septicemia. La mayoría de las bacterias corineformes en los otros géneros no causa enfermedad con frecuencia y no suelen identificarse en el laboratorio clínico.

Verificación de conceptos

- El grupo de bacilos grampositivos aerobios incorpora a una gran cantidad de especies que van desde microbiota normal hasta patógenos virulentos.
- El género *Corynebacterium* incluye al organismo patógeno *C. diphtheriae*, que causa la enfermedad a través de la elaboración de una potente exotoxina, la toxina de la difteria, que inhibe la síntesis de proteínas.
- La toxina diftérica se codifica en un bacteriófago lisógeno y es responsable de las manifestaciones locales (generalmente faringitis membranosa) y sistémicas de la enfermedad, como la miocarditis y la insuficiencia renal.
- En los países desarrollados, la difteria es poco común, ya que se evita mediante programas de vacunación primaria y de refuerzos sostenidos; el resurgimiento en forma de epidemia se ha visto con lapsos de vacunación primaria.

LISTERIA MONOCYTOGENES

booksmedicos.org

Universidad Mariano Galvez de Guatemala
Access Provided by:
SILVERCHAIR

Existen varias especies en el género *Listeria*. De estos, *L. monocytogenes* es importante como causante de un amplio espectro de enfermedades en animales y en humanos. *L. monocytogenes* es capaz de crecer y sobrevivir en una amplia gama de condiciones ambientales. Puede sobrevivir a temperaturas de refrigeración (4 °C), en condiciones de pH bajo, de alto contenido de sal. Por tanto, es capaz de superar las barreras de preservación y seguridad, lo que lo convierte en un importante patógeno transmitido por los alimentos. Los datos recientes de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, *Centers for Disease Control and Prevention*), indican que los brotes de listeriosis transmitida por los alimentos están al alza: de 1998 a 2008, hubo un promedio de tres brotes por año. De 2009 a 2016, la cantidad promedio de brotes aumentó a siete por año con un máximo de 11 brotes en 2014. La mayoría de estos brotes está asociada con productos lácteos o productos crudos preenvasados. Estos brotes enfatizan la naturaleza ubicua de este organismo y su capacidad de contaminar fácilmente a los alimentos durante cualquier etapa de su proceso de manejo.

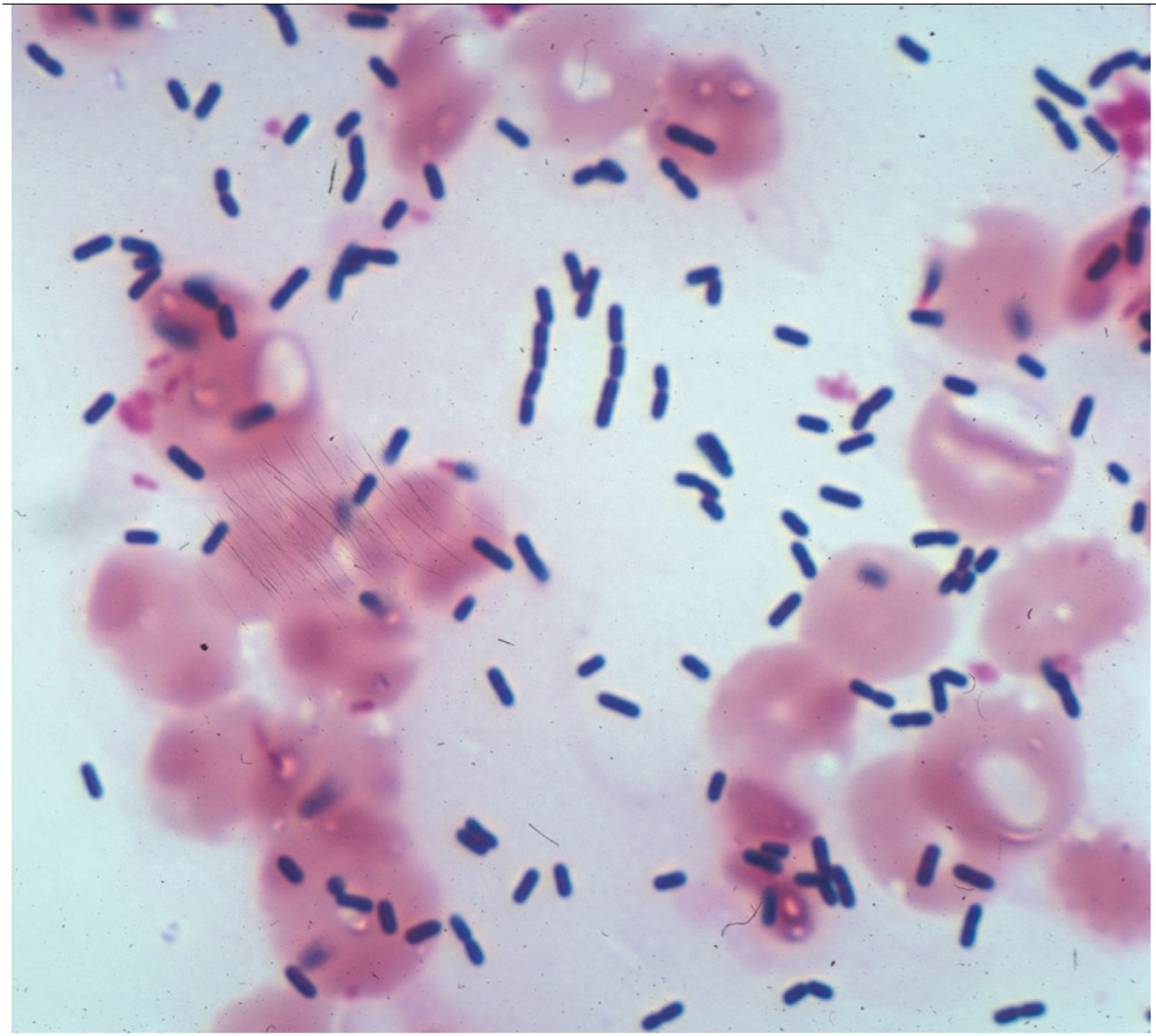
Morfología e identificación

L. monocytogenes es un bacilo corto, grampositivo, no esporulante (fig. 12–2). Es catalasa positivo y tiene una motilidad de extremo sobre extremo tambaleante a 22–28 °C pero no a 37 °C; el ensayo de movilidad diferencia rápidamente *Listeria* de los difteroides que son miembros de la microbiota normal de la piel.

FIGURA 12–2

Tinción de Gram del bacilo grampositivo *L. monocytogenes* en un hemocultivo. Amplificación original ×1 000. Los eritrocitos están presentes en el fondo. La *Listeria* aislada de muestras clínicas a menudo muestra variación en la longitud y también por lo general en la forma. Es característico que tengan un diámetro de 0.4 a 0.5 µm y una longitud de 0.5 a 2 µm. (Cortesía de H. Tran.)

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Características de cultivo y crecimiento

La *Listeria* crece bien en medios como en el 5% de agar sangre de cordero, en donde exhibe la zona pequeña y característica de hemólisis alrededor y debajo de las colonias. El organismo es un anaerobio facultativo y es positivo para catalasa, hidrólisis de esculina positiva y móvil. La *Listeria* produce ácido, pero no gas por la utilización de una variedad de carbohidratos.

La motilidad a una temperatura ambiental y la producción de hemolisina son características primordiales que ayudan a diferenciar a *Listeria* de las bacterias corineformes.

booksmedicos.org

Universidad Mariano Galvez de Guatemala
Access Provided by:
SILVERCHAIR

Clasificación antigénica

La clasificación serológica se realiza sólo en laboratorios de referencia y se utiliza principalmente para estudios epidemiológicos. Existen 13 serotipos antígenos conocidos basados en O (somático) y H (flagelar). Los serotipos 1/2a, 1/2b y 4b constituyen más del 95% de los aislamientos de humanos. El serotipo 4b causa la mayoría de los brotes transmitidos por los alimentos. Se han desarrollado métodos basados en genómicos que requieren menos esfuerzos intensivos, pero la clasificación serológica sigue siendo el estándar de oro.

Patogenia e inmunidad

L. monocytogenes entra en el cuerpo a través del aparato digestivo tras la ingestión de alimentos contaminados como queso, frutas o verduras. El organismo tiene varias proteínas adhesinas (proteínas Ami, Fbp A y flagelina) que facilitan la unión bacteriana con las células hospederas, y contribuyen a la virulencia. Tiene proteínas de la superficie de la pared celular llamadas **internalinas A y B** que interactúan con la E-cadherina, un receptor en las células epiteliales que promueve la fagocitosis en las células epiteliales. Después de la fagocitosis, la bacteria se encuentra dentro de un fagolisosoma, donde el bajo pH la activa para producir listeriolisina O. Esta enzima, junto con dos fosfolipasas, lisa la membrana del fagolisosoma y permite que la listeria se escape hacia el citoplasma de la célula epitelial. Los organismos proliferan y ActA, otra proteína de superficie de la listeria, induce a la polimerización de la actina de la célula hospedera, que los impulsa a la membrana celular. Al empujar contra la membrana de la célula hospedera, causan la formación de protuberancias alargadas llamadas **filópodos**. Estos filópodos son ingeridos por células epiteliales adyacentes, macrófagos, y hepatocitos, las listerias se liberan y el ciclo comienza de nuevo. *L. monocytogenes* puede moverse de una célula a otra sin estar expuesto a anticuerpos, complementos o células polimorfonucleares. *Shigella flexneri* y las rickettsias también usurpan la actina de las células hospederas y el sistema contráctil para diseminar sus infecciones.

El hierro es un importante factor de virulencia. Las listerias producen sideróforos y son capaces de obtener hierro de la transferrina.

La inmunidad para *L. monocytogenes* es mediada principalmente por células, como lo demuestra la ubicación intracelular de la infección y la notable relación de la infección con afecciones de inmunidad mediada por células como el embarazo, la edad avanzada, el sida, el linfoma y el trasplante de órganos. La inmunidad puede ser transferida por linfocitos sensibilizados, pero no por anticuerpos.

Manifestaciones clínicas

Existen dos formas de listeriosis humana perinatal. El síndrome de inicio temprano (**granulomatosis infantiséptica**) es el resultado de una infección en el útero y es una forma diseminada de la enfermedad que se caracteriza por septicemia neonatal, lesiones pustulares y granulomas que contienen *L. monocytogenes* en múltiples órganos. La muerte puede ocurrir antes o después del parto. El síndrome de inicio tardío provoca el desarrollo de meningitis entre el nacimiento y la tercera semana de vida; a menudo es causado por el serotipo 4b y tiene una tasa de mortalidad significativa.

Personas sanas expuestas a *L. monocytogenes* en los alimentos pueden no enfermarse o desarrollar una gastroenteritis febril leve y autolimitada que dura 1–3 días. Esto se desarrolla después de un periodo de incubación de 6 a 48 horas. Los síntomas incluyen fiebre, escalofríos, dolor de cabeza, mialgias, dolor abdominal y diarrea. Los individuos inmunocomprometidos pueden desarrollar *Listeria* meningoencefalitis, bacteriemia, y raramente, infecciones focales. La *Listeria* es una de las causas más comunes de meningitis en este grupo de pacientes. La presentación clínica de la meningitis por *Listeria* varía de insidiosa a fulminante y no es específica. La mayoría de los laboratorios clínicos no cultiva de manera habitual *Listeria* a partir de muestras de heces de rutina. El diagnóstico de listeriosis sistémica se basa en el aislamiento del organismo en hemocultivos y líquido cefalorraquídeo.

La infección espontánea ocurre en muchos animales domésticos y salvajes. En rumiantes (p. ej., ovejas), la *Listeria* puede causar meningoencefalitis con o sin bacteriemia. En animales más pequeños (p. ej., conejos, pollos), hay septicemia con abscesos focales en el hígado y músculo cardiaco y una marcada monocitosis.

Muchos fármacos antimicrobianos inhiben las especies de *Listeria in vitro*. Se han obtenido curas clínicas con ampicilina, eritromicina o trimetoprim-sulfametoxazol administrado por vía intravenosa. Las cefalosporinas y las fluoroquinolonas no son activas contra *L. monocytogenes*. La ampicilina más la gentamicina a menudo se recomienda para terapia, pero la gentamicina no ingresa a las células hospederas y puede que no ayude a tratar la infección por *Listeria*. El trimetoprim-sulfametoxazol es el fármaco de elección a la hora de tratar las infecciones del sistema nervioso central en pacientes alérgicos a la penicilina.

booksmedicos.org

ERYSIPELOTHRIX RHUSIOPATHIAE

E. rhusiopathiae es un bacilo grampositivo que produce pequeñas colonias transparentes de aspecto brillante. Puede ser hemolítico α en agar sangre. En las tinciones de Gram, a veces muestra aspecto gramnegativo porque se decolora fácilmente. Las bacterias pueden aparecer individualmente, en cadenas cortas, al azar o en filamentos largos no ramificados. La morfología de la colonia y la tinción de Gram varían según el medio de crecimiento, la temperatura de incubación y el pH de *Erysipelothrix* es triplemente negativo en cuanto a catalasa, oxidasa e indol. Cuando *Erysipelothrix* se cultiva en agar hierro con triple glúcido (TSI, *triple sugar iron*), se produce sulfuro de hidrógeno (H_2S), y hace que el glúcido triple adopte un color negro.

E. rhusiopathiae debe diferenciarse de *L. monocytogenes* y *A. haemolyticum*, pero estas dos especies son hemolíticas β y no producen H_2S cuando se cultivan en medio TSI. Es más difícil diferenciar las *E. rhusiopathiae* de los lactobacilos aerotolerantes; ambos pueden ser hemolíticos α. Son catalasa negativas y resistentes a la vancomicina (80% de lactobacilos). Además, algunas cepas de lactobacilos producen H_2S muy parecido a *E. rhusiopathiae*.

E. rhusiopathiae se manifiesta en animales terrestres y marinos de todo el mundo, incluida una variedad de vertebrados e invertebrados. Causa enfermedades en cerdos domésticos, pavos, patos y ovejas, pero no en peces. Las repercusiones más importantes son en cerdos, en los que causa erisipela. En los humanos, la erisipela es causada por estreptococos hemolíticos β del grupo A y es muy diferente de la erisipela de los cerdos. Las personas obtienen la infección *E. rhusiopathiae* por inoculación directa de animales o animales productos. Las personas con mayor riesgo son los pescadores, manipuladores de pescado, los trabajadores de mataderos, los carniceros y otras personas que tienen contacto con productos de origen animal.

La infección por *E. rhusiopathiae* más común en humanos se llama **erisipeloide**. Por lo general ocurre en los dedos por inoculación directa en el sitio de una herida o abrasión (y se le ha llamado **dedo de foca** y **dedo de ballena**). Después de 2 a 7 días de incubación se producen el dolor, que puede ser grave, y la hinchazón. La lesión es elevada, bien circunscrita y de color violáceo. No suele haber pus en el sitio de la infección, lo que ayuda a diferenciarlo de las infecciones de la piel por estafilococos y estreptococos. El erisipeloide puede resolverse sin tratamiento después de 3 a 4 semanas o con más rapidez mediante tratamiento con antibióticos. Las formas clínicas adicionales de infección (ambas poco comunes) son una forma cutánea difusa y bacteriemia con o sin endocarditis. También se ha informado artritis séptica. *Erysipelothrix* es altamente susceptible a la penicilina G, el fármaco de elección para infecciones graves. El organismo es intrínsecamente resistente a la vancomicina.

Verificación de conceptos

- Tanto *L. monocytogenes* como *E. rhusiopathiae* están ampliamente distribuidas en la naturaleza y pueden causar enfermedades significativas en los seres humanos.
- *L. monocytogenes* generalmente se transmite por la ingestión de alimentos procesados contaminados, como carnes frías, o de verduras y frutas.
- Después de la ingestión, el organismo traza su fagocitosis por una variedad de tipos de células, y es capaz de sobrevivir intracelularmente y propagarse sistémicamente, lo que resulta en bacteriemia y meningitis en pacientes con inmunidad celular mediada alterada.
- Por lo general se adquiere *Erysipelothrix* mediante la inoculación directa de una fuente contaminada, como una escama de pescado que produce erisipeloide, un tipo de celulitis nodular.
- *E. rhusiopathiae* es única entre los bacilos grampositivos en que produce H_2S con presencia de TSI.
- *E. rhusiopathiae* es susceptible a la penicilina, y *L. monocytogenes* es susceptible a la ampicilina.

RHODOCOCCUS EQUI

R. equi parece ser un bacilo después de unas pocas horas de incubación en caldo, pero con una incubación adicional, los organismos se convierten en cocoides. Esta especie de *Rhodococcus* también produce con frecuencia colonias pigmentadas, después de 24 horas de incubación, que van del rosa salmón al rojo. Los organismos son generalmente débiles a los ácidos y positivos cuando se tiñen con el método Kinyoun modificado. *R. equi* ocasionalmente causa infecciones como la neumonía necrotizante con formación de cavidad en pacientes inmunocomprometidos con afectación de la inmunidad celular (p. ej., pacientes con VIH, pacientes con trasplantes). *R. equi* está presente en el suelo y en excrementos de herbívoros. Este

booksmedicos.org

organismo causa enfermedades en el ganado bovino, ovino y porcino y puede causar infecciones pulmonares y extrapulmonares graves en potros. Otras especies del género diverso *Rhodococcus* están presentes en el medio ambiente, pero raras veces causan enfermedades en los seres humanos.

NOCARDIOSIS

El género *Nocardia* sigue experimentando una considerable reclasificación taxonómica. Nuevas especies continúan reconociéndose, y al menos se han implicado 30 especies como causas de infecciones en humanos.

Las especies más comunes asociadas con la gran mayoría de los casos de infecciones humanas se enumeran en el cuadro 12–1. Cada uno de estas especies es responsable de una amplia gama de enfermedades, y cada especie o complejo tiene patrones únicos de susceptibilidad a los medicamentos. Las nocardias patógenas, similares a muchas especies no patógenas de *Nocardia*, se encuentran en todo el mundo en la tierra y en el agua. La nocardiosis se inicia por inhalación de estas bacterias. La presentación habitual es como una infección pulmonar subaguda a crónica que puede diseminarse a otros órganos, generalmente el cerebro o la piel. Las nocardias no se transmiten de persona a persona.

Morfología e identificación

Las especies del género *Nocardia* son aerobias y crecen en una variedad de medios. Microscópicamente en muestras clínicas, las nocardias aparecen como organismos filamentosos con ramificaciones de tipo hifa. En medios de laboratorio estándar, después de la incubación a 35–37 °C durante varios días, desarrollan colonias cerosas, irregulares y colmadas. Las cepas varían en su pigmentación de blanco a naranja a rojo. Estas bacterias son grampositivas y catalasas positivas, y producen ureasa. Las nocardias forman extensos sustratos de ramificación y filamentos aéreos que se fragmentan después de la formación, que emergen como células cocobacilares. Las paredes celulares contienen ácidos micólicos que son de cadena más corta que los de las micobacterias. Se consideran débilmente resistentes al ácido, es decir, se tiñen con el reactivo ácido-alcohol resistente habitual (carbolfucsina) y retienen este tinte cuando se decoloran con 1–4% de ácido sulfúrico en lugar del decolorante ácido-alcohol más fuerte. Las especies del género *Nocardia* se identifican principalmente por métodos moleculares, como la secuenciación del gen ARNr 16S y el análisis de polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción (RFLP, *restriction fragment length polymorphism*) de fragmentos de genes amplificados, como *hsp* o *secA*.

Patogenia y manifestaciones clínicas

En la mayoría de los casos, la nocardiosis es una infección oportunista asociada con varios factores de riesgo, la mayoría de los cuales afecta a las respuestas inmunitarias mediadas por células, entre las que se encuentran: el tratamiento con corticosteroides, la inmunodepresión, el trasplante de órganos, el sida y el alcoholismo. La nocardiosis pulmonar es la presentación clínica principal, ya que la inhalación es la vía principal de exposición bacteriana. Pueden aparecer diversos síntomas, como fiebre, sudores nocturnos, pérdida de peso, dolor de pecho, tos, con o sin producción de esputo, y dificultad para respirar. Las manifestaciones clínicas no son distintivas y se asemejan a la tuberculosis y otras infecciones. Del mismo modo, las radiografías de tórax pueden mostrar infiltrados focales, nódulos multifocales e incluso formación de cavidades. Se pueden desarrollar consolidaciones pulmonares, pero la formación de granulomas y la caseación son raras. El proceso patológico habitual es la formación de abscesos (inflamación neutrofílica). La diseminación hematógena desde el pulmón a menudo involucra el sistema nervioso central, donde se desarrollan abscesos en el cerebro, lo que lleva a una variedad de presentaciones clínicas. Algunos pacientes tienen compromiso pulmonar subclínico y presentan lesiones cerebrales. La diseminación también puede ocurrir en la piel, el riñón, el ojo o en cualquier otro lugar.

Nocardia brasiliensis está asociada con la mayoría de las infecciones cutáneas primarias que generalmente resultan de un traumatismo. Estas infecciones raras veces se diseminan.

Pruebas diagnósticas de laboratorio

Las muestras consisten en esputo, pus, líquido cefalorraquídeo y material de biopsia. Los frotis teñidos con Gram revelan bacilos grampositivos, células cocobacilares y filamentos de anclaje. Con la tinción ácido-alcohol resistente modificada, la mayoría de los aislamientos será ácido-alcohol resistentes. Las especies del género *Nocardia* se desarrollan en casi todos los medios de laboratorio. Las pruebas serológicas no son útiles. Los métodos moleculares son necesarios para la identificación a nivel de especie, lo cual es necesario para propósitos tanto epidemiológicos como de tratamiento.

booksmedicos.org

Universidad Mariano Galvez de Guatemala
Access Provided by:
SILVERCHAIR

Tratamiento

El tratamiento de elección es trimetoprim-sulfametoxazol. Si los pacientes no responden, se han utilizado con éxito otros antibióticos, como amikacina, imipenem, meropenem, fluoroquinolonas, minociclina, linezolida y cefotaxima. Sin embargo, debido a que los patrones de susceptibilidad varían según la especie, se deben realizar pruebas de susceptibilidad para guiar los enfoques de tratamiento. Además del tratamiento antimicrobiano a menudo prolongado, puede requerirse drenaje quirúrgico o resección.

Verificación de conceptos

- *Nocardia* y *R. equi* son ácido-alcohol resistente positivos modificados.
- Las especies de *Nocardia* son bacilos grampositivos ramificados que se encuentran en el suelo y otras fuentes ambientales, que causan enfermedades sistémicas principalmente en pacientes inmunocomprometidos.
- Las especies de *Nocardia* se identifican mejor después de la recuperación en medios de comunicación mediante el uso de métodos moleculares, como el gen ARNr 16S u otra secuenciación de diana.
- El trimetoprim-sulfametoxazol es el fármaco de elección para el tratamiento de infecciones por *Nocardia*. El uso de otros agentes debe ser dictado por los resultados de las pruebas de susceptibilidad.

REFERENCIAS

Bernard K: The genus *Corynebacterium* and other medically relevant coryneforms-like bacteria. *J Clin Microbiol* 2012;50:3152–3158. [PubMed: 22837327]

Conville PS, Brown-Elliot BA, Smith T, et al: The complexities of *Nocardia* taxonomy and identification. *J Clin Microbiol* 2018, 56:1–10.

Conville PS, Witebsky FG: *Nocardia, Rhodococcus Gordonia, Actinomadura, Streptomyces, and other aerobic Actinomycetes*. In Versalovic J, Carroll KC, Funke G, et al (editors). *Manual of Clinical Microbiology*, 10th ed. ASM Press, 2011.

Fatahi-Bafghi M: Nocardiosis from 1888 to 2017. *Microb Pathog* 2017; 114:369–384. [PubMed: 29146497]

Freitag NE, Port GC, Miner MD: *Listeria monocytogenes*—from saprophyte to intracellular pathogen. *Nat Rev Microbiol* 2009;7:623–628. [PubMed: 19648949]

Funke G, Bernard KA: Coryneform Gram-positive rods. In Versalovic J, Carroll KC, Funke G, et al (editors). *Manual of Clinical Microbiology*, 10th ed. ASM Press, 2011.

MacGregor RR: *Corynebacterium diphtheriae*. In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (editors). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 8th ed. Elsevier, 2015.

Reboli AC, Farrar WE: *Erysipelothrix rhusiopathiae*: An occupational pathogen. *Clin Microbiol Rev* 1989;2:354. [PubMed: 2680056]

Zasada AA, Mosiej E: Contemporary microbiology and identification of *Corynebacterium* spp. causing infections in human. *Lett Appl Microbiol* 2018; 66:472–483. [PubMed: 29573441]

booksmedicos.org

Universidad Mariano Galvez de Guatemala
Access Provided by:
SILVERCHAIR INFORMATION SYSTEMS

CAPÍTULO 13: Estafilococos

INTRODUCCIÓN

Los estafilococos son células esféricas grampositivas, que por lo general están dispuestas en racimos irregulares similares a las uvas. Se desarrollan rápidamente en muchos tipos de medios y tienen actividad metabólica, fermentan carbohidratos y producen pigmentos que varían desde un color blanco hasta un amarillo intenso. Algunos son miembros de la microbiota normal de la piel y las membranas mucosas de los humanos. Otros producen supuración, formación de abscesos, diversas infecciones piógenas e incluso septicemia mortal. Los estafilococos patógenos a menudo hemolizan la sangre, coagulan el plasma y producen una variedad de enzimas y toxinas extracelulares. El tipo más común de intoxicación alimentaria es causado por una enterotoxina estafilocócica termoestable. Desarrollan con rapidez resistencia a muchos agentes antimicrobianos, como consecuencia pueden plantear problemas terapéuticos difíciles.

El género *Staphylococcus* tiene al menos 45 especies. Las cuatro especies de importancia clínica encontradas con más frecuencia son *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus lugdunensis* y *Staphylococcus saprophyticus*. El *S. aureus* es **coagulasa positivo**, lo que lo diferencia de las otras especies. El *S. aureus* es un patógeno importante para los humanos. Casi todas las personas presentarán algún tipo de infección por *S. aureus* durante su vida, la cual fluctúa en gravedad desde una intoxicación alimentaria o infecciones cutáneas leves hasta infecciones graves que ponen en riesgo la vida. Los estafilococos **coagulasa negativos** (CoNS, *coagulase-negative staphylococci*) se encuentran en la microbiota humana normal y a veces causan infecciones, a menudo asociadas con dispositivos implantados, como prótesis articulares, derivaciones y catéteres intravasculares, especialmente en pacientes muy jóvenes e inmunodeprimidos. Cerca de 75% de estas infecciones causadas por CoNS son provocadas por *S. epidermidis*; las infecciones ocasionadas por *S. lugdunensis*, *Staphylococcus warneri*, *Staphylococcus hominis* y otras especies son menos comunes. *S. saprophyticus* es una causa relativamente común de infecciones del sistema urinario en mujeres jóvenes, aunque rara vez generan infecciones en pacientes hospitalizados. Otras especies son importantes en medicina veterinaria.

Morfología e identificación

A. Microorganismos típicos

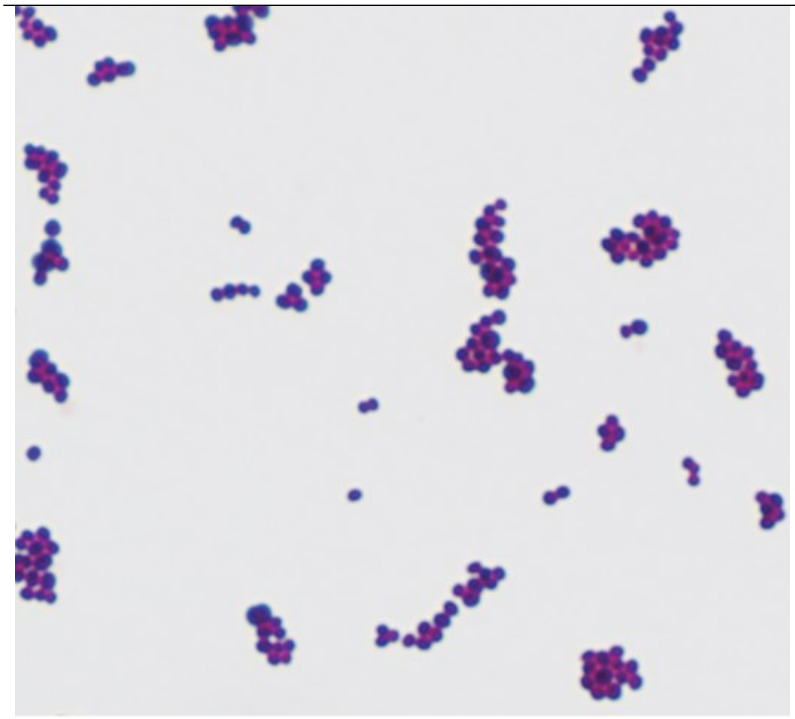
Los estafilococos son células esféricas de aproximadamente 1 µm de diámetro dispuestas en grupos irregulares (fig. 13–1). También se observan cocos individuales, pares, tétradas y cadenas en medios de cultivo líquidos. Los cocos jóvenes son intensamente grampositivos; al envejecer, muchas células se vuelven gramnegativas. Los estafilococos no son móviles y no forman esporas. Bajo la influencia de fármacos como la penicilina, los estafilococos experimentan lisis.

FIGURA 13–1

Tinción de Gram de *Staphylococcus aureus* que muestra cocos grampositivos en pares, tétradas y grupos. Amplificación original ×1 000. (Cortesía de L. Ching.)

booksmedicos.org

Universidad Mariano Galvez de Guatemala
Access Provided by:
SILVERCHAIR INFORMATION SYSTEMS



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Las especies del género *Micrococcus* suelen parecerse a los estafilococos. Se encuentran en vida libres en el medio ambiente y forman conglomerados regulares de cuatro (tétradas) u ocho cocos. Sus colonias pueden ser de color amarillo, rojo o naranja. Los micrococos pocas veces producen enfermedad.

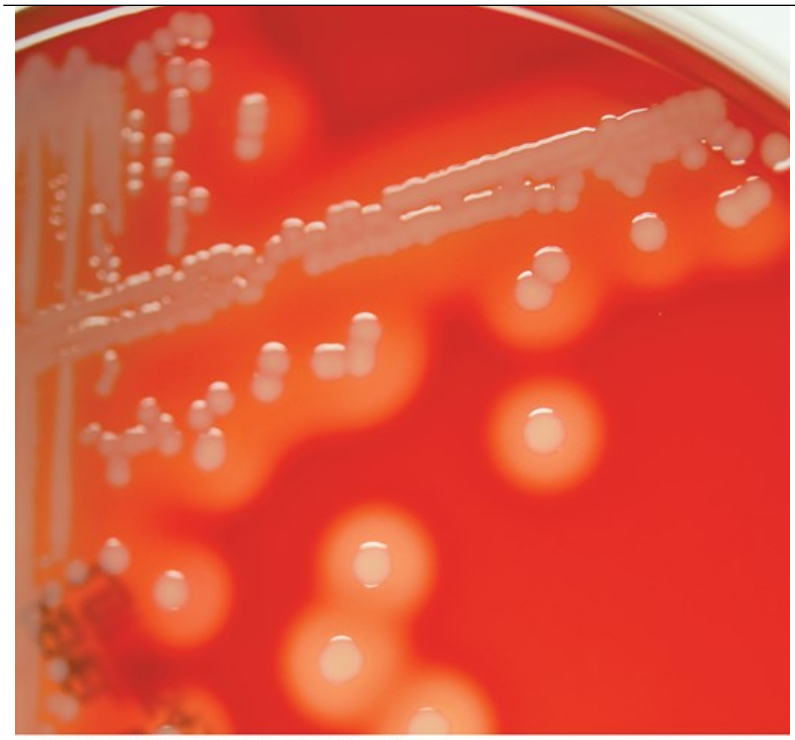
B. Cultivo

Los estafilococos crecen fácilmente en la mayoría de los medios bacteriológicos en condiciones aerobias o microaerófilas. Se desarrollan con rapidez a 37 °C, pero forman pigmento mejor a una temperatura ambiente (20–25 °C). Las colonias en medios sólidos son redondas, lisas, levantadas y brillantes (fig. 13–2). El *S. aureus* generalmente forma colonias de color gris a amarillo dorado profundo. Las colonias de *S. epidermidis* usualmente son de color gris a blanco en el aislamiento primario; muchas colonias desarrollan pigmento sólo en incubación prolongada. No se produce pigmento en condiciones anaerobias o en caldo. El *S. aureus* produce diversos grados de hemólisis y a veces otras especies también. Las especies de los géneros *Peptostreptococcus* y *Peptoniphilus*, que son cocos anaeróbicos, a menudo se parecen a estafilococos en su morfología. El género *Staphylococcus* contiene dos especies, *Staphylococcus saccharolyticus* y *S. aureus,* subespecie *anaerobius*, que al principio se desarrollan sólo bajo condiciones anaerobias pero que se vuelven más aerotolerantes en los subcultivos. Este comportamiento puede verse también en raras ocasiones con algunas cepas de *S. epidermidis.*

FIGURA 13–2

Colonias de *Staphylococcus aureus* en una placa de agar sangre después de 24 horas de incubación. Las colonias de color gris amarillo tienen un diámetro de 3.4 mm en la placa de 10 cm. Las colonias están rodeadas por zonas claras de hemólisis de aproximadamente 1 cm de diámetro. (Cortesía de H. Reyes.)

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

C. Características de crecimiento

Los estafilococos producen catalasa, lo cual los distingue de los estreptococos. Fermentan lentamente muchos carbohidratos, produciendo ácido láctico pero no gas. La actividad proteolítica varía mucho de una cepa a otra. Los estafilococos patógenos producen muchas sustancias extracelulares, que se analizan a continuación.

Son relativamente resistentes a la desecación, al calor (resisten 50 °C durante 30 minutos) y al cloruro de sodio a 10%, pero son inhibidos fácilmente por ciertos químicos (p. ej., hexaclorofeno a 3%).

Los estafilococos son susceptibles a muchos medicamentos antimicrobianos. La resistencia es causada por varios mecanismos:

1. La producción de betalactamasa es común, está sujeta a control por plásmido y hace que los organismos sean resistentes a muchas penicilinas (penicilina G, ampicilina, piperacilina y medicamentos similares). Los plásmidos también se transmiten por transducción y tal vez por conjugación.

   La resistencia a la nafcilina (a la meticilina y la oxacilina) es independiente de la producción de betalactamasa. La resistencia a la nafcilina está codificada y regulada por una secuencia de genes que se encuentran en una región del cromosoma llamada el casete cromosómico estafilocócico *mec* (SCCmec, *staphylococcal cassette chromosome mec*). Especialmente los genes *mecA* y *mecC* en este *locus* codifican una proteína de unión a penicilina de baja afinidad (PBP2a, *penicillin-binding protein*) que es responsable de la resistencia. Existen 12 diferentes tipos de *SCCmec*. Los tipos I, II, III, VI y VIII están asociados con *S. aureus* resistente a la meticilina adquirido en el hospital (HA-MRSA, *hospital-acquired methicillin-resistant S. aureus*) y pueden contener genes que codifican la resistencia a otros antimicrobianos también. El *SCCmec* de tipo IV se ha encontrado principalmente en cepas de *Staphylococcus aureus* adquirido resistente a meticilina (CA-MRSA, *community-acquired meticilline resistant staphylococcus aureus*) que tienden a ser menos resistentes, más transmisibles y responsables de los brotes en Estados Unidos y algunos países de Europa. Los tipos IX y X se asocian con animales (MRSA asociado a animales [LA-MRSA, *livestock-associated MRSA*]), de los cuales el tipo IX contiene *mecC*. Los otros tipos se limitan a los organismos hallados en diversas ubicaciones geográficas en todo el mundo.

2. En Estados Unidos, el *S. aureus* y el *S. lugdunensis* se consideran susceptibles a la vancomicina si la concentración inhibitoria mínima (MIC, *minimum inhibitory concentration*) es de 2 µg/mL o menos; de susceptibilidad intermedia si la MIC es 4 a 8 µg/mL, y resistente si la MIC es 16 µg/mL o mayor. Las cepas de *S. aureus* con susceptibilidad intermedia a la vancomicina se han aislado en Japón, Estados Unidos y muchos otros países. Estos a menudo se conocen como vancomicina intermedia *S. aureus* (VISA, *vancomycin-intermediate S. aureus*). En general, se han aislado de

booksmedicos.org

pacientes con infecciones complejas que han recibido terapia prolongada con vancomicina. A menudo el tratamiento con vancomicina no ha sido eficaz. El mecanismo de resistencia está asociado con un aumento de la síntesis de la pared celular y alteraciones de la misma y no se deben a los genes *van* encontrados en los enterococos. Las cepas *S. aureus* de susceptibilidad intermedia a la vancomicina son generalmente resistentes a la nafcilina, pero en general son susceptibles a las oxazolidinonas y a la quinupristina-dalfopristina.

3. Desde 2002 se aislaron varias cepas de *S. aureus* resistentes a la vancomicina (VRSA, *vancomycin-resistant S. aureus*) (MIC ≥ 16 µg/mL) de pacientes estadounidenses. Los aislamientos contenían el gen de resistencia a vancomicina *vanA* probablemente derivado de enterococos (véase capítulo 14) y del gen de resistencia a la nafcilina *mecA* (véase antes). Ambas cepas iniciales de VRSA fueron susceptibles a otros antibióticos. La resistencia de *S. aureus* a la vancomicina es un problema importante en todo el mundo.

4. La resistencia mediada por plásmidos a tetraciclinas, eritromicinas, aminoglucósidos y otros fármacos es frecuente en los estafilococos.

5. La "tolerancia" implica que los estafilococos son inhibidos por un medicamento pero no eliminados por él; es decir, hay una gran diferencia entre las concentraciones mínimas inhibitorias y mínimas letales de un medicamento antimicrobiano. Los pacientes con endocarditis por *S. aureus* tolerante pueden tener un curso clínico prolongado en comparación con los pacientes que tienen endocarditis causada por un *S. aureus* completamente susceptible. La tolerancia a veces se puede atribuir a la falta de activación de enzimas autolíticas en la pared celular.

D. Variación

Un cultivo de estafilococos contiene algunas bacterias que difieren de la mayor parte de la población en la expresión de las características de las colonias (tamaño de la colonia, pigmento, hemólisis), en la elaboración de enzimas, en la resistencia a los fármacos y en la patogenicidad. *In vitro*, la expresión de tales características está influenciada por las condiciones de crecimiento. Cuando se incuba *S. aureus* resistente a nafcilina a 37 °C en agar sangre, uno de cada 10^7 organismos expresa la resistencia a la nafcilina. Cuando se incuba a 30 °C en agar que contiene 2 a 5% de cloruro de sodio, uno de cada 10^3 organismos expresa resistencia a la nafcilina. Algunos aislamientos pueden desarrollar alteraciones en los fenotipos como un tamaño menor (colonias de puntos de pin) y la pérdida de hemólisis. Estos se refieren a cómo pequeñas variantes de colonias (SCV, *small colony variants*) y las variaciones en las características fenotípicas permiten una mejor supervivencia en condiciones intracelulares, que facilita la persistencia y conduce a infecciones crónicas.

Estructura antigénica

El *S. aureus* tiene una capacidad de adaptación extraordinaria. La secuenciación completa del genoma de numerosos aislamientos (www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/genomes/154) ha dilucidado la evolución de varias estructuras, toxinas y enzimas que este organismo ha desarrollado a lo largo del tiempo. El *S. aureus* tiene varios elementos genéticos móviles (p. ej., secuencias de inserción, transposones, etc.) que determinan la patogenicidad y la resistencia antimicrobiana (véase acápite "Regulación de los factores determinantes de virulencia").

Los estafilococos contienen polisacáridos y proteínas antigénicos, así como otras sustancias importantes en la estructura de la pared celular. El peptidoglucano, un polímero de polisacárido de gran espesor que contiene subunidades ligadas, proporciona el exoesqueleto rígido de la pared celular y anclajes de adhesinas (véase adelante). El peptidoglucano es destruido por un ácido fuerte o la exposición a la lisozima. Es importante en la patogenia de la infección: provoca la producción de interleucina-1 (pirógeno endógeno) y anticuerpos opsónicos por los monocitos, y puede ser un quimioatrayente para los leucocitos polimorfonucleares, tiene actividad similar a la endotoxina y se activa el complemento. El ensamblaje de peptidoglucanos es un objetivo de los agentes antimicrobianos β lactámicos y glucopéptidos.

Los ácidos teicoicos, que son polímeros de fosfato o poliribitol, se vinculan con el peptidoglucano y pueden ser antigénicos. Son importantes en el metabolismo de la pared celular. Los anticuerpos del ácido antiteicoico detectables por difusión en gel pueden encontrarse en pacientes con endocarditis activa causada por *S. aureus*.

La proteína A es un componente de la pared celular de las cepas de *S. aureus* y es una proteína de la superficie bacteriana que se ha caracterizado en un grupo de adhesinas llamadas componentes de la superficie microbiana reconocedores de moléculas de adhesión de la matriz (MSCRAMM, *microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules*). Los MSCRAMM intervienen en el ataque bacteriano a las células hospederas, y estos son factores de virulencia importantes. La proteína A se une a la porción Fc de las moléculas de IgG excepto IgG3. La porción Fab de la IgG unida a la proteína A es libre de combinarse con un antígeno específico. La proteína A se ha convertido en un importante reactivo en la tecnología de

booksmedicos.org

inmunología y laboratorio de diagnóstico; por ejemplo, la proteína A unida con moléculas de IgG dirigidas como antígeno bacteriano específico aglutina bacterias que tienen ese antígeno ("**coaglutinación**"). Otro MSCRAMM importante es el factor de agrupamiento en la superficie de la pared celular; el factor de aglomeración se une de manera no enzimática al fibrinógeno y las plaquetas, lo que produce una agregación de la bacteria. El resto de MSCRAMM es demasiado numeroso para mencionarse aquí (véase "Referencias") y desempeña funciones importantes en el establecimiento de la colonización e invasión de *S. aureus* en infecciones mayores como la endocarditis.

La mayor parte de las cepas *S. aureus* de importancia clínica tiene cápsulas de polisacáridos, lo cual inhibe la fagocitosis por leucocitos polimorfonucleares menos cuando están presentes los anticuerpos específicos. Se han identificado al menos 11 serotipos, con los tipos 5 y 8 responsables de la mayor parte de las infecciones. Estos tipos de cápsulas son objetivos para una vacuna conjugada. Las pruebas serológicas tienen una limitada utilidad en la identificación de estafilococos.

Enzimas y toxinas

Los estafilococos pueden producir enfermedades, tanto por su capacidad de multiplicarse y diseminarse ampliamente en los tejidos como por la producción de muchas sustancias extracelulares. Algunas de estas sustancias son enzimas; otras se consideran toxinas, aunque pueden funcionar como enzimas. Muchas de las toxinas están bajo el control genético de los plásmidos; algunas pueden estar bajo control cromosómico y extracromosómico, y para otras, el mecanismo de control genético no está bien definido.

A. Catalasa

Los estafilococos producen catalasa, que convierte el peróxido de hidrógeno en agua y oxígeno. La prueba de catalasa diferencia los estafilococos, que son positivos, de los estreptococos, que son negativos.

B. Coagulasa y factor de aglutinación

El *S. aureus* produce una coagulasa extracelular, una proteína semejante a una enzima que coagula el plasma oxalado o citratado. La coagulasa se une a la protrombina; en conjunto se vuelven enzimáticamente activas e inician la polimerización de la fibrina. La coagulasa puede depositar fibrina en la superficie de los estafilococos, tal vez alterando su ingestión por las células fagocíticas o su destrucción dentro de dichas células. La producción de coágulos se considera sinónimo de potencial patógeno invasor.

El **factor de aglutinación** está unido a la pared celular y es otro ejemplo de un MSCRAMM (véase antes) que es responsable de la adherencia de los organismos al fibrinógeno y la fibrina. Cuando se mezcla con plasma, el *S. aureus* forma agrupaciones. El factor de aglutinación es distinto de la coagulasa. Puesto que el factor de aglutinación induce una respuesta inmunogénica potente en el hospedero, ha sido el foco de los esfuerzos de la vacuna. Sin embargo, hasta la fecha no se dispone de vacunas humanas contra este factor.

C. Otras enzimas

Otras enzimas producidas por los estafilococos incluyen la hialuronidasa, o factor de propagación, una estafilocinasa que produce fibrinólisis pero que tiene una acción mucho más lenta que la estreptocinasa, las proteinasas, las lipasas y la betalactamasa.

D. Hemolisinas

El *S. aureus* posee cuatro hemolisinas que están reguladas por *agr* (véase acápite "Regulación de los factores determinantes de virulencia"). La hemolisina α es una proteína heterogénea que actúa sobre un amplio espectro de membranas celulares eucariotas. La toxina β degrada esfingomielina y, por tanto, es tóxica para muchos tipos de células, entre las que figurarán los eritrocitos humanos. La toxina es heterogénea y se disocia en subunidades en detergentes no iónicos. Interrumpe las membranas biológicas y puede tener un papel en enfermedades diarreicas por *S. aureus*. La hemolisina γ es una leucocidina que lisa los leucocitos y se compone de dos proteínas llamadas S y F. La hemolisina γ puede interactuar con las dos proteínas que comprenden la leucocidina Panton-Valentine (PVL, *Panton-Valentine leukocidin*; véase discusión más adelante) para formar seis toxinas potenciales de dos componentes. Las seis toxinas de estas proteínas son capaces de lisar eficazmente los leucocitos al causar la formación de poros en las membranas celulares que aumentan la permeabilidad de los cationes. Esto conduce a la liberación masiva de mediadores de la inflamación como IL-8, leucotrienos e histamina, que son responsables de la necrosis y la inflamación severa.

booksmedicos.org

E. Leucocidina de Panton-Valentine

Esta toxina de *S. aureus* tiene dos componentes y, a diferencia de las hemolisinas codificadas cromosómicamente, la PVL se codifica en un fago móvil. Puede destruir los leucocitos de seres humanos y conejos. Los dos componentes designados como S y F actúan sistémicamente en la membrana de los leucocitos como se describe para la toxina γ. Esta es un importante factor de virulencia en las infecciones por CA-MRSA.

F. Toxinas exfoliativas

Estas toxinas epidermolíticas de *S. aureus* son dos proteínas diferentes del mismo peso molecular. La toxina exfoliativa A está codificada por *eta,* ubicada en un fago y es termoestable (resiste la ebullición durante 20 minutos). La toxina exfoliativa B es un plásmido mediado y termolábil. Estas toxinas epidermolíticas producen la descamación generalizada del síndrome de la piel escaldada estafilocócica al disolver la matriz de mucopolisacáridos de la epidermis. Las toxinas son **superantígenos** (véase capítulo 8).

G. Toxina del síndrome de choque tóxico

La mayor parte de las cepas aisladas de *S. aureus* de pacientes con síndrome de choque tóxico producen una toxina llamada **toxina-1 del síndrome de choque tóxico** (TSST-1, *toxic shock syndrome toxin-1*), que es la misma que la enterotoxina F. La TSST-1 es el **superantígeno** prototípico (véase capítulo 9). La TSST-1 se une a moléculas de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC, *major histocompatibility class*), lo que produce una estimulación de células T y promueve las manifestaciones principales del síndrome de choque tóxico. La toxina se asocia con fiebre, choque y afectación multisistémica, incluida una erupción cutánea descamativa. El gen para TSST-1 se encuentra en aproximadamente 20% de *S. aureus* aislados, incluyendo MRSA.

H. Enterotoxinas

Existen 15 enterotoxinas (A-E, G-P) que, similares a TSST-1, son superantígenos. Aproximadamente 50% de las cepas de *S. aureus* pueden producir una o más de ellas. Las enterotoxinas son termoestables y resistentes a la acción de las enzimas intestinales. Causas importantes de intoxicación alimentaria, las enterotoxinas se producen cuando el *S. aureus* crece en carbohidratos y alimentos proteicos. La ingestión de 25 µg de enterotoxina B produce vómitos y diarrea. El efecto emético de las enterotoxinas es probablemente el resultado de la estimulación del sistema nervioso central (centro del vómito) después de que la toxina actúa sobre los receptores neurales en el intestino.

Las toxinas exfoliativas, TSST-1 y los genes de enterotoxinas están en un elemento cromosómico llamado *isla de patogenicidad*. Interactúa con los elementos genéticos accesorios (bacteriófagos) para producir las toxinas.

Patogenia

Los estafilococos, en particular *S. epidermidis,* son miembros de la microbiota normal de la piel humana y del sistema respiratorio y gastrointestinal. De 20 a 50% de los seres humanos son portadores nasales de *S. aureus*. Los estafilococos también se encuentran regularmente en la ropa, ropa de cama y otros fómites en ambientes humanos.

La capacidad patógena de una cepa dada de *S. aureus* es el efecto combinado de factores extracelulares y toxinas junto con las propiedades invasivas de la cepa. En un extremo de la gama de la enfermedad se encuentra la intoxicación alimentaria por estafilococos, atribuible únicamente a la ingestión de enterotoxinas preformadas; en el otro extremo se encuentran la bacteriemia estafilocócica y los abscesos diseminados en todos los órganos.

El *S. aureus* patógeno invasivo produce coagulasa y tiende a ser hemolítico y provocar un pigmento amarillo. Los estafilococos no patógenos, no invasivos, como *S. epidermidis*, son coagulasas negativos y tienden a ser no hemolíticos. Tales organismos rara vez producen supuración, pero pueden infectar las prótesis ortopédicas o cardiovasculares o causar enfermedad en personas inmunodeprimidas. Pueden ser refractarios al tratamiento debido a la formación de biopelículas. *S. lugdunensis* ha surgido como un organismo virulento que causa un espectro de enfermedades similar al *S. aureus,* con quien comparte características fenotípicas como la hemólisis y el factor de aglomeración. *S. saprophyticus* es típicamente no pigmentado, resistente a la novobiocina, y no hemolítico; produce infecciones del sistema urinario en mujeres jóvenes.

Regulación de los factores determinantes de la virulencia

booksmedicos.org

La expresión de los factores determinantes de la virulencia estafilocócica está regulada por varios sistemas que son sensibles y responden a señales ambientales. El primero de estos sistemas consiste en dos proteínas (sistemas de dos componentes), un ejemplo de los cuales es un regulador genético accesorio (*agr, accessory gene regulator*). Los otros dos sistemas consisten en proteínas de unión a ADN (p. ej., proteínas Sar) y pequeños ARN reguladores, respectivamente (p. ej., ARNIII), el último de los cuales se ha vuelto más apreciado por tener un importante papel en la regulación de la expresión génica. La fijación de sensores a ligandos extracelulares específicos, o a un receptor, produce una cascada de fosforilación que conduce a la unión del regulador a secuencias específicas de ADN. Esto conduce finalmente a la activación de las funciones reguladoras de la transcripción. Existen varios sistemas reguladores de dos componentes bien descritos en el *S. aureus*. Estos incluyen *agr*, el mejor descrito, *sae RS*, *srrAB*, *arlSR* y *lytRS*. A continuación se describe brevemente un resumen de cómo interactúan estos sistemas.

El *agr* es esencial en el control de la expresión génica sensible al *quorum*. Controla la expresión preferencial de las adhesinas de superficie (proteína A, coagulasa y proteínas de unión a fibronectina) y la producción de exoproteínas (toxinas como TSST-1) dependiendo de la fase de crecimiento (y, por tanto, de la densidad bacteriana).

A baja densidad celular, el promotor P2 es inactivado y son bajas las concentraciones de transcripciones de la proteína transmembrana, AgrB; el precursor de péptidos, AgrD; el sensor transmembrana, AgrC, y el regulador de transcripción, AgrA, se encuentran en niveles bajos. A medida que aumenta la densidad celular durante la fase de crecimiento estacionario, el sensor AgrC activa el regulador AgrA, el cual es una proteína de unión al ADN que activa el promotor P2 y el promotor P3. El promotor P3 inicia la transcripción de hemolisina y un efector llamado RNAIII, que regula a la baja la expresión de las adhesinas de superficie y activa la secreción de exoproteínas tanto a nivel transcripcional como translacional. *Agr* también es controlado positivamente por una proteína de unión al ADN llamada SarA (codificada por *sar*) y posiblemente por otros sistemas reguladores.

Se ha demostrado que al menos 10 sistemas reguladores de dos componentes afectan la expresión del gen de virulencia y también están involucrados en el control metabólico. Los involucrados en la virulencia incluyen *sae*, *S. aureus* exoproteínas; *srrAB*, respuesta respiratoria estafilocócica; *arlS*, sensor de *locus* relacionado con la autólisis, y *lytRS*. *Sae,* que regula la expresión génica a nivel transcripcional y es esencial para la producción de toxina α, hemolisina β y coagulasa. Su actividad es independiente de la de *agr*. *SsrAB* es importante para la regulación de la expresión del factor de virulencia que está influenciada por el oxígeno ambiental. El *locus arlSR* es importante para el control de la autólisis y disminuye la activación de los *loci agr*. El *locus lytRS* también está involucrado en la autólisis. Discusiones más detalladas sobre la regulación de la patogénesis se pueden encontrar en la referencia de Que y Moreillon.

Patología

El prototipo de una lesión estafilocócica es el forúnculo u otro absceso localizado. Los grupos de *S. aureus* establecido en un folículo piloso llevan a necrosis tisular (factor dermonecrótico). La coagulasa se produce y coagula la fibrina alrededor de la lesión y dentro de los linfáticos, lo que resulta en la formación de una pared que limita el proceso y es reforzada por la acumulación de células inflamatorias y, posteriormente, tejido fibroso. En el centro de la lesión, se produce licuefacción del tejido necrótico (potenciada por hipersensibilidad retardada), y el absceso "apunta" en la dirección de la menor resistencia. El drenaje del tejido líquido necrótico del centro es seguido por el llenado lento de la cavidad con tejido de granulación y la curación final.

La supuración focal (absceso) es característica de la infección estafilocócica. Desde cualquier foco, los organismos pueden diseminarse a través de los linfáticos y el torrente sanguíneo a otras partes del cuerpo. La supuración dentro de las venas, asociada con la trombosis, es una característica común de dicha diseminación. En la osteomielitis, el foco principal del crecimiento de *S. aureus* suele ser un vaso sanguíneo terminal de la metáfisis de un hueso largo, lo que lleva a necrosis del hueso y supuración crónica. El *S. aureus* puede causar neumonía, meningitis, empiema, endocarditis o sepsis con supuración en cualquier órgano. Los estafilococos de baja invasividad están involucrados en muchas infecciones de la piel (p. ej., acné, pioderma o impétigo). Los cocos anaerobios (especies *Peptostreptococcus*) participan en infecciones mixtas anaerobias.

Los estafilococos también causan enfermedades a través de la elaboración de toxinas sin una infección aparente. La exfoliación ampollosa, el síndrome epidermólisis estafilocócica aguda, es causada por la producción de toxinas exfoliativas. El síndrome de choque tóxico se asocia con TSST-1.

Manifestaciones clínicas

Una infección estafilocócica localizada aparece como un "grano", una infección del folículo piloso o un absceso. Por lo general, hay una reacción inflamatoria intensa, localizada y dolorosa que sufre supuración central y se cicatriza con rapidez cuando drena el pus. La pared de fibrina y las células que rodean el núcleo del absceso tienden a prevenir la propagación de los organismos y no deben destruirse mediante manipulación o traumatismo.

booksmedicos.org

La infección por *S. aureus* también puede deberse a la contaminación directa de una herida, como una infección posoperatoria por estafilococo o una infección después de un traumatismo (osteomielitis crónica posterior a una fractura abierta, meningitis después de una fractura de cráneo).

Por *S. aureus* se producen diseminaciones y bacteriemia, endocarditis, osteomielitis hematógena aguda, meningitis o infección pulmonar. Los cuadros clínicos se parecen a los observados con otras infecciones del torrente sanguíneo. La localización secundaria dentro de un órgano o sistema se acompaña de los síntomas y signos de disfunción del órgano y la supuración focal intensa.

La intoxicación alimentaria causada por enterotoxina estafilocócica se caracteriza por un corto periodo de incubación (1–8 horas); náuseas y vómitos intensos, diarrea y una rápida convalecencia. No hay fiebre.

El síndrome de choque tóxico se manifiesta por la aparición repentina de fiebre alta, vómitos, diarrea, mialgias, erupción escarlatiniforme e hipotensión con insuficiencia cardiaca y renal en los casos más graves. A menudo se produce dentro de los 5 días después del inicio de la menstruación en las mujeres jóvenes que usan tampones de alta absorción, pero también ocurre en niños y hombres con heridas infectadas por estafilococos. El síndrome puede experimentar recidiva. El *S. aureus* relacionado con el síndrome de choque tóxico puede encontrarse en la vagina, en tampones, en heridas o en otras infecciones circunscritas, o en la faringe, pero prácticamente nunca en la circulación sanguínea.

Pruebas diagnósticas de laboratorio

A. Muestras

El pus de la superficie, la sangre, el aspirado traqueal o el líquido cefalorraquídeo para cultivo, dependiendo de la ubicación del proceso infeccioso, constituyen muestras apropiadas para análisis. De las nares se toman muestras con frecuencia para determinar la colonización nasal, ya sea por cultivo o mediante pruebas de amplificación de ácido nucleico, con fines epidemiológicos.

B. Frotis

Los estafilococos típicos aparecen como cocos grampositivos en grupos en frotis de pus o de esputo teñidos con la técnica de Gram. No es posible distinguir microorganismos saprófitos (p. ej., *S. epidermidis*) de los patógenos (*S. aureus*) en los frotis.

C. Cultivo

Las muestras sembradas en placas de agar sangre originan colonias típicas en 18 horas a 37 °C, pero la hemólisis y la producción de pigmentos pueden no ocurrir hasta varios días más tarde y son óptimas a temperatura ambiente. El *S. aureus* fermenta manitol pero otros estafilococos, no. Las muestras contaminadas con una microbiota mixta se pueden cultivar en medios que contienen NaCl a 7.5%. La sal inhibe la mayor parte de la microbiota normal, pero no *S. aureus.* El agar de sal de manitol o los medios cromogénicos disponibles en el mercado se utilizan para detectar portadores nasales de *S. aureus* y recuperar *S. aureus* a partir de muestras respiratorias de pacientes con fibrosis quística.

D. Prueba de catalasa

Esta prueba se utiliza para detectar la presencia de enzimas citocromo oxidasas. Una gota de solución de peróxido de hidrógeno a 3% se coloca en un portaobjetos, y una pequeña cantidad del crecimiento bacteriano se coloca en la solución. La formación de burbujas (la liberación de oxígeno) indica un resultado positivo de la prueba.

E. Prueba de coagulasa

El plasma de conejo (o humano) citratado diluido 1:5 se mezcla con un volumen igual de cultivo en caldo o crecimiento de colonias en agar y se incuba a 37 °C. Se incluye un tubo de plasma mezclado con caldo estéril como control. Si se forman coágulos en 1 a 4 horas, el resultado de la prueba es positivo. Los ensayos rápidos de látex y aglutinación son más oportunos y, en algunos casos, más sensibles en la diferenciación entre el *S. aureus* y el CoNS. Estos ensayos detectan la proteína A y el factor de aglutinación, y algunos tienen anticuerpos monoclonales contra los polisacáridos capsulares.

F. Pruebas de susceptibilidad

booksmedicos.org

Los laboratorios clínicos adoptan métodos recomendados por el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI, *Clinical and Laboratory Standards Institute*) o Comité Europeo de Pruebas de Sensibilidad Antimicrobiana (EUCAST, *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) para la realización de pruebas de sensibilidad de estafilococos. Las pruebas de susceptibilidad mediante microdilución en caldo o de difusión en disco deben realizarse en forma sistemática en cepas de estafilococos de infecciones clínicamente relevantes. La resistencia a la penicilina G se puede predecir mediante una prueba positiva para la betalactamasa; aproximadamente 90% de *S. aureus* produce betalactamasa. La resistencia a la nafcilina (y la oxacilina y la meticilina) ocurre en aproximadamente 65% de los aislamientos de *S. aureus* y cerca de 75% de *S. epidermidis*. La resistencia a la nafcilina se correlaciona con la presencia de *mecA* o *mecC*, los genes que codifican para una proteína de unión a penicilina (PBP2a, *penicillin-binding protein*) no afectada por estos fármacos. Estos genes se pueden detectar utilizando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) u otra prueba de amplificación de ácido nucleico. Varios sistemas aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, *Food and Drug Administration*) combinan identificación y detección *mecA* de marcadores de resistencia directamente de hemocultivos positivos. El ensayo Verigene® (Luminex, Inc., Chicago, IL) y el ensayo BioFire BCID FilmArray® (Biomerieux, Durham, NC) son dos ejemplos de tales pruebas. Alternativamente un ensayo para el producto del gen *mecA*, PBP2a, está disponible comercialmente y es mucho más rápido que la PCR para *mecA* o que las pruebas de resistencia utilizando métodos fenotípicos tradicionales.

Cuando se utiliza la difusión de disco para detectar la resistencia a la nafcilina, se recomienda la prueba de disco de cefoxitina para las pruebas de *S. aureus*, *S. lugdunensis* y *S. saprophyticus*. Si la zona mide menos de 22 mm indica resistencia. Cuando se usa la microdilución en caldo, se puede usar oxacilina o cefoxitina para detectar la resistencia a la oxacilina. Si se prueba este último medicamento, se agrega NaCl a 2% al medio y la prueba debe incubarse durante un total de 24 horas a 35 °C.

Un organismo que es *mecA* o *mecC* positivo es fenotípicamente resistente a la nafcilina, oxacilina o meticilina, y también es resistente a todas las penicilinas, carbapenémicos y cefalosporinas de espectro extendido, con la excepción de la ceftarolina, una nueva cefalosporina con actividad contra MRSA.

G. Pruebas serológicas y de tipificación

Las pruebas serológicas para el diagnóstico de las infecciones por *S. aureus* tienen escasa utilidad práctica.

Los patrones de susceptibilidad a los antibióticos pueden ser útiles para rastrear infecciones de *S. aureus* y para determinar si múltiples cepas de *S. epidermidis* de hemocultivos provocan bacteriemia debida a la misma cepa, sembrada por un nido de infección.

Las técnicas de tipificación molecular se han utilizado para documentar la propagación de clones de *S. aureus* que producen enfermedades epidémicas. La electroforesis en gel de campo pulsado y la tipificación de secuencias *multiloci* son muy discriminatorias. La tipificación del *spa* es menos discriminatoria pero más fácil de realizar.

Tratamiento

La mayoría de las personas albergan estafilococos en la piel y en la nariz o garganta. Incluso si la piel puede limpiarse de estafilococos (p. ej., en el eccema), se producirá una nueva infección por gotículas casi inmediatamente. Puesto que los microorganismos patógenos se propagan comúnmente de una lesión (p. ej., un forúnculo) a otras áreas de la piel con los dedos y la ropa, la antisepsia local escrupulosa es importante para controlar la furunculosis recurrente.

Las infecciones múltiples graves de la piel (acné, furunculosis) ocurren con mayor frecuencia en los adolescentes. Se producen infecciones similares en la piel en pacientes que reciben ciclos prolongados de corticoides. En el acné, las lipasas de estafilococos y corinebacterias liberan ácidos grasos de los lípidos y, por tanto, causan irritación de los tejidos. Las tetraciclinas se utilizan para el tratamiento a largo plazo.

Los abscesos y otras lesiones purulentas cerradas se tratan mediante drenaje, que es esencial, y terapia antimicrobiana. Muchos medicamentos antimicrobianos tienen algún efecto contra los estafilococos *in vitro*. Sin embargo, es difícil erradicar estafilococos patógenos de personas infectadas porque los organismos desarrollan rápidamente resistencia a muchos medicamentos antimicrobianos, y los medicamentos no pueden actuar en la parte necrótica central de una lesión supurativa.

También puede ser difícil erradicar el estado de portador nasal de *S. aureus*. Se ha reportado cierto éxito con el tratamiento de individuos colonizados con mupirocina intranasal. La literatura muestra éxito en la reducción de infecciones posquirúrgicas y la prevención de la bacteriemia cuando se trata

booksmedicos.org

a pacientes hospitalizados identificados con 5 días de mupirocina, con o sin baños de clorhexidina, un antiséptico tópico.

La osteomielitis hematógena aguda responde bien a los fármacos antimicrobianos. En la osteomielitis crónica y recurrente, el drenaje quirúrgico y la eliminación de hueso muerto se acompañan de la administración a largo plazo de los fármacos apropiados, pero es difícil la erradicación de los estafilococos. El oxígeno hiperbárico y la aplicación de colgajos miocutáneos vascularizados han ayudado a curar la osteomielitis crónica.

La bacteriemia, la endocarditis, la neumonía y otras infecciones graves causadas por *S. aureus* requieren una terapia intravenosa prolongada con una penicilina resistente a la betalactamasa. La vancomicina a menudo se reserva para su uso con estafilococos resistentes a la nafcilina. En los últimos años un aumento de las MIC a la vancomicina, entre muchas cepas de MRSA recuperadas de pacientes hospitalizados, ha llevado a los médicos a buscar terapias alternativas. Los agentes alternativos para el tratamiento de la bacteriemia por MRSA y la endocarditis incluyen antimicrobianos más nuevos, como daptomicina, linezolid y quinupristina-dalfopristina (véase capítulo 28). Asimismo, estos compuestos pueden ser bactericidas y ofrecen alternativas cuando las alergias impiden el empleo de otros compuestos o cuando la infección del paciente parece estar cediendo desde el punto de vista clínico. Sin embargo, el uso de estos agentes debe discutirse con los médicos o farmacéuticos de enfermedades infecciosas, ya que los efectos secundarios y la farmacocinética son bastante únicos para cada agente. Una novedosa cefalosporina llamada ceftarolina, que tiene actividad contra MRSA y otras bacterias grampositivas y algunas gramnegativas, ha sido aprobada para el tratamiento de infecciones de la piel y tejidos blandos y neumonía adquirida en la comunidad. Cuando se combina con daptomicina, este medicamento puede servir como una terapia de rescate para la bacteriemia. Si se encuentra que la infección es causada por *S. aureus* que no produce betalactamasa, la penicilina G es el fármaco de elección, pero estas cepas de *S. aureus* rara vez se encuentran.

Las infecciones por *S. epidermidis* son difíciles de curar en virtud de que ocurren en dispositivos protésicos donde las bacterias se pueden aislar por sí mismas en una biopelícula. El *S. epidermidis* es más resistente a los medicamentos antimicrobianos que el *S. aureus*; aproximadamente 75% de las cepas de *S. epidermidis* son resistentes a la nafcilina. Varios agentes novedosos que tienen actividad contra CoNS, MSSA y MRSA han sido aprobados recientemente por la FDA para el tratamiento de infecciones de la piel y su estructura. Estos incluyen la dalbavancina, un lipoglucopéptido intravenoso de acción prolongada; tedizolid fosfato, una oxazolidinona intravenosa y oral, similar al linezolid, y oritavancina, un glucopéptido semisintético.

Debido a la frecuencia de las cepas resistentes a los medicamentos, se debe analizar la presencia de aislados estafilocócicos en busca de susceptibilidad antimicrobiana para ayudar en la elección de los fármacos sistémicos. La resistencia a los medicamentos del grupo de eritromicina tiende a emerger tan rápidamente que estos medicamentos no deben utilizarse individualmente para el tratamiento de la infección crónica. La resistencia a fármacos (a penicilinas, tetraciclinas, aminoglucósidos, eritromicinas, y así sucesivamente) determinados por los plásmidos se pueden transmitir entre los estafilococos por transducción y tal vez por conjugación.

Las cepas de *S. aureus* resistentes a la penicilina G de infecciones clínicas siempre producen penicilinasa. Constituyen más de 95% de los aislamientos de *S. aureus* en comunidades en Estados Unidos. A menudo son susceptibles a las penicilinas resistentes a la betalactamasa, a las cefalosporinas o a la vancomicina. La resistencia a nafcilina es independiente de la producción de betalactamasa, y su incidencia clínica varía mucho en diferentes países y en distintos momentos. La presión de selección de medicamentos antimicrobianos resistentes a la betalactamasa puede no ser el único determinante de la resistencia a estos medicamentos: por ejemplo, en Dinamarca, el *S. aureus* resistente a la nafcilina comprendió 40% de los aislamientos en 1970 y sólo 10% en 1980 sin cambios notables en el uso de nafcilina o fármacos similares. En Estados Unidos, el *S. aureus*, resistente a la nafcilina, representó sólo 0.1% de los aislamientos en 1970, pero en la década de 1990 constituyó entre 20 y 30% de los aislamientos de infecciones en algunos hospitales. Actualmente alrededor de 60% de *S. aureus* nosocomial entre los pacientes de cuidados intensivos en Estados Unidos es resistente a la nafcilina. Afortunadamente las cepas de *S. aureus* de susceptibilidad intermedia a la vancomicina han sido poco frecuentes, y el aislamiento de cepas resistentes a la vancomicina ha sido poco común.

Epidemiología y control

Los estafilococos son patógenos humanos ubicuos. Las principales fuentes de infección son la diseminación desde lesiones humanas, fómites contaminados de dichas lesiones y el sistema respiratorio humano y la piel. La propagación de la infección por contacto ha adquirido una importancia añadida en los hospitales, donde una gran parte del personal y los pacientes pueden padecer estafilococos resistentes a los antibióticos en la nariz o en la piel. Aunque la limpieza, la higiene y el manejo aséptico de las lesiones pueden controlar la propagación de estafilococos a partir de las lesiones, existen pocos métodos disponibles para prevenir la amplia diseminación de estafilococos de los portadores. Los aerosoles (p. ej., glucoles) y la irradiación ultravioleta del aire tienen poco efecto.

En los hospitales, las zonas de máximo riesgo para las infecciones estafilocócicas graves son las salas de recién nacidos, las unidades de cuidados

booksmedicos.org

intensivos, los quirófanos y las salas de quimioterapia para cáncer. La introducción masiva de *S. aureus* patógeno "epidémico" en estas áreas puede provocar enfermedad clínica importante. El personal con lesiones activas por *S. aureus* y los portadores tienen que excluirse de estas áreas. En tales personas, la aplicación de antisépticos tópicos como mupirocina en los lugares de portación nasal o perineal puede reducir la diseminación de microorganismos peligrosos. La rifampicina junto con un segundo fármaco antiestafilocócico oral a veces suprime a largo plazo y posiblemente cura al portador nasal; esta forma de tratamiento suele reservarse para los problemas importantes de portación de estafilococos, pues estos rápidamente pueden desarrollar resistencia a la rifampicina.

Para disminuir la transmisión dentro del entorno hospitalario, los pacientes de alto riesgo, como los que se encuentran en unidades de cuidados intensivos y los pacientes transferidos de centros de atención médica donde la prevalencia es alta, a menudo se evalúan para determinar si tienen colonización en las nares. Los pacientes que dan positivo por cultivo o PCR están sujetos o están bajo las normas de precauciones de contacto para minimizar la propagación en las manos de los trabajadores de la salud. Ellos deben cumplir estrictamente las políticas de control de infecciones usando guantes y lavándose las manos antes y después del contacto con el paciente.

Hasta hace poco tiempo, el *S. aureus* resistente a la meticilina estaba confinado principalmente al ámbito hospitalario. La diseminación mundial de algunos clones distintos de CA-MRSA y ahora LA-MRSA resultó en un aumento de infecciones de la piel y tejidos blandos y neumonía necrotizante, principalmente en pacientes más jóvenes sin factores de riesgo conocidos para la adquisición de MRSA. Estas cepas parecen ser más virulentas. Los aislamientos de CA-MRSA se caracterizan por la presencia de PVL y la presencia de *SCCmec* tipo IV (véase discusión antes en el acápite "Características de crecimiento"), lo cual puede explicar la mayor susceptibilidad a otros agentes antimicrobianos en comparación con las cepas de MRSA asociadas a la atención médica.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Los estafilococos son catalasas positivos, organismos grampositivos que crecen en grupos y son habitantes comunes de la piel y las membranas mucosas de los seres humanos y animales.
- Los estafilococos patógenos, principalmente el *S. aureus*, hemolizan la sangre, coagulan el plasma y producen una variedad de enzimas extracelulares y toxinas que los hacen virulentos.
- El *S. aureus* tiene sistemas reguladores complejos que responden a estímulos ambientales para controlar la expresión de sus diversos genes de virulencia codificados en islas de patogenicidad.
- El *S. aureus* causa una amplia gama de enfermedades invasivas y toxigénicas; los CoNS son menos virulentos y más a menudo se asocian con infecciones oportunistas (*S. epidermidis*) o síndromes específicos, como *S. saprophyticus* e infecciones del sistema urinario.
- La resistencia antimicrobiana entre los estafilococos puede ser bastante extensa, codificada por una variedad de mecanismos como la producción de betalactamasa y *mecA* cromosómica, *mecC* y otros determinantes de resistencia.

REFERENCIAS

Becker K, Ballhausen B, Kock R, Kriegeskorte A: Methicillin resistance in *Staphylococcus* isolates: the "mec alphabet" with specific consideration of mec, C a mec homolog associated with *S. aureus* lineages. *Int J Med Microbiol* 2014;304:794. [PubMed: 25034857]

Que YA, Moreillon P: Chapter 196, *Staphylococcus aureus* (including staphylococcal toxic shock). In Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (editors). *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 8th ed. Churchill Livingstone, Elsevier, 2015.

booksmedicos.org

Universidad Mariano Galvez de Guatemala
Access Provided by:
SILVERCHAIR INFORMATION SYSTEMS

CAPÍTULO 14: Estreptococos, enterococos y géneros relacionados

INTRODUCCIÓN

Los estreptococos, enterococos y organismos relacionados son bacterias esféricas grampositivas que, característicamente, forman pares o cadenas durante su crecimiento. Están ampliamente distribuidos en la naturaleza. Algunos son miembros de la microbiota humana normal; otros están asociados a importantes enfermedades humanas, atribuibles a los efectos directos de la infección o, en otros casos, a una respuesta inmunológica hacia las mismas. Los estreptococos elaboran una variedad de sustancias y enzimas extracelulares.

Los estreptococos son un grupo de bacterias grande y heterogéneo, y nunca un único sistema ha sido suficiente para clasificarlos. No obstante, la comprensión de su taxonomía es clave para entender su importancia médica.

CLASIFICACIÓN DE LOS ESTREPTOCOCOS

La clasificación de los estreptococos en categorías principales se ha basado en una serie de observaciones, realizadas a lo largo de muchos años: 1) morfología de la colonia y reacciones hemolíticas en agar sangre; 2) especificidad serológica de la sustancia específica del grupo de la pared celular (antígenos de Lancefield) y otros antígenos capsulares o de la pared celular; 3) reacciones bioquímicas y resistencia a factores físicos y químicos, y 4) características ecológicas. Recientemente, la genética molecular ha reemplazado los métodos fenotípicos en la asignación taxonómica de estos organismos. La clasificación de los estreptococos de importancia médica se resume en el cuadro 14–1.

CUADRO 14–1

Características de los estreptococos de importancia médica

Nombre	Sustancia específica de grupo[a]	Hemólisis[b]	Hábitat	Criterios de laboratorio importantes	Enfermedades comunes e importantes
Estreptococos piógenos					
Streptococcus pyogenes	A	β	Garganta, piel	Colonias grandes (>0.5 mm), prueba positiva PYRc, inhibida por bacitracina	Faringitis, impétigo, infecciones profundas del tejido blando; bacteriemia; fiebre reumática, glomerulonefritis, choque tóxico
Streptococcus agalactiae	B	β	Vías urogenitales, vías GI inferiores	Hidrólisis de hipurato, factor CAMP positivod	Sepsis neonatal y meningitis; bacteriemia, UTI,e meningitis en adultos
Streptococcus	A, C, G	β	Garganta	Colonias grandes (>0.5 mm)	Faringitis, infecciones

booksmedicos.org

dysgalactiae subespecies *equisimilis*; otros		(infecciones humanas), α, ninguna			piogénicas similares a estreptococos del grupo A
Estreptococos viridans					
Grupo *Streptococcus bovis*[f]	D	Ninguna	Colon, árbol biliar	Crecimiento en presencia de bilis, hidroliza la esculina, sin crecimiento en 6.5% NaCl, se degrada el almidón	Endocarditis, aislado sanguíneo común en el cáncer de colon, enfermedad biliar
Streptococcus grupo *anginosus* (*S. anginosus*, *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus constellatus*)	F (A, C, G) y no tipificable	α, β, ninguna	Garganta, colon, vías urogenitales	Variantes de colonias pequeñas (<0.5 mm) de especies β hemolíticas; el grupo A es resistente a la bacitracina y PYR negativo; patrones de fermentación de carbohidratos; arginina, esculina, VPg positiva	Infecciones piogénicas, entre las que se incluyen abscesos en el cerebro, el hígado y el pulmón
Grupo mutans	Por lo general no tipificado	α, ninguna	Cavidad oral	Patrones de fermentación de carbohidratos; esculina, VP positivo	Caries dentales (*Streptococcus mutans*), endocarditis; abscesos (con muchas otras especies bacterianas)
Grupo Mitis- Sanguinis					
Streptococcus pneumoniae	Ninguna[o]	α	Nasofaringe	Susceptible a optoquina; colonias solubles en bilis, reacción Quellung positiva	Neumonía, meningitis, bacteriemia, otitis media, sinusitis
Streptococcus mitis	Ninguna	α, ninguna	Cavidad oral	Vp negativo,g patrones de fermentación de carbohidratos	Endocarditis; bacteriemia, sepsis en pacientes inmunocomprometidos; alto nivel de resistencia a la penicilina
Grupo de Salivarius	Ninguna	α, ninguna	Cavidad oral	Vp positivo, patrones de fermentación de carbohidratos	Bacteriemia, endocarditis, meningitis

GI: gastrointestinal.

[a] Clasificación de Lancefield.

[b] Hemólisis observada en agar sangre de oveja a 5% después de incubación durante la noche.

[c] Hidrólisis de L-pirrolidonil-β-naftilamida (PYR).

[d] CAMP: Christie, Atkins, Munch-Peterson.

[e] UTI: infecciones de las vías urinarias.

booksmedicos.org

[f] Incluye las especies humanas: *Streptococcus gallolyticus* subespecie *gallolyticus*; *Streptococcus gallolyticus* subespecie *macedonicus*; *Streptococcus gallolyticus* subespecie *pasteurianus*; *Streptococcus infantarius* subespecie *infantarius*.

[g] VP: Voges Proskauer; todos los estreptococos del grupo viridans son VP positivos excepto el grupo mitis.

A. Hemólisis

Muchos estreptococos pueden hemolizar los eritrocitos *in vitro* en diversos grados. La disrupción completa de los eritrocitos con el aclaramiento de la sangre alrededor del crecimiento bacteriano se denomina **β-hemólisis**. La lisis incompleta de los eritrocitos con una reducción de la hemoglobina y la formación de pigmento verde se denomina **α-hemólisis**. Otros estreptococos son no hemolíticos (a veces llamados γ hemolíticos).

Los patrones de hemólisis de los estreptococos de importancia médica para los seres humanos se muestran en el cuadro 14–1. Los estreptococos clínicamente importantes se diferencian tradicionalmente en función de su patrón de hemólisis, es decir, estreptococos β hemolíticos *vs.* estreptococos no hemolíticos. Los estreptococos β hemolíticos también se conocen como estreptococos piógenos, que incluyen las especies patógenas humanas *S. pyogenes*, *S. agalactiae* y *S. dysgalactiae*. La clasificación de los patrones hemolíticos se usa principalmente con los estreptococos, aunque otras bacterias que causan enfermedades también pueden producir típicamente una variedad de hemolisinas.

B. Sustancia específica de grupo (clasificación de Lancefield)

Este carbohidrato está contenido en la pared celular de muchos estreptococos y forma la base de la agrupación serológica en **grupos Lancefield A-H** y **K-U**. La especificidad serológica de los carbohidratos específicos del grupo está determinada por un azúcar amino. Para los estreptococos del grupo A, esta es la ramnosa-*N*-acetilglucosamina; para el grupo B, es el polisacárido ramnosa-glucosamina; para el grupo C, es la ramnosa-*N*-acetilgalactosamina; para el grupo D, es ácido glicerol teicoico que contiene D-alanina y glucosa, y para el grupo F, es glucopiranosil-*N*-acetilgalactosamina.

Los extractos de antígeno de grupo específico dedicado a agrupar estreptococos se preparan mediante una variedad de métodos, incluida la extracción de un cultivo centrifugado, tratado con ácido clorhídrico caliente, ácido nitroso o formamida; mediante la lisis enzimática de células estreptocócicas (p. ej., con pepsina o tripsina), o en autoclave de suspensiones celulares. Estos extractos contienen la sustancia específica del grupo de carbohidratos que produce antisueros específicos para las reacciones de precipitina. Esto permite la estructuración de muchos estreptococos en los grupos A-H y K-U. La tipificación se realiza generalmente sólo para los grupos A, B, C, F y G (véase cuadro 14–1), que causan enfermedades en los seres humanos y para los cuales están los reactivos disponibles, que permiten la tipificación mediante la aglutinación simple o las reacciones de color.

C. Polisacáridos capsulares

La especificidad antigénica de los polisacáridos capsulares se utiliza para clasificar *S. pneumoniae* en más de 90 tipos y para tipificar los estreptococos del grupo B (*S. agalactiae*).

D. Reacciones bioquímicas

Las pruebas bioquímicas incluyen reacciones de fermentación del azúcar, pruebas de la presencia de enzimas y pruebas de susceptibilidad o resistencia a ciertos agentes químicos. Las pruebas bioquímicas se usan con mayor frecuencia a fin de clasificar los estreptococos después de que se han observado el crecimiento de la colonia y las características hemolíticas. Las pruebas bioquímicas se usan para especies que normalmente no reaccionan con las preparaciones de anticuerpos comúnmente utilizadas para las sustancias específicas del grupo, los grupos A, B, C, F y G. Por ejemplo, los estreptococos viridans son α hemolíticos o no hemolíticos y no reaccionan con los anticuerpos comúnmente utilizados para la clasificación de Lancefield. La especiación de los estreptococos viridans requiere una batería de pruebas bioquímicas (véase cuadro 14–1). Sin embargo, debido a que las reacciones bioquímicas son laboriosas y, a menudo, poco fiables, los laboratorios con capacidades moleculares, como la secuenciación de genes, o que tienen la espectrometría de masas implementada para la identificación de organismos (espectrometría de masas de tiempo de vuelo desorción/ionización por láser asistida por una matriz [MALDI-TOF MS]), están reemplazando las pruebas fenotípicas con estos métodos cuando se requiere la identificación de estreptococos viridans.

ESTREPTOCOCOS, ENTEROCOCOS, Y GÉNEROS RELACIONADOS DE RELEVANCIA MÉDICA

booksmedicos.org

Los siguientes estreptococos y enterococos son de especial relevancia médica.

STREPTOCOCCUS PYOGENES

La mayoría de los aislados clínicos de estreptococos que contienen el antígeno del grupo A son *S. pyogenes.* Es un patógeno humano prototípico. Es empleado aquí para ilustrar las características generales de los estreptococos y las características específicas de la especie. *S. pyogenes* es el principal patógeno humano asociado con la invasión local o sistémica y los trastornos inmunológicos posestreptocócicos. *S. pyogenes* produce zonas de β hemólisis típicamente grandes (1 cm de diámetro) alrededor de colonias mayores de 0.5 mm de diámetro. Son PYR positivos (hidrólisis de L-pirrolidona l-β-naftilamida) y por lo general son susceptibles a la bacitracina.

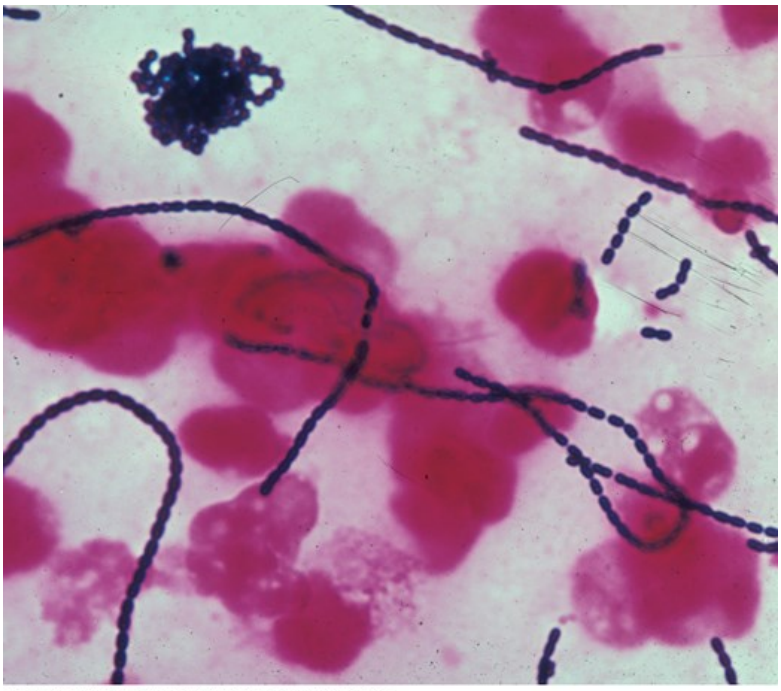
Morfología e identificación

A. Organismos típicos

Los cocos individuales son esféricos u ovoides y están estructurados en cadenas (fig. 14–1). Los cocos se dividen en un plano perpendicular al eje largo de la cadena. Los miembros de la cadena a menudo tienen una apariencia diplocócica sorprendente, y ocasionalmente se ven formas con aspecto de barra. Las longitudes de las cadenas varían ampliamente y están condicionadas por factores ambientales. Los estreptococos son grampositivos; sin embargo, a medida que el cultivo envejece y las bacterias mueren, pierden su grampositividad y pueden volverse gramnegativos; en el caso de algunos estreptococos, esto puede ocurrir después de la incubación durante la noche.

FIGURA 14–1

Estreptococos cultivados en hemocultivo que muestran cocos grampositivos en cadenas. Ampliación original ×1 000.



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

La mayoría de las cepas del grupo A (véase cuadro 14–1) produce cápsulas compuestas de ácido hialurónico. Las cápsulas son más notables en los cultivos muy jóvenes. Impiden la fagocitosis. La cápsula de ácido hialurónico probablemente desempeña un papel más importante en la virulencia de lo que generalmente se consideraba, y se ha creído que, junto con la proteína M, fueron factores importantes en el resurgimiento de la fiebre reumática (RF, *rehumatic fever*) en Estados Unidos durante las décadas de 1980 y 1990. La cápsula se une a la proteína de unión al ácido hialurónico, CD44, presente en las células epiteliales humanas. La unión induce la ruptura de las uniones intercelulares permitiendo que los microorganismos permanezcan extracelulares cuando penetran en el epitelio (véase Stollerman y Dale, 2008). Las cápsulas de otros estreptococos (p. ej., *S. agalactiae* y

booksmedicos.org

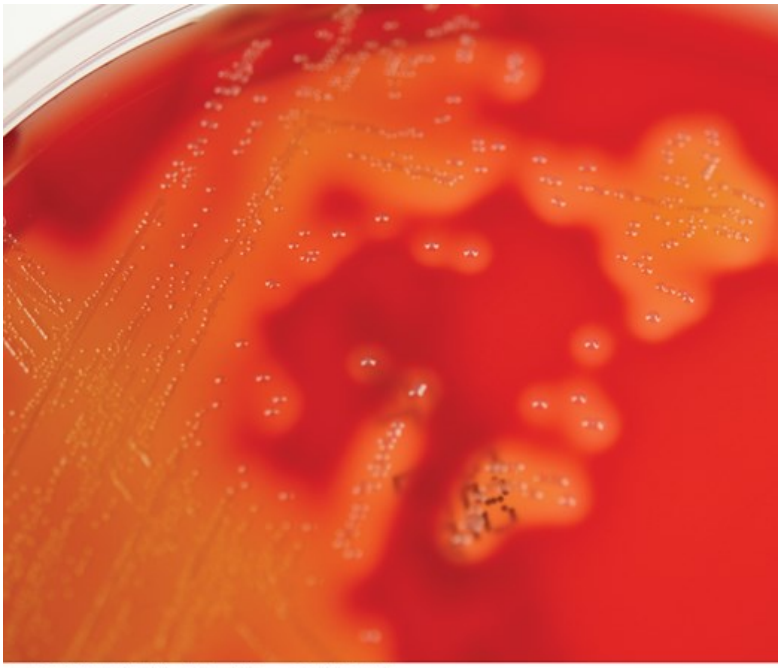
S. pneumoniae) son diferentes. La pared celular de *S. pyogenes* contiene proteínas (antígenos M, T, R), carbohidratos (específicos del grupo) y peptidoglucanos. Los pili similares a vellos se proyectan a través de la cápsula de estreptococos del grupo A. Los pili consisten parcialmente en proteína M y están cubiertos con **ácido lipoteicoico**. Este último resulta importante en la adherencia de estreptococos a las células epiteliales.

B. Cultivo

La mayoría de los estreptococos crecen en medios sólidos como colonias discoides, generalmente de 1–2 mm de diámetro. *S. pyogenes* es β hemolítico (fig. 14–2); otras especies tienen características hemolíticas variables (véase cuadro 14–1).

FIGURA 14–2

Estreptococos β hemolíticos del grupo A (*S. pyogenes*) después del crecimiento durante la noche en una placa de 10 cm con 5% de agar sangre de oveja. Las colonias blancas pequeñas (0.5 a 1 mm de diámetro) están rodeadas de zonas difusas de β hemólisis de 7–10 mm de diámetro. (Cortesía de H. Reyes.)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

C. Características de crecimiento

La energía la obtienen principalmente de la utilización de glucosa con ácido láctico como producto final. El crecimiento de los estreptococos tiende a ser pobre en medios sólidos o en caldo, a menos que esté enriquecido con sangre o fluidos tisulares. Los requerimientos nutritivos varían ampliamente entre las diferentes especies. Los patógenos humanos son los más exigentes y requieren una variedad de factores de crecimiento. La hemólisis y el crecimiento se favorecen mediante la incubación en CO_2 a 10%. La mayoría de los estreptococos hemolíticos patógenos crecen mejor a 37 °C. La mayoría de los estreptococos son anaerobios facultativos y crecen en condiciones aerobias y anaerobias.

D. Variación

Las variantes de la misma cepa de *Streptococcus* pueden mostrar diferentes formas de colonias. Esto es particularmente marcado entre las cepas de *S. pyogenes*, dando lugar a colonias mate o brillantes. Las colonias mates están formadas por organismos que producen mucha proteína M y generalmente son virulentas. Las *S. pyogenes* en colonias brillantes tienden a producir poca proteína M y, a menudo, no son virulentas.

Estructura antigénica

booksmedicos.org

A. Proteína M

Esta sustancia es un factor importante de virulencia de *S. pyogenes.* La proteína M es una estructura filamentosa anclada a la membrana celular, que penetra y se proyecta desde la pared celular estreptocócica. Cuando la proteína M está presente, los estreptococos son virulentos, y en ausencia de anticuerpos específicos de tipo M son capaces de resistir la fagocitosis por los leucocitos polimorfonucleares mediante la inhibición de la activación de la vía alternativa del complemento. Los *S. pyogenes* que carecen de proteína M no son virulentos. La inmunidad a la infección con estreptococos del grupo A está relacionada con la presencia de anticuerpos tipo-específicos contra la proteína M. Debido a que hay más de 150 tipos de proteína M, una persona puede tener infecciones repetidas con *S. pyogenes* de diferentes tipos M. Los estreptococos de ambos grupos C y G tienen genes homólogos a los genes para la proteína M del grupo A, y las proteínas M similares a las del grupo A se han encontrado en los estreptococos del grupo C y G.

La molécula de la proteína M tiene una estructura en forma de barra que separa los dominios funcionales. La estructura permite un gran número de cambios de secuencia mientras mantiene la función, y los inmunodeterminantes de la proteína M, por tanto, pueden cambiar fácilmente. Hay dos clases estructurales principales de proteína M, la clase I y la II.

Parece que la proteína M y quizás otros antígenos de la pared celular estreptocócica tienen un papel importante en la patogenia de la fiebre reumática. Las membranas estreptocócicas purificadas de la pared celular inducen a anticuerpos que reaccionan con el sarcolema cardiaco humano; las características de los antígenos de reactividad cruzada no están claras. Un componente de la pared celular de los tipos M seleccionados induce a anticuerpos que reaccionan con el tejido muscular cardiaco. Los dominios antigénicos conservados en la proteína M de clase I reaccionan de forma cruzada con el músculo cardiaco humano, y la proteína M de clase I puede ser un determinante de virulencia para la fiebre reumática.

Toxinas y enzimas

Más de 20 productos extracelulares que son antigénicos están elaborados por *S. pyogenes*, incluidos los siguientes.

A. Estreptocinasa (fibrinolisina)

La estreptocinasa es producida por muchas cepas de estreptococos β hemolíticos del grupo A. Transforma el plasminógeno del plasma humano en plasmina, una enzima proteolítica activa que digiere la fibrina y otras proteínas, algo que permite a las bacterias escapar de los coágulos sanguíneos. Este proceso de digestión puede ser interferido por inhibidores de suero no específicos y por un anticuerpo específico, la antiestreptocinasa. La estreptocinasa ha sido administrada por vía intravenosa para el tratamiento de la embolia pulmonar, la trombosis coronaria y venosa.

B. Desoxirribonucleasas

Las desoxirribonucleasas estreptocócicas A, B, C y D degradan el ADN (ADNasas) y, al igual que la estreptocinasa, facilitan la propagación de estreptococos en el tejido al licuar el pus. La actividad enzimática puede medirse por la disminución de la viscosidad de las soluciones de ADN conocidas. Los exudados purulentos deben su viscosidad principalmente a la desoxirribonucleoproteína. Las mezclas de estreptocinasa y ADNasa se utilizan en el “desbridamiento enzimático”. Ayudan a licuar los exudados y facilitan la eliminación de pus y tejido necrótico; los fármacos antimicrobianos obtienen mejor acceso y las superficies infectadas se recuperan más rápidamente. Se desarrolla un anticuerpo contra la ADNasa después de infecciones estreptocócicas (con un límite normal de 100 unidades), especialmente después de infecciones de la piel.

C. Hialuronidasa

La hialuronidasa divide al ácido hialurónico, un componente importante de la sustancia fundamental del tejido conectivo. Por tanto, la hialuronidasa ayuda en la propagación de microorganismos infecciosos (factor de propagación). Las hialuronidasas son antigénicas y específicas para cada fuente bacteriana o tisular. Después de la infección con organismos productores de hialuronidasa, se encuentran anticuerpos específicos en el suero.

D. Exotoxinas pirogénicas (toxina eritrogénica)

Las exotoxinas pirogénicas son elaboradas por *S. pyogenes*. Hay tres **exotoxinas pirogénicas estreptocócicas** (**Spe**) antigénicamente distintas: **A**, **B** y **C**. SpeA se ha estudiado más ampliamente. Es producida por estreptococos del grupo A que portan un fago lisogénico. Las exotoxinas pirogénicas estreptocócicas han sido asociadas con el **síndrome de choque tóxico estreptocócico** y la **escarlatina**. La mayoría de las cepas de estreptococos del grupo A, aisladas de pacientes con síndrome de choque tóxico estreptocócico, producen SpeA o tienen el gen que lo codifica; en contraste, sólo

booksmedicos.org

alrededor de 15% de los estreptococos del grupo A aislados de otros pacientes tienen el gen. SpeC, también codificado por un fago, puede contribuir al síndrome. SpeB, una potente proteasa, interfiere con la fagocitosis. Los estreptococos del grupo A asociados con el síndrome de choque tóxico son principalmente de proteínas M tipos 1 y 3.

Las exotoxinas pirogénicas actúan como superantígenos, que estimulan a las células T mediante la unión al complejo de histocompatibilidad principal de clase II en la región V_β del receptor de células T. Las células T activadas liberan citocinas que median el choque y la lesión tisular. Los mecanismos de acción parecen ser similares a los causados por la toxina 1 del síndrome de choque tóxico estafilocócico, y las enterotoxinas estafilocócicas.

E. Hemolisinas

El grupo β hemolítico A de *S. pyogenes* elabora dos hemolisinas (estreptolisinas) que no sólo lisan las membranas de los eritrocitos, sino que también dañan a una variedad de otros tipos de células. La **estreptolisina O** es una proteína (peso molecular [MW, *molecular weight*], 60 000) que es hemolíticamente activa en el estado reducido (O grupos SH disponibles) pero se inactiva rápidamente en presencia de oxígeno. La estreptolisina O es responsable de parte de la hemólisis observada cuando se produce el crecimiento en cortes profundos, ubicados en el medio en placas de agar sangre. Se combina cuantitativamente con la **antiestreptolisina O** (**ASO**), un anticuerpo que aparece en los humanos después de la infección con cualquier estreptococo que produzca estreptolisina O. Este anticuerpo bloquea la hemólisis por estreptolisina O. Este fenómeno forma la base de una prueba cuantitativa para el anticuerpo. Un título sérico de ASO en exceso de 160 a 200 unidades se considera anormalmente alto y sugiere una infección reciente con *S. pyogenes,* o niveles de anticuerpos persistentemente altos, causados por una respuesta inmune exagerada a una anterior exposición en una persona hipersensible. La **estreptolisina S** es el agente responsable de las zonas hemolíticas alrededor de las colonias de estreptococos que crecen en la superficie de las placas de agar sangre. Se elabora en presencia de suero; de ahí el nombre de estreptolisina S. No es antigénica. La mayoría de los aislamientos de *S. pyogenes* produce estas dos hemolisinas. Hasta un 10% produce solamente una.

Patogenia y hallazgos clínicos

Una variedad de procesos patológicos distintos está asociada con infecciones por *S. pyogenes.* Las infecciones se pueden dividir en varias categorías.

A. Enfermedades atribuibles a la invasión de *S. pyogenes*, estreptococos β hemolíticos del grupo A

La puerta de entrada determina el cuadro clínico principal. En cada caso, sin embargo, hay una propagación difusa y rápida de la infección que involucra los tejidos y se extiende a lo largo de las vías linfáticas con solamente una supuración local mínima. Desde las vías linfáticas, la infección puede extenderse al torrente sanguíneo.

1. **Erisipela.** Si la puerta de entrada es la piel, se produce erisipela. Las lesiones son elevadas y característicamente rojas. Hay un edema consistente masivo y con un rápido avance, con un borde de la infección demarcado de forma precisa.
2. **Celulitis.** La celulitis estreptocócica es una infección aguda y de rápida propagación de la piel y los tejidos subcutáneos. Sucede luego de infecciones asociadas con traumatismos leves, quemaduras, heridas o incisiones quirúrgicas. Se presenta dolor, sensibilidad, inflamación y eritema. La celulitis se diferencia de la erisipela por dos hallazgos clínicos: en la celulitis, la lesión no se levanta y la línea entre el tejido afectado y el no involucrado es indistinta.
3. **Fascitis necrosante (gangrena estreptocócica).** Se presenta una necrosis extensa y de propagación muy rápida de la piel, los tejidos y la fascia. Las bacterias distintas de *S. pyogenes* también pueden causar fascitis necrotizante. Los estreptococos del grupo A que causan la fascitis necrotizante a veces se denominan *bacterias carnívoras.*
4. **Fiebre puerperal.** Si los estreptococos ingresan en el útero después del parto, aparece fiebre puerperal, que es esencialmente una septicemia originada en la herida infectada (endometritis).
5. **Bacteriemia o sepsis.** La infección de heridas traumáticas o quirúrgicas con estreptococos produce bacteriemia, que puede ser mortal rápidamente. La bacteriemia por *S. pyogenes* también puede ocurrir con infecciones de la piel, como celulitis, y raramente, con la faringitis.

B. Enfermedades atribuibles a la infección local con *S. pyogenes* y sus subproductos

1. **Faringitis estreptocócica.** La infección más común causada por *S. pyogenes β* hemolítico es el dolor de garganta o faringitis estreptocócica. *S.*

booksmedicos.org

pyogenes se adhiere al epitelio faríngeo por medio de pili de superficie cubierto de ácido lipoteicoico y por medio de ácido hialurónico en cepas encapsuladas. La glucoproteína fibronectina (MW, 440 000) en las células epiteliales probablemente sirve como ligando del ácido lipoteicoico. En bebés y niños pequeños, el dolor de garganta se presenta como una nasofaringitis subaguda con una secreción delgada y serosa y poca fiebre, pero con una tendencia de la infección a extenderse al oído medio y al mastoideo. Los nódulos linfáticos cervicales suelen estar agrandados. La enfermedad puede persistir durante semanas. En niños mayores y adultos, la enfermedad es más aguda y se caracteriza por nasofaringitis intensa, amigdalitis y enrojecimiento intenso y edema de las membranas mucosas, con exudado purulento; nódulos linfáticos cervicales agrandados y sensibles, y (generalmente) fiebre alta. Un 20% de las infecciones son asintomáticas. Un cuadro clínico similar puede ocurrir con la mononucleosis infecciosa, la difteria, la infección gonocócica y la infección por adenovirus.

La infección por *S. pyogenes* de las vías respiratorias superiores no suele afectar los pulmones. La neumonía, cuando ocurre, es rápidamente progresiva y grave, y es más comúnmente una secuela de infecciones virales, como la influenza o el sarampión, que parecen aumentar en gran medida la predisposición a la superinfección bacteriana con este y otros patógenos, como *S. pneumoniae.*

2. **Pioderma estreptocócico.** La infección local de las capas superficiales de la piel, especialmente en los niños, se llama **impétigo**. Consiste en vesículas superficiales que se descomponen y erosionan áreas cuya superficie desnuda se cubre con pus y luego se incrusta. Se propaga por continuidad y es altamente transmisible, especialmente en climas cálidos y húmedos. Se produce una infección más extendida en la piel eccematosa o herida o en quemaduras y puede progresar a celulitis. Las infecciones cutáneas por estreptococos del grupo A son a menudo atribuibles a los tipos M 49, 57 y 59–61 y pueden preceder a la glomerulonefritis (GN, *glomerulonephritis*), pero no conducen a la fiebre reumática.

   Una infección clínicamente idéntica puede ser causada por *Staphylococcus aureus* y en ocasiones tanto *S. pyogenes* como *S. aureus* están presentes.

C. Infecciones invasivas estreptocócicas del grupo A, síndrome de choque tóxico estreptocócico y escarlatina

Las infecciones fulminantes e invasivas por *S. pyogenes* con **síndrome de choque tóxico estreptocócico** se caracterizan por choque, bacteriemia, insuficiencia respiratoria y falla multiorgánica. Se produce la muerte en alrededor de 30% de los pacientes. Las infecciones tienden a ocurrir después de un trauma menor en personas sanas con varias presentaciones de infección de tejidos blandos. Estos incluyen fascitis necrotizante, miositis e infecciones en otros sitios de tejidos blandos; la bacteriemia se produce con frecuencia. En algunos pacientes, particularmente aquellos infectados con estreptococos del grupo A de M tipos 1 o 3, la enfermedad se presenta con una infección focal de los tejidos blandos acompañada de fiebre y choque rápidamente progresivo con insuficiencia multiorgánica. Puede ocurrir eritema y descamación. Los *S. pyogenes* de los tipos 1 y 3 de M (y los tipos 12 y 28) que producen exotoxina pirogénica A o B están asociados con infecciones graves.

Las exotoxinas pirogénicas A-C también causan **escarlatina** en asociación con faringitis por *S. pyogenes* o con infección de la piel o tejidos blandos. La faringitis puede ser grave. La erupción aparece en el tronco después de 24 horas de enfermedad y se propaga afectando las extremidades. El síndrome de choque tóxico estreptocócico y la escarlatina son enfermedades que se superponen clínicamente.

D. Enfermedades posestreptocócicas (fiebre reumática, glomerulonefritis)

Después de una infección aguda por *S. pyogenes*, hay un periodo de latencia de 1–4 semanas (media de 7 días), después del cual ocasionalmente se desarrolla nefritis o fiebre reumática. El periodo de latencia sugiere que estas enfermedades posestreptocócicas no son atribuibles al efecto directo de las bacterias diseminadas, pero en cambio representan una respuesta de hipersensibilidad. La nefritis suele ir precedida de una infección de la piel; la fiebre reumática suele ir precedida de una infección de las vías respiratorias.

1. **Glomerulonefritis aguda.** Algunas veces se desarrolla de 1–5 semanas (media de 7 días) después de la infección de la piel por *S. pyogenes* (pioderma, impétigo) o faringitis. Algunas cepas son particularmente nefritogénicas, principalmente con tipos M 2, 42, 49, 56, 57 y 60 (piel). Otros tipos M nefritogénicos asociados con infecciones de garganta y glomerulonefritis son 1, 4, 12 y 25. Después de infecciones estreptocócicas aleatorias de la piel, la incidencia de nefritis es inferior a 0.5%.

   La glomerulonefritis puede ser iniciada por complejos de antígeno-anticuerpos en la membrana basal glomerular. Se cree que los antígenos más importantes son SpeB y un receptor de plasmina asociado a nefritis. En la nefritis aguda, el paciente tiene sangre y proteínas en la orina, edema, presión arterial alta y retención de nitrógeno ureico; los niveles de complemento sérico también son bajos. Algunos pacientes mueren, algunos desarrollan glomerulonefritis crónica con insuficiencia renal definitiva, y la mayoría se recupera por completo.

booksmedicos.org

2. **Fiebre reumática.** Esta es la secuela más grave de *S. pyogenes* debido a que causa daño al músculo cardiaco y las válvulas. Ciertas cepas de estreptococos del grupo A contienen antígenos de la membrana celular que reaccionan de forma cruzada con los antígenos del tejido del corazón humano. Los sueros de pacientes con fiebre reumática contienen anticuerpos contra estos antígenos.

La aparición de la fiebre reumática aguda (ARF, *acute rheumatic fever*) suele ir precedida por faringitis por *S. pyogenes* 1–5 semanas (media 19 días) antes, aunque la infección puede ser leve y no detectarse. Sin embargo, los pacientes con dolor de garganta por estreptococos más grave generalmente tienen una mayor probabilidad de desarrollar fiebre reumática. La fiebre reumática no se asocia con infecciones estreptocócicas cutáneas. En la década de 1950, las infecciones estreptocócicas no tratadas fueron seguidas por fiebre reumática en hasta 3% del personal militar y 0.3% de los niños. De la década de 1980 hasta el año 2000 se produjo un resurgimiento de ARF en Estados Unidos. Los tipos 1, 3, 5, 6 y 18 de M fueron los más frecuentemente involucrados. Desde entonces, la incidencia ha disminuido una vez más. La fiebre reumática ocurre hasta 100 veces más frecuentemente en los países tropicales y es la causa más importante de enfermedad cardiaca en los jóvenes de los países en desarrollo.

Los síntomas y signos típicos de fiebre reumática incluyen fiebre, malestar, una poliartritis migratoria no supurativa y evidencia de inflamación de todas las partes del corazón (endocardio, miocardio y pericardio). La carditis conduce característicamente a válvulas engrosadas y deformadas y a pequeños granulomas perivasculares en el miocardio (cuerpos de Aschoff) que finalmente son reemplazados por tejido cicatricial. Los pacientes pueden desarrollar insuficiencia cardiaca congestiva severa y progresiva. La corea de Sydenham es otra manifestación de la ARF y se caracteriza por movimientos involuntarios, descoordinados y debilidad muscular asociada. Se ha planteado la hipótesis de que otros tipos de afecciones neuroconductuales también pueden seguir a infecciones estreptocócicas. Estas se conocen como PANDAS (*post-streptococcal autoimmune, neuropsychiatric disorders associated*), trastornos posestreptocócicos autoinmunes, neuropsiquiátricos asociados con estreptococos. Se requiere más investigación para establecer definitivamente un enlace con las infecciones por *S. pyogenes*.

Las tasas de sedimentación de eritrocitos, los niveles séricos de transaminasas, los electrocardiogramas y otras pruebas se utilizan para estimar la actividad reumática.

Mientras que la fiebre reumática tiene una marcada tendencia a ser reactivada por infecciones estreptocócicas recurrentes, la nefritis no. El primer ataque de la fiebre reumática generalmente produce sólo un ligero daño cardiaco, que, sin embargo, aumenta con cada ataque posterior. Por tanto, es importante proteger a estos pacientes de infecciones recurrentes por *S. pyogenes* mediante la administración profiláctica de penicilina.

Pruebas de laboratorio de diagnóstico

A. Especímenes

Las muestras a obtener dependen de la naturaleza de la infección por estreptococos. Se obtiene un frotis de garganta, pus, líquido cefalorraquídeo, otro líquido corporal estéril o sangre destinada al cultivo. Se obtiene suero para determinaciones de anticuerpos.

B. Frotis

Los frotis de pus a menudo muestran cocos individuales o pares en lugar de cadenas definidas. Los cocos a veces son gramnegativos porque los organismos ya no son viables y han perdido su capacidad de retener el tinte azul (cristal violeta) y ser grampositivos. Si los frotis de pus muestran estreptococos, pero los cultivos no crecen, se deben sospechar organismos anaerobios. Los frotis de garganta rara vez contribuyen porque los estreptococos viridans siempre están presentes y tienen la misma apariencia que el grupo A de estreptococos en frotis manchados.

C. Cultivo

Las muestras sospechosas de contener estreptococos se cultivan en placas de agar sangre. Si se sospecha de anaerobios, también deben inocularse medios anaerobios adecuados. La incubación en 10% de CO_2 a menudo acelera la hemólisis. Cortar el inóculo en el agar sangre tiene un efecto similar porque el oxígeno no se difunde fácilmente a través de los organismos profundamente embebidos, y es el oxígeno lo que inactiva la estreptolisina O.

Los hemocultivos desarrollarán estreptococos hemolíticos del grupo A (p. ej., en la sepsis) en unas horas o unos pocos días. Ciertos estreptococos α hemolíticos y enterococos pueden crecer lentamente, por lo que es posible que los hemocultivos en casos de sospecha de endocarditis no se vuelvan positivos hasta que transcurran algunos días.

booksmedicos.org

El grado y el tipo de hemólisis (y la apariencia colónica) pueden ayudar a colocar un organismo en un grupo definido. *S. pyogenes* puede identificarse mediante pruebas rápidas específicas para la presencia de antígeno específico del grupo A y por la prueba PYR. Los estreptococos pertenecientes al grupo A pueden identificarse presuntamente por inhibición del crecimiento por bacitracina, pero esto sólo debe usarse cuando no se dispone de pruebas más definitivas.

D. Pruebas de detección de antígenos

Hay varios kits comerciales disponibles para la detección rápida del antígeno estreptocócico del grupo A a partir de frotis de garganta. Estos kits utilizan métodos enzimáticos o químicos para extraer el antígeno del frotis, luego usan el inmunoensayo enzimático (EIA, *enzyme immunoassay*) o pruebas de aglutinación a fin de demostrar la presencia del antígeno. Las pruebas se pueden completar en el transcurso de minutos a horas después de obtener la muestra. Son 60 a 90% sensibles, dependiendo de la prevalencia de la enfermedad en la población, y 98 a 99% específicos en comparación con los métodos de cultivo. Las pruebas más sensibles que utilizan sondas de ADN o técnicas de amplificación de ácido nucleico están ahora disponibles y comienzan a reemplazar las pruebas de detección de antígenos anteriores, aunque siguen siendo más costosas.

E. Pruebas serológicas

Se puede estimar un aumento en el título de anticuerpos contra muchos antígenos estreptocócicos del grupo A. Estos anticuerpos incluyen ASO, particularmente en enfermedades respiratorias; anti-ADNasa B y antihialuronidasa, particularmente en infecciones de la piel; antiestreptocinasa; anticuerpos específicos de tipo anti-M, y otros. De estos, el título anti-ASO es el más ampliamente utilizado.

Inmunidad

La resistencia contra las enfermedades estreptocócicas es de tipo M específica. Así, un hospedero que se ha recuperado de la infección por un grupo A estreptocócico de tipo M es relativamente inmune a la reinfección por el mismo tipo, pero es completamente susceptible a la infección por otro tipo M. Los anticuerpos específicos de tipo anti-M se pueden demostrar en una prueba que explota el hecho de que los estreptococos son rápidamente eliminados después de la fagocitosis. La proteína M interfiere con la fagocitosis, pero en presencia de un anticuerpo de tipo específico para la proteína M, los estreptococos son eliminados por los leucocitos humanos.

El anticuerpo contra la estreptolisina O se desarrolla después de la infección; bloquea la hemólisis por estreptolisina O, pero no indica inmunidad. Los títulos altos (>250 unidades) indican infecciones recientes o repetidas y se encuentran con más frecuencia en individuos reumáticos que en aquellos con infecciones estreptocócicas no complicadas.

Tratamiento

Todos los *S. pyogenes* son uniformemente susceptibles a la penicilina G. Los macrólidos, como la eritromicina y la clindamicina, a menudo se recomiendan para pacientes alérgicos a la penicilina y para los pacientes con fascitis necrotizante. Sin embargo, la resistencia a los antibióticos macrólidos ha aumentado en Europa y Estados Unidos. Algunos son resistentes a las tetraciclinas. Los fármacos antimicrobianos no tienen efecto sobre la glomerulonefritis establecida y la fiebre reumática. Sin embargo, en las infecciones estreptocócicas agudas, se debe hacer todo lo posible para erradicar rápidamente los estreptococos del paciente, eliminar el estímulo antigénico (antes del octavo día) y, por tanto, prevenir la enfermedad posestreptocócica. Las dosis de penicilina o eritromicina que producen niveles tisulares efectivos durante 10 días generalmente lo logran. Los fármacos antimicrobianos también son muy útiles para prevenir la reinfección con estreptococos β hemolíticos del grupo A en pacientes con fiebre reumática.

Epidemiología, prevención y control

Si bien los humanos pueden ser portadores asintomáticos nasofaríngeos o perineales de *S. pyogenes*, el organismo debe considerarse significativo si se detecta por cultivo u otros medios. La fuente definitiva de estreptococos del grupo A es un individuo que alberga estos organismos. El individuo puede tener una infección clínica o subclínica o puede ser un portador que distribuye estreptococos directamente a otras personas a través de gotitas de las vías respiratorias o de la piel. Las descargas nasales de una persona portadora de *S. pyogenes* es la fuente más peligrosa en la propagación de estos organismos.

Muchos otros estreptococos (p. ej., estreptococos viridans y enterococos) son miembros de la microbiota normal del cuerpo humano. Producen

booksmedicos.org

enfermedades sólo cuando se establecen en partes del cuerpo donde normalmente no se encuentran (p. ej., válvulas cardiacas). A fin prevenir tales accidentes, particularmente en el curso de procedimientos quirúrgicos en las vías respiratorias, gastrointestinales y urinarias en los que se produce bacteriemia temporal, los agentes antimicrobianos a menudo se administran profilácticamente a personas con deformidad de válvula cardiaca conocida y a personas con válvulas o articulaciones protésicas. Las pautas publicadas por la Asociación Americana del Corazón (American Heart Association), y otras sociedades profesionales han expuesto algunas de estas recomendaciones (véase Wilson *et al.*, 2007).

Los procedimientos de control se dirigen principalmente a la fuente humana:

1. Detección y tratamiento antimicrobiano temprano de infecciones respiratorias y cutáneas con estreptococos del grupo A. La erradicación rápida de los estreptococos de las infecciones tempranas puede prevenir eficazmente el desarrollo de la enfermedad posestreptocócica. Esto requiere el mantenimiento de niveles adecuados de penicilina en los tejidos durante 10 días (p. ej., penicilina G benzatínica administrada una vez por vía intramuscular). La eritromicina es un fármaco alternativo, aunque muchos *S. pyogenes* ahora son resistentes.

2. Quimioprofilaxis antiestreptocócica en personas que han sufrido un ataque de fiebre reumática. Esto implica administrar una inyección de penicilina G benzatínica por vía intramuscular cada 3–4 semanas o penicilina oral diaria o sulfonamida oral. El primer ataque de la fiebre reumática con poca frecuencia causa un daño importante al corazón; sin embargo, estas personas son particularmente susceptibles a las reinfecciones con estreptococos que precipitan las recaídas de la actividad reumática y dan lugar a daño cardiaco. La quimioprofilaxis en estos individuos, especialmente los niños, debe continuarse durante años. La quimioprofilaxis no se usa en la glomerulonefritis debido a la pequeña cantidad de tipos nefritogénicos de estreptococos. Pueden ser una excepción los grupos familiares con una alta tasa de nefritis posestreptocócica.

3. Erradicación de *S. pyogenes* de los portadores. Esto es especialmente importante cuando los portadores se encuentran en áreas como salas de parto obstétricas, salas de operaciones, aulas o guarderías. Desafortunadamente, a menudo es difícil erradicar los estreptococos β hemolíticos de los portadores permanentes, y es posible que a veces los individuos tengan que ser alejados de las áreas “sensibles” durante algún tiempo.

Verificación de conceptos

- Los estreptococos son un grupo grande de organismos grampositivos, que son negativos a la catalasa, y tienden a crecer en pares y en cadenas largas.
- Ningún sistema clasifica con precisión todos los estreptococos y la taxonomía continúa evolucionando. Las clasificaciones principales incluyen el tipo de hemólisis (α, β o no hemolítico), las condiciones de crecimiento y la capacidad de causar enfermedades.
- Los estreptococos crecerán bien en 5% de agar sangre de oveja y otros medios que apoyan el crecimiento de cocos grampositivos.
- *S. pyogenes* (estreptococo β hemolítico del grupo A) es el patógeno más virulento de la familia *Streptococcus.* Elabora numerosas proteínas, hemolisinas, enzimas y toxinas responsables de la amplia gama de enfermedades supurativas (p. ej., celulitis) e inmunológicas (posestreptocócicas GN, RF) asociadas con este organismo.

STREPTOCOCCUS AGALACTIAE

Estos son los **estreptococos del grupo B**. Por lo general, son β hemolíticos y producen zonas de hemólisis que son solamente un poco más grandes que las colonias (1 a 2 mm de diámetro). Los estreptococos del grupo B hidrolizan el hipurato de sodio y dan una respuesta positiva en la prueba llamada CAMP (Christie, Atkins, Munch-Peterson).

Los estreptococos del grupo B forman parte de la microbiota vaginal normal y de las vías gastrointestinales inferiores en 5–30% de las mujeres. La infección estreptocócica con el grupo B puede presentarse durante el primer mes de vida como sepsis fulminante, meningitis o síndrome de dificultad respiratoria. Se han observado reducciones sustanciales en la incidencia de infecciones estreptocócicas neonatales del grupo B de inicio temprano después de las recomendaciones de 1996 para la evaluación de las mujeres embarazadas en las 35–37 semanas de embarazo. Esto se realiza usando un cultivo enriquecido en caldo o métodos moleculares en frotis rectales y vaginales obtenidos en el momento de la evaluación. La ampicilina intravenosa administrada a las madres que están colonizadas con estreptococos del grupo B y en trabajo de parto evita la colonización de sus bebés y la enfermedad estreptocócica del grupo B posterior. Las infecciones por estreptococos del grupo B están aumentando entre las mujeres adultas no embarazadas. Existen dos poblaciones en expansión que tienen un mayor riesgo de enfermedad invasiva, estas son, los adultos mayores y los hospederos inmunocomprometidos. Los factores predisponentes incluyen diabetes mellitus, cáncer, edad avanzada, cirrosis hepática, terapia con

booksmedicos.org

corticosteroides, VIH y otros estados inmunocomprometidos. La bacteriemia, las infecciones de la piel y los tejidos blandos, las infecciones respiratorias y las infecciones genitourinarias en orden de frecuencia descendente son las principales manifestaciones clínicas.

GRUPOS C Y G

Estos estreptococos aparecen a veces en la nasofaringe y pueden causar faringitis, sinusitis, bacteriemia o endocarditis. A menudo se parecen al grupo A de *S. pyogenes* en un medio de agar sangre y son β hemolíticos. Se identifican mediante reacciones con antisueros específicos para los grupos C o G. Los grupos C y G de estreptococos tienen hemolisinas y pueden tener proteínas M análogas a las del grupo A de *S. pyogenes*. Raramente se han reportado secuelas posestreptocócicas de glomerulonefritis aguda (AGN) y RF.

GRUPO D DE ESTREPTOCOCOS

Los estreptococos del grupo D han sufrido cambios taxonómicos recientes. Hay ocho especies en este grupo, muchas de las cuales no causan infecciones en los seres humanos. El grupo *S. bovis* es de la mayor importancia para las enfermedades humanas y se clasifica además en biotipos (clasificación antigua), es importante desde el punto de vista epidemiológico, y más recientemente en cuatro grupos de ADN. Las especies animales del grupo bovis han sido asignadas a la especie *Streptococcus equinus* (grupo I de ADN). Los aislamientos del biotipo I (en los grupos II de ADN) fermentan el manitol y ahora son designados como subespecie *gallolyticus* de *S. gallolyticus*. Este organismo causa endocarditis humana y con frecuencia se asocia epidemiológicamente con carcinoma de colon. El grupo II de ADN también incluye *S. gallolyticus* subespecie *pasteurianus* (anteriormente biotipo II.2 de *S. bovis*) y *S. gallolyticus* subespecie *macedonius*. El biotipo II.1 de *S. bovis* se encuentra ahora en el grupo III de ADN y tiene el nombre de especie *Streptococcus infantarius*, que incluye dos subespecies (subsp. *Infantarius* y subsp. *Coli*). Las bacteriemias del biotipo II a menudo se asocian con fuentes biliares y menos frecuentemente con endocarditis. Finalmente, el grupo IV de ADN tiene una especie, *Streptococcus alactolyticus*. Debido a la confusa taxonomía y a la ineficiencia de la mayoría de los sistemas automatizados o de kits para discriminar el nivel de subespecies, la mayoría de los laboratorios de diagnóstico de microbiología probablemente continuarán refiriéndose a estos organismos, ya sea como el grupo *S. bovis* o el grupo D no enterococos. Todos los estreptococos del grupo D son no hemolíticos y PYR negativos. Crecen en presencia de bilis e hidrolizan la esculina (bilis esculina positiva), pero no crecen en 6.5% de NaCl. Son parte de la microbiota entérica normal de humanos y animales.

GRUPO DE *STREPTOCOCCUS ANGINOSUS*

Otros nombres de especies en el grupo de *S. anginosus* son *S. constellatus* y *S. intermedius*. Estos estreptococos forman parte de la microbiota normal de la garganta, colon y vías urogenitales. Pueden ser β, α o no hemolíticos. El grupo *S. anginosus* cuenta con estreptococos β hemolíticos que forman colonias diminutas (<0.5 mm de diámetro) y reaccionan con los antisueros de los grupos A, C o G y con todos los estreptococos del grupo F β hemolítico. Los que son del grupo A son PYR negativos. Los *S. anginosus* son positivos en la prueba Voges-Proskauer. Pueden ser clasificados como estreptococos viridans. Estos organismos se asocian frecuentemente con infecciones graves como los abscesos cerebrales, pulmonares y hepáticos. Se pueden detectar fácilmente en el laboratorio por su característico olor a azúcar con mantequilla o caramelo.

GRUPOS E, F, G, H Y ESTREPTOCOCOS K-U

Estos estreptococos se producen principalmente en los animales. Una de las múltiples especies de estreptococos del grupo G, *Streptococcus canis*, puede causar infecciones en la piel de los perros, pero infecta de manera poco frecuente a los humanos; otras especies de estreptococos del grupo G sí son capaces de infectar a los humanos.

Verificación de conceptos

- Los estreptococos que tienen antígenos de Lancefield distintos a los del grupo A, son un grupo diverso de organismos que incluyen otros estreptococos piógenos (grupos B, C y G), estreptococos que se producen principalmente en los animales (E, H y K-U), el grupo *S. bovis* (grupo D) y miembros variantes de la pequeña colonia del grupo *S. anginosus* (principalmente grupo F).
- *S. agalactiae* (estreptococos del grupo B) son patógenos importantes entre las mujeres embarazadas y sus neonatos. El examen rectal y vaginal a las 35–37 semanas de embarazo y el tratamiento con penicilina de las madres colonizadas durante el parto ha reducido significativamente la incidencia de infecciones estreptocócicas neonatales del grupo B de inicio temprano.
- Los estreptococos de los grupos C y G causan infecciones similares a las de los estreptococos del grupo A, incluidos los informes poco frecuentes

booksmedicos.org

de secuelas posestreptocócicas como la AGN y la RF.

- El grupo *S. bovis* (grupo D no enterococo) ha sufrido una reclasificación taxonómica significativa. Estos organismos son PYR negativos y bilis esculina positivos, pero no crecen en 6.5% de NaCl. Se asocian con bacteriemia y endocarditis en pacientes con enfermedad significativa de las vías biliares o patología del colon, incluido el carcinoma.

- Los miembros del grupo *S. anginosus* (incluidos *S. intermedius* y *S. constellatus*) pueden ser β hemolíticos, pueden poseer los antígenos A, C, F y G de Lancefield; tienden a ser variantes de colonias pequeñas (<0.5 mm), y se asocian con abscesos cerebrales, pulmonares y hepáticos.

ESTREPTOCOCOS VIRIDANS

Las muchas especies de estreptococos viridans se clasifican en grupos e incluyen el grupo *S. mitis*, el grupo *S. anginosus* (véase antes), el grupo *S. mutans*, el grupo *Streptococcus salivarius* y el grupo *S. bovis* (véase antes). Típicamente, son α hemolíticos, pero también pueden ser no hemolíticos. Como se mencionó anteriormente, los miembros del grupo *S. anginosus* pueden ser β hemolíticos. Su crecimiento no es inhibido por optoquina y las colonias no son solubles en la bilis (desoxicolato). Los estreptococos viridans son los miembros más prevalentes de la microbiota normal de las vías respiratorias superiores y son importantes para el estado saludable de las membranas mucosas de las mismas. Pueden llegar al torrente sanguíneo como resultado de un trauma y son la causa principal de endocarditis en las válvulas cardiacas anormales. Algunos estreptococos viridans (p. ej., *S. mutans*) sintetizan polisacáridos grandes, como los dextranos o levanes, a partir de la sacarosa y contribuyen de manera importante a la génesis de la caries dental.

En el transcurso de la bacteriemia, los estreptococos viridans o los enterococos y, rara vez, los neumococos pueden asentarse en válvulas cardiacas normales o previamente deformadas, produciendo **endocarditis aguda**. La destrucción rápida de las válvulas con frecuencia conduce a una insuficiencia cardiaca fatal en días o semanas, a menos que se pueda realizar una cirugía para colocar una válvula protésica durante el tratamiento antimicrobiano o después de la terapia. Con más frecuencia, los estreptococos viridans están asociados con un curso subagudo.

La **endocarditis subaguda** a menudo involucra válvulas anormales (deformidades congénitas y lesiones reumáticas o ateroscleróticas). Aunque cualquier organismo que llegue al torrente sanguíneo puede establecerse en lesiones trombóticas que se desarrollan en el endotelio lesionado como resultado de tensiones circulatorias, la endocarditis subaguda es causada con mayor frecuencia por miembros de la microbiota normal de las vías respiratorias o intestinales que accidentalmente han llegado a la sangre. Después de una extracción dental, al menos 30% de los pacientes tienen bacteriemia por estreptococos viridans. Estos estreptococos, normalmente los miembros más prevalentes de la microbiota respiratoria superior, son también la causa más frecuente de endocarditis bacteriana subaguda. Los estreptococos del grupo D (enterococos y *S. bovis*) también son causas comunes de endocarditis subaguda. Alrededor de 5–10% de los casos son causados por enterococos originados en el intestino o en las vías urinarias. La lesión es lentamente progresiva y ocurre cierto proceso de curación que acompaña a la inflamación activa; las vegetaciones consisten en fibrina, plaquetas, células sanguíneas y bacterias adheridas a las valvas de la válvula. El curso clínico es gradual, pero la enfermedad es invariablemente fatal en los casos no tratados. El cuadro clínico típico incluye fiebre, anemia, debilidad, soplo cardiaco, fenómenos embólicos, esplenomegalia y lesiones renales.

Los estreptococos α hemolíticos y los enterococos varían en su susceptibilidad a los agentes antimicrobianos. Particularmente en la endocarditis bacteriana, las pruebas de susceptibilidad a los antibióticos son útiles para determinar qué fármacos pueden usarse en una terapia óptima. Los aminoglucósidos a menudo aumentan la tasa de acción bactericida de la penicilina sobre los estreptococos, en particular en los enterococos.

ESTREPTOCOCOS NUTRICIONALMENTE VARIABLES

Los estreptococos nutricionalmente variables (NVS, *nutritionally variant streptococci*) ahora se clasifican en el género *Abiotrophia* (la *Abiotrophia defectiva* es la única especie) y el género *Granulicatella* (dos especies *Granulicatella adiacens* y *Granulicatella elegans*). Estos también se han conocido como “estreptococos deficientes nutricionalmente” y “estreptococos dependientes de piridoxal”. Necesitan piridoxal o cisteína para el crecimiento en agar sangre y pueden crecer como colonias satélites alrededor de colonias de estafilococos y otras bacterias que producen piridoxal. El suplemento habitual en medio de agar sangre con piridoxal permite la recuperación de estos organismos. Suelen ser α hemolíticos, pero también pueden ser no hemolíticos. MALDI-TOF MS ha demostrado diferenciarlos fiablemente de los estreptococos y otros cocos grampositivos negativos a catalasa. Estos NVS forman parte de la microbiota normal y ocasionalmente causan bacteriemia o endocarditis. Se pueden encontrar en abscesos cerebrales y otras infecciones. Clínicamente, son muy similares a los estreptococos viridans.

booksmedicos.org

PEPTOSTREPTOCOCCUS Y GÉNEROS RELACIONADOS

Estos estreptococos crecen sólo en condiciones anaerobias o microaerofílicas y producen hemolisinas de forma variable. Son parte de la microbiota normal de la boca, las vías respiratorias superiores, las vías intestinales y el tracto genital femenino. A menudo participan con muchas otras especies bacterianas en infecciones anaerobias mixtas (véase capítulo 21). Estas infecciones pueden ocurrir en heridas, en las mamas, en la endometritis posparto, después de la ruptura de una víscera abdominal, en el cerebro o en la supuración crónica del pulmón. El pus suele tener mal olor.

STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE

S. pneumoniae (neumococos) es un miembro del grupo *S. mitis* (véase cuadro 14–1) y no se puede distinguir de ellos sobre la base de ARNr 16S. Los neumococos son diplococos grampositivos, a menudo con forma de lanceta o estructurados en cadenas, y poseen una cápsula de polisacárido que permite la tipificación con antisueros específicos. Los neumococos son fácilmente lisados por agentes activos en la superficie, que probablemente eliminan o inactivan los inhibitorios de las autolisinas de la pared celular. Los neumococos son habitantes normales de las vías respiratorias superiores en 5–40% de los seres humanos y pueden causar neumonía, sinusitis, otitis, bronquitis, bacteriemia, meningitis, peritonitis y otros procesos infecciosos.

Morfología e identificación

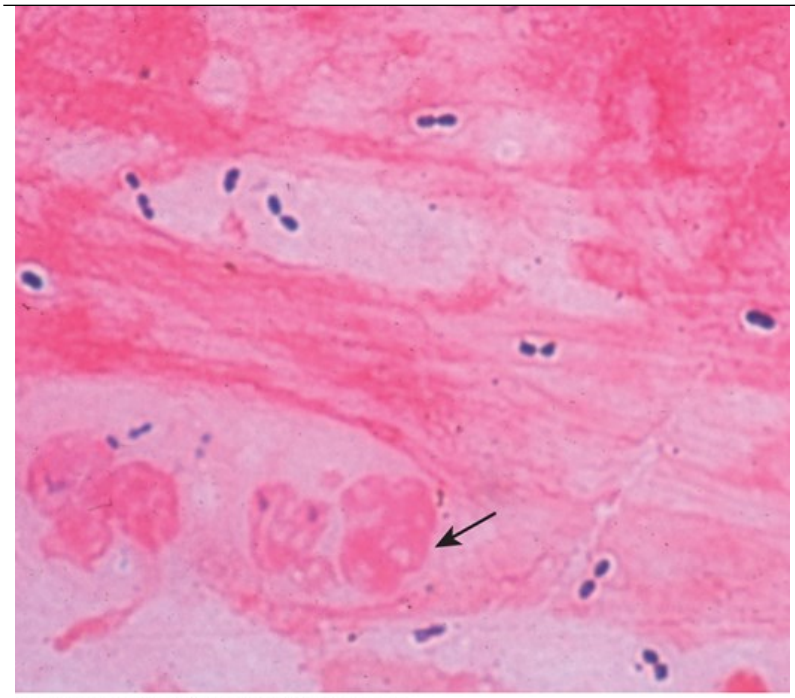
A. Organismos típicos

Los diplococos grampositivos típicos, en forma de lanceta (fig. 14–3) se ven a menudo en especímenes de cultivos jóvenes. En esputo o pus, también se observan cocos individuales o cadenas. Con la edad, los organismos rápidamente se vuelven gramnegativos y tienden a lisarse espontáneamente. La autolisis de los neumococos se ve muy favorecida por los agentes activos en la superficie. La lisis de los neumococos ocurre en unos pocos minutos cuando se agrega bilis de buey (10%) o desoxicolato de sodio (2%) a un cultivo de organismos en caldo o suspensión a pH neutro. Los estreptococos viridans no se lisan y, por tanto, se diferencian fácilmente de los neumococos. En medios sólidos, el crecimiento de neumococos se inhibe alrededor de un disco de optoquina; los estreptococos viridans no están inhibidos por la optoquina (fig. 14–4).

FIGURA 14–3

S. pneumoniae en el esputo se observa como diplococos grampositivos en forma de lancetas. Los núcleos degenerativos de las células polimorfonucleares son las grandes formas rojas irregulares más oscuras (*flecha*). Están presentes en el fondo moco y restos amorfos. Ampliación original ×1 000.

booksmedicos.org

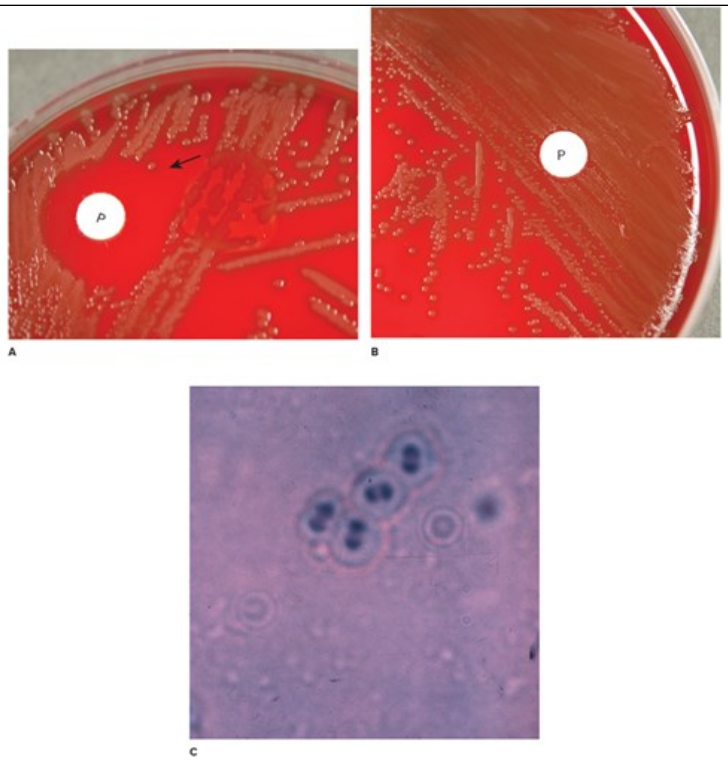


Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

FIGURA 14–4

A. Inhibición por optoquina y solubilidad biliar de *S. pneumoniae*. Las *S. pneumoniae* se cultivaron durante la noche en agar sangre de oveja a 5%. La optoquina (etil hidrocupreína HCl), o el disco P, se colocó cuando se inoculó la placa. Los neumococos son α hemolíticos con enverdecimiento del agar alrededor de las colonias. La zona de inhibición alrededor del disco P posee dimensiones mayores a 14 mm, lo que indica que los organismos son neumococos en lugar de estreptococos viridans. Se colocó una gota de solución de desoxicolato ("bilis") en el crecimiento durante la noche justo a la derecha del área del disco P (*flecha*); después de aproximadamente 20 minutos a temperatura ambiente, las colonias de neumococos se solubilizaron (bilisolubles). **B.** El crecimiento de estreptococos viridans parece similar al crecimiento de los neumococos, pero el crecimiento de los estreptococos viridans no es inhibido por la optoquina. **C.** Reacción Quellung de *S. pneumoniae*: una pequeña cantidad de crecimiento se mezcla con solución salina, antisueros contra el polisacárido de la cápsula y tinción con azul de metileno. Después de la incubación a temperatura ambiente durante 1 hora, se observa la reacción bajo el microscopio. Los organismos están perfilados en *azul claro*. Una reacción positiva muestra aglomeración debido a los enlaces cruzados de los anticuerpos y neumococos. El efecto halo alrededor de los neumococos es una inflamación capsular aparente. Un control negativo no mostraría aglomeraciones o inflamación capsular. (Cortesía de H. Reyes.)

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Otros puntos de identificación acarrean una virulencia casi uniforme para ratones cuando se inyectan por vía intraperitoneal y la "prueba de inflamación de la cápsula" o reacción de Quellung (véase más adelante).

B. Cultivo

Los neumococos forman pequeñas colonias redondas, al principio en forma de domo y más tarde desarrollan una depresión central con un borde elevado. Otras colonias pueden aparecer brillantes debido a la producción de polisacáridos capsulares. Los neumococos son α hemolíticos en agar sangre. El crecimiento se incrementa en 5–10% de CO_2.

C. Características de crecimiento

La mayor parte de la energía la obtienen de la fermentación de la glucosa; esto se acompaña de la rápida producción de ácido láctico, que limita el crecimiento. La neutralización de los cultivos de caldo con álcali a intervalos da como resultado un crecimiento masivo.

D. Variación

Los aislados neumocócicos que producen grandes cantidades de cápsulas aparecen como extensas colonias mucoides. La producción de cápsulas no es esencial para el crecimiento en medio de agar, por lo que la producción capsular se pierde después de un pequeño número de subcultivos. Los neumococos, sin embargo, volverán a producir cápsulas y tendrán una mayor virulencia si se inyectan en ratones.

Estructura antigénica

A. Estructuras de componentes

La pared celular neumocócica tiene peptidoglucano y ácido teicoico, similar a otros estreptococos. El polisacárido capsular se une covalentemente al peptidoglucano y al polisacárido de la pared celular. El polisacárido capsular es inmunológicamente distinto para cada uno de los 91 tipos. El polisacárido C que se encuentra en la pared celular de todo *S. pneumoniae* se puede detectar en la orina y en el líquido cefalorraquídeo (CSF, *cerebrospinal fluid*) como pruebas diagnósticas útiles para las infecciones neumocócicas.

booksmedicos.org

B. Reacción Quellung

Cuando se mezclan neumococos de cierto tipo con suero antipolisacárido específico del mismo tipo, o con antisuero polivalente, en un portaobjetos de microscopio, la cápsula se inflama notablemente y los organismos se aglutinan mediante los enlaces cruzados de los anticuerpos (véase fig. 14–4C). Esta reacción es útil en la identificación rápida y la tipificación de los organismos, ya sea en esputo o en cultivos. El antisuero polivalente, que contiene anticuerpos para todos los tipos ("omnisuero"), es un buen reactivo a la hora de realizar una determinación microscópica rápida de la presencia, o ausencia, de neumococos en el esputo fresco. Esta prueba rara vez se usa debido a los altos costos de los reactivos y la experiencia requerida en el desempeño y en la interpretación de la prueba.

Patogenia

A. Tipos de neumococos

En adultos, los tipos 1 a 8 son responsables de aproximadamente 75% de los casos de neumonía neumocócica y de más de la mitad de todas las muertes por bacteriemia neumocócica; en niños, los casos más frecuentes involucran a los tipos 6, 14, 19 y 23.

B. Producción de la enfermedad

Los neumococos producen enfermedades a través de su capacidad para multiplicarse en los tejidos. La virulencia del organismo es una función de su cápsula, que previene o retrasa la ingestión de fagocitos. Un suero que contiene anticuerpos contra el polisacárido específico del tipo, protege contra la infección. Si el suero se absorbe con el polisacárido específico del tipo, pierde su poder protector. Los animales o los seres humanos inmunizados con un tipo dado de polisacárido neumocócico son posteriormente inmunes a ese tipo de neumococo y poseen anticuerpos precipitantes y opsonizantes para ese tipo de polisacárido.

C. Pérdida de la resistencia natural

Debido a que entre 40 y 70% de los humanos son en algún momento portadores de neumococos virulentos, la mucosa respiratoria normal debe poseer una gran resistencia natural al neumococo. Entre los factores que probablemente disminuyen esta resistencia y, por tanto, predisponen a la infección neumocócica, se encuentran los siguientes:

1. Infecciones virales y otros tipos de infecciones de las vías respiratorias que dañan las células de la superficie; acumulaciones anormales de moco (p. ej., alergia), que protegen a los neumococos de la fagocitosis; obstrucción bronquial (p. ej., atelectasia), y lesión de las vías respiratorias provocada por irritantes que alteran su función mucociliar.
2. Intoxicación por alcohol o drogas, que deprime la actividad fagocítica, deprime el reflejo de la tos y facilita la aspiración de material extraño.
3. Dinámicas circulatorias anormales (p. ej., congestión pulmonar e insuficiencia cardiaca).
4. Otros mecanismos, como malnutrición, debilidad general, anemia de células falciformes, hiposplenismo, nefrosis o deficiencia de complemento.

Patología

La infección neumocócica provoca el exudado de líquido de edema fibrinoso en los alvéolos, seguido de eritrocitos y leucocitos, lo que da como consecuencia la consolidación del parénquima pulmonar. Muchos neumococos se encuentran a lo largo de este exudado y pueden llegar al torrente sanguíneo a través del drenaje linfático de los pulmones. Las paredes alveolares permanecen normalmente intactas durante la infección. Más tarde, las células mononucleares fagocitan activamente los residuos, y esta fase líquida se reabsorbe gradualmente. Los neumococos son tomados por fagocitos y digeridos intracelularmente.

Hallazgos clínicos

La aparición de la neumonía neumocócica suele ser repentina, con fiebre, escalofríos y dolor pleural agudo. El esputo es similar al exudado alveolar, característicamente sanguinolento o de color oxidado. Al comienzo de la enfermedad, cuando la fiebre es alta, hay presencia de bacteriemia en 10–20% de los casos. Con la terapia antimicrobiana, la enfermedad generalmente termina de inmediato; si los fármacos se administran temprano, se

booksmedicos.org

interrumpe el desarrollo de la consolidación.

La neumonía neumocócica debe diferenciarse del infarto pulmonar, atelectasia, neoplasia, insuficiencia cardiaca congestiva y neumonía causada por muchas otras bacterias. El empiema (pus en el espacio pleural) es una complicación importante y requiere de aspiración y drenaje.

Desde las vías respiratorias, los neumococos pueden llegar a otros sitios. Los senos y el oído medio son los más afectados. La infección a veces se extiende desde la mastoides hasta las meninges. La bacteriemia por neumonía tiene una tríada de complicaciones graves: meningitis, endocarditis y artritis séptica. Con el uso temprano de la quimioterapia, la endocarditis neumocócica aguda y la artritis se han vuelto raras.

Pruebas diagnósticas de laboratorio

La sangre se extrae para el cultivo; se recogen CSF y esputo para la demostración de neumococos por frotis y cultivo. El CSF y la orina se pueden usar para detectar el polisacárido C neumocócico mediante pruebas rápidas inmunocromatográficas de membrana. Las pruebas de anticuerpos séricos no son prácticas. Todas las muestras deben enviarse al laboratorio de microbiología lo antes posible después de la recolección, ya que los neumococos tienden a autolizarse y el retraso tendrá un impacto significativo en la recuperación del cultivo. El esputo puede ser examinado de varias maneras.

A. Frotis de manchados

Una película teñida con Gram de esputo rojo oxidado muestra organismos típicos, muchos neutrófilos polimorfonucleares y muchos eritrocitos.

B. Pruebas de inflamación de la cápsula

El esputo fresco emulsionado mezclado con antisuero causa una inflamación de la cápsula (la reacción de Quellung) para la identificación de neumococos.

C. Cultivo

El cultivo se crea mediante la inoculación de esputo en agar sangre y la incubación de la placa en CO_2 a 37 °C. También suele obtenerse un hemocultivo.

D. Pruebas de amplificación de ácido nucleico

Varios fabricantes han incluido *S. pneumoniae* en paneles para la identificación de frascos de hemocultivos positivos y varios de estos exámenes han sido aprobados por la FDA. Además, se están desarrollando pruebas para la meningitis y paneles moleculares separados para la detección directa de *S. pneumoniae* en muestras respiratorias obtenidas a partir de muestras en pacientes con sospecha de neumonía adquirida en la comunidad o asociada a la atención médica.

E. Inmunidad

La inmunidad a la infección por neumococos es específica del tipo y depende tanto de los anticuerpos contra el polisacárido capsular como de la función fagocítica intacta. Las vacunas pueden inducir la producción de anticuerpos contra los polisacáridos capsulares (véase análisis más adelante).

Tratamiento

En las últimas décadas, los neumococos se han vuelto cada vez más resistentes a una amplia gama de agentes antimicrobianos. La penicilina G ya no puede considerarse el agente empírico de elección. Alrededor de 15% de los neumococos de fuentes no meníngeas son resistentes a la penicilina (concentración inhibitoria mínima [MIC] ≥8 µg/mL). La penicilina G en altas dosis parece ser eficaz en el tratamiento de la neumonía causada por neumococos con MIC a penicilina por debajo de 8 µg/mL (punto de ruptura resistente) pero no sería eficaz en el tratamiento de la meningitis causada por las mismas cepas. Algunas cepas resistentes a la penicilina son resistentes a la cefotaxima. También se presenta resistencia a la tetraciclina, eritromicina y fluoroquinolonas. Los neumococos siguen siendo susceptibles a la vancomicina. Debido a que los perfiles de resistencia no son predecibles, se deben realizar pruebas habituales de sensibilidad con un método que pueda determinar los valores de MIC para aislamientos de sitios estériles para todas las infecciones neumocócicas.

booksmedicos.org

Epidemiología, prevención y control

La neumonía neumocócica representa aproximadamente 60% de todas las neumonías bacterianas. En el desarrollo de la enfermedad, los factores predisponentes (véase análisis anterior) son más importantes que la exposición al agente infeccioso, y un portador sano es más importante en la diseminación de neumococos que un paciente enfermo.

Es posible inmunizar individuos con polisacáridos tipo-específicos. Estas vacunas probablemente pueden proporcionar 90% de protección contra la neumonía bacteriana. Una vacuna de polisacáridos que contiene 23 tipos (PPSV23) está autorizada en Estados Unidos. Una vacuna neumocócica conjugada contiene polisacáridos capsulares conjugados a la proteína CRM_{197} de la difteria. La vacuna conjugada actual es de 13 valencias (PCV13, Prevnar 13, Wyeth Pharmaceuticals). PCV13 contiene los conjugados de polisacáridos de los serotipos encontrados en la vacuna PCV7 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) más los serotipos 1, 3, 5, 6A, 7F y 19A. Se recomienda que en su uso dirigido a los niños se emplee como una serie de cuatro dosis a los 2, 4, 6 y 12–15 meses de edad. Los niños menores de 24 meses de edad que iniciaron la vacunación con PCV-7, y quienes hayan recibido una o más dosis pueden completar la serie con PCV-13. Los niños mayores y aquellos con afecciones médicas subyacentes que fueron vacunados completamente con PCV-7 deben recibir una dosis única de PCV-13.

Los adultos a partir de los 19 años de edad con condiciones de inmunodepresión deben recibir tanto PPSV23 como PCV13. El programa para la administración de la vacuna depende del momento y el tipo de vacunación previa. Referimos al lector a las últimas recomendaciones publicadas por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, *Centers for Disease Control and Prevention*), a fin de que pueda acceder a las directrices y programas actuales (http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/adult/adulto-combinado-schedule.pdf). En 2014, además de la recomendación existente acerca de recibir PPSV23, las personas mayores de 65 años ahora también deberían recibir una dosis de PCV13. Véanse las directrices mencionadas anteriormente para obtener la información completa.

ENTEROCOCOS

Los enterococos son bacterias grampositivas, catalasa negativas, facultativamente anaerobias que generalmente tienen forma ovalada y están dispuestas en pares o cadenas cortas; en ocasiones, también se pueden ver organismos individuales. Los enterococos poseen la sustancia específica del grupo D y, por tanto, fueron clasificados previamente como estreptococos del grupo D. Debido a que el antígeno específico de la pared de las células del grupo D es un ácido teicoico, no es un marcador antigénicamente bueno; los enterococos suelen identificarse por características distintas de las reacciones inmunológicas con antisueros específicos de grupo. Existen al menos 47 especies de enterococos, pero menos de un tercio de ellos están asociados con enfermedades en los seres humanos, siendo el *Enterococcus faecalis* y el *Enterococcus faecium* las dos especies más comúnmente aisladas de especímenes clínicos. Los enterococos son parte de la microbiota entérica normal.

Morfología e identificación

Las especies de *Enterococcus* crecen fácilmente en medios no selectivos, como el agar sangre de oveja y el agar chocolate. Los enterococos suelen ser no hemolíticos, pero en ocasiones son α-hemolíticos o, raramente, β hemolíticos. Mientras que los enterococos a veces pueden parecerse a los *S. pneumoniae* en las tinciones de Gram, preparadas directamente a partir de muestras clínicas, los organismos se pueden diferenciar fácilmente en función de varias pruebas bioquímicas simples. Las especies de *Enterococcus* son resistentes a la optoquina y las colonias no se disuelven cuando se exponen a la bilis, mientras que *S. pneumoniae* es susceptible a la optoquina y es soluble en bilis. Además, los enterococos son positivos respecto a PYR, crecen en presencia de bilis, hidrolizan la esculina (bilis-esculina positiva) y, a diferencia de los estreptococos del grupo D no enterocócicos, los enterococos crecen bien en NaCl 6.5%. Los enterococos crecen bien en un amplio rango de temperatura entre 10 y 45 °C, los estreptococos generalmente crecen en un rango de temperatura mucho más estrecho. En el laboratorio, los enterococos se pueden identificar fácilmente utilizando sistemas de identificación bacteriana, semiautomatizados o automatizados, disponibles comercialmente; la identificación de organismos basada en propiedades bioquímicas puede ser complicada y consume mucho tiempo. Alternativamente, los enterococos se pueden identificar mediante espectrometría de masas MALDI-TOF o mediante métodos de prueba molecular (p. ej., PCR).

Patogenia y patología

Hasta la fecha, la patogenia de las infecciones enterocócicas es poco conocida; sin embargo, se han identificado varios factores de virulencia potenciales. La mayoría de las infecciones enterocócicas parece surgir desde la microbiota endógena a través de la translocación desde su sitio de colonización principal (vías GI). De manera general, la virulencia está mediada por dos propiedades principales, incluida la resistencia antimicrobiana

booksmedicos.org

(intrínseca) de los enterococos, así como su capacidad para adherirse a las células y tejidos y formar biopelículas. Se han identificado varios factores de virulencia potenciales que pueden desempeñar un papel en la patogenia de las infecciones por enterococos. Estos factores de virulencia incluyen proteínas de adhesión superficial, glucolípidos de membrana, toxinas secretadas (p. ej., citolisina y hemolisina), proteasas secretadas (p. ej., gelatinasa) y superóxido extracelular. Sin embargo, ninguno de estos factores de virulencia se ha establecido como un contribuyente principal y/o causa de infecciones por enterococos en seres humanos.

Hallazgos clínicos

Los enterococos son bacterias comensales y parte de la microbiota entérica normal. *E. faecalis* y *E. faecium* son las especies enterocócicas más comúnmente aisladas que causan infecciones en los seres humanos. Otros enterococos menos frecuentes incluyen *Enterococcus gallinarum*, *Enterococcus casseliflavus* y *E. raffinosus*. Históricamente, *E. faecalis* ha sido reconocida como la especie más comúnmente aislada, causando 85–90% de las infecciones enterocócicas; *E. faecium*, por otro lado, causa en un rango de 5–10%. Sin embargo, en los últimos años, estos porcentajes han estado cambiando, reconociendo un aumento en las infecciones debido a *E. faecium*, particularmente como causa de infecciones en el torrente sanguíneo. En pacientes hospitalizados, los sitios más comunes de infección son las vías urinarias, quemaduras y heridas quirúrgicas, las vías biliares y la sangre. Las infecciones de las vías urinarias (UTI) son, con mucho, la forma más común de infecciones por enterococos, y con frecuencia se asocian con catéteres permanentes, instrumentación o anomalías estructurales de las vías genitourinarias. Las infecciones intraabdominales y pélvicas también son causadas frecuentemente por enterococos. Sin embargo, estas infecciones suelen ser polimicrobianas, al igual que las UTI y las infecciones de las heridas. En estos casos, puede ser difícil definir el papel patógeno exacto de los enterococos en la infección. La bacteriemia y la endocarditis también son formas comunes de infecciones enterocócicas, y con frecuencia se asocian con abscesos metastásicos y altas tasas de mortalidad. Las infecciones de las vías respiratorias (p. ej., neumonía, otitis y sinusitis) y/o del sistema nervioso central (p. ej., meningitis) se han descrito, pero ocurren raramente. Se han descrito dos formas de meningitis enterocócica: meningitis espontánea y meningitis posoperatoria. La meningitis espontánea suele ser una infección asociada a la comunidad en pacientes con comorbilidades graves (p. ej., diabetes, insuficiencia renal crónica e inmunosupresión), mientras que la meningitis posoperatoria es una infección adquirida en el hospital (p. ej., asociada a dispositivos de derivación ventricular, electrodos del CNS). También se han descrito infecciones neonatales por enterococos. Los enterococos forman parte de la microbiota vaginal normal de la mujer adulta y, por tanto, los neonatos pueden adquirirlos durante el parto vaginal. Las infecciones enterocócicas neonatales suelen ser sepsis de aparición tardía, neumonía, pero también se han descrito otras infecciones, como UTI, infecciones del sitio quirúrgico y meningitis.

Tratamiento y resistencia a los antibióticos

El tratamiento de la infección enterocócica puede ser un reto para los médicos, debido al hecho de que los enterococos con frecuencia son resistentes a varios antibióticos. Tradicionalmente, la terapia para las infecciones enterocócicas sistémicas consiste en la combinación de un antibiótico activo de la pared celular (p. ej., ampicilina o vancomicina) con un aminoglucósido. Sin embargo, algunos antibióticos activos de la pared celular (p. ej., oxacilina y cefalosporinas) no tienen actividad contra los enterococos. Además, los enterococos han desarrollado resistencia contra algunos de los antibióticos activos de la pared celular comúnmente utilizados (p. ej., vancomicina). Si bien se han desarrollado antibióticos más novedosos, como linezolid, quinupristina-dalfopristina, daptomicina, los enterococos rápidamente desarrollaron resistencia a algunos de estos antibióticos más recientes. *E. faecium* suele ser mucho más resistente a los antibióticos en comparación con *E. faecalis*. La resistencia antimicrobiana se clasifica como intrínseca o adquirida; la resistencia intrínseca se relaciona con patrones de resistencia codificados cromosómicamente inherentes o naturales, muchos de los cuales están presentes en todos o en la mayoría de los enterococos.

A. Resistencia intrínseca

Los enterococos son intrínsecamente resistentes a las cefalosporinas, a las penicilinas resistentes a la penicilinasa y a los monobactámicos. Tienen resistencia intrínseca a bajo nivel respecto a muchos aminoglucósidos, son de susceptibilidad intermedia o resistente a las fluoroquinolonas, y son menos susceptibles que los estreptococos (de 10 a 1 000 veces) a la penicilina y la ampicilina. Los enterococos son inhibidos por los β lactámicos (p. ej., ampicilina) pero generalmente no son eliminados por ellos. La resistencia de alto nivel a la penicilina y la ampicilina se debe con mayor frecuencia a las proteínas alteradas de unión a la penicilina; raras veces se han identificado cepas productoras de β lactamasa. Además, pocos enterococos (es decir; *E. casseliflavus* y *E. gallinarum*) se consideran intrínsecamente resistentes a la vancomicina. Esta es una resistencia constitutiva de bajo nivel, que está codificada cromosómicamente por el gen VanC.

B. Resistencia a los aminoglucósidos

booksmedicos.org

La terapia con combinaciones de un antibiótico activo en la pared celular (una penicilina o vancomicina) más un aminoglucósido (estreptomicina o gentamicina) es esencial para las infecciones enterocócicas graves, como la endocarditis. Aunque los enterococos tienen una resistencia intrínseca a niveles bajos a los aminoglucósidos (MIC <500 µg/mL), tienen una susceptibilidad sinérgica cuando se tratan con un antibiótico activo de la pared celular más un aminoglucósido. Sin embargo, algunos enterococos tienen un alto nivel de resistencia a los aminoglucósidos (MIC >500 µg/mL) y no son susceptibles al sinergismo. Este alto nivel de resistencia a los aminoglucósidos se debe a las enzimas modificadoras de los aminoglucósidos enterocócicos. Los genes que codifican la mayoría de estas enzimas suelen estar en plásmidos conjugados o transposones. Las enzimas tienen actividad diferencial frente a los aminoglucósidos. La resistencia a la gentamicina predice la resistencia a los otros aminoglucósidos, excepto la estreptomicina. (La susceptibilidad a la gentamicina no predice la susceptibilidad a otros aminoglucósidos.) La resistencia a la estreptomicina no predice la resistencia a otros aminoglucósidos. El resultado es que sólo la estreptomicina o la gentamicina (o ambas o ninguna) es probable que muestren actividad sinérgica con un antibiótico activo de la pared celular contra los enterococos. Los enterococos de infecciones severas deben tener pruebas de susceptibilidad para una resistencia a aminoglucósidos de alto nivel (MIC >500 µg/mL para gentamicina y >1 000 µg/mL para estreptomicina en medio de caldo) para predecir la eficacia terapéutica.

C. Resistencia a la vancomicina

El glucopéptido vancomicina es el principal fármaco alternativo a la combinación de betalactámicos/aminoglucósidos (p. ej., penicilina más gentamicina o estreptomicina) dirigido al tratamiento de infecciones por enterococos. En Estados Unidos, los enterococos que son resistentes a la vancomicina han aumentado su frecuencia. Estos enterococos no son sinérgicamente susceptibles a la vancomicina más un aminoglucósido. La resistencia a la vancomicina ha sido más común en *E. faecium*, pero las cepas resistentes a la vancomicina también se producen en *E. faecalis*.

Existen múltiples **genotipos y fenotipos de resistencia a la vancomicina**. El fenotipo VanA se manifiesta por una resistencia inducible de alto nivel a la vancomicina y teicoplanina. Los fenotipos VanB son resistentes inducible mente a la vancomicina, pero son susceptibles a la teicoplanina. Las cepas VanC tienen resistencia intermedia a moderada a la vancomicina. VanC es constitutivo en las especies menos aisladas comúnmente, *E. gallinarum* (VanC-1) y *E. casseliflavus* (VanC-2/VanC-3). El fenotipo VanD se manifiesta por resistencia moderada a la vancomicina y resistencia de bajo nivel o susceptibilidad a la teicoplanina. El fenotipo VanE se clasifica como resistencia de bajo nivel a la vancomicina y susceptibilidad a la teicoplanina. Los aislamientos de VanG y VanL (generalmente *E. faecalis*) tienen un bajo nivel de resistencia a la vancomicina y son susceptibles a la teicoplanina.

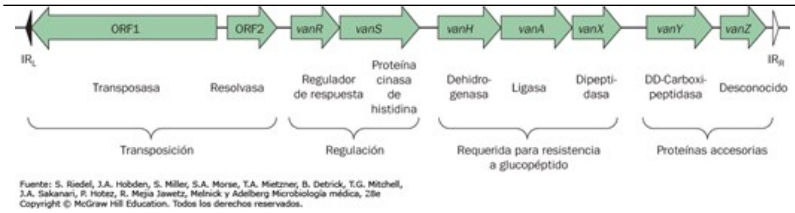
La teicoplanina es un glucopéptido con muchas similitudes con la vancomicina. Está disponible para los pacientes en Europa, pero no en Estados Unidos. Tiene importancia en la investigación del fenotipo de resistencia de los enterococos a la vancomicina.

La vancomicina y la teicoplanina interfieren con la síntesis de la pared celular en bacterias grampositivas al interactuar con el grupo D-alanil-D-alanina (D-Ala-D-Ala) de las cadenas de pentapéptidos de precursores de peptidoglucano. El determinante de resistencia a la vancomicina mejor estudiado es el operón VanA. Es un sistema de genes empaquetados en un plásmido autotransferible que contiene un transposón estrechamente relacionado con Tn*1546* (fig. 14–5). Hay dos marcos de lectura abiertos que codifican transposasa y resolvasa; los siete genes restantes codifican la resistencia a la vancomicina y las proteínas accesorias. Los genes *vanR* y *vanS* son un sistema regulador de dos componentes sensibles a la presencia de vancomicina o teicoplanina en el medio ambiente. *vanH*, *vanA* y *vanX* son necesarios para la resistencia a la vancomicina. *vanH* y *vanA* codifican las proteínas que fabrican el depsipéptido (D-Ala-D-lactato) en lugar del péptido normal (D-Ala-D-Ala). El depsipéptido, cuando se une a UDP-muramil-tripéptido, forma un precursor de pentapéptido al que la vancomicina y la teicoplanina no se unirán. *vanX* codifica una dipeptidasa que agota el ambiente del dipéptido D-Ala-D-Ala normal. *vanY* y *vanZ* no son esenciales para la resistencia a la vancomicina. *vanY* codifica una carboxipeptidasa que escinde el terminal D-Ala del pentapéptido, agotando el ambiente de cualquier pentapéptido funcional que pueda haber sido fabricado por el proceso normal de construcción de la pared celular. La función de *vanZ* no está clara.

FIGURA 14–5

Esquema del transposón Tn*1546* de *E. faecium* que codifica la resistencia a la vancomicina. IR_L y IR_R indican las repeticiones invertidas izquierda y derecha del transposón, respectivamente. (Adaptado y reproducido con permiso de Arthur M, Courvalin P. Genetics and mechanisms of glycopeptide resistance in enterocci. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993;37:1563.)

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

De manera similar a *vanA*, *vanB* y *vanD* codifica para D-Ala-D-Lac, pero *vanC* y *vanE* codifican para D-Ala-D-Ser.

Debido a que los enterococos que son resistentes a la vancomicina, frecuentemente transportan plásmidos que confieren resistencia a la ampicilina y a los aminoglucósidos, agentes novedosos como la daptomicina, linezolid, quinupristina-dalfopristina y tigeciclina (entre otros) se utilizan para el tratamiento de infecciones por enterococos resistentes a la vancomicina (VRE, *vancomycin-resistant enterococci*) (véase capítulo 28).

D. Resistencia a trimetoprim- sulfametoxazol

Los enterococos a menudo muestran susceptibilidad al trimetoprim-sulfametoxazol mediante pruebas *in vitro*, pero los fármacos no son efectivos para tratar infecciones. Esta discrepancia se debe a que los enterococos pueden utilizar folatos exógenos disponibles *in vivo* y, por tanto, escapar de la inhibición de los fármacos.

Epidemiología, prevención y control

E. faecalis y *E. faecium* son las dos especies enterocócicas más comunes que causan infecciones en los seres humanos. En general, y en función de sus propiedades intrínsecas, los enterococos son capaces de sobrevivir en condiciones ambientales adversas, y se han adaptado a diversos nichos ecológicos. En los seres humanos, son predominantemente habitantes de la microbiota intestinal y se consideran patógenos oportunistas importantes. Teniendo en cuenta el alto número de enterococos presentes en las heces, combinado con su capacidad para sobrevivir en condiciones ambientales adversas, los enterococos también pueden servir como indicadores de contaminación fecal y calidad higiénica (p. ej., en el caso de los alimentos y el agua). Los enterococos se encuentran entre las causas más frecuentes de infecciones asociadas con la atención médica, particularmente en las unidades de cuidados intensivos, y se seleccionan para el tratamiento con cefalosporinas y otros antibióticos a los que son resistentes. Además, los enterococos pueden transmitirse de un paciente a otro principalmente a través de las manos del personal del hospital, algunos de los cuales pueden incluso transportar los organismos en sus vías gastrointestinales. Los organismos pueden sobrevivir en las manos, los guantes y las batas de los trabajadores de la salud durante largos periodos, lo que representa probablemente la fuente más común de transmisión de enterococos resistentes a la vancomicina en entornos de atención de la salud. Los enterococos se transmiten ocasionalmente en dispositivos médicos. La Sociedad para la Salud Epidemiológica de América (*Society for Healthcare Epidemiology of America*) ha publicado directrices integrales para prevenir este tipo de transmisión de enterococos. Sin embargo, la prevención y el control de las infecciones por enterococos en el ámbito de la atención de la salud continúan presentando grandes desafíos; el uso cuidadoso y restrictivo de los antibióticos y la implementación de prácticas adecuadas de control de infecciones siguen siendo las piedras angulares para reducir el riesgo de colonización y/o infección con enterococos.

OTROS COCOS GRAMPOSITIVOS CATALASA NEGATIVOS

Hay cocos o cocobacilos grampositivos no estreptocócicos que causan enfermedades con mayor frecuencia (cuadro 14–2). Estos organismos tienen muchas características morfológicas y de crecimiento similares a los estreptococos viridans. Pueden ser α-hemolíticos o no hemolíticos. La mayoría de ellos son catalasa negativos; otros pueden ser débilmente positivos para la catalasa. *Pediococcus* y *Leuconostoc* son los géneros cuyos miembros son **resistentes a la vancomicina**. Los lactobacilos son anaerobios que pueden ser aerotolerantes y α hemolíticos, creando a veces formas cocobacilares similares a los estreptococos viridans. La mayoría de los **lactobacilos** (80 a 90%) son resistentes a la vancomicina. Otros organismos que ocasionalmente causan enfermedades y deben ser diferenciados de los estreptococos y los enterococos son *Lactococcus*, *Aerococcus* y *Gemella*, géneros que generalmente son **susceptibles a la vancomicina**. *Rothia mucilaginosa* fue considerada anteriormente un *Staphylococcus*, pero es catalasa negativa; las colonias muestran una clara adherencia al agar.

booksmedicos.org

CUADRO 14–2

Cocos y cocobacilos grampositivos negativos a catalasa no estreptocócicos más frecuentemente encontrados

Género[a]	Catalasa	Tinción de Gram	Susceptible a vancomicina	Comentarios
Abiotrofia[b] (*Streptococcus* de variante nutricional)	Negativa	Cocos en pares, cadenas cortas	Susceptible	Microbiota normal de la cavidad bucal; aislado de casos de endocarditis
Aerococcus	Negativa a débilmente positiva	Cocos en tétradas y grupos	Susceptible	Organismos ambientales ocasionalmente aislados de la sangre, orina, o sitios estériles
E. faecalis, E. faecium (y otros enterococos)	Negativa	Cocos en pares, cadenas cortas, o se producen como organismos únicos	Algunos son resistentes, principalmente *E. faecium*	Abscesos abdominales, infección de las vías urinarias, endocarditis
Gemella	Negativa	Cocos en pares, tétradas, grupos y cadenas cortas	Susceptible	Decolora fácilmente y puede parecer gramnegativo; crece lentamente (48 horas); parte de la microbiota humana normal; ocasionalmente aislado de la sangre y sitios estériles
Granulicatella[b] (*Streptococcus* de variante nutricional)	Negativa	Cocos en cadenas, grupos	Susceptible	Microbiota normal de la cavidad oral; aislados de algunos casos de endocarditis
Leuconostoc	Negativa	Cocos en pares y cadenas; cocobacilos, bacilos	Resistente	Organismos medioambientales; similares a enterococos en agar sangre; aislados en una amplia variedad de infecciones
Pediococcus	Negativa	Cocos en pares, tétradas y grupos	Resistente	Presente en productos alimenticios y heces humanas; ocasionalmente aislados de sangre y abscesos
Lactobacillus	Negativa	Cocobacilos; bacilos en pares y cadenas	Resistente (90%)	Anaerobios aerotolerantes, generalmente clasificados como bacilos; microbiota vaginal normal; ocasionalmente encontrado en infecciones de asiento profundo

SoyMedicina.com

[a] Otros géneros en los cuales los aislamientos de seres humanos son raros o infrecuentes incluyen *Dolosicoccus*, *Dolosigranulum*, *Facklamia*, *Globicatella*, *Helcococcus*, *Ignavigranum*, *Lactococcus*, *Tetragenococcus*, *Vagococcus* y *Weissella*.

[b] Require piridoxal para el crecimiento.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Los estreptococos y enterococos viridans son parte de la microbiota normal de las vías orales y gastrointestinales humanas, pero pueden estar

booksmedicos.org

asociados con infecciones graves bajo ciertas condiciones, como bacteriemia y endocarditis.

- *S. pneumoniae* es α hemolítico; susceptible a octoquina, y grandemente virulento debido a su cápsula de polisacárido, que inhibe la fagocitosis.
- *S. pneumoniae* es la principal causa de neumonía adquirida en la comunidad, pero también puede diseminarse a través del torrente sanguíneo al sistema nervioso central. La enfermedad invasiva se puede prevenir mediante la vacunación utilizando la vacuna polisacárida 23-valente (adultos) o la vacuna conjugada 13-valente (niños). La resistencia a los fármacos se ha convertido en un problema en ciertas regiones geográficas.
- Los enterococos son notables por las variedades de determinantes de resistencia que han evolucionado y que incluyen agentes β lactámicos, glucopéptidos y aminoglucósidos, entre otros. Los agentes más recientes, como linezolid y tedizolid, se utilizan para el tratamiento de las infecciones por VRE. Estos organismos desempeñan un papel prominente en las infecciones asociadas a la atención médica.

REFERENCIAS

Arias CA, Murray BE: *Enterococcus* species, *Streptococcus gallolyticus* group, and *Leuconostoc* species. In Bennett JE, Dolin R, Blaser ME (editors). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 8th ed. Elsevier, 2015.

Bryant AE, Stevens DL: *Streptococcus pyogenes*. In Bennett JE, Dolin R, Blaser ME (editors). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 8th ed. Elsevier, 2015.

Cunningham MW: Pathogenesis of group A streptococcal infections and their sequelae. *Adv Exp Med Biol* 2008;609:29. [PubMed: 18193655]

Edwards MS, Baker CJ: *Streptococcus agalactiae* (group B streptococcus). In Bennett JE, Dolin R, Blaser ME (editors). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 8th ed. Elsevier, 2015.

Murray BE: The life and times of the *Enterococcus*. *Clin Microbiol Rev* 1990;3:46–65. [PubMed: 2404568]

Paradiso PR: Advances in pneumococcal disease prevention: 13-valent pneumococcal conjugate vaccine for infants and children. *Clin Infect Dis* 2011;52:1241. [PubMed: 21507921]

Ruoff KL, Christensen JJ: *Aerococcus, Abiotrophia*, and other catalase-negative Gram-positive cocci. In Jorgensen JH, Pfaller MA, Carroll KC (editors). *Manual of Clinical Microbiology*, 11th ed. ASM Press, 2015.

Schlegel L, Grimont F, Ageron E, et al: Reappraisal of the taxonomy of the *Streptococcus bovis*/*Streptococcus equinus* complex and related species: Description of *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus* subsp. nov., *S. gallolyticus* subsp. *macedonicus* subsp. nov. and *S. gallolyticus* subsp. *pasteurianus* subsp. nov. *Int J Syst Evol Microbiol* 2003;3:631–645.

Sendi P, Johansson L, Norrby-Teglund A: Invasive group B streptococcal disease in non-pregnant adults. *Infection* 2008;36:100. [PubMed: 18193384]

Shulman ST, Bisno AL: Nonsuppurative poststreptococcal sequelae: Rheumatic fever and glomerulonephritis. In Bennett JE, Dolin R, Blaser ME (editors). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 8th ed. Elsevier, 2015.

Spellberg B, Brandt C: *Streptococcus*. In Jorgensen JH, Pfaller MA, Carroll KC, Funke G, et al (editors). *Manual of Clinical Microbiology*, 11th ed. ASM Press, 2015.

Stollerman GH, Dale JB: The importance of the group A streptococcus capsule in the pathogenesis of human infections: A historical perspective. *Clin Infect Dis* 2008;46:1038. [PubMed: 18444821]

Teixeira LM, et al: *Enterococcus*. In Jorgensen JH, Pfaller MA, Carroll KC, et al (editors). *Manual of Clinical Microbiology*, 11th ed. ASM Press, 2015.

Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al: Prevention of infective endocarditis: Guidelines from the American Heart Association: A guideline from the

booksmedicos.org

American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2007;116:1736–1754. [PubMed: 17446442]

booksmedicos.org

Universidad Mariano Galvez de Guatemala
Access Provided by:
SILVERCHAIR

CAPÍTULO 15: Bacilos gramnegativos entéricos (enterobacterias)

INTRODUCCIÓN

Las enterobacterias son un grupo grande y heterogéneo de bacilos gramnegativos cuyo hábitat natural son las vías intestinales de los humanos y animales. La familia comprende muchos géneros (*Escherichia, Shigella, Salmonella, Enterobacter, Klebsiella, Serratia, Proteus* y otros). Algunos organismos entéricos, como *Escherichia coli*, son parte de la microbiota normal y causan enfermedades de manera incidental, pero otros, como las salmonelas y las shigellas, son patógenos que perjudican a los seres humanos. Las enterobacterias son anaerobias o aerobias facultativas, fermentan una amplia gama de carbohidratos, poseen una estructura antigénica compleja y producen una variedad de toxinas y otros factores de virulencia. Las enterobacterias, los bacilos gramnegativos entéricos y las bacterias entéricas son los términos utilizados en este capítulo, pero estas bacterias también se denominan como coliformes.

CLASIFICACIÓN

Las enterobacterias son el grupo más común de bacilos gramnegativos que se cultivan en laboratorios clínicos y, junto con los estafilococos y estreptococos, se encuentran entre las bacterias que más a menudo producen enfermedades. La taxonomía de las enterobacterias es compleja y está cambiando rápidamente desde la introducción de técnicas que miden la distancia evolutiva, como la hibridación y la secuenciación de ácidos nucleicos. Según la base de datos en internet de la taxonomía de la Biblioteca Nacional de Medicina (disponible en https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi?mode=Tree&id=543&lvl=3&lin=f&keep=1&srchmode=1&unlock) se han definido 63 géneros; sin embargo, las enterobacterias de importancia clínica comprenden 20 a 25 especies, y otras se descubren con poca frecuencia. En este capítulo, los refinamientos taxonómicos se reducirán al mínimo y los nombres que se usan de manera común en la literatura médica se usan generalmente. En los capítulos 33, 37 y 38 de Jorgensen *et al.* 2015 se presenta un enfoque integral para la identificación de las enterobacterias.

Los miembros de la familia de las enterobacterias tienen las siguientes características: son bacilos gramnegativos, ya sean móviles, con flagelos, peritricosos o no móviles; se multiplican en medios de peptona o extracto de carne sin la adición de cloruro de sodio u otros suplementos; crecen bien en agar de MacConkey; proliferan en medios aerobios y anaerobios (son anaerobios facultativos); fermentan en lugar de oxidar glucosa, a menudo produciendo gas; son catalasas positivas, oxidasas negativas (excepto las *Plesiomonas*) y reducen el nitrato a nitrito, y tienen un contenido de ADN de G + C de 39 a 59%. Los miembros de la familia de las enterobacterias pueden diferenciarse a nivel de especie por una amplia gama de pruebas bioquímicas. La mayoría de los laboratorios de microbiología clínica de Estados Unidos utilizan en gran medida dispositivos comerciales o sistemas automatizados para este fin. Sin embargo, estos métodos tradicionales dedicados a la identificación de organismos se están reemplazando por otros métodos en los últimos años; la espectrometría de masas desorción/ionización con láser asistida por matriz implementación del tiempo de vuelo (MALDI-TOF MS, *matrix-assisted laser desorption ionization time of flight mass spectroscopy*) está reemplazando a los paneles más tradicionales de productos bioquímicos en lo que respecta a la identificación de cultivos aislados, actualmente en uso en la mayoría de los laboratorios de microbiología clínica. Esta nueva tecnología parece funcionar bastante bien en la identificación de la mayoría de las enterobacterias comunes que se encuentran en el material clínico, excepto con las especies del género *Shigella*. La tecnología MALDI-TOF MS no puede distinguir de manera confiable a las especies del género *Shigella* de las del género *E. coli*.

Los principales géneros y especies clínicamente relevantes de enterobacterias se discuten brevemente en los siguientes párrafos. Las características específicas de salmonelas, shigellas y otros bacilos gramnegativos entéricos de importancia médica, así como las enfermedades que causan, se tratan por separado en la segunda parte de este capítulo.

Morfología e identificación

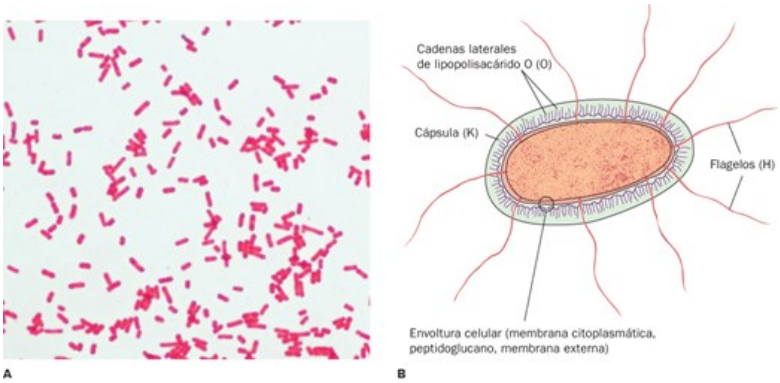
A. Organismos típicos

booksmedicos.org

Las enterobacterias son bacilos gramnegativos cortos (fig. 15–1A). Se observa una morfología característica en la multiplicación en medios sólidos *in vitro*, pero las características morfológicas son muy variables en los especímenes clínicos. Las cápsulas son grandes y regulares en las especies *Klebsiella*, menos en las especies *Enterobacter*, y poco común en las otras especies.

FIGURA 15–1

A. Tinción de Gram de *E. coli*. Aumento original ×1 000. (Cortesía de H Reyes.) **B.** Estructura antigénica de las enterobacterias.



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

B. Cultivo

E. coli y la mayoría de las otras bacterias entéricas forman colonias circulares, convexas y lisas con bordes distintivos. Las colonias de *Enterobacter* son similares, pero algo más mucoides. Las colonias de *Klebsiella* son grandes y muy mucoides y tienden a experimentar coalescencia con la incubación prolongada. Las salmonelas y shigellas producen colonias similares a *E. coli* pero no fermentan lactosa. Algunas cepas de *E. coli* producen hemólisis en agar sangre.

C. Características de crecimiento

Los patrones de fermentación de carbohidratos, y la actividad de las descarboxilasas de aminoácidos y otras enzimas, se utilizan en la diferenciación bioquímica. Algunas pruebas, como la producción de indol a partir de triptófano, se utilizan por lo común en sistemas de identificación rápida, pero otras, como la reacción de Voges-Proskauer (producción de acetilmetilcarbinol a partir de dextrosa), se usan con menos frecuencia. El cultivo en medios "diferenciales" que contiene colorantes especiales y carbohidratos (p. ej., eosina-azul de metileno [EMB, *eosin-methylene-blue*], de MacConkey o medio de desoxicolato) distingue a las colonias que fermentan lactosa (de color) de las colonias que no fermentan la lactosa (no pigmentadas) y permite la identificación presuntiva rápida de bacterias entéricas (cuadro 15–1).

booksmedicos.org

CUADRO 15–1

Identificación presuntiva y rápida de bacterias entéricas gramnegativas

Lactosa fermentada rápidamente
Escherichia coli: brillo metálico en medios diferenciales; colonias móviles, colonias planas, no viscosas
Enterobacter aerogenes: colonias elevadas, sin brillo metálico; a menudo móviles, crecimiento más viscoso
Enterobacter cloacae: similar a *Enterobacter aerogenes*
Klebsiella pneumoniae: multiplicación muy viscosa, mucoide; no móviles
Lactosa fermentada lentamente
Edwardsiella, Serratia, Citrobacter, subgrupo de *Salmonella* Arizona, *Erwinia*, algunas cepas de *Shigella sonnei* (en incubación extendida)
Lactosa no fermentada
Especies de *Shigella*: no móviles; no producción de gas a partir de dextrosa
Especies de *Salmonella*: móviles; formación de ácido y por lo general gas a partir de dextrosa
Especies de *Proteus*: "proliferación" en agar; urea rápidamente hidrolizada (olor a amoniaco)
Especies de *Providencia*, distintas de *P. stuartii*
Especies de *Morganella*
Especies de *Yersinia*

Se han ideado muchos medios complejos para ayudar en la identificación de las bacterias entéricas. Uno de estos medios es el agar en hierro con azúcar triple (TSI, *triple sugar iron*), que a menudo se usa a fin de ayudar a diferenciar a las salmonelas y las shigellas de otros bacilos entéricos gramnegativos en coprocultivos. El medio contiene 0.1% de glucosa, 1% de sacarosa, 1% de lactosa, sulfato de hierro (empleado en la detección de la producción de H_2S), extractos de tejidos (sustrato de crecimiento proteico) y un indicador de pH (rojo fenol). Se vierte en un tubo de ensayo a fin de producir una inclinación con un extremo profundo y es inoculado encajando la proliferación bacteriana en el extremo. Si sólo se fermenta la glucosa, la inclinación y el extremo inicialmente se vuelven amarillos, debido a la pequeña cantidad de ácido producido; a medida que los productos de la fermentación se oxidan posteriormente a CO_2 y H_2O y se liberan de la inclinación, y conforme continúa la descarboxilación oxidativa de las proteínas con la formación de aminas, la inclinación se vuelve alcalina (roja). Si se fermenta lactosa o sacarosa, se produce tanto ácido que la inclinación y el extremo se mantienen amarillos (ácidos). Las salmonelas y las shigellas suelen producir una inclinación alcalina y un extremo ácido. Aunque las especies de los géneros *Proteus, Providencia* y *Morganella* producen una inclinación alcalina y un extremo ácido, que pueden identificarse por su rápida formación de color rojo en el medio de urea de Christensen. Los organismos que producen ácido en la inclinación y el ácido y el gas (burbujas) en el extremo son otras bacterias entéricas.

1. ***Escherichia.*** *E. coli* generalmente produce resultados positivos en las pruebas de indol, lisina descarboxilasa y fermentación de manitol, y produce gas a partir de glucosa. Una cepa de la orina se puede identificar rápidamente como *E. coli* por su hemólisis en agar sangre, su morfología de colonia característica con un lustre "iridiscente" en medios diferenciadores, como el agar EMB, y un resultado positivo en la prueba de indol. Más de 90% de las cepas de *E. coli* son positivos para la β glucuronidasa utilizando el sustrato 4-metilumbeliferil-β-glucurónido (MUG, *4-methylumbelliferyl-β-glucuronide*). Las cepas de otros lugares anatómicos además de la orina, con propiedades características (pruebas de oxidasa por encima de la negatividad adicional) a menudo se pueden confirmar como *E. coli* con una prueba positiva de MUG.

2. **Grupo *Klebsiella-Enterobacter-Serratia.*** Las especies del género *Klebsiella* exhiben crecimiento mucoide, cápsulas de polisacáridos de gran tamaño y falta de motilidad, y por lo general dan resultados positivos en las pruebas de lisina descarboxilasa y citrato. La mayor parte las especies del género *Enterobacter* dan resultados de prueba positivos en cuanto a motilidad, citrato y descarboxilasa de ornitina, y producen gas a partir de la glucosa. *Enterobacter aerogenes* tiene cápsulas pequeñas. Algunas especies de *Enterobacter* se han trasladado al género *Cronobacter*. La especie *Serratia* produce ADNasa, lipasa y gelatinasa. Las especies *Klebsiella, Enterobacter* y *Serratia* suelen dar reacciones positivas de Voges-Proskauer.

3. **Grupo *Proteus-Morganella-Providencia.*** Los miembros de este grupo desaminan fenilalanina, son móviles, crecen en medio de cianuro de

booksmedicos.org

potasio (KCN) y fermentan xilosa. Las especies del género *Proteus* se mueven muy activamente por medio de flagelos perítricos, lo que da como resultado que ellos irrumpan cual "enjambre" en medios sólidos (fig. 15–2), a menos que el enjambre esté inhibido por sustancias químicas, como el alcohol feniletílico o medio deficiente en cistina-lactosa-electrólitos (CLED, *cystine-lactose-electrolyte-deficient*). Las bacterias del género *Proteus* y *Morganella morganii* producen ureasa, en tanto que las bacterias del género *Providencia* no suelen producirla. El grupo *Proteus-Providencia* fermenta lactosa con mucha lentitud o no la fermenta siquiera.

4. ***Citrobacter.*** Estas bacterias suelen producir citrato y difieren de las salmonelas en que no descarboxilan lisina. Fermentan lactosa con gran lentitud, si la fermentan siquiera.

5. ***Shigella.*** Las shigellas no son móviles y, por lo general, no fermentan la lactosa, pero sí aportan otros carbohidratos, produciendo ácido, pero no gas. No producen H_2S. Las cuatro especies del género *Shigella* están estrechamente relacionadas con *E. coli.* Muchas comparten antígenos comunes entre sí y con otras bacterias entéricas (p. ej., *Hafnia alvei* y *Plesiomonas shigelloides*).

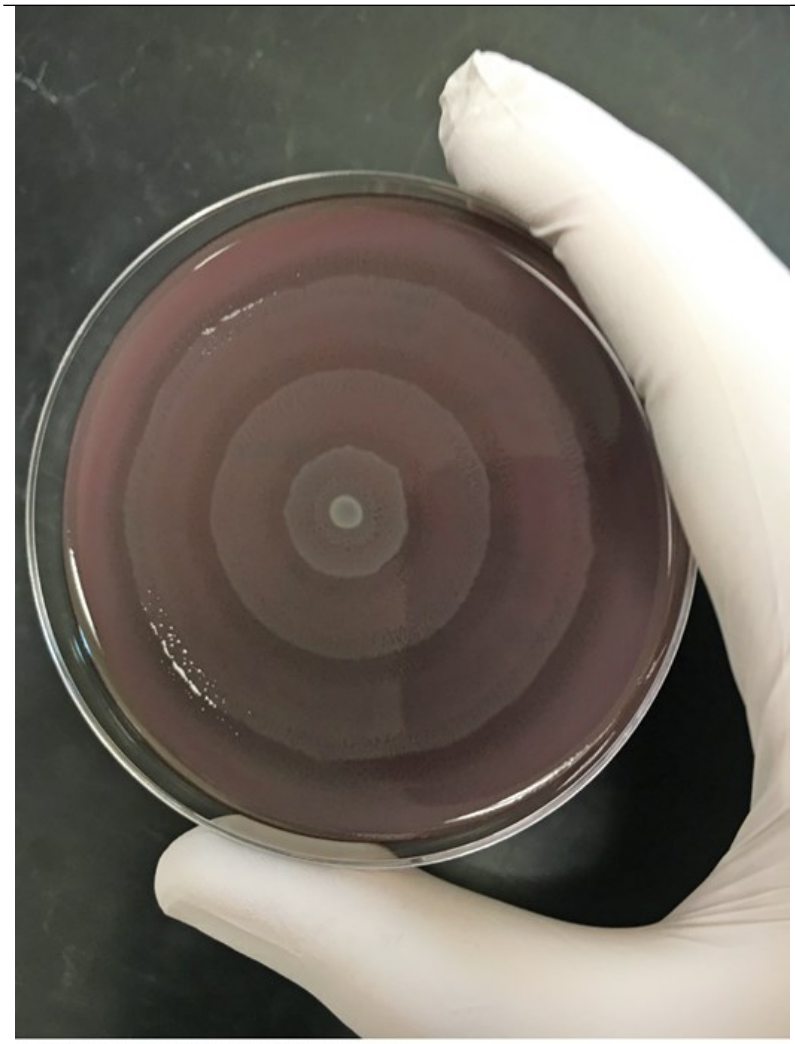
6. ***Salmonella.*** Las salmonelas son bacilos móviles que de manera característica fermentan glucosa y manosa sin producir gas, pero no fermentan lactosa ni sacarosa. La mayor parte de las salmonelas producen H_2S. A menudo resultan patógenas al ser humano o a los animales cuando se ingieren. Los organismos originalmente descritos en el género *Arizona* se incluyen ahora como subespecies del grupo *Salmonella.*

7. **Otras especies de *Enterobacteriaceae.*** Las especies del género *Yersinia* se analizan en el capítulo 19. En ocasiones se detectan otros géneros en infecciones humanas como *Cronobacter, Edwardsiella, Ewingella, Hafnia, Cedecea, Plesiomonas* y *Kluyvera.*

FIGURA 15–2

Proteus mirabilis en agar de sangre de oveja. Las especies del género *Proteus* exhiben un patrón de enjambre característico, causando una apariencia de onda, y las colonias individuales no son distinguibles. (Cortesía de S. Riedel.)

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Estructura antigénica

Las enterobacterias tienen una estructura antigénica compleja. Se clasifican en más de 150 diferentes antígenos somáticos termolábiles O diferentes (lipopolisacáridos), más de 100 antígenos K (capsulares) termolábiles y más de 50 antígenos H (flagelares) (fig. 15–1B). En *Salmonella* serotipo Thypi, los antígenos capsulares se denominan antígenos Vi. La clasificación antigénica de las enterobacterias a menudo indica la presencia de cada antígeno específico; por ejemplo, la fórmula antigénica de una *E. coli* puede ser O55:K5:H21.

Los **antígenos O** son la parte más externa del lipopolisacárido de la pared celular y consisten en unidades repetitivas de polisacárido. Algunos polisacáridos O específicos contienen azúcares únicos. Los antígenos O son resistentes al calor y al alcohol, y por lo general se detectan mediante aglutinación bacteriana. Los anticuerpos contra los antígenos O son predominantemente IgM.

Aunque cada género de enterobacterias está asociado con grupos O específicos, un solo organismo puede portar varios antígenos O. Por tanto, la mayoría de las shigellas comparten uno o más antígenos O con *E. coli*; sin embargo, *E. coli* también puede presentar reacciones cruzadas con algunas especies de los géneros *Providencia, Klebsiella* y *Salmonella*. Ocasionalmente, los antígenos O pueden estar asociados con enfermedades humanas específicas (p. ej., los tipos específicos de *E. coli* se detectan en la diarrea y en las infecciones del tracto urinario).

Los **antígenos K** son externos a los antígenos O en algunas enterobacterias, pero no en todas. Algunos son polisacáridos, entre ellos los antígenos K de *E. coli*; otros son proteínas. Los antígenos K interfieren con la aglutinación por el antisuero O, y pueden estar asociados con la virulencia (p. ej., las cepas de *E. coli* que producen el antígeno K1 sobresalen en la meningitis neonatal, y el antígeno G de *E. coli* causa la unión de las bacterias a las células

booksmedicos.org

epiteliales antes de la invasión del tubo digestivo o la invasión del sistema urinario).

Los miembros del género *Klebsiella* forman cápsulas grandes que consisten en polisacáridos (antígenos K) que cubren los antígenos somáticos (O o H) y pueden identificarse mediante pruebas de hinchamiento capsular con antisueros específicos. Las infecciones humanas del sistema respiratorio son causadas particularmente por los tipos capsulares 1 y 2, y las del sistema urinario por los tipos 8, 9, 10 y 24.

Los **antígenos H** se encuentran en flagelos y se desnaturalizan o eliminan con calor o alcohol. Se conservan mediante el tratamiento de las variantes bacterianas móviles con formalina. Tales antígenos de H se aglutinan con anticuerpos anti-H, principalmente IgG. Los determinantes en los antígenos H tienen una función de la secuencia de aminoácidos en la proteína flagelar (flagelina). Dentro de un solo serotipo, los antígenos flagelares pueden estar presentes en una o ambas formas, llamada **fase 1** (designada convencionalmente con letras minúsculas) y **fase 2** (designada convencionalmente con numerales arábigos), como se muestra en el cuadro 15–3. El organismo tiende a cambiar de una fase a otra; esto se denomina variación de fase. Los antígenos H en la superficie bacteriana pueden interferir con la aglutinación por el anticuerpo anti-O.

Existen muchos ejemplos de estructuras antigénicas superpuestas entre las enterobacterias y otras bacterias. La mayoría de las enterobacterias comparten el antígeno O14 de *E. coli*. El polisacárido capsular tipo 2 de *Klebsiella* es muy similar al polisacárido de los neumococos tipo 2. Algunos antígenos K reaccionan de forma cruzada con los polisacáridos capsulares de *Haemophilus influenzae* o *Neisseria meningitidis*. Por tanto, *E. coli* O75:K100:H5 puede inducir anticuerpos que reaccionan con *H. influenzae* tipo b.

Toxinas y enzimas

La mayoría de las bacterias gramnegativas poseen complejos lipopolisacáridos en sus paredes celulares. Estas sustancias, las endotoxinas de la envoltura celular (membrana citoplásmica, peptidoglucano, membrana externa), tienen una variedad de efectos fisiopatológicos que se resumen en el capítulo 9. Muchas bacterias entéricas gramnegativas también producen exotoxinas de importancia clínica. Algunas toxinas específicas se discuten en secciones posteriores.

ENFERMEDADES CAUSADAS POR ENTEROBACTERIAS DISTINAS A LA *SALMONELLA* Y *SHIGELLA*

Organismos causantes

E. coli es un miembro de la microbiota intestinal normal (véase capítulo 10). Otras bacterias entéricas (especies de los géneros *Proteus, Enterobacter, Klebsiella, Morganella, Providencia, Citrobacter* y *Serratia*) también se encuentran como miembros de la microbiota intestinal normal, pero en consideración son menos comunes que la *E. coli*. Las bacterias entéricas a veces se encuentran en pequeñas cantidades como parte de la microbiota normal de las vías respiratorias superiores y genitales. Las bacterias entéricas generalmente no causan enfermedades y, en el intestino, pueden incluso contribuir a un funcionamiento y una nutrición normales. Cuando ocurren infecciones clínicamente importantes, en general son causadas por *E. coli*, pero las otras bacterias entéricas son causantes de infecciones hospitalarias, y a veces, producen infecciones extrahospitalarias. Las bacterias se vuelven patógenas solamente cuando alcanzan a los tejidos fuera de sus zonas intestinales normales u otros sitios de microbiota normales menos frecuentes. Los sitios más frecuentes de infección clínicamente importante son el sistema urinario, las vías biliares y otros sitios en la cavidad abdominal, pero cualquier sitio anatómico (p. ej., circulación sanguínea, próstata, pulmón, hueso y meninges) puede ser el sitio de la enfermedad. Algunas de las bacterias entéricas (p. ej., *S. marcescens* y *E. aerogenes*) son patógenos oportunistas. Cuando las defensas normales del hospedero son inadecuadas, especialmente en la infancia o la vejez, en las etapas terminales de otras enfermedades, después de la inmunosupresión, o con catéteres venosos o uretrales permanentes, pueden producirse infecciones clínicamente importantes localizadas y la bacteria puede llegar al torrente sanguíneo y causar sepsis.

Patogenia y manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de las infecciones con *E. coli* y otras bacterias entéricas dependen del sitio de la infección y no pueden diferenciarse por los síntomas o signos de procesos causados por otras bacterias.

A. *E. coli*

booksmedicos.org

1. ***Infección del sistema urinario* (UTI, *urinary tract infection*).** La *E. coli* es la causa más común de infección del sistema urinario y representa aproximadamente 90% de las primeras infecciones del sistema urinario en mujeres jóvenes (véase capítulo 48). Los síntomas y signos incluyen polaquiuria, disuria, hematuria y piuria. El dolor en la fosa renal se relaciona con infección urinaria alta. Ninguno de estos síntomas o signos es específico de la infección por *E. coli*. La infección del sistema urinario puede provocar bacteriemia con signos clínicos de sepsis.

   La mayoría de las infecciones del sistema urinario que afectan a la vejiga o al riñón, en un hospedero por lo demás sano, son causadas por un pequeño número de tipos de antígenos O, que han elaborado específicamente factores de virulencia que facilitan la colonización y las infecciones clínicas subsiguientes. Estos organismos se designan como *E. coli* uropatogénicos. Típicamente, estos organismos producen hemolisina, que es citotóxica y facilita la invasión tisular. Las cepas que causan la pielonefritis expresan el antígeno K y elaboran un tipo específico de pilosidades, las fimbrias P, que se unen al antígeno del grupo sanguíneo P.

   Durante la última década, un clon pandémico, *E. coli* O25b/ST131, se ha convertido en un patógeno importante. Este organismo ha proliferado sobre todo por adquirir factores de resistencia mediados por plásmidos que codifican la resistencia a los antibióticos β lactámicos (elaboración de β lactamasas de espectro extendido), fluoroquinolonas y aminoglucósidos (véase la revisión de Johnson *et al.*, 2010).

2. **Enfermedades diarreicas relacionadas con *E. coli*.** La *E. coli* que causa diarrea es muy común en todo el mundo. Estos organismos *E. coli* se clasifican según las características de sus propiedades de virulencia (véase discusión más adelante), y cada grupo causa la enfermedad por un mecanismo diferente, al menos seis de los cuales se han caracterizado. Las propiedades de adherencia de las células epiteliales del intestino delgado o grueso están codificadas por los genes en los plásmidos. Del mismo modo, las toxinas a menudo son mediadas por plásmidos o fagos. Algunos aspectos clínicos de las enfermedades diarreicas se discuten en el capítulo 48.

   E. coli* enteropatógena** (**EPEC**, ***enteropathogenic E. coli) es una causa importante de diarrea en los lactantes, especialmente en los países en desarrollo. EPEC se adhiere a las células de la mucosa del intestino delgado. La patogenicidad requiere dos factores importantes: el paquete formador de pilosidades, codificado por un factor de adherencia de plásmido EPEC (EAF, *EPEC adherence factor*), y el *locus* cromosómico de eliminación de enterocitos (LEE, *locus of enterocyte effacement*), que promueve la adherencia característica de la EPEC (fijación y borrado). Después de la fijación, hay pérdida de microvellosidades (aplanamiento); formación de pedestales de actina filamentosa o estructuras similares a copas, y, en ocasiones, la entrada de la EPEC en las células de la mucosa. Las lesiones características se pueden ver en microfotografías electrónicas de lesiones de biopsia del intestino delgado. El resultado de la infección por EPEC en lactantes se caracteriza por diarrea acuosa y severa, vómitos y fiebre, que generalmente son autolimitados, pero pueden ser prolongados o crónicos. La diarrea EPEC se ha asociado con múltiples serotipos específicos de *E. coli*; las cepas se identifican por el antígeno O y, a veces, por la tipificación del antígeno H. También se puede realizar un modelo de infección de dos etapas con células HEp-2 o HeLa. Las pruebas para identificar la EPEC se realizan en laboratorios de referencia. La duración de la diarrea EPEC se puede acortar, y la diarrea crónica se puede curar con un tratamiento antibiótico.

   ***E. coli* enterotoxigénica** (**ETEC**) es una causa común de "diarrea del viajero" y una causa muy importante de diarrea en los niños menores de 5 años en países en desarrollo. Los factores de colonización de ETEC (pilosidades conocidos como antígenos del factor de colonización [CFA, *colonization factor antigens*]) específicos para los humanos promueven la adherencia de ETEC a las células epiteliales del intestino delgado. Algunas cepas de ETEC producen una enterotoxina **termolábil** (LT, *heat-labile enterotixin*) (peso molecular [MW, *molecular weight*], 80 000) que está sujeta a control genético de un plásmido y está estrechamente relacionada con la toxina del cólera. Su subunidad B se adhiere al ganglióside GM_1 en la membrana apical de los enterocitos y facilita la entrada de la subunidad A (MW, 26 000) en la célula, donde esta última activa la adenilil ciclasa. Esto incrementa notablemente la concentración local de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP, *cyclic adenosine monophosphate*), luego de lo cual se produce una cascada compleja que involucra el regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística. El resultado final es una hipersecreción intensa y prolongada de agua y cloruros e inhibición de la reabsorción de sodio. La luz intestinal está distendida con líquido, y se producen hipermotilidad y diarrea, que duran varios días. LT es antigénica y reacciona de forma cruzada con la enterotoxina de *Vibrio cholerae*, que tiene un mecanismo de acción idéntico. LT estimula la producción de anticuerpos neutralizantes en el suero (y quizás en la superficie intestinal) de personas previamente infectadas con enterotoxígenos *E. coli*. Las personas que radican en zonas donde estos microorganismos son muy frecuentes (p. ej., en algunos países en vías de desarrollo) tienen posibilidades de tener anticuerpos y de ser menos propensas a desarrollar diarrea al volverse a exponer a una *E. coli* productora de LT. Los análisis para la detención de LT incluyen 1) acumulación de líquido en el intestino de animales de laboratorio; 2) cambios citológicos típicos en células de ovario de cobayo chino cultivadas u otras líneas celulares; 3) estimulación de la producción de esteroides en las células cultivadas de tumores suprarrenales; 4) fijación y análisis inmunológicos con antisueros normalizados a LT, y 5) detección de los genes que codifican las toxinas. Estos ensayos se realizan únicamente en laboratorios de referencia.

booksmedicos.org

Algunas cepas de ETEC producen la **enterotoxina termoestable** ST_a (MW, 1 500–4 000), que está bajo el control genético de un grupo heterogéneo de plásmidos. ST_a activa guanilil ciclasa en las células epiteliales entéricas y estimula la secreción de fluidos. Muchas cepas positivas para ST_a también producen LT. Las cepas con las dos toxinas causan una diarrea más grave.

Los plásmidos que llevan los genes para las enterotoxinas (LT, ST) también pueden portar genes para los CFA, que facilitan la unión de las cepas de *E. coli* al epitelio intestinal. Los factores de colonización reconocidos ocurren con particular frecuencia en algunos serotipos. Determinados serotipos de ETEC se presentan en todo el mundo; otros tienen una distribución limitada reconocida. Es posible que casi cualquier *E. coli* pueda adquirir un plásmido que codifica las enterotoxinas. No existe una asociación definida de ETEC con las cepas de EPEC que causan diarrea en los niños. Del mismo modo, no hay asociación entre las cepas enterotoxigénicas y aquellas capaces de invadir las células del epitelio intestinal.

El cuidado en la selección y el consumo de alimentos potencialmente contaminados con ETEC es muy recomendable a fin de ayudar a prevenir la diarrea del viajero. La profilaxis antimicrobiana puede ser eficaz, pero puede dar como resultado un aumento de la resistencia a los antibióticos en las bacterias y, probablemente, no debe recomendarse de forma única. Una vez que sobreviene diarrea, el tratamiento con antibióticos abrevia de manera eficaz su duración.

E. coli* productora de toxina Shiga** (**STEC, *Shiga toxin-producing E. coli) se denomina así por las toxinas citotóxicas que produce. Existen al menos dos formas antigénicas de la toxina conocida como toxina similar a Shiga 1 y como toxina similar a Shiga 2. La STEC se ha asociado con diarrea no sanguinolenta leve, colitis hemorrágica, una forma grave de diarrea y síndrome urémico hemolítico, una enfermedad que produce insuficiencia renal aguda, anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia. La toxina similar a Shiga 1 es idéntica a la toxina Shiga de *Shigella disenteriae* tipo 1, y la toxina similar a Shiga 2 también tiene muchas propiedades similares a la toxina Shiga; sin embargo, las dos toxinas son diferentes desde el punto de vista antigénico y genético. Una dosis infecciosa baja (<200 UFC) se asocia con la infección. De los más de 150 serotipos de *E. coli* que producen la toxina Shiga, O157:H7 es el más común y es el que puede identificarse con más facilidad en muestras clínicas. STEC O157:H7 no usa sorbitol, a diferencia de las demás *E. coli*, y es negativo (colonias claras) en sorbitol de agar MacConkey (se usa sorbitol en lugar de lactosa); las cepas O157:H7 también son negativas en las pruebas MUG (véase discusión anterior). Muchos de los serotipos no-O157 pueden ser positivos para sorbitol cuando se multiplican en cultivo. Se utilizan antisueros específicos a fin de identificar las cepas O157:H7. En muchos laboratorios se realizan pruebas para la detección de ambas toxinas Shiga usando inmunoensayos enzimáticos (EIA, *enzyme immunoassays*) disponibles comercialmente. Otros métodos de prueba sensitivos incluyen el análisis de citotoxinas en cultivos celulares utilizando células Vero y la reacción en cadena de la polimerasa a fin de lograr la detección directa de genes de toxinas directamente de las muestras de heces. Muchos casos de colitis hemorrágica y sus complicaciones asociadas se pueden prevenir cocinando bien la carne molida y evitando productos no pasteurizados como la sidra de manzana. En 2011, el mayor brote de colitis hemorrágica se atribuyó a un serotipo no-O157, es decir, *E. coli* O104:H4, el cual estaba relacionado con el consumo de repollos contaminados en Alemania. Este organismo había aumentado la virulencia caracterizada por una mayor adherencia y también por la producción de toxinas similares a Shiga (véase referencia de Buchholz *et al.*, 2011).

E. coli* enteroinvasiva** (**EIEC, *enteroinvasive E. coli) produce una enfermedad muy similar a la shigelosis. La enfermedad se presenta con mayor frecuencia en los niños de países en vías de desarrollo y en viajeros a estos países. Al igual que *Shigella*, las cepas de EIEC no fermentan lactosa o la fermentan en una etapa tardía, y son no móviles. EIEC produce enfermedad al invadir las células epiteliales de la mucosa intestinal.

E. coli* enteroagregativa** (**EAEC, *enteroaggregative E. coli) produce una diarrea aguda y crónica (>14 días de duración) en las personas de países en desarrollo. Estos organismos también son la causa de enfermedades transmitidas por los alimentos en los países industrializados y se han asociado con diarrea del viajero y diarrea persistente en pacientes con VIH. Se caracterizan por sus patrones específicos de adherencia a las células humanas. Este grupo de *E. coli* diarreicos es bastante heterogéneo, y los verdaderos mecanismos patógenos todavía no se han aclarado completamente. Algunas cepas de EAEC producen toxinas similares a ST (véase discusión anterior sobre *E. coli* O104:H11); otros, una enterotoxina codificada por plásmidos que produce daño celular, y aún otros, generan una hemolisina. El diagnóstico se puede sospechar clínicamente, pero requiere confirmación por medio de exámenes de adhesión al cultivo de tejidos que no están disponibles en la mayoría de los laboratorios clínicos.

3. ***Sepsis.*** Cuando las defensas normales del hospedero son inadecuadas, la *E. coli* puede alcanzar el torrente sanguíneo y producir sepsis. Los recién nacidos pueden ser altamente susceptibles a la sepsis por *E. coli* porque carecen de anticuerpos IgM. La sepsis puede ocurrir

booksmedicos.org

secundariamente a una infección del sistema urinario y, a menudo, el clon principal asociado con la invasión es *E. coli* O25b/ST131.

4. ***Meningitis.*** *E. coli* y los estreptococos del grupo B son las principales causas de meningitis en lactantes. Aproximadamente 80% de los casos de meningitis por *E. coli* tienen el antígeno K1. Este antígeno reacciona en forma cruzada con el polisacárido capsular del grupo B de *N. meningitidis*. Los mecanismos de virulencia asociados con el antígeno K1 se revisan en la referencia por Kim *et al.* (2005).

B. *Klebsiella-Enterobacter-Serratia; Proteus-Morganella-Providencia*, y *Citrobacter*

La patogenia de la enfermedad causada por estos grupos de bacilos gramnegativos entéricos es similar a la de los factores inespecíficos en la enfermedad causada por *E. coli*.

1. ***Klebsiella.*** Las especies del género *Klebsiella* están presentes en la nasofaringe y las heces de aproximadamente 5% de los individuos normales. Las especies más comúnmente aisladas son *K. pneumoniae* y *K. oxytoca*. Mientras *K. pneumoniae* puede aislarse con más frecuencia que *K. oxytoca,* por los laboratorios clínicos, ambas especies son patógenos humanos importantes, conocidos por causar neumonía extrahospitalaria y hospitalaria. *K. pneumoniae* puede producir una neumonía lobar con una extensa consolidación necrosante hemorrágica del pulmón y tiene características clínicas distintas, incluida su gravedad y propensión a afectar los lóbulos superiores, la producción de esputo de "jalea de grosella" como resultado de la hemoptisis asociada, y formación de abscesos. Las especies del género *Klebsiella* también causan infecciones del sistema urinario, infecciones de heridas y tejidos blandos, y bacteriemia/sepsis. Recientemente un clon particular de *K. pneumoniae* surgió como una causa de absceso hepático piógeno adquirido en circunstancias extrahospitalarias, que se observa principalmente en hombres asiáticos en todo el mundo. En particular, esta cepa encapsulada con K1 aparece fenotípicamente como hipermucoviscoso cuando se cultiva. Las especies de género *Klebsiella* se encuentran entre los 10 principales agentes patógenos bacterianos responsables de las infecciones hospitalarias. La tipificación de secuenciación *multiloci* ha identificado la aparición global de dos clones particularmente importantes. La secuencia tipo 16 ha elaborado β lactamasas de espectro extendido que resisten a un amplio rango de penicilinas y cefalosporinas (pero no a los carbapenem). ST 258 es una cepa resistente a múltiples fármacos llamada "productora de carbapenem" porque es resistente a todos los antibióticos β lactámicos, incluidos los agentes de carbapenem de amplio espectro. Típicamente, es resistente a otros agentes antimicrobianos como resultado de la adquisición de plásmidos que portan genes de resistencia múltiple.

   Klebsiella granulomatis (anteriormente *Calymmatobacterium granulomatis*) provoca enfermedad ulcerosa genital crónica, **granuloma inguinal**, y se cree que es una enfermedad de transmisión sexual. El granuloma inguinal aparece predominantemente en regiones tropicales (p. ej., el Caribe, América del Sur y el sudeste asiático) y es una enfermedad rara en Estados Unidos. El organismo no crece en el cultivo estándar de laboratorio; el diagnóstico se basa en la visualización de "cuerpos de Donovan" en frotis de tejido o muestras de biopsia (bacilos pleomórficos presentes en el citoplasma de macrófagos y neutrófilos demostrados por tinción de Giemsa o tinción de Wright). El régimen de tratamiento recomendado es azitromicina 1 g por vía oral una vez por semana (o 500 mg al día) durante al menos tres semanas, y hasta que todas las lesiones se hayan curado por completo. Existen regímenes alternativos de tratamiento antimicrobianos, utilizando la ciprofloxacina, doxiciclina o sulfametoxazol-trimetoprim.

   Otras dos especies del género *Klebsiella* están asociadas con afecciones inflamatorias del tracto respiratorio superior, pero son relativamente poco comunes en Estados Unidos: *K. pneumoniae*, subespecie *ozaenae*, se ha aislado de la mucosa nasal y es la causa de la ozena (rinitis atrófica), una atrofia fétida y progresiva de las membranas mucosas. *K. pneumoniae* subespecie *rhinoscleromatis* causa rinoscleroma, una enfermedad granulomatosa destructiva de las fosas nasales, pero puede extenderse a la faringe, la laringe e incluso la tráquea. Ambas enfermedades son más comunes en las regiones tropicales del mundo y parecen transmitirse de persona a persona.

2. ***Enterobacter.*** La mayor parte de las infecciones por *Enterobacter* las ocasionan tres especies o complejos del género *Enterobacter*: complejo *Enterobacter cloacae*, complejo *E. aerogenes* y *Enterobacter sakazakii* (ahora en el género *Cronobacter*). Muchas especies del género *Enterobacter* se encuentran comúnmente en el medio ambiente (p. ej., suelo, agua y aguas residuales), y *E. aerogenes* y *E. cloacae* también se encuentran en varios alimentos (p. ej., carne, productos lácteos y verduras), entornos hospitalarios, la piel y el sistema intestinal de humanos y animales. Estas bacterias fermentan la lactosa, pueden contener cápsulas que producen colonias mucoides, y son móviles. Estos organismos causan una amplia gama de infecciones hospitalarias, como neumonía, infecciones del sistema urinario e infecciones de heridas y dispositivos. La mayor parte de las cepas poseen una β lactamasa *cromosómica* llamada *ampC*, lo que las hace intrínsecamente resistentes a la ampicilina y a las cefalosporinas de primera y segunda generaciones. Las mutantes pueden producir β lactamasa en exceso, la que confiere resistencia a las cefalosporinas de tercera generación. Al igual que *K. pneumoniae*, algunas cepas hospitalarias tienen plásmidos que las hacen resistentes a múltiples medicamentos,

booksmedicos.org

incluida la clase de agentes antimicrobianos de carbapenem.

3. ***Serratia.*** Las especies del género *Serratia* son patógenos oportunistas, frecuentes en pacientes hospitalizados. *Serratia marcescens* es probablemente la especie del género *Serratia* que se aísla típicamente en los laboratorios clínicos. Si bien las especies del género *Serratia* por lo general se transmiten de persona a persona, también se ha descrito la transmisión a través de dispositivos médicos, fluidos intravenosos y catéteres permanentes. En los niños, el sistema gastrointestinal a menudo sirve como un reservorio para la infección. Algunas especies del género *Serratia* producen un pigmento rojo característico (prodigiosina). En *S. marcescens,* la producción de pigmentos puede ser un indicador del origen ambiental de las cepas; sin embargo, sólo alrededor de 10% de los aislamientos clínicos de *S. marcescens* producen este pigmento. Los sitios más comunes de infección son el sistema urinario, pero *S. marcescens* también causa neumonía, bacteriemia, infecciones de heridas, infecciones óseas y de tejidos blandos, y endocarditis (esta última frecuentemente en usuarios de medicamentos por vía intravenosa). El tratamiento de infecciones por *S. marcescens* es a menudo difícil debido a la resistencia a múltiples antibióticos; *S. marcescens* es resistente a la penicilina, a la ampicilina y a la primera generación de cefalosporinas, porque alberga una ampC β lactamasa cromosómica inducible. También se ha descrito la resistencia a las fluoroquinolonas y al trimetoprim-sulfametoxazol. Debido a que la susceptibilidad a los antibióticos varía según la cepa, no se dispone de guías empíricas para el tratamiento de infecciones por *S. marcescens.*

4. ***Proteus.*** Las especies del género *Proteus* están muy extendidas en el medio ambiente y son habitantes comunes del sistema intestinal humano. Las dos especies que por lo común producen infecciones en humanos son *P. mirabilis* y *P. vulgaris.* Ambas especies producen ureasa, lo que resulta en una rápida hidrólisis de la urea con liberación de amoniaco. Por tanto, en infecciones del sistema urinario con especies de *Proteus*, la orina se vuelve alcalina, lo cual origina la formación de cálculos y hace prácticamente imposible la acidificación. Además, la rápida motilidad de *Proteus* puede contribuir también a la invasión por su parte del sistema urinario. La prueba de indol es útil para la diferenciación entre las dos especies de *Proteus* más comunes: *P. vulgaris* es indol positivo, mientras que *P. mirabilis* es negativa. *P. mirabilis* causa infecciones del sistema urinario y, en ocasiones, otras infecciones, como infección del torrente sanguíneo (con frecuencia infecciones secundarias debido a una infección del sistema urinario [UTI, *urinary tract infection*]) e infecciones del sistema respiratorio. Es probable que *P. vulgaris* esté implicado con más frecuencia en infecciones de heridas y tejidos blandos que en UTI.

   Las cepas de *Proteus* varían mucho en la susceptibilidad antibiótica. *P. mirabilis* es resistente a la nitrofurantoína, pero con mayor frecuencia es susceptible a penicilinas (p. ej., ampicilina y amoxicilina), trimetoprim-sulfametoxazol, cefalosporinas, aminoglucósidos e imipenem; *P. vulgaris* es por lo general más resistente a varios antibióticos (específicamente ampicilina, amoxicilina y piperacilina; los antibióticos más activos para *P. vulgaris* y otros miembros del grupo son los aminoglucósidos y las cefalosporinas de amplio espectro.

5. ***Providencia.*** Las especies del género *Providencia* (*P. rettgeri, P. alcalifaciens* y *P. stuartii*) son miembros de la microbiota intestinal normal. Todas causan infecciones del sistema urinario y ocasionalmente otras infecciones y con frecuencia son resistentes a la terapia antimicrobiana.

6. ***Morganella.*** El género *Morganella* posee una sola especie, *M. morganii.* Este organismo se encuentra de manera común en el medio ambiente y en el sistema intestinal de los humanos, mamíferos y reptiles. Se ha descrito como causa no frecuente de infecciones nosocomiales del sistema urinario y heridas; también se han reportado casos raros de bacteriemia. *M. morganii* es típicamente resistente a las penicilinas (p. ej., ampicilina y amoxicilina) y cefalosporinas de primera y segunda generaciones; sin embargo, generalmente es susceptible a las cefalosporinas de amplio espectro, los aminoglucósidos, el aztreonam y el imipenem.

7. ***Citrobacter.*** Las especies del género *Citrobacter* pueden causar infecciones del sistema urinario, sepsis, infecciones respiratorias, infecciones intraabdominales e infecciones de heridas, principalmente entre pacientes hospitalizados, inmunocomprometidos o debilitados. Además, *Citrobacter koseri* se ha asociado con meningitis en lactantes menores de 2 meses de edad.

Pruebas diagnósticas de laboratorio

A. Muestras

Entre las muestras se encuentran las tomadas de la orina, sangre, pus, líquido cefalorraquídeo, esputo u otro material, según lo determine la ubicación del proceso de la enfermedad.

B. Frotis

booksmedicos.org

Las enterobacterias tienen una estructura morfológica parecida entre sí. La presencia de cápsulas grandes sugiere que se trata de especies del género *Klebsiella*.

C. Cultivo

Las muestras se colocan en placas de agar sangre y en diversos medios diferenciadores. Con los medios diferenciadores, la rápida identificación preliminar de las bacterias entéricas gramnegativas es a menudo posible, y varios sistemas de fenotipado, disponibles comercialmente, están aptos a la hora de identificar el organismo (véase el capítulo 47). Métodos alternativos basados en perfilado de proteínas o análisis de secuencia de ADN se encuentran disponibles para laboratorios clínicos; se ha demostrado que la espectrometría de masas MALDI-TOF (véase antes) resulta útil en la identificación de varias enterobacterias.

D. Pruebas de amplificación de ácido nucleico (NAAT, *Nucleic Acid Amplification Tests*)

Actualmente están disponibles una variedad de múltiples pruebas NAAT diseñadas para detectar los patógenos más comunes, responsables de síndromes particulares, y muchas más se integran a los ensayos clínicos. Estas pruebas de panel detectan a miembros de enterobacterias en muestras como hemocultivos positivos, líquido cefalorraquídeo, muestras respiratorias y heces. En algunos de estos ensayos también se detectan marcadores de resistencia. El lector debe consultar la literatura especializada si desea obtener la información más actualizada sobre estos ensayos.

Inmunidad

Los anticuerpos específicos se presentan en infecciones sistémicas, pero no se ha determinado si después se mantiene alguna inmunidad importante contra los organismos.

Tratamiento

No se dispone de ningún tratamiento individual específico. En general, las sulfonamidas, ampicilina, cefalosporinas, fluoroquinolonas y aminoglucósidos tienen una eficacia antimicrobiana, en un rango que va de buena a excelente, contra muchos de los entéricos; sin embargo, la variación en la susceptibilidad es grande y depende del género y la especie (consúltense las discusiones anteriores). Por tanto, las pruebas de laboratorio que determinan la susceptibilidad a los antibióticos son esenciales a la hora de definir el tratamiento adecuado para las infecciones, provocadas por las diversas enterobacterias. La resistencia a múltiples fármacos es ahora un problema creciente entre muchos miembros de las enterobacterias, ya que muchas de las bacterias resistentes están mediadas por plásmidos y pueden transmitirse fácilmente entre los diversos organismos.

Ciertas afecciones que predisponen a la infección por estos organismos requieren de una corrección quirúrgica, como el alivio de la obstrucción del sistema urinario, el cierre de una perforación en un órgano abdominal o la resección de una porción bronquiectásica del pulmón.

El tratamiento de la bacteriemia por gramnegativos y el inminente choque séptico requieren una rápida administración de la terapia antimicrobiana, la restauración del equilibrio de líquidos y electrólitos, y el tratamiento de la coagulación intravascular diseminada.

Se han propuesto varios medios para la prevención de la diarrea del viajero, incluida la ingesta diaria de suspensión de salicilato de bismuto (el subsalicilato de bismuto puede inactivar la enterotoxina de *E. coli in vitro*) y dosis regulares de tetraciclinas u otros medicamentos antimicrobianos durante periodos limitados. Puesto que ninguno de estos métodos es por completo eficaz ni carece de efectos adversos, se recomienda en general tener precaución con respecto al consumo de alimentos y bebidas en zonas donde las condiciones sanitarias del medio ambiente son deficientes y que el tratamiento temprano y breve (p. ej., con ciprofloxacina o trimetoprim-sulfametoxazol) sustituya a la profilaxis.

Epidemiología, prevención y control

Las bacterias entéricas se establecen en el sistema intestinal normal unos pocos días después del nacimiento, y desde ese momento constituyen una parte principal de la microbiota bacteriana aerobia normal (facultativa anaeróbica). *E. coli* es el prototipo. La identificación de entéricos en el agua o la leche se acepta como prueba de la contaminación fecal proveniente de aguas residuales u otras fuentes.

Las medidas de control no son factibles en lo que respecta a la microbiota endógena normal. Los serotipos enteropatógenos de *E. coli* deben controlarse como las salmonelas (véase más adelante). Algunos de los entéricos constituyen un problema importante en la infección hospitalaria. En

booksmedicos.org

particular es importante reconocer que muchas bacterias entéricas son “oportunistas” que causan enfermedades cuando se introducen en pacientes debilitados. Dentro de los hospitales u otras instituciones, estas bacterias son comúnmente transmitidas por el personal, los instrumentos o los medicamentos orales. Su control depende del lavado de manos, asepsia rigurosa, esterilización del equipo, desinfección, restricción en la terapia intravenosa y precauciones estrictas para mantener el sistema urinario estéril (es decir, drenaje cerrado). A fin de lograr el control de los patógenos resistentes a múltiples fármacos, especialmente productores de carbapenamasa, a menudo se emplea la vigilancia de pacientes hospitalizados con la pronta implementación de las precauciones de contacto para pacientes colonizados.

SHIGELLAS

El hábitat natural de las shigellas se limita a los tubos digestivos de los humanos y de otros primates, donde producen disentería bacilar.

Morfología e identificación

A. Organismos típicos

Las shigellas son bacilos gramnegativos delgados, no móviles; las formas cocobacilares se presentan en cultivos jóvenes.

B. Cultivo

Las shigellas son anaerobios facultativos, pero se multiplican mejor en condiciones aeróbicas. Las colonias convexas, circulares y transparentes con bordes intactos alcanzan un diámetro de aproximadamente 2 mm en 24 horas.

C. Características de crecimiento

Todas las cepas de especies del género *Shigella* fermentan la glucosa. Con la excepción de *Shigella sonnei*, no fermentan la lactosa. La imposibilidad para fermentar la lactosa distingue a las shigellas en medios diferenciadores de otros miembros de enterobacterias que fermentan la lactosa (p. ej., *E. coli*). Las shigellas forman ácido de los carbohidratos, pero rara vez producen gas. También pueden dividirse en aquellos organismos que fermentan el manitol y los que no lo hacen (cuadro 15–2).

CUADRO 15–2

Especies patógenas de *Shigella*

Designación actual	Grupo y tipo	Manitol	Ornitina descarboxilasa
Shigella dysenteriae	A	–	–
Shigella flexneri	B	+	–
Shigella boydii	C	+	–
Shigella sonnei	D	+	+

Estructura antigénica

Las shigellas tienen un patrón antigénico complejo. Existe una gran superposición en el comportamiento serológico de diferentes especies, y la mayor parte de ellas comparten antígenos O con otros bacilos entéricos.

Los antígenos O somáticos de Shigella son lipopolisacáridos. Su especificidad serológica depende del polisacárido. Hay más de 40 serotipos. La clasificación de las shigellas se basa en características bioquímicas y antigénicas. Las especies patógenas son *S. sonnei, S. flexneri, S. dysenteriae* y *S. boydii* (cuadro 15–2).

booksmedicos.org

Patogenia y patología

Las infecciones por *Shigella* casi siempre se limitan al tubo digestivo; la invasión del torrente sanguíneo es bastante rara. Las shigellas son altamente transmisibles; la dosis infecciosa es baja, del orden de 10^2 organismos (en comparación, la dosis infecciosa para salmonelas y vibrios suele ser de 10^5–10^8). El proceso patológico esencial es la invasión de las células epiteliales de la mucosa (p. ej., células M) por fagocitosis inducida, escape de la vacuola fagocítica, multiplicación y diseminación dentro del citoplasma de las células epiteliales y paso a células adyacentes. Los microabscesos en la pared del intestino grueso y el íleon terminal conducen a la necrosis de la membrana mucosa, ulceración superficial, hemorragia y formación de una "pseudomembrana" en el área ulcerada. Consiste en fibrina, leucocitos, residuos celulares, una membrana mucosa necrótica y bacterias. A medida que el proceso avanza, el tejido de granulación llena las úlceras y se forma el tejido cicatricial.

Toxinas

A. Endotoxina

Con la autolisis, todas las shigellas liberan su lipopolisacárido tóxico. Esta endotoxina probablemente contribuye a la irritación de la pared intestinal.

B. Exotoxina de *Shigella dysenteriae*

S. dysenteriae tipo 1 (bacilo de Shiga) produce una exotoxina termolábil que afecta tanto al intestino como al sistema nervioso central. La exotoxina es una proteína antigénica (estimula la producción de antitoxinas) y letal para animales de experimentación. Al actuar como una enterotoxina, produce diarrea lo mismo que la toxina similar a Shiga de *E. coli*, tal vez por el mismo mecanismo. En los seres humanos, la exotoxina también inhibe la absorción de glúcidos y aminoácidos en el intestino delgado. Al actuar como una "neurotoxina", este material puede contribuir a la gravedad extrema y carácter letal de las infecciones por *S. dysenteriae* y a las reacciones del sistema nervioso central que se observan en ella (p. ej., meningismo, coma). Los pacientes con infecciones por *Shigella flexneri* o *Shigella sonnei* presentan antitoxina que neutraliza la exotoxina de *S. dysenteriae in vitro*. La actividad tóxica es diferente a las propiedades invasivas de las shigellas en la disentería. Las dos pueden tener una acción sucesiva, la toxina produce una diarrea voluminosa no sanguinolenta inicial y la invasión del intestino delgado da por resultado una disentería tardía con sangre y pus en las heces.

Hallazgos clínicos

Los miembros del género *Shigella* causan diarrea sanguinolenta y no sanguinolenta. Después de un corto periodo de incubación (1–4 días) hay instauración súbita de dolor abdominal, fiebre y diarrea líquida. Más o menos un día después, en la medida que la infección afecta al íleon y al colon, aumenta el número de deposiciones; cada evacuación intestinal se acompaña de pujo y tenesmo (espasmos rectales), con el resultado de dolor abdominal bajo. En más de la mitad de los casos en adultos, la fiebre y la diarrea desaparecen espontáneamente en 2 a 5 días. Sin embargo, en niños y adultos mayores, la pérdida de agua y electrólitos puede provocar deshidratación, acidosis e incluso la muerte. La enfermedad causada por *S. dysenteriae* puede ser muy grave.

En la recuperación, la mayoría de las personas eliminan bacilos de disentería por un periodo corto. Después de recuperarse de la infección, la mayoría de las personas desarrollan anticuerpos circulantes contra las shigellas, pero no protegen contra la reinfección. Las infecciones del torrente sanguíneo rara vez se producen como una complicación de shigelosis. Otras secuelas de shigelosis son el síndrome urémico hemolítico (HUS, *hemolytic uremic syndrome*), típicamente asociado con *S. dysenteriae* tipo 1, y el síndrome de artritis crónica de Reiter, asociado con *S. flexneri*.

Pruebas diagnósticas de laboratorio

A. Muestras

A fin de lograr la recuperación óptima del organismo, las muestras fecales deben recogerse durante las primeras etapas de la enfermedad. Las muestras incluyen heces frescas, manchas de moco e hisopos rectales para el cultivo. Mientras las heces enteras son, por lo general, las muestras preferidas para el estudio diagnóstico de la diarrea en el laboratorio, los hisopos rectales con tinción fecal visible presente, deberían ser las muestras favorecidas cuando se trate con el aislamiento de las shigellas.

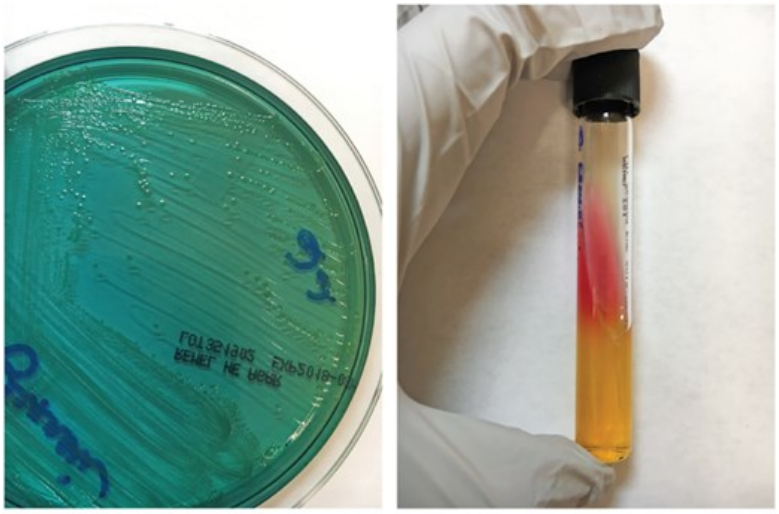
booksmedicos.org

B. Cultivo

Los materiales se aplican en estrías de medios diferenciadores (p. ej., MacConkey o agar EMB) y en medios selectivos, como el agar Hektoen entérico (HE, *Hektoen enteric*) (fig. 15–3A) o agar de xilosa-lisina-desoxicolato, los cuales suprimen otras enterobacterias y organismos grampositivos. Las colonias incoloras (lactosa negativa) se inoculan en una inclinación de agar TSI. Los organismos no móviles que no producen H_2S, que producen ácido, pero no gas en el extremo y una inclinación alcalina en medio de agar TSI (fig. 15–3B) deben someterse a aglutinación en portaobjetos por el antisuero específico contra *Shigella*. Cabe señalar que las especies de los géneros *Shigella* y *E. coli* no puede diferenciar de manera confiable con la espectrometría de masas MALDI-ToF.

FIGURA 15–3

A. Especies del género *Shigella* en agar Hektoen entérico (HE). **B.** Especies de *Shigella* en inclinación de agar TSI. Las *Shigellas* spp. no fermentan la lactosa, la salicina ni la sacarosa, y por tanto aparecen como colonias incoloras translúcidas en agar HE. Las *Shigellas* spp. fermentan la glucosa, pero no la lactosa y la sacarosa presentes en la inclinación del agar TSI. Por tanto, producen una reacción alcalina sobre ácido (K/A) y no producen H_2S o gas. (Cortesía de S. Riedel.)



A B

Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

C. Serología

Las personas sanas a menudo tienen aglutininas contra varias especies del género *Shigella*. Sin embargo, las determinaciones seriales de títulos de anticuerpo pueden mostrar una elevación del anticuerpo específico. La serología no se utiliza para diagnosticar infecciones por *Shigella*.

D. Pruebas de amplificación de ácido nucleico

Existen varios NAAT comerciales que detectan directamente las shigellas en muestras fecales, además de algunos de los otros patógenos entéricos principales.

Inmunidad

La infección es seguida por una respuesta de anticuerpo específica de tipo. La inyección de las shigellas muertas estimula la producción de anticuerpos en suero, pero no protege a los seres humanos contra la infección. Los anticuerpos IgA en el intestino pueden ser importantes para limitar la reinfección; estos pueden ser estimulados por cepas atenuadas vivas administradas oralmente como vacunas experimentales. Los anticuerpos séricos contra los antígenos somáticos de *Shigella* son IgM.

Tratamiento

booksmedicos.org

En general, la shigelosis es una enfermedad autolimitada y muchos pacientes se recuperan sin tratamiento en 5 a 7 días. La mortalidad es generalmente baja en la shigelosis, excepto en niños desnutridos, lactantes y pacientes ancianos. La deshidratación grave, las convulsiones febriles, la septicemia y la neumonía son complicaciones potenciales de la shigelosis grave. En general, la sustitución de líquidos por vía oral se considera suficiente para el tratamiento de la shigelosis no complicada, pero en poblaciones de pacientes de alto riesgo puede ser necesaria una sustitución de líquidos por vía intravenosa. Los medicamentos antidiarreicos (p. ej., loperamida y opiáceos) deben evitarse en la disentería por *Shigella*, ya que tales medicamentos pueden empeorar los síntomas de la enfermedad. Se recomienda el tratamiento con antibióticos con respecto al tratamiento de infecciones graves y a fin de prevenir la diseminación secundaria entre las personas que viven en lugares cerrados (p. ej., miembros de la familia) o durante brotes. Debido a la resistencia generalizada en Estados Unidos, el trimetoprim-sulfametoxazol y la ampicilina ya no se recomiendan como agentes de primera línea en lo que respecta al tratamiento de la shigelosis. La ciprofloxacina y la ceftriaxona son antibióticos efectivos de elección; sin embargo, en los últimos años los Centros de Control y Prevención de Enfermedades (CDC, *Centers of Disease Control and Prevention*) han identificado cepas emergentes de especies de *Shigella* con la consiguiente disminución de la susceptibilidad a la ciprofloxacina. La ceftriaxona se usa por lo común para el tratamiento de niños con shigelosis. Por último, la azitromicina se ha mostrado como un antibiótico útil para el tratamiento de infecciones por *Shigella* resistentes a los antibióticos en adultos y niños.

Epidemiología, prevención y control

Los humanos son el único reservorio para *Shigella*; los organismos, comúnmente, son transmitidos por "los alimentos, los dedos, las heces y las moscas" de persona a persona. También se ha descrito la transmisión sexual de *Shigella* spp. entre hombres que tienen sexo con hombres (MSM, *men who have sex with men*). En general, una dosis infecciosa baja (10 a 100 organismos) puede causar enfermedad. La shigelosis es una enfermedad que ocurre típicamente en situaciones donde la higiene está comprometida. En Estados Unidos, aproximadamente 500 000 casos de shigelosis ocurren cada año, y hasta 15% de estos casos pueden estar relacionados con viajes internacionales. Sin embargo, en comparación, se estiman 90 millones de casos en todo el mundo. La mayor parte de los casos de las infecciones *Shigella* se producen en niños menores de 10 años. La shigelosis, causada principalmente por *S. sonnei*, representa hasta 85% de los casos en Estados Unidos, y se ha convertido en un problema frecuente e importante en guarderías. *S. flexneri* es la causa predominante de shigelosis en los países en desarrollo. *S. dysenteriae* puede diseminarse ampliamente y es una causa común de disentería epidémica, con una alta morbilidad y mortalidad asociadas, especialmente en los países en desarrollo. Puesto que los humanos son el principal hospedador reconocido de las shigellas patógenas, los esfuerzos de control deben dirigirse a eliminar los organismos de este reservorio mediante 1) control sanitario de agua, alimentos y leche; eliminación de aguas residuales y control de las moscas; 2) aislamiento de pacientes y desinfección de excretas; 3) detección de casos y portadores subclínicos, particularmente manipuladores de alimentos, y 4) tratamiento antibiótico de individuos infectados.

SALMONELLAS

Las salmonelas son comensales y patógenas para los humanos y muchos animales, incluidos los mamíferos, reptiles, aves e insectos. Las salmonelas causan enfermedades clínicas cuando se adquieren por vía oral. Por lo general, se transmiten al ser humano a través de agua y alimentos contaminados, y de productos procedentes de los animales; clínicamente, las salmonelas son la causa de enteritis, infección sistémica y fiebre entérica; sin embargo, también puede ocurrir una colonización asintomática.

Morfología e identificación

Las salmonelas son bacilos gramnegativos anaerobios, no esporulantes, que varían en longitud. La mayoría de los aislados son móviles y con flagelos peritricosos. Las salmonelas crecen con rapidez en medios simples de agar; son capaces de utilizar el citrato como única fuente de carbono y la lisina como fuente de nitrógeno, pero casi nunca fermentan lactosa o sacarosa. Las salmonelas no producen citocromo oxidasa, es decir, son oxidasas negativas. Forman ácidos y, en ocasiones, gases a partir de la fermentación de la glucosa y la manosa. Por lo general, producen H_2S. También son capaces de sobrevivir a la congelación en el agua durante largos periodos. Las salmonelas son resistentes a determinadas sustancias químicas (p. ej., verde brillante, tetrationato de sodio, desoxicolato de sodio) que inhiben a otras bacterias entéricas; por tanto, tales compuestos son útiles porque se pueden incluir en medios de agar con la función de aislar selectivamente a salmonelas específicas de las heces.

Clasificación

booksmedicos.org

La clasificación taxonómica de las salmonelas es compleja porque los organismos son un continuo y no una especie definida. Los miembros del género *Salmonella* se clasificaron originalmente sobre la base de la epidemiología; gama de hospederos; reacciones bioquímicas, y estructuras de los antígenos O, H y Vi, según el esquema de Kauffman-White. Los nombres (p. ej., *Salmonella Typhi* y *Salmonella typhimurium*) se escribieron originalmente como si fueran un género y una especie; esta forma de la nomenclatura permanece en uso generalizado, pero se utiliza en forma incorrecta. Los estudios de hibridación ADN-ADN han demostrado que hay siete grupos evolutivos. Actualmente, el género *Salmonella* se divide en dos especies, cada una con múltiples subespecies y serotipos. Las dos especies son *Salmonella enterica* y *Salmonella bongori* (antes subespecies V). Sobre la base de los perfiles fenotípicos, *S. enterica* se subdivide en seis subespecies, que son subespecie *enterica* (subespecie I), subespecie *salamae* (subespecie II), subespecie *arizonae* (subespecie IIIa), subespecie *diarizonae* (subespecie IIIb), subespecie *houtenae* (subespecie IV) y subespecie *indica* (subespecie VI). Casi todas las infecciones de seres humanos son causadas por las cepas de la subespecie I *S. enterica*, que se encuentran por lo general en animales y seres humanos de sangre caliente. Rara vez las infecciones humanas pueden ser causadas por las subespecies IIIa y IIIb o por otras subespecies que se encuentran con frecuencia en animales de sangre fría o en el medio ambiente. Las infecciones provocadas por la subespecie IIIa y IIIb se asocian comúnmente con mascotas exóticas como los reptiles.

Además, las salmonelas pueden clasificarse por su serotipo; los serotipos se asignan de acuerdo con diversas estructuras de superficie antigénicas: antígenos O somáticos y antígenos H flagelares. Las dos especies de *Salmonella* y sus respectivas subsecciones consisten en más de 2 500 serotipos (serovares), incluyendo más de 1 400 en el grupo I de hibridación de ADN. Menos de 100 serotipos representan la mayoría de todas las infecciones humanas en todo el mundo. La nomenclatura ampliamente aceptada en lo que respecta a la clasificación en este momento es la siguiente: por ejemplo, *S. enterica* subespecie *enterica* serotipo Typhimurium, que se puede reducir a *Salmonella* Typhimurium con el nombre del género en cursiva y el nombre del serotipo en letra redonda. Los laboratorios de referencia nacionales e internacionales pueden usar las fórmulas antigénicas después del nombre de la subespecie porque brindan información más precisa sobre los aislamientos (consúltese el cuadro 15–3).

CUADRO 15–3

Fórmulas antigénicas representativas de las salmonelas

Grupo O	Serotipo	Fórmula antigénica[a]
D	*Salmonella* Typhi	9, 12 (Vi):d:—
A	*Salmonella* Paratyphi A	1, 2, 12:a—
C_1	*Salmonella* Choleraesuis	6, 7:c:1,5
B	*Salmonella* Typhimurium	1, 4, 5, 12:i:1, 2
D	*Salmonella* Enteritidis	1, 9, 12:g, m:—

[a] Antígenos O: números en negrita.

(Vi): Si está presente el antígeno Vi.

Antígeno H de fase 1: letra minúscula.

Antígeno H de fase 2: numeral.

Según su serotipo, las especies de *Salmonella* (específicamente *S. enterica*) se clasifican además como “tifoideas” y “no tifoideas”. La *Salmonella* tifoidea se refiere a aquellos serotipos específicos que causan la fiebre tifoidea (“entérica”), e incluye los serotipos Typhi, Paratyphi A, Paratyphi B y Paratyphi C. *Salmonella* no tifoidea se refiere a todos los demás serotipos. Los serotipos de *Salmonella* no tifoidea Enteritidis y Typhimurium son los dos serotipos más comunes reportados en Estados Unidos. Las más de 1 400 otras salmonelas que están aisladas en laboratorios clínicos se agrupan por sus antígenos O como A, B, C1, C2, D y E; sin embargo, algunos no son tipificables con este conjunto de antisueros. Estos aislamientos se envían luego a los laboratorios de referencia para una identificación serológica definitiva. Las pruebas serológicas definitivas permiten a los funcionarios de

booksmedicos.org

salud pública monitorizar y evaluar la epidemiología de las infecciones por *Salmonella* a nivel estatal y nacional.

Variación

Algunas salmonelas pueden perder antígenos H y se convierten en no móviles. La pérdida de antígeno O se asocia con un cambio de forma de colonia lisa a rugosa. El antígeno Vi puede perderse parcial o completamente. Los antígenos pueden adquirirse (o perderse) en el proceso de transducción.

Patogenia y manifestaciones clínicas

Los serotipos de *Salmonella* tifoidea Typhi y Paratyphi están altamente adaptados a los humanos y no tienen ningún otro hospedero natural conocido, por lo que se puede afirmar que la infección con estos organismos implica la adquisición de una fuente humana. Los serotipos de *Salmonella* no tifoidea son la causa principal de gastroenteritis en todo el mundo. La salmonela no tifoidea se puede adquirir de diferentes animales, así como del medio ambiente. Si bien muchos animales se infectan con salmonelas a través de su entorno, otros animales diferentes pueden naturalmente albergar salmonelas en su intestino, sin una enfermedad evidente. Entre los animales que se conocen que portan la salmonela se encuentran los que sirven de alimento y, en general, los animales de granja, así como aquellos que sirven de mascotas; estos incluyen a, por ejemplo, aves de corral, cerdos, vacas, gatos, perros, roedores, tortugas, loros y otros animales de compañía (exóticos).

Los seres humanos casi siempre adquieren la bacteria por vía oral, generalmente con alimentos o bebidas contaminados. La dosis infecciosa media para producir una infección clínica o subclínica en humanos es de 10^5 a 10^8 salmonelas; sin embargo, la dosis infecciosa para la fiebre tifoidea causada por *Salmonella* Typhi es significativamente menor (quizás ≤10^3 organismos). Entre los factores del hospedero que contribuyen a la “resistencia” a la infección por *Salmonella* se encuentran la acidez gástrica, la microbiota intestinal normal y la inmunidad intestinal local (véase más adelante).

Las salmonelas producen tres tipos principales de enfermedades en los seres humanos, pero pueden aparecer formas mixtas (cuadro 15–4).

CUADRO 15–4

Enfermedades clínicas inducidas por salmonelas

	Fiebres entéricas	Septicemias	Enterocolitis
Periodo de incubación	7–20 días	Variable	8–48 horas
Inicio	Insidioso	Abrupto	Abrupto
Fiebre	Gradual; luego una meseta alta con estado “tifoideo”	Aumento rápido luego espigas en temperatura “séptica”	Por lo general lenta
Duración de la enfermedad	Varias semanas	Variable	2–5 días
Síntomas gastrointestinales	A menudo el estreñimiento inicial; después, diarrea sanguinolenta	A menudo ninguno	Náuseas, vómitos, diarrea al inicio
Resultados de hemocultivos	Positivo en la primera a la segunda semana de la enfermedad	Positivo durante fiebre alta	Negativo
Resultados del cultivo de heces	Positivo desde la segunda semana en adelante; negativo antes en la enfermedad	Pocas veces positivo	Positivo poco después del inicio

booksmedicos.org

A. "Fiebres entéricas" (fiebre tifoidea)

La fiebre entérica es una enfermedad grave, sistémica, causada por *Salmonella* Typhi (la más común) o por *Salmonella* Paratyphi. Si bien la enfermedad es común en muchas partes del mundo, ocurre con menos frecuencia en los países desarrollados (p. ej., Estados Unidos, Canadá y Europa Occidental); anualmente se reportan cerca de 300 casos en Estados Unidos, y muchos de ellos están relacionados con viajes al extranjero. Después de ingerir alimentos o bebidas contaminados, las salmonelas alcanzan el intestino delgado, desde donde pasan a través del epitelio a células M especializadas, que recubren las placas de Peyer, y luego ingresan a los linfáticos intestinales. Con posterior invasión al torrente sanguíneo. A través del torrente sanguíneo, las salmonelas se propagan a muchos otros órganos (p. ej., médula ósea). Los organismos también se multiplican dentro del tejido linfoide intestinal y son excretados en las heces. Las lesiones principales son hiperplasia y necrosis de los tejidos linfoides (p. ej., placas de Peyer); hepatitis; necrosis focal en el hígado, y también se ha descrito la inflamación de la vesícula biliar, el periostio, los pulmones y otros órganos.

Después de un periodo de incubación de 10 a 14 días, se presenta fiebre, malestar general, dolor de cabeza, estreñimiento, bradicardia y mialgia. La fiebre sube a una meseta alta (39 a 40 °C), y el bazo y el hígado se agrandan. Las manchas rosadas, 1–4 mm que blanquean las máculas rosadas, son la manifestación cutánea clásica de la fiebre entérica. Las manchas de rosa se observan típicamente en el pecho y el abdomen; sin embargo, son poco frecuentes (<5%) en pacientes con fiebre tifoidea no complicada. Los síntomas abdominales pueden incluir diarrea, estreñimiento y dolor abdominal general; sin embargo, la diarrea invasiva generalmente no se observa en la fiebre tifoidea. Al contrario de las concentraciones elevadas de leucocitos (WBC, *white blood cell counts*) en pacientes con sepsis, WBC en pacientes con fiebre tifoidea es normal o bajo. En la época previa a los antibióticos, las principales complicaciones de la fiebre entérica fueron la hemorragia y perforación intencionales, y la tasa de mortalidad fue de 10 a 15%. Con la llegada del exitoso tratamiento con antibióticos, la tasa de mortalidad ha disminuido a menos de 1%.

B. Bacteriemia y otras infecciones invasivas por *Salmonella*

La bacteriemia y la infección vascular se producen en aproximadamente 8% de los pacientes con infecciones por *Salmonella* no tifoideas. Los casos de meningitis, artritis séptica y osteomielitis se han descrito como una complicación de la bacteriemia por *Salmonella*, pero son eventos extremadamente raros. La bactereimia y las infecciones vasculares pueden ocurrir con más frecuencia con *Salmonella choleraesuis* y *Salmonella* Dublin, pero pueden ser provocadas por cualquier serotipo de *Salmonella*. La bacteriemia es más común entre los pacientes con comorbilidades (p. ej., inmunosupresión), así como a lactantes y ancianos. Además, las salmonelas tienen una tendencia a causar infecciones de sitios vasculares o bacteriemia persistente de alto nivel. La infección endovascular que complica la bacteriemia por *Salmonella* suele afectar a la aorta, a menudo asociada con placas o aneurismas ateroscleróticos; las personas mayores de 50 años tienen un mayor riesgo de desarrollar tales complicaciones. En general, la mortalidad por bacteriemia por *Salmonella* en niños es inferior a 10%; sin embargo, el riesgo de muerte y otras complicaciones es mayor en adultos y pacientes con afecciones subyacentes. La mortalidad asociada a la bacteriemia por *Salmonella* aumenta con la duración de bacteriemia y potencial progresión al choque séptico; las tasas varían de 14 a 60% en pacientes con invasión endovascular concomitante.

C. Enterocolitis

Esta es la manifestación más común de la infección por *Salmonella*. En Estados Unidos, *Salmonella typhimurium* y *Salmonella enteritidis* pueden ser las causas más comunes, pero la enterocolitis puede ser causada por cualquiera de los más de 1 400 serotipos del grupo I de las salmonelas. Ocho a 48 horas después de ingerir alimentos o agua contaminados, hay náuseas, dolor de cabeza, vómitos y diarrea profusa; sin embargo, también se han reportado periodos de incubación de hasta 7 días. Los exámenes microscópicos de heces generalmente muestran leucocitos y hematíes se observan con menos frecuencia. Las lesiones inflamatorias del intestino delgado y grueso están presentes. La fiebre de bajo grado (38 a 39 °C) y los cólicos abdominales son síntomas clínicos muy comunes. La diarrea suele ser autolimitada con una duración típica de 3 a 7 días. La bacteriemia es una complicación rara (se da sólo entre 2 y 4% de los pacientes), excepto en pacientes inmunocomprometidos. Los resultados del hemocultivo suelen ser negativos; sin embargo, estos cultivos son positivos para la salmonela y pueden permanecer positivos durante varias semanas después de la recuperación clínica. La duración media del transporte de los organismos después de la resolución de la infección es de 4 a 5 semanas; la terapia con antibióticos puede aumentar la duración del transporte.

Pruebas de laboratorio de diagnóstico

A. Muestras

Las heces recién expulsadas son las muestras preferidas a la hora de realizar el diagnóstico de *Salmonella* no tifoidea; los especímenes recolectados

booksmedicos.org

durante las primeras etapas de la enfermedad entérica tienen el mayor rendimiento, en lo que respecta a la recuperación del organismo causante. La recolección de múltiples muestras de heces puede mejorar la tasa de recuperación de *Salmonella*, así como de otros patógenos entéricos (p. ej., *Shigella*).

A fin de alcanzar el diagnóstico definitivo de la fiebre entérica, *Salmonella* Typhi o *Salmonella* Paratyphi deben aislarse en cultivo; las muestras apropiadas son sangre, médula ósea, otros sitios estériles, orina o secreciones intestinales. Si bien los hemocultivos son el método de diagnóstico más utilizado, a menudo se debe extraer sangre si se desea aumentar el rendimiento en la recolección del organismo causante de la enfermedad. En las fiebres y septicemias entéricas, los resultados del hemocultivo a menudo son positivos en la primera semana de la enfermedad. La adición de cultivos de heces puede aumentar el de la recuperación del organismo causante. Si bien los cultivos de médula ósea tienen la mayor sensibilidad (80 a 95%), son clínicamente menos prácticos para los pacientes sospechosos de tener fiebre entérica. Los resultados del cultivo de orina pueden ser positivos después de la segunda semana de la enfermedad. Un cultivo positivo de drenaje duodenal establece la presencia de salmonelas en el sistema biliar en pacientes que son portadores de los organismos.

B. Métodos bacteriológicos para el aislamiento de salmonelas

1. **Cultivos en medios diferenciales.** El medio de EMB, MacConkey o desoxicolato permite la detección rápida de organismos que no fermentan lactosa (no sólo salmonelas y shigellas sino también *Proteus, Serratia, Pseudomonas*, etc.). Los organismos grampositivos son inhibidos en cierto grado. El medio de sulfito de bismuto permite la detección rápida de salmonelas que forman colonias negras a causa de la producción de H_2S. Muchas salmonelas producen H_2S (fig. 15–4A).

2. **Cultivo en medio selectivo.** Las muestras también se pueden extender en placas de agar salmonela-shigella (SS, *salmonella-shigella*), agar entérico Hektoen (fig. 15–4B), agar desoxicolato-xilosa-lisina (XLD, *xylose-lysine desoxycholate*), o agar desoxicolato-citrato, todos los cuales favorecen el crecimiento de salmonelas y shigellas sobre otras enterobacterias. También están disponibles agares cromogénicos específicamente para la recuperación de salmonela.

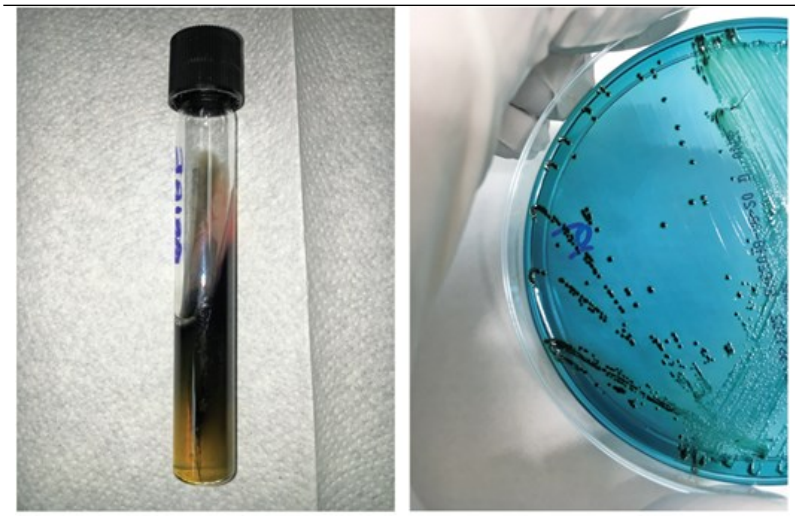
3. **Cultivos de enriquecimiento.** La muestra (generalmente heces) también se puede colocar en caldo de selenita F o de tetrationato, los cuales inhiben la replicación de bacterias intestinales normales y permiten la multiplicación de salmonelas. Después de la incubación, que se extiende durante 1–2 días, se coloca una alícuota de este caldo en medios diferenciales y selectivos.

4. **Identificación final.** Las colonias sospechosas de medios sólidos se identifican mediante patrones de reacción bioquímica y pruebas de aglutinación en portaobjetos con sueros específicos.

FIGURA 15–4

A. Especies de *Salmonella* en inclinación de agar TSI. **B.** Especies de *Salmonella* en agar HE. Las *Salmonellas* spp. no fermentan los carbohidratos presentes en el agar HE; sin embargo, el organismo produce H_2S, y el citrato de amonio férrico en el agar HE da como resultado que las colonias de *Salmonella* aparezcan negras. Sobre la inclinación del agar TSI, las *Salmonellas* spp. fermentan la glucosa, pero no la lactosa; producen H_2S y gas [K/A, G H_2S^+]. (Cortesía de S. Riedel.)

booksmedicos.org



A B

Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

C. Métodos serológicos

Las técnicas serológicas se usan a fin de identificar cultivos desconocidos con sueros conocidos (véase discusión más adelante) y también se pueden usar a la hora de determinar los anticuerpos en pacientes con enfermedades desconocidas, aunque este último no es muy útil en el diagnóstico de infecciones por *Salmonella*.

1. **Prueba de aglutinación.** En esta prueba, se mezclan sueros conocidos y cultivos desconocidos en un portaobjetos. El agrupamiento, cuando ocurre, puede observarse en unos pocos minutos. Esta prueba es particularmente útil en la identificación preliminar rápida de cultivos. Se dispone de estuches comerciales a fin de aglutinar y determinar el serogrupo de las salmonelas mediante sus antígenos O: A, B, C_1, C_2, D y E.

2. **Prueba de aglutinación con dilución en tubo (prueba de Widal).** Las aglutininas-suero aumentan bruscamente durante la segunda y tercera semanas de la infección de *S* serotipo Typhi. La prueba de Widal, que se emplea a la hora de detectar estos anticuerpos contra los antígenos O y H, ha estado en uso durante décadas. Se necesitan al menos dos muestras de suero, obtenidas a intervalos de siete a 10 días, para demostrar un aumento en el título de anticuerpos. Las diluciones en serie de sueros desconocidos se prueban contra antígenos de salmonelas representativas. Se pueden dar resultados falsos positivos y falsos negativos. Los criterios de interpretación cuando se analizan muestras de suero individuales varían, pero un título contra el antígeno O de más de 1:320 y contra el antígeno H de más de 1:640 se considera positivo. El título alto de anticuerpos contra el antígeno Vi se produce en algunos portadores. Las alternativas a la prueba de Widal incluyen métodos colorimétricos y EIA rápidos. Hay informes contrastantes en la literatura especializada sobre la superioridad de estos métodos a la prueba de Widal. No se puede confiar en los resultados de las pruebas serológicas destinadas a detectar la infección por *Salmonella* a la hora de establecer un diagnóstico definitivo de fiebre tifoidea, y los que se usan con más frecuencia son de aquellos que viven en las zonas más pobres del planeta, donde los cultivos de sangre no se encuentran disponibles con facilidad.

D. Pruebas de amplificación de ácido nucleico

Como se mencionó anteriormente en el caso de las shigellas, hay varias NAAT comerciales disponibles que se dedican a la detección directa de salmonelas en muestras fecales de pacientes con diarrea aguda. Dado que estos ensayos son nuevos, las características de rendimiento de los ensayos y su impacto en la vigilancia de la salud pública aún están bajo investigación.

Inmunidad

Las infecciones por *Salmonella* Typhi o *Salmonella* Paratyphi, por lo general, confieren cierto grado de inmunidad. Mientras que la reinfección puede ocurrir, a menudo es más leve que la infección inicial. Los anticuerpos circulantes contra antígenos O y Vi, están relacionados con la resistencia a infecciones y enfermedades. Sin embargo, las recaídas pueden ocurrir de 2 a 3 semanas después de la recuperación, a pesar de los anticuerpos. Los anticuerpos IgA secretores pueden evitar la adherencia de las salmonelas al epitelio intestinal.

booksmedicos.org

Los pacientes, especialmente los niños, con enfermedad de células falciformes o rasgo de células falciformes son extremadamente más susceptibles a las infecciones por *Salmonella,* y en particular a la bacteriemia por *Salmonella,* así como a sus complicaciones (p. ej., osteomielitis) en comparación con las personas con hemoglobina normal.

Tratamiento

El diagnóstico temprano y la pronta iniciación de una terapia antimicrobiana adecuada previenen las complicaciones de la fiebre entérica, bacteriemia o sepsis por *Salmonella*. Como se mencionó anteriormente, el tratamiento antibiótico rápido y apropiado produce una disminución significativa de la tasa de mortalidad (<1%); la tasa de mortalidad en casos no tratados de fiebre entérica es superior a 10%. La fiebre entérica no complicada puede manejarse en pacientes ambulatorios con azitromicina oral (con la ingestión de una dosis de 1 g una vez, seguida del consumo diario de píldoras de 500 mg durante 7 días); los pacientes con complicaciones deben ser hospitalizados, y es recomendado el tratamiento con una cefalosporina de tercera generación parenteral o fluoroquinolona durante al menos 10 días. La bacteriemia por *Salmonella* no tifoidea debe tratarse empíricamente con una cefalosporina de tercera generación (p. ej., ceftriaxona) y una fluoroquinolona, hasta que estén disponibles los resultados de las pruebas de sensibilidad antimicrobiana (AST, *antimicrobial susceptibility testing*). En casos de infección endovascular documentada (o sospechada) (p. ej., aneurisma infectado), los pacientes deben recibir tratamiento con ceftriaxona intravenosa, ampicilina o fluoroquinolona durante 6 semanas, seguido de terapia oral. También se recomienda la resección quirúrgica temprana del aneurisma infectado.

Dado que la gastroenteritis no tifoidea por *Salmonella* es típicamente una enfermedad autolimitada, la terapia antimicrobiana normalmente no es necesaria y no se recomienda. De hecho, los síntomas clínicos y la excreción de las salmonelas pueden prolongarse con la terapia antimicrobiana. En los casos que manifiesten diarrea severa, la sustitución de líquidos y electrólitos es esencial. Sin embargo, el tratamiento antimicrobiano de la gastroenteritis por *Salmonella* se debe considerar en los recién nacidos, así como en los pacientes con inmunodeficiencia (p. ej., quimioterapia, VIH), y en los mayores de 50 años con aterosclerosis coronaria, valvulopatía cardiaca y enfermedad endovascular confirmada.

En el caso de los organismos susceptibles, la terapia oral con amoxicilina, trimetoprim-sulfametoxazol o con fluoroquinolona es apropiado. En el caso de los pacientes inmunocomprometidos, el tratamiento puede durar de 7 a 14 días. La resistencia a múltiples fármacos mediada por plásmidos se ha observado cada vez más entre los aislados de *Salmonella*, y específicamente en *Salmonella* Typhi. La prueba de susceptibilidad antimicrobiana es una prueba de laboratorio importante, específicamente cuando se desee obtener aislamientos de *Salmonella* de muestras extraintestinales, con el fin de seleccionar el antibiótico más apropiado para la terapia.

En la mayoría de los pacientes portadores, los organismos persisten en la vesícula biliar (especialmente si hay cálculos biliares) y en el sistema biliar. Algunos portadores crónicos se han curado sólo con ampicilina, pero en la mayoría de los casos la colecistectomía debe combinarse con un tratamiento con antibióticos.

Epidemiología

La incidencia y la mortalidad de la fiebre entérica (tifoidea), debida a *Salmonella* Typhi y Paratyphi, varían significativamente por región; las tasas son más bajas en los países desarrollados como Estados Unidos, Canadá y Europa occidental. Dado que *S.* Typhi y *S.* Paratyphi son patógenos limitados sólo a los humanos, la transmisión se produce de un portador o de una persona infectada a otras; además, los alimentos y el agua contaminados con heces son una fuente importante de infección, y los organismos pueden persistir durante semanas después del paso en el agua y en las superficies ambientales y los alimentos.

Si bien la incidencia de la infección por *Salmonella* no tifoidea en humanos ha aumentado significativamente en muchos países durante las últimas décadas, a nivel global, la incidencia de la salmonelosis no tifoidea en Estados Unidos no ha cambiado significativamente durante los últimos 15 años; de hecho, los científicos de CDC informaron una leve disminución durante los años 2012 y 2013. Según los investigadores de CDC, se estima que en Estados Unidos se producen 1.2 millones de casos anuales de salmonelosis transmitida por alimentos. A diferencia de *Salmonella* Typhi y *S.* Paratyphi, las muchas *Salmonellas* no tifoideas se pueden adquirir de varios reservorios humanos, animales o de una fuente ambiental contaminada. Las heces de personas que tienen una enfermedad subclínica insospechada o que son portadoras son una fuente de contaminación más importante que los casos clínicos francos que generalmente se aíslan rápidamente después del reconocimiento; los portadores de organismos de “eliminación”, que trabajan como manipuladores de alimentos (p. ej., la industria comercial de preparación de alimentos), son una fuente importante de brotes de salmonelosis. Además, muchos animales, incluyendo ganado, roedores y aves, son naturalmente infectados con una variedad de salmonelas y tiene las bacterias en sus tejidos (carne), excrementos o huevos. La alta incidencia de salmonelas en pollos producidos comercialmente ha sido

booksmedicos.org

ampliamente publicitada. Este problema se ve agravado además por el uso generalizado de alimentos para animales que contienen fármacos antimicrobianos que, a su vez, favorecen la proliferación de la especie de salmonelas resistentes a los medicamentos y su potencial transmisión a los seres humanos. Finalmente, la salmonelosis humana asociada con la exposición a animales de compañía, es un problema de salud pública recurrente en Estados Unidos, y se han notificado casos individuales, o incluso, pequeños brotes.

A. Portadores

Después de una infección manifiesta o subclínica, algunos individuos continúan alojando salmonelas en sus tejidos durante periodos variables (es decir, portadores de convalecencia o portadores permanentes sanos). Tres por ciento de los sobrevivientes de fiebre tifoidea se convierten en portadores permanentes, albergando a los organismos en la vesícula biliar, el sistema biliar o, rara vez, en el intestino o las vías urinarias.

B. Fuentes de infección

Las fuentes de infección son alimentos y bebidas que han sido contaminados con salmonelas. Las siguientes fuentes son importantes:

1. **Agua.** Contaminación con heces a menudo produce epidemias explosivas.
2. **La leche y otros productos lácteos (helado, queso, mostaza).** Contaminación con las heces y la inadecuada pasteurización o manejo inadecuado; algunos brotes son trazables a la fuente de suministro.
3. **Mariscos.** De agua contaminada.
4. **Huevos secos o congelados.** De aves infectadas o contaminadas durante el procesamiento.
5. **Carnes y productos cárnicos.** Provenientes de animales infectados (pollos) o contaminados con heces por roedores o humanos.
6. **Drogas "recreativas".** Mariguana y otras drogas.
7. **Colorantes para animales.** Colorantes (p. ej., carmín) que se usan en medicamentos, alimentos y cosméticos.
8. **Mascotas domésticas.** Perros, gatos, erizos, aves y mascotas exóticas como reptiles (p. ej., tortugas, iguanas, serpientes).

Prevención y control

Se deben tomar medidas sanitarias a fin de evitar la contaminación de los alimentos y el agua por roedores u otros animales que excretan salmonelas. Los pollos, carnes y huevos infectados deben estar bien cocidos. No se debe permitir que los portadores trabajen como manipuladores de alimentos o en áreas de preparación de alimentos, y deben observar estrictas precauciones de higiene personal.

Actualmente se dispone de dos vacunas contra la tifoidea en Estados Unidos: una vacuna de microorganismos vivos atenuados que se administra por vía oral (Ty21a) y una vacuna de polisacárido capsular Vi (Vi CPS) para uso intramuscular. Se recomienda la vacunación a todos los viajeros que se dirigen a regiones endémicas, especialmente si el viajero visita áreas rurales o pueblos pequeños, donde las opciones de alimentos son limitadas. Ambas vacunas tienen una eficacia de 50 a 80%. El tiempo requerido en lo que respecta a la vacunación primaria y los límites de edad de cada vacuna, varían, y las personas deben consultar el sitio web de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, *Centers for Disease Control and Prevention*) a fin de obtener asesoría de una clínica para viajeros, en relación con la última información disponible sobre vacunas.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Los miembros de las enterobacterias son bacilos gramnegativos, con forma de barras cortas, que crecen rápidamente en un medio común de laboratorio.
- Los miembros de este grupo son catalasa positivos; nitratos positivos y, con la excepción de *Plesiomonas*, son citocromo oxidasa negativo. Los organismos pueden identificarse fácilmente por la capacidad de fermentar la lactosa en MacConkey y por otras reacciones bioquímicas, o a través de tecnologías más recientes, como MALDI-TOF MS.

booksmedicos.org

- Las enterobacterias expresan a una variedad de antígenos entre los que se encuentran los somáticos o antígenos O (lipopolisacárido de la pared celular), antígenos capsulares o K, y H o antígenos flagelares. *Salmonella* expresa a los antígenos Vi. Estos antígenos son factores de virulencia y pueden utilizarse a fin de definir el serotipo de aquellos organismos que los poseen.
- Las enterobacterias causan una variedad de infecciones humanas que pueden clasificarse ampliamente como enfermedades entéricas o infecciones extraintestinales, encontrándose en estas últimas las infecciones del sistema urinario, la bacteriemia y la meningitis.
- Los géneros asociados a enfermedades entéricas son *Salmonella, Shigella*, y diarreogénicos *E. coli*, de los cuales hay seis tipos basados en el mecanismo de la enfermedad (p. ej., toxigénica o invasivo o ambos).
- Las infecciones extraintestinales más comunes causadas por estos organismos son las infecciones del sistema urinario. *E. coli* predomina, pero los organismos de urea positivos como especies del género *Proteus* puede causar cálculos en la vesícula y el riñón.
- Las enterobacterias adquiridas en el entorno hospitalario a menudo son resistentes a muchos agentes antimicrobianos, generalmente mediados por determinantes de resistencia que se hallan codificados por plásmidos.

REFERENCIAS

Buchholz U, et al: German outbreak of *Escherichia coli* O104:H4 associated with sprouts. *N Engl J Med* 2011; 365: 1763–1770. [PubMed: 22029753]

Donnenberg MS: *Enterobacteriaceae*. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (editors). *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 8th ed. Elsevier, 2015.

DuPont HL. Bacillary Dysentery: *Shigella* and Enteroinvasive *Escherichia coli*. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (editors). *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 8th ed. Elsevier, 2015.

Eigner U, et al: Performance of a matrix-assisted laser desorption ionization-time-of-flight mass spectrometry system for the identification of bacterial isolates in the clinical routine laboratory. *Clin Lab* 2009; 55: 289–296. [PubMed: 19894408]

Erlanger D, Assous MV, Wiener-Well Y, Yinnon AM, Ben-Chetrit E. Clinical manifestations, risk factors, and prognosis of patients with *Morganella morganii* sepsis. *J Microbiol Immunol Infect* 2017; S1684-1182(17)30193–7. doi: 10.1016/j.jmii.2017.08.010. [Epub ahead of print]

Forsythe SS, Pitout J, Abbott S: *Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter, Cronobacter, Serratia, Plesiomonas*, and other *Enterobacteriaceae*. In: Jorgensen JH, Pfaller MA, Carroll KC, et al (editors). *Manual of Clinical Microbiology*, 11th ed. ASM Press, 2015.

Johnson JR, et al: *E. coli* sequence type ST131 as the major cause of serious multidrug-resistant *E. coli* infections in the United States. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 286–294. [PubMed: 20572763]

Kim BY, Kang J, Kim KS: Invasion processes of pathogenic *Escherichia coli*. *Int J Med Microbiol* 2005; 295: 463–470. [PubMed: 16238020]

Liu H, Zhu J, Hu Z, Rao X.*Morganella morganii*, a non-negligent opportunistic pathogen. *Int J Infect Dis* 2016; 50: 10–17. [PubMed: 27421818]

Strockbine NA, et al: *Escherichia, Shigella*, and *Salmonella*. In: Jorgensen JH, Pfaller MA, Carroll KC, et al (editors). *Manual of Clinical Microbiology*, 11th ed. ASM Press, 2015.

Pegues DA, Miller SI: *Salmonella* species. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (editors). *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 8th ed. Elsevier, 2015.

booksmedicos.org

Universidad Mariano Galvez de Guatemala
Access Provided by:
SILVERCHAIR

CAPÍTULO 16: *Pseudomonas, Acinetobacter, Burkholderia* y *Stenotrophomonas*

INTRODUCCIÓN

Las especies de *Pseudomonas* y *Acinetobacter* están ampliamente distribuidas en el suelo y en el agua. La *Pseudomonas aeruginosa* a veces coloniza a los seres humanos y es el principal patógeno humano de las *Pseudomonas*. La *P. aeruginosa* es invasiva y toxígena, produce infecciones en pacientes con defensas anormales y es un patógeno intrahospitalario importante. De las especies de *Acinetobacter*, el *Acinetobacter baumannii* es responsable de la mayoría de las infecciones humanas. Es un patógeno intrahospitalario importante, especialmente en unidades de cuidados críticos o intensivos, y con frecuencia es resistente a múltiples antibióticos. La *Burkholderia* consta de muchas especies, pero sólo el complejo *B. cepacia*, *B. pseudomallei*, *B. mallei* y *B. gladioli* son patógenos importantes para los humanos o los animales. Al igual que las pseudomonas, las *Burkholderia* son organismos típicamente ambientales y patógenos oportunistas. La *Stenotrophomonas maltophilia* no suele ser patogénica para personas sanas; sin embargo, el organismo es un patógeno oportunista e intrahospitalario bien conocido.

GRUPO DE LAS PSEUDOMONAS

Las pseudomonas son bacilos gramnegativos aerobios, móviles, ubicuos, algunos de los cuales producen pigmentos solubles en agua. Habitan en diversos ambientes, como el suelo, el agua, las plantas y los animales. La información del Proyecto del Microbioma Humano demostró que la *P. aeruginosa* está casi completamente ausente de la piel y las fosas nasales de los humanos sanos, pero otras pseudomonas pueden estar presentes en pequeños números en la microbiota intestinal normal y en la cavidad oral. Sin embargo, los cambios en el microbioma pueden llevar a una disminución de la resistencia a la colonización y la subsiguiente colonización de sitios específicos del cuerpo (p. ej., piel, membranas mucosas y el tubo digestivo) con *P. aeruginosa*. Las especies de pseudomonas clínicamente relevantes se pueden dividir en dos grupos distintos en función de su capacidad para producir ciertos pigmentos fluorescentes. El grupo fluorescente de pseudomonas incluye *P. aeruginosa*, *P. fluorescens*, *P. putida*, *P. monteilii*, *P. veronii* y *P. mosselii*. Estos organismos producen un pigmento amarillo verdoso soluble en agua (pioverdina) que emite una fluorescencia azul verdosa bajo la luz UV. Muchas de las cepas de *P. aeruginosa* también producen piocianina, un pigmento azul que, cuando se combina con la pioverdina, produce el color verde brillante que es característico de este organismo. Las siguientes pseudomonas pertenecen al grupo no fluorescente: *P. stutzeri*, *P. mendocina*, *P. alcaligenes*, *P. pseudoalcaligenes*, *P. luteola* y *P. oryzihabitans*. Si bien la *P. aeruginosa* se considera el principal patógeno en el grupo de las pseudomonas, otras también pueden aislarse con menos frecuencia en los laboratorios clínicos como causa de enfermedad. La clasificación de las pseudomonas se basa en la homología de ARNr/ADN y en las características comunes de cultivo.

PSEUDOMONAS AERUGINOSA

La *P. aeruginosa* está ampliamente distribuida en la naturaleza y está presente en ambientes húmedos en hospitales. Si bien no es parte del microbioma humano normal, la *P. aeruginosa* es capaz de colonizar varios sitios del cuerpo (p. ej., membrana mucosa, vías respiratorias y el tubo digestivo). Se sabe que causa enfermedad en los seres humanos, especialmente en personas con defensas alteradas y disminuidas (p. ej., neutropenia, quimioterapia y quemaduras). La adquisición del organismo y la infección posterior puede ser endógena o exógena. La infección endógena se produce después de la colonización (p. ej., bacteriemia después de la colonización del tubo digestivo); la infección exógena generalmente se produce desde un reservorio ambiental a través de una puerta de entrada susceptible (p. ej., heridas, quemaduras infectadas o foliculitis de tinas calientes).

Morfología e identificación

A. Organismos típicos

La *P. aeruginosa* es móvil y tiene forma de bacilo, mide aproximadamente 0.6 × 2 µm (fig. 16–1). Es gramnegativa y se presenta como una bacteria

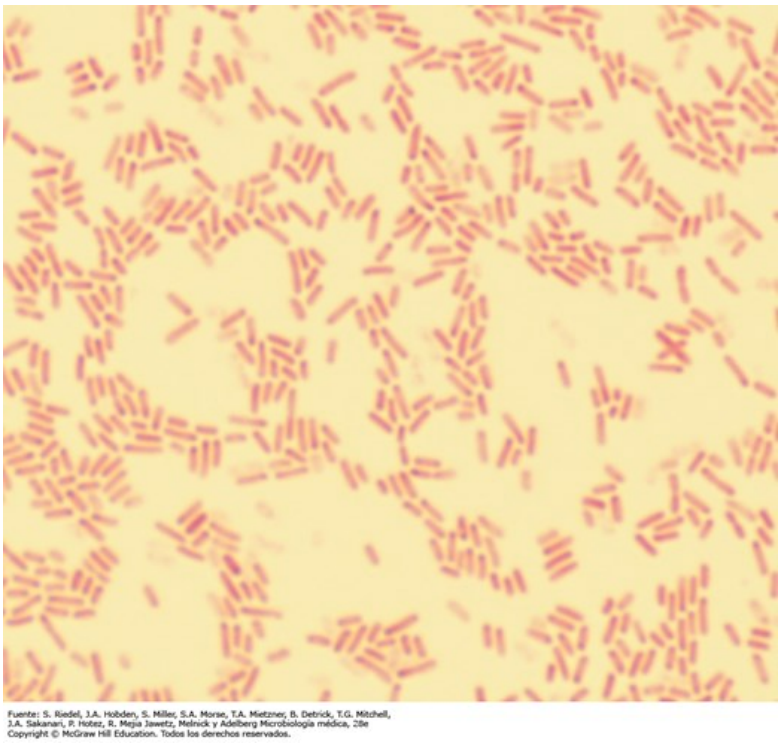
booksmedicos.org

Universidad Mariano Galvez de Guatemala
Access Provided by:
SILVERCHAIR INFORMATION SYSTEMS

única, en pares y ocasionalmente en cadenas cortas.

FIGURA 16–1

Tinción de Gram de *P. aeruginosa*, que es de aproximadamente 0.6 × 2 µm. Ampliación original ×1 000. (Cortesía de H. Reyes.)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

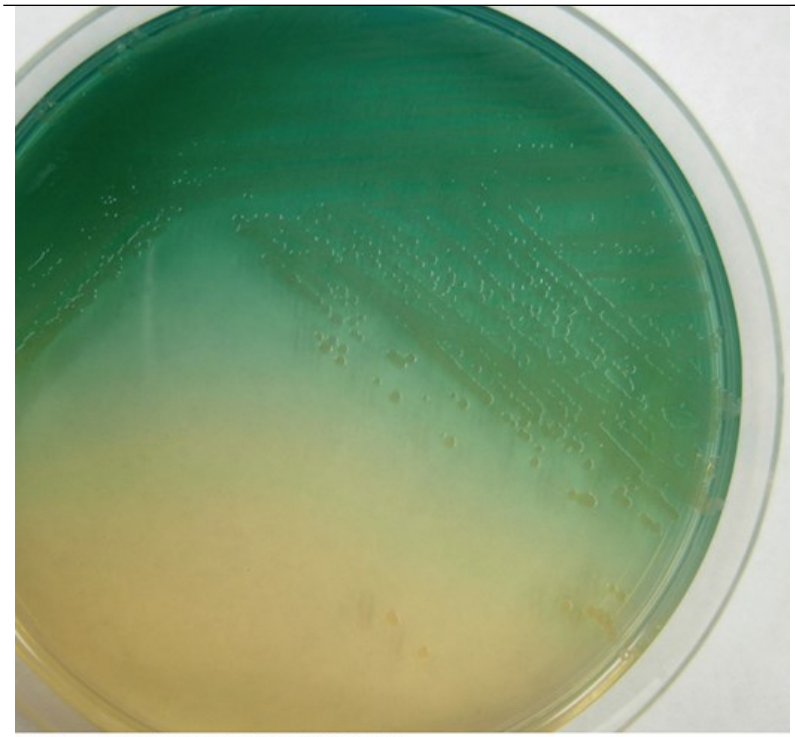
B. Cultivo

La *P. aeruginosa* es un aerobio obligado que crece fácilmente en muchos tipos de medios de cultivo, a veces produciendo un olor dulce o similar al de la uva o a un taco de maíz. Algunas cepas hemolizan la sangre. La *P. aeruginosa* forma colonias redondas lisas con un color verdoso fluorescente. Como se mencionó anteriormente, muchas cepas de *P. aeruginosa* producen un pigmento azulado no fluorescente, la **piocianina**, que se difunde en el agar. Como todas las pseudomonas fluorescentes, la *P. aeruginosa* también produce el pigmento fluorescente de la **pioverdina**, que le da un color verdoso al agar cuando se combina con la piocianina (fig. 16–2). Algunas cepas también pueden producir un pigmento rojo oscuro (**piorubina**) o un pigmento marrón-negro (**piomelanina**).

FIGURA 16–2

La *P. aeruginosa* en una placa de agar de Mueller-Hinton de 10 cm. Las colonias individuales son de 3–4 mm de diámetro. El organismo produce piocianina, que es azul, y pioverdina, que es verde. Juntos, estos pigmentos producen el color azul verdoso que se ve en el agar alrededor del crecimiento de las pseudomonas. (Cortesía de S. Lowe.)

booksmedicos.org



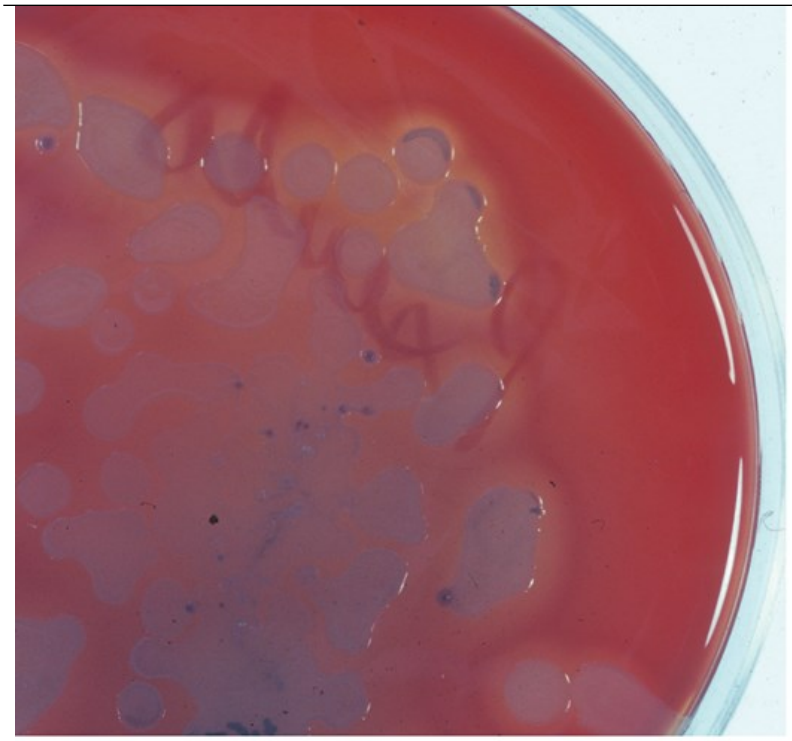
Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

La *P. aeruginosa* en cultivo puede producir múltiples tipos de colonias (fig. 16–3); los aislamientos de diferentes tipos de colonias pueden tener también diferentes actividades bioquímicas y enzimáticas y distintos patrones de susceptibilidad antimicrobiana. Algunas veces puede no estar claro si los tipos de colonias representan diferentes cepas de *P. aeruginosa* o son variantes de la misma cepa. Los cultivos de pacientes con fibrosis quística (CF, *cystic fibrosis*) con frecuencia producen organismos de *P. aeruginosa* que forman colonias mucoides como un resultado de la sobreproducción de alginato, un exopolisacárido. En un paciente con CF, el exopolisacárido parece proporcionar la matriz que permite a los organismos vivir en una biopelícula (véanse capítulos 2 y 9).

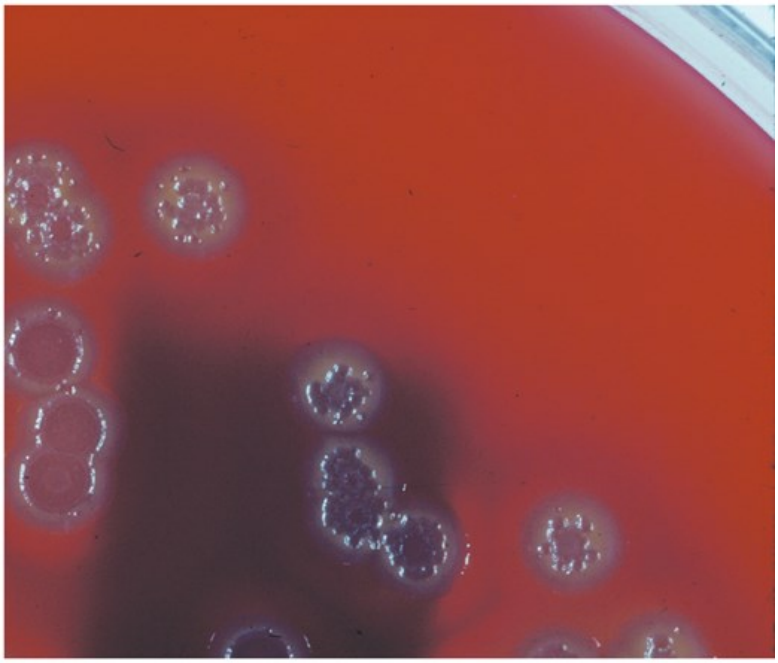
FIGURA 16–3

Variación en la morfología de la colonia de *P. aeruginosa*. **A.** Colonias de color gris verdoso de 6–8 mm de diámetro en una placa de agar sangre de 10 cm; la sangre en el agar alrededor de las colonias muestra hemólisis. **B.** Colonias secas de tono plateado en una placa de agar sangre similar; no hay hemólisis presente (la *sombra oscura* en la parte inferior de la imagen es de una etiqueta en la parte posterior del disco de Petri). (Cortesía de H. Reyes.)

booksmedicos.org



A



B

Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

C. Características de crecimiento

La *P. aeruginosa* crece bien de 37 °C a 42 °C; su crecimiento a 42 °C ayuda a diferenciarla de otras especies de *Pseudomonas* que producen pigmentos fluorescentes. La *P. aeruginosa*, como todas las pseudomonas, no fermenta los carbohidratos, pero muchas cepas oxidan la glucosa; estos organismos son, por tanto, oxidasa positivos. La identificación generalmente se basa en la morfología colónica, la presencia de pigmentos característicos, la positividad a la oxidasa y el crecimiento a 42 °C. La diferenciación de *P. aeruginosa* de otras pseudomonas en función de la actividad

booksmedicos.org

bioquímica requiere pruebas con una gran batería de sustratos.

Estructura antigénica y toxinas

Las pseudomonas y la *P. aeruginosa* específicamente producen una variedad de factores de virulencia, incluyendo adhesinas, enzimas y toxinas. Los pili (fimbrias) se extienden desde la superficie celular promoviendo la unión a las células epiteliales del hospedero. Un exopolisacárido, **alginato**, es responsable de las colonias mucoides observadas en cultivos de pacientes con CF. El lipopolisacárido, que existe en múltiples inmunotipos, es responsable de muchas de las propiedades endotóxicas del organismo. La *P. aeruginosa* se puede tipificar por el inmunotipo lipopolisacárido y por la susceptibilidad de la piocina (bacteriocina). La mayoría de los aislamientos de *P. aeruginosa* procedentes de infecciones clínicas producen enzimas extracelulares, que incluyen elastasas, proteínas y dos hemolisinas (una fosfolipasa C lábil al calor y un glucolípido estable al calor). Además, la piocianina producida por *P. aeruginosa* es responsable de la producción de peróxido y superóxido de hidrógeno, y estimula la liberación de interleucina (IL, *interleukin*)-8. El aumento en la liberación de IL-8 sirve como un atrayente para los neutrófilos. El otro pigmento, la pioverdina, sirve como un sideróforo, es decir, se une al hierro.

Muchas cepas de *P. aeruginosa* producen **exotoxina A**, que causa necrosis tisular y es letal para los animales cuando se inyecta en forma purificada. La toxina bloquea la síntesis de proteínas por un mecanismo de acción idéntico al de la toxina de la difteria, aunque las estructuras de las dos toxinas no son idénticas. Las antitoxinas a la exotoxina A se encuentran en algunos sueros humanos, incluidos los de pacientes que se han recuperado de infecciones graves por *P. aeruginosa.*

La *P. aeruginosa* produce cuatro toxinas secretadas de tipo III que causan la muerte celular o interfieren con la respuesta inmunitaria del hospedero a la infección. La **exoenzima S** y la **exoenzima T** son enzimas bifuncionales con actividad GTPasa y ADP-ribosil transferasa, la **exoenzima U** es una fosfolipasa y la **exoenzima Y** es una adenilil ciclasa.

Patogenia

La *P. aeruginosa* es patógena sólo cuando se introduce en áreas sin defensas normales, como cuando las membranas mucosas y la piel se ven afectadas por el daño directo al tejido como en el caso de las quemaduras, cuando se utilizan catéteres intravenosos o urinarios, o cuando hay neutropenia, como en la quimioterapia contra el cáncer. La bacteria se adhiere a las membranas mucosas o la piel colonizándolas, invadiéndolas localmente y, posteriormente, produce una enfermedad sistémica (p. ej., infecciones del torrente sanguíneo). Estos procesos son promovidos por los pili, enzimas y toxinas descritos anteriormente. El lipopolisacárido desempeña un papel directo en la fiebre, el choque, la oliguria, la leucocitosis y la leucopenia, la coagulación intravascular diseminada y el síndrome de dificultad respiratoria en adultos. La propensión a formar biopelículas por *P. aeruginosa* en el lumen de los catéteres y en los pulmones de los pacientes con CF contribuye enormemente a la virulencia de este organismo.

La *P. aeruginosa* y otras pseudomonas son resistentes a muchos agentes antimicrobianos y, por tanto, pueden volverse dominantes y rebasar a las bacterias más susceptibles que forman parte de la microbiota normal y que son suprimidas.

Manifestaciones clínicas

La *P. aeruginosa* produce infección de heridas y quemaduras, dando lugar a menudo a pus azul verdoso; meningitis cuando se introduce por punción lumbar o durante un procedimiento neuroquirúrgico, e infección de las vías urinarias cuando se introduce por catéteres e instrumentos o en soluciones de irrigación. La implicación de las vías respiratorias, especialmente a través de respiradores contaminados, trae como consecuencia neumonía necrotizante. En pacientes con CF, la *P. aeruginosa* provoca neumonía crónica, una causa importante de morbilidad y mortalidad en esta población. La bacteria se encuentra a menudo en la otitis externa leve en nadadores. Puede causar otitis externa invasiva (maligna) en pacientes con diabetes. La infección ocular, que puede conducir a una rápida destrucción del ojo, ocurre con mayor frecuencia después de una lesión o procedimientos quirúrgicos. En bebés o personas debilitadas, la *P. aeruginosa* puede invadir el torrente sanguíneo y provocar una sepsis fatal; esto ocurre comúnmente en pacientes con leucemia o linfoma que han recibido fármacos antineoplásicos o radioterapia y en pacientes con quemaduras graves. En la mayoría de las infecciones por *P. aeruginosa*, los síntomas y signos son inespecíficos y están relacionados con el órgano involucrado. En ocasiones, la verdoglobina (un producto de degradación de la hemoglobina) o pigmento fluorescente se puede detectar en heridas, quemaduras u orina por fluorescencia ultravioleta. La necrosis hemorrágica de la piel se produce con frecuencia en la sepsis causada por *P. aeruginosa*; las lesiones, llamadas *ectima gangrenosa*, están rodeadas de eritema y con frecuencia no contienen pus. La *P. aeruginosa* puede verse en muestras teñidas con Gram de lesiones de ectima, y los resultados del cultivo son positivos. La *ectima gangrenosa* es poco frecuente en la bacteriemia causada por

booksmedicos.org

organismos distintos de *P. aeruginosa*. Una forma de foliculitis asociada con *jacuzzis* y piscinas pobremente cloradas se puede observar en personas sanas.

Pruebas de laboratorio de diagnóstico

A. Muestras

Las muestras de lesiones cutáneas, pus, orina, sangre, líquido cefalorraquídeo, esputo y otros materiales deben obtenerse según lo indicado por el tipo de infección.

B. Frotis

Los bacilos gramnegativos se ven a menudo en frotis. No hay características morfológicas específicas que diferencien las pseudomonas en muestras de bacilos entéricos u otros gramnegativos.

C. Cultivo

Las muestras se colocan en placas de agar sangre y los medios diferenciales se usan comúnmente para hacer crecer los bacilos gramnegativos entéricos. Las pseudomonas crecen fácilmente en la mayoría de estos medios, pero pueden crecer más lentamente que los entéricos. La *P. aeruginosa* no fermenta los carbohidratos, incluida la lactosa, y se diferencia fácilmente de las bacterias que fermentan la lactosa. El cultivo es la prueba específica para el diagnóstico de la infección por *P. aeruginosa*. Esta puede ser identificada como se describe anteriormente; sin embargo, la identificación definitiva, así como la diferenciación e identificación de otras pseudomonas, requieren una batería de pruebas bioquímicas. Hay disponibles varios sistemas de prueba manuales y comerciales automatizados. En los últimos años se ha demostrado que MALDI-TOF MS identifica de manera confiable las diversas pseudomonas fluorescentes y no fluorescentes.

Tratamiento

Tradicionalmente no se ha recomendado el tratamiento de las infecciones por *P. aeruginosa* con un solo antibiótico. Por lo general, se requiere una combinación de terapia antimicrobiana para tratar con éxito infecciones significativas. Hay dos razones por las que la terapia antimicrobiana de infecciones graves por *P. aeruginosa* puede ser un desafío: los pacientes con infecciones por *P. aeruginosa* suelen estar inmunocomprometidos, y además, el organismo en sí mismo es frecuentemente resistente a múltiples clases diferentes de agentes antimicrobianos. Una penicilina de espectro extendido, como la piperacilina activa contra *P. aeruginosa*, se usa típicamente en combinación con un aminoglucósido, generalmente tobramicina. Otros fármacos activos contra *P. aeruginosa* incluyen aztreonam; carbapenémicos tales como imipenem o meropenem, y las fluoroquinolonas, incluida la ciprofloxacina. De las cefalosporinas, la ceftazidima, la cefoperazona y la cefepima son activas contra *P. aeruginosa*; la ceftazidima se usa a menudo con un aminoglucósido en el tratamiento primario de las infecciones por *P. aeruginosa*, especialmente en pacientes con neutropenia.

La *P. aeruginosa* es intrínsecamente resistente a muchos agentes antimicrobianos y puede adquirir resistencia adicional a muchos otros agentes antimicrobianos a través de la transferencia horizontal de genes y/o mutaciones. Los mecanismos responsables de la resistencia intrínseca incluyen varias bombas de eflujo de múltiples fármacos (p. ej., que afectan a los β lactámicos, las fluoroquinolonas, los macrólidos y otros antibióticos), así como una β lactamasa de AmpC cromosómica inducible (resistencia a la ampicilina, amoxicilina, amoxicilina-clavulanato, cefalosporinas de primera y segunda generación, así como a ceftriaxona y cefotaxima). Los patrones de susceptibilidad/resistencia de *P. aeruginosa* varían geográficamente, y las pruebas de sensibilidad antimicrobiana (AST, *antimicrobial susceptibility testing*) deben realizarse habitualmente para respaldar la elección de la terapia antimicrobiana y los programas de administración de antibióticos en los hospitales. Además, la resistencia a múltiples fármacos se ha convertido en una cuestión importante en el tratamiento de las infecciones adquiridas en el ámbito hospitalario con *P. aeruginosa* debido a la adquisición de β lactamasas cromosómicas, β lactamasas de espectro extendido, carbapenemasas, mutaciones del canal de la porina y bombas de eflujo. El porcentaje de aislamientos de *P. aeruginosa* que son resistentes a múltiples fármacos varía considerablemente (<1 a >50%) por región y país.

Epidemiología y control

La *P. aeruginosa* es principalmente un patógeno intrahospitalario, oportunista y los métodos para el control de la infección son similares a los de otros patógenos intrahospitalarios. Según la información de la Red Nacional de Seguridad en la Atención de Salud (NHSN, *National Healthcare Safety Network*), la *P. aeruginosa* es actualmente el quinto patógeno más comúnmente implicado en las infecciones adquiridas en el ámbito hospitalario en

booksmedicos.org

Estados Unidos. Las tasas de infección son especialmente altas en el entorno de la ICU y en los hospitales de cuidados a largo plazo. Debido a que las especies de pseudomonas prosperan en ambientes húmedos, se debe prestar especial atención a los lavamanos, bañeras, duchas, *jacuzzis* y otras áreas húmedas. Sin embargo, dada la presencia ubicua del organismo en el entorno hospitalario, todos los intentos de eliminar su presencia son prácticamente ineficaces. En su lugar, las medidas efectivas de prevención de control de infecciones deben centrarse en prevenir la contaminación del equipo médico, la posible contaminación cruzada entre pacientes y la selección de pautas apropiadas de terapia con antibióticos para prevenir la aparición de resistencia farmacológica. Para fines epidemiológicos, las cepas de *P. aeruginosa* pueden tipificarse utilizando técnicas de tipificación molecular; estas técnicas son especialmente útiles durante las investigaciones de "brotes".

BURKHOLDERIA PSEUDOMALLEI Y *BURKHOLDERIA MALLEI*

La *Burkholderia pseudomallei* es un bacilo gramnegativo aerobio, pequeño, móvil, oxidasa positivo, que también es indol negativo y resistente a la colistina y la gentamicina. Crece en medios bacteriológicos estándares (p. ej., agar sangre de oveja), formando colonias que son inicialmente (24–48 horas) mucoides y suaves/cremosas, pero luego de una mayor duración de la incubación, cambian de aspecto a rugoso y arrugado y en color de crema a naranja. El organismo crece a 42 °C y oxida la glucosa, la lactosa y una variedad de otros carbohidratos. La *B. pseudomallei* es la causa de la melioidosis (también llamada enfermedad de Whitmore) que se presenta principalmente en el sudeste asiático y el norte de Australia. En estas regiones de endemicidad, la infección es típicamente estacional, con las tasas más altas de ocurrencia durante la estación húmeda del monzón. El organismo es un saprófito natural que se ha cultivado a partir de la tierra, el agua dulce, los arrozales y los productos vegetales. La infección humana probablemente se origina a partir de estas fuentes por ingestión o inhalación de polvo o agua contaminados, y por contacto con suelo contaminado a través de abrasiones de la piel. La infección por *B. pseudomallei* epizoótico se produce en ovejas, cabras, cerdos, caballos y otros animales, aunque estos no parecen ser un reservorio principal para el organismo. Debido a que el organismo ha sido utilizado como agente de guerra biológica/bioterrorismo en algunos países en el pasado, la *B. pseudomallei* está actualmente clasificada como agente de bioterrorismo de Categoría B por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, *Centers for Disease Control and Prevention*) de Estados Unidos; si aparece, la bacteria sería moderadamente fácil de diseminar (p. ej., aerosolización), lo que daría como resultado una morbilidad de moderada a grave y una alta mortalidad si no se trata. Sin embargo, es probable que la mortalidad sea mucho menor (menos de dos de cada diez personas según la información de los CDC), si se administra un tratamiento antibiótico oportuno y adecuado.

La melioidosis puede manifestarse como una infección aguda, subaguda o crónica. El periodo de incubación puede ser tan corto como dos a tres días, pero también ocurren periodos latentes de meses a años. Una infección supurativa localizada puede producirse en el sitio de la inoculación donde hay una ruptura en la piel. Esta infección localizada puede conducir a la forma septicémica aguda de infección con afectación de muchos órganos. Los signos y síntomas dependen de los principales sitios de implicación. La forma más común de melioidosis es la infección pulmonar, que puede ser una neumonitis primaria (*B. pseudomallei* transmitida a través de la vía aérea superior o nasofaringe) o posteriormente a una infección supurativa localizada y bacteriemia. El paciente puede presentar fiebre y leucocitosis con consolidación de los lóbulos superiores. Posteriormente el paciente puede volverse afebril, mientras que las cavidades del lóbulo superior se desarrollan, dando una apariencia similar a la de la tuberculosis en las películas de tórax. Algunos pacientes desarrollan una infección supurativa crónica con abscesos en la piel, el cerebro, los pulmones, el miocardio, el hígado, los huesos y otros sitios. Los pacientes con infecciones supurativas crónicas pueden ser afebriles y tener una enfermedad asintomática. La infección latente a veces se reactiva como resultado de la inmunodepresión.

Se debe considerar el diagnóstico de melioidosis para un paciente de un área endémica que tiene una enfermedad sistémica inexplicable o pulmonar del lóbulo superior fulminante. Una tinción de Gram de una muestra apropiada mostrará pequeños bacilos gramnegativos; la tinción bipolar (aspecto de alfiler de seguridad) se ve con la tinción de Wright o la tinción con azul de metileno. Un resultado positivo del cultivo es el diagnóstico. Un resultado positivo de la prueba serológica es de utilidad diagnóstica y constituye evidencia de una infección pasada.

La melioidosis tiene una alta tasa de mortalidad si no se trata. Puede ser necesario el drenaje quirúrgico de la infección localizada. La *B. pseudomallei* es intrínsecamente resistente a la penicilina, la ampicilina, las cefalosporinas de primera y segunda generación, la gentamicina, la tobramicina y los macrólidos. La *B. pseudomallei* es generalmente susceptible a la ceftazidima, el imipenem, el meropenem, la amoxicilina-ácido clavulánico, la ceftriaxona, la cefotaxima y el trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX); sin embargo, se deben realizar pruebas de susceptibilidad antimicrobiana para determinar los patrones de susceptibilidad reales para una cepa u organismo específico. La resistencia a TMP-SMX se ha reportado en la *B. pseudomallei*, y depende de la región geográfica donde los organismos son endémicos (las tasas varían entre 2–16%). Según el contexto clínico, la terapia antimicrobiana inicial debe ser por un mínimo de 10–14 días con ceftazidima, imipenem o meropenem; el TMP-SMX puede considerarse en pacientes con alergia grave a los antimicrobianos β lactámicos. La terapia de erradicación con TMP-SMX o doxiciclina debe seguir la terapia inicial

booksmedicos.org

intensiva y continuar durante un mínimo de 3 meses. La enfermedad recurrente debido a una falla en la erradicación de organismos puede ocurrir por varias razones, incluida la resistencia a TMP-SMX o a cualquiera de los otros antibióticos de elección; sin embargo, la causa más importante es probablemente el incumplimiento de la terapia de erradicación a largo plazo.

La *Burkholderia mallei* es la causa de muermo, una enfermedad altamente contagiosa, que generalmente afecta al ganado (p. ej., a los caballos). Aunque es raro, puede transmitirse a los humanos. Desde la década de 1940 no se ha reportado ningún caso de muermo en animales en Estados Unidos; el último caso en un ser humano en Estados Unidos se informó en 1934. Junto con el ántrax, se utilizó *B. mallei* como agente de la guerra biológica durante la Primera Guerra Mundial; por tanto, al igual que la *B. pseudomallei* también está clasificada actualmente como un agente de bioterrorismo de categoría B por parte de los CDC. El organismo es un bacilo aerobio gramnegativo, oxidasa positivo pequeño. A diferencia de la *B. pseudomallei*, la *B. mallei* es inmóvil y no pervive en el medio ambiente. El organismo se puede aislar de la sangre, el esputo, la orina o las lesiones cutáneas. El muermo humano puede ser agudo o crónico; después de la inhalación del organismo, puede ocurrir una enfermedad febril aguda, con necrosis ulcerosa de las vías respiratorias superiores, que puede llevar a bronconeumonía, seguida de septicemia y diseminación a otros órganos internos. La exposición percutánea causa lesiones locales supurativas de la piel con linfadenopatía regional asociada. El tratamiento recomendado para el muermo es el mismo que para la melioidosis. Con la cuarentena animal y otras medidas de control, el muermo equino se ha erradicado en la mayoría de los países, en todo el mundo, y los casos en seres humanos son extremadamente raros.

COMPLEJO *BURKHOLDERIA CEPACIA*

La *Burkholderia cepacia* y otras 17 genomospecies comprenden el **complejo *B. cepacia***. La clasificación de estas bacterias es compleja; su identificación específica es difícil. Estos son organismos ambientales capaces de crecer en el agua, el suelo, las plantas, los animales y los materiales vegetales en descomposición. En los hospitales los miembros del complejo *B. cepacia* han sido aislados de una variedad de fuentes acuáticas y ambientales desde las cuales pueden transmitirse a los pacientes. Las personas con CF y los pacientes con enfermedad granulomatosa crónica son particularmente vulnerables a la infección con bacterias del complejo *B. cepacia*. Es probable que la *B. cepacia* pueda transmitirse de un paciente con CF a otro por contacto cercano. Pueden tener una trasmisión asintomática, un deterioro progresivo durante un periodo de meses o un deterioro rápidamente progresivo con neumonía necrotizante y bacteriemia. Aunque un porcentaje relativamente pequeño de pacientes con CF se infecta, la asociación con la enfermedad progresiva hace que el complejo *B. cepacia* sea una preocupación importante en el caso de estos pacientes. Un diagnóstico de infección por *B. cepacia* en un paciente con CF puede alterar significativamente su vida porque no se le puede autorizar la asociación con otros pacientes con CF y puede ser retirado de la elegibilidad para el trasplante de pulmón. La *B. gladioli*, aunque principalmente es un patógeno de las plantas, se sabe que causa infecciones en pacientes con CF y en personas con enfermedades granulomatosas crónicas y/u otra inmunodepresión.

La *B. cepacia* crece en la mayoría de los medios utilizados en el cultivo de especies de bacterias gramnegativas. Se pueden usar medios selectivos que contienen colistina (p. ej., agar selectivo de *B. cepacia*) y se recomiendan cuando se cultiva el esputo de pacientes con CF. La *B. cepacia* crece más lentamente que los bacilos gramnegativos entéricos, y puede tomar 3 días antes de que las colonias sean visibles. Es positiva a la oxidasa y a la lisina descarboxilasa y produce ácido a partir de la glucosa, pero diferenciar la *B. cepacia* de otras como pseudomonas y *S. maltophilia*, requiere una batería de pruebas bioquímicas y puede ser difícil. Se recomienda la presentación de aislados a laboratorios de referencia debido a las implicaciones que los pronósticos de colonización tienen en pacientes con CF. En Estados Unidos la Fundación de Fibrosis Quística (*Cystic Fibrosis Foundation*) (http://www.cff.org) mantiene un laboratorio de referencia que utiliza métodos fenotípicos y genotípicos para confirmar la identidad de organismos dentro del complejo de *B. cepacia*. Se deben realizar pruebas de sensibilidad antimicrobiana en aislamientos del complejo *B. cepacia*, aunque un crecimiento lento puede dificultar las pruebas de rutina. Los aislamientos del complejo *B. cepacia* recuperados en laboratorios clínicos frecuentemente expresan una o más resistencias a antibióticos; los aislamientos recuperados de pacientes con CF a menudo son resistentes a múltiples fármacos o panresistentes. La resistencia a los antimicrobianos suele estar mediada por bombas de eflujo, degradación antimicrobiana o enzimas modificadoras y/o funciones alteradas de la membrana. Los carbapenémicos (p. ej., meropenem), el TMP-SMX, el cloranfenicol y la minociclina son tratamientos efectivos. La ceftazidima y la ciprofloxacina han demostrado una buena actividad contra la *B. cepacia*, especialmente en su forma planctónica o cuando se incorporan en una biopelícula.

STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA

La *S. maltophilia* es un bacilo gramnegativo de vida libre que se distribuye ampliamente en el ambiente, específicamente en ambientes acuáticos y húmedos. En el agar sangre y otros medios bacteriológicos enriquecidos, las colonias pueden tener un color verde lavanda; también se puede notar

booksmedicos.org

un olor similar al amoniaco. El organismo es generalmente oxidasa negativo y positivo para lisina descarboxilasa, ADNasa y oxidación de glucosa y maltosa; la oxidación de la maltosa es particularmente fuerte (de ahí el nombre de "maltofilia").

La *S. maltophilia* es una causa cada vez más importante de infecciones adquiridas en el ámbito hospitalario en pacientes que reciben terapia antimicrobiana de amplio espectro y en pacientes inmunocomprometidos. Se ha aislado de muchos sitios anatómicos, incluidas las secreciones de las vías respiratorias, la orina, las heridas y la sangre. Los aislamientos son a menudo parte de la microbiota mixta presente en las muestras. Cuando los resultados del hemocultivo son positivos, comúnmente se asocia con el uso de catéteres intravenosos permanentes.

La *S. maltophilia* es generalmente susceptible a trimetoprim-sulfametoxazol y ticarcilina-ácido clavulánico, pero resistente a muchos otros antimicrobianos de uso común, incluidas las cefalosporinas, los aminoglucósidos, el imipenem y las quinolonas. Además, el organismo también es resistente a varios metales pesados, lo que hace que la *S. maltophilia* sea tolerante a los catéteres revestidos de plata. Si bien la *S. maltophilia* es a menudo intrínsecamente resistente a muchos antibióticos, el organismo también puede desarrollar resistencia rápidamente durante la infección cuando se expone a otros antibióticos y por transferencia lateral de genes. El uso generalizado de agentes antimicrobianos desempeña un papel importante en el aumento de la frecuencia con la cual la *S. maltophilia* causa enfermedades y desarrolla resistencias adicionales.

ACINETOBACTER

Las especies de *Acinetobacter* son bacterias gramnegativas aerobias, catalasa positivas, oxidasa negativas, que son ubicuas en la naturaleza y están ampliamente distribuidas en el suelo y el agua.

El *A. baumannii* es la especie más frecuentemente aislada en los laboratorios clínicos. Otras especies de *Acinetobacter* clínicamente relevantes que están asociadas con infecciones relacionadas con la atención médica incluyen *A. nosocomialis*, *A. pittii* y *A. ursingii*; se ha descrito que el *A. lwoffii* y el *A. radioresistens* colonizan la piel humana y provocan ocasionalmente infecciones en pacientes inmunocomprometidos. Todas las demás especies de *Acinetobacter*, algunas de las cuales aún no han recibido el nombre de especies, aunque se les conoce como genomoespecies, se encuentran típicamente en el agua y el suelo. Las acinetobacterias suelen ser de aspecto cocobacilar o cocal, pero también se puede observar una forma con aspecto de bacilo. El *Acinetobacter* también puede aparecer como diplococos en frotis y luego parecerse a la *Neisseria*; sin embargo, la *Neisseria* produce oxidasa, y el *Acinetobacter* no. Este crece bien en la mayoría de los medios de agar utilizados para cultivar muestras de pacientes. Mientras que la mayoría de las *Acinetobacter* crecen entre 20 y 35 °C, los de mayor importancia médica crecen mejor entre 35 a 37 °C; algunas cepas de *A. baumannii* son capaces de crecer a 44 °C. La identificación precisa de *Acinetobacter* a nivel de especie mediante pruebas bioquímicas convencionales y/o sistemas de identificación fenotípicos disponibles en el mercado puede ser un reto actualmente; se ha demostrado que los métodos de prueba más recientes, como la espectrometría de masas MALDI-TOF, identifican confiablemente varias especies de *Acinetobacter*, especialmente a aquellas que son médicamente relevantes.

Los *Acinetobacter* son patógenos oportunistas, conocidos por causar infecciones intrahospitalarias. El *A. baumannii* ha sido aislado de sangre, esputo, piel, líquido pleural y orina. Con mayor frecuencia, el *Acinetobacter* ha sido aislado en pacientes hospitalizados en la ICU o en aquellos que requieren ventilación mecánica, lo que lleva a un aumento de la morbilidad, la duración de la estancia y una mayor mortalidad. La diferenciación entre colonización e infección verdadera (neumonía) es de una importancia fundamental, pero puede ser difícil cuando las especies de *Acinetobacter* se recuperan de muestras respiratorias (p. ej., esputo). Las especies de *Acinetobacter* representan hasta 2% de todas las infecciones del torrente sanguíneo y se asocian comúnmente con dispositivos intravasculares. Otros entornos clínicos asociados con infecciones por *Acinetobacter* incluyen meningitis después de procedimientos neuroquirúrgicos, infecciones de heridas (p. ej., traumatismo grave y quemaduras) e infecciones de las vías urinarias (asociadas con la producción de biopelículas en catéteres urinarios permanentes). La patogenicidad de las cepas de *Acinetobacter* está relacionada con la capacidad del organismo para crear biopelículas en superficies y células humanas y su resistencia antimicrobiana en aumento. Muchos de los *Acinetobacter* aislados en el entorno hospitalario son resistentes a múltiples fármacos y la terapia de estas infecciones puede ser difícil. En muchos casos, el único agente antimicrobiano activo puede ser la colistina. Estas cepas de *A. baumannii* resistentes a múltiples fármacos fueron una causa común de infecciones graves en heridas entre los militares de Irak que sufrieron lesiones traumáticas. La contaminación ambiental durante la lesión, así como la adquisición durante la atención médica, se habían propuesto como una fuente potencial de estas infecciones. Desde entonces, el establecimiento global de *A. baumannii* resistente a múltiples fármacos como causa de infecciones asociadas a la atención médica se ha convertido en un desafío importante para la salud pública. Se deben realizar pruebas de susceptibilidad antimicrobiana antes de seleccionar los fármacos antimicrobianos más apropiados para la terapia. Las cepas de *Acinetobacter* más susceptibles responden con mayor frecuencia a la gentamicina, la amikacina o la tobramicina y a las penicilinas o cefalosporinas de espectro extendido. La tigeciclina se ha utilizado con éxito para tratar infecciones

booksmedicos.org

debidas a cepas de *Acinetobacter* resistentes a carbapenémicos. El tratamiento combinado puede ser necesario, específicamente para infecciones más complejas y organismos resistentes a múltiples fármacos. Dada la capacidad de las especies de *Acinetobacter* para sobrevivir en superficies ambientales durante largos periodos, las medidas preventivas, como la higiene ambiental y de las manos, son medidas importantes para el control de infecciones en hospitales para prevenir brotes o incluso la propagación de *Acinetobacter* entre algunos pacientes.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- La *P. aeruginosa* es un bacilo oxidasa positivo, frecuentemente pigmentado, gramnegativo, no fermentador de glucosa, que elabora enzimas, como la elastasa, y otros factores de virulencia que promueven la enfermedad. Este organismo causa una amplia gama de infecciones por enfermedades superficiales de la piel, como la foliculitis de la tina caliente, hasta la sepsis gramnegativa y la ectima gangrenosa en pacientes neutropénicos.
- La *B. pseudomallei* se encuentra en el suelo y el agua en el sudeste asiático y el norte de Australia. La infección humana con *B. pseudomallei* puede ser aguda, subaguda o crónica e involucra a múltiples sistemas de órganos. También es considerada un agente de bioterrorismo de categoría B por los CDC.
- El complejo *B. cepacia* es un grupo de organismos ambientales estrechamente relacionados, en segundo lugar, solamente después de la *P. aeruginosa* como causa de morbilidad y mortalidad en pacientes con CF.
- Las especies de *Acinetobacter* y *S. maltophilia* son dos organismos frecuentemente asociados con infecciones adquiridas en el hospital que son muy resistentes a los fármacos. En algunos casos, el único agente activo para *Acinetobacter* resistente a múltiples fármacos es la colistina.

REFERENCIAS

Galle M, Carpentier I, Beyaert R: Structure and function of the type III secretion system of *Pseudomonas aeruginosa*. *Curr Protein Pept Sci* 2012;13:831. [PubMed: 23305368]

Høiby N, Ciofu O, Bjarnsholt T. *Pseudomonas*. In Jorgensen JH, Pfaller MA, Carroll KC, et al (editors). *Manual of Clinical Microbiology*, 11th ed. ASM Press, 2015.

LiPuma JJ, et al. *Burkholderia, Stenotrophomonas, Ralstonia, Cupriavidus, Pandoraea, Brevundimonas, Comamonas, Delftia*, and *Acidovorax*. In Jorgensen JH, Pfaller MA, Carroll KC, et al (editors). *Manual of Clinical Microbiology*, 11th ed. ASM Press, 2015.

Safdar A: *Stenotrophomonas maltophilia* and *Burkholderia cepacia*. In Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (editors). *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 8th ed. Elsevier, 2015.

D'Agata E. *Pseudomonas aeruginosa* and other *Pseudomonas* species. In Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (editors). *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 8th ed. Elsevier, 2015.

Steinberg JP, Burd EM. Other Gram-negative and Gram-variable bacilli. In Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (editors). *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 8th ed. Elsevier, 2015.

Vaneechoutte M, Nemec A, et al: *Acinetobacter, Chryseobacterium, Moraxella*, and other nonfermentative Gram-negative rods. In Jorgensen JH, Pfaller MA, Carroll KC, et al (editors). *Manual of Clinical Microbiology*, 11th ed. ASM Press, 2015.

booksmedicos.org

Universidad Mariano Galvez de Guatemala
Access Provided by:
SILVERCHAIR

CAPÍTULO 17: *Vibrio, Aeromonas, Campylobacter* y *Helicobacter*

INTRODUCCIÓN

Las especies de los géneros *Vibrio*, *Aeromonas*, *Campylobacter* y *Helicobacter* son bacilos gramnegativos que están ampliamente distribuidos en la naturaleza. Los vibrios se encuentran en aguas marinas y superficiales. Las *Aeromonas* son habitantes de los ecosistemas acuáticos, en todo el mundo, y se encuentran en aguas frescas y salobres. Las *Campylobacter* se encuentran en muchas especies de animales, incluyendo muchos animales domésticos. Los *Helicobacter* se encuentran en las vías gastrointestinales y hepatobiliares de los seres humanos y en otros mamíferos (p. ej., perros, gatos, ganado y delfines), así como en pollos y aves salvajes. *Vibrio cholerae* produce una enterotoxina que causa el cólera, una diarrea acuosa profusa que puede conducir rápidamente a la deshidratación y la muerte. *Campylobacter jejuni* es una causa común de enteritis en los seres humanos. El *Helicobacter pylori* se asocia con gastritis y enfermedad de úlcera duodenal.

VIBRIOS

Los vibrios se encuentran entre las bacterias más comunes en las aguas marinas y estuarios a nivel mundial. Son bacilos fermentadores, anaerobios facultativos, con forma de coma, curvos y, a veces, rectas; son catalasa y oxidasa positivas, y la mayoría de las especies son móviles por medio de flagelos polares monótricos o multítricos. Los vibrios pueden crecer dentro de un amplio rango de temperatura (14–40 °C), y todas las especies requieren cloruro de sodio (NaCl) para el crecimiento; de ahí el término halófilos (“amante de la sal”). Los serogrupos O1 y O139 del *V. cholerae* causan el cólera en los seres humanos, y otros vibrios, en especial el *V. parahaemolyticus* y el *V. vulnificus*, son patógenos humanos importantes que causan infecciones de la piel y los tejidos blandos, sepsis o gastroenteritis. Los vibrios de importancia médica se enumeran en el cuadro 17–1.

CUADRO 17–1

Los vibrios médicamente importantes

Organismo	Enfermedad en seres humanos
Serogrupos de *V. cholerae* O1 y O139	Cólera epidémico y pandémico
Serogrupos de *V. cholerae* no O1/no O139	Diarrea parecida al cólera; diarrea leve; raras veces, infección extraintestinal
V. parahaemolyticus	Gastroenteritis, infecciones de heridas, septicemia
V. vulnificus	Gastroenteritis, infecciones de heridas, septicemia

VIBRIO CHOLERAE

La bacteria *V. cholerae* es la causa del cólera. La epidemiología del cólera se asemeja mucho al reconocimiento de la transmisión de *V. cholerae* en el agua y al desarrollo de sistemas de agua sanitarios. El cólera está asociado con una mala higiene, así como con el contacto directo o el consumo de agua y/o alimentos contaminados (p. ej., agua utilizada para beber, cocinar, bañarse y para el riego de cultivos).

Morfología e identificación

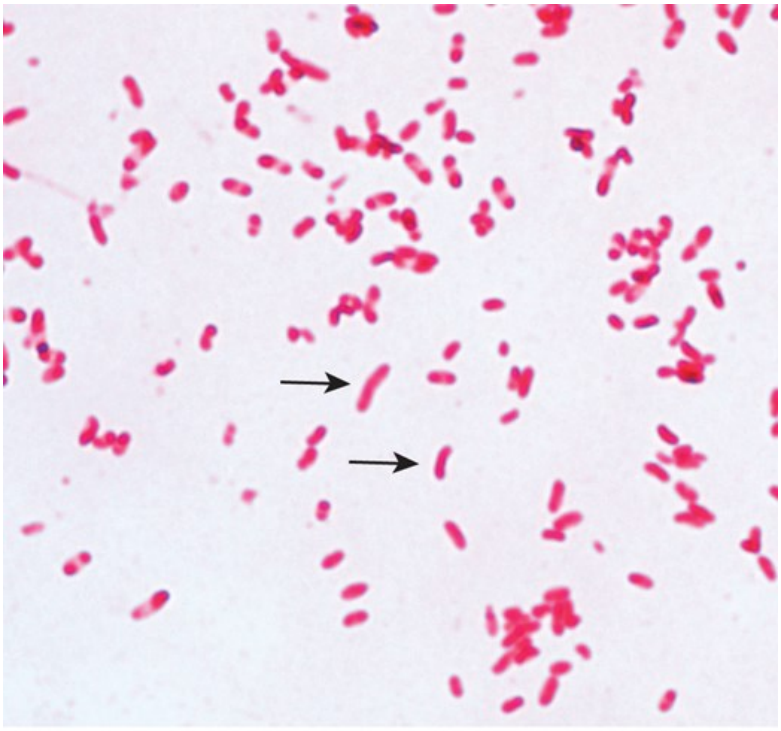
A. Organismos típicos

booksmedicos.org

En el aislamiento inicial, *V. cholerae* es un bacilo curvo, con forma de coma de 2–4 µm de largo (fig. 17–1). Es activamente móvil por medio de un flagelo polar. En el cultivo prolongado, los organismos pueden convertirse en bacilos rectos que pueden parecerse a otras bacterias entéricas gramnegativas.

FIGURA 17–1

Tinción de Gram de *V. cholerae*. A menudo tienen forma de coma o son ligeramente curvas (*flechas*) y de 1 × 2 a 4 µm. Ampliación original ×1 000.



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

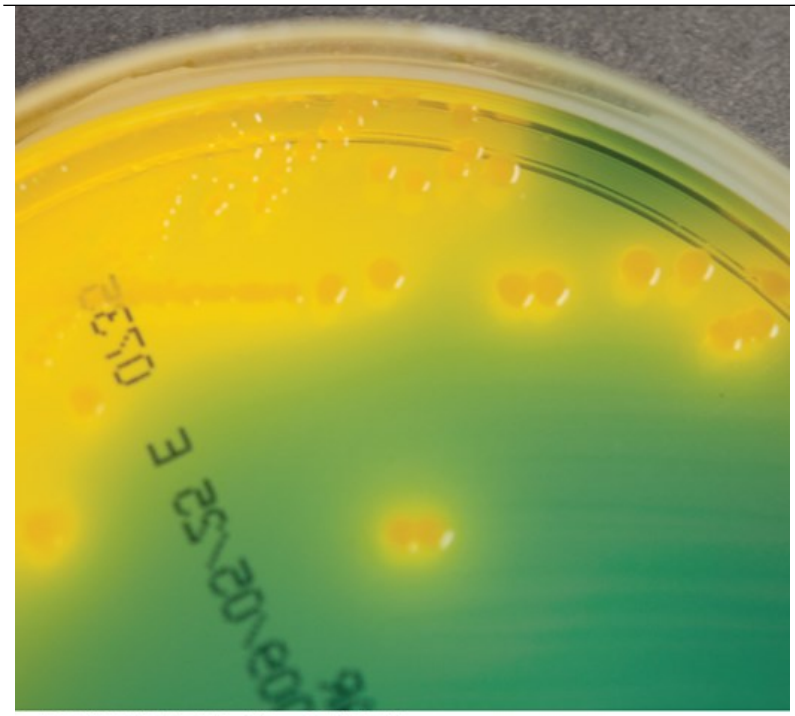
B. Cultivo

V. cholerae produce colonias convexas, lisas y redondas que son opacas y granulares en la luz transmitida. *V. cholerae* y la mayoría de los otros vibrios crecen bien a 37 °C en medios de agar habitual para recuperar bacterias entéricas (p. ej., agar sangre y agar MacConkey); sin embargo, los agares selectivos para especies de *Vibrio*, como el **agar tiosulfato-citrato-bilis-sacarosa** (**TCBS**, *thiosulfate-citrate-bile salts-sucrose*) y el caldo de enriquecimiento (p. ej., caldo de peptona alcalina), también se pueden usar para recuperar vibrios, especialmente de muestras (p. ej., heces) cuando se prevé una mezcla de organismos. Todos los vibrios, incluido *V. cholerae*, crecen bien en agar TCBS; el *V. cholerae* produce colonias amarillas (fermentación de sacarosa) en agar TCBS que son fácilmente visibles contra el fondo verde oscuro del agar (fig. 17–2). Los vibrios no fermentadores de sacarosa (p. ej., la mayoría de las cepas de *V. parahaemolyticus* y *V. vulnificus*) producen colonias verdes en agar TCBS. Característicamente los vibrios crecen a un pH muy alto (8.5–9.5) y son rápidamente eliminados por el ácido. Para garantizar una recuperación óptima de los vibrios, las muestras de heces deben recogerse temprano en el curso de la enfermedad diarreica; es necesaria una pronta inoculación en medios de agar apropiados. Si el procesamiento de las muestras puede demorarse, las muestras de heces deben mezclarse en un medio de transporte Cary-Blair y refrigerarse.

FIGURA 17–2

Colonias de *V. cholerae* que crecen en agar tiosulfato-citrato-bilis-sacarosa. Las colonias de color *amarillo brillante* tienen un diámetro de 2–3 mm y están rodeadas por un color *amarillo difuso* del indicador en el agar de hasta 1 cm de diámetro. La placa es de 10 cm de diámetro.

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

En áreas donde el cólera es endémico, los cultivos directos de heces en medios selectivos, como TCBS, y los cultivos de caldo de enriquecimiento (p. ej., agua de peptona alcalina con NaCl a 1%, pH 8.5) son apropiados. En Estados Unidos y otros países donde el cólera es raro, el uso habitual de agar TCBS para cultivos de heces en laboratorios clínicos generalmente no es necesario ni rentable; se pueden hacer excepciones si la recuperación de otros vibrios (p. ej., el *V. parahaemolyticus*) es una ocurrencia frecuente y/o estacional (p. ej., regiones costeras de Estados Unidos con consumo regular y frecuente de moluscos bivalvos y crustáceos).

C. Características de crecimiento

El *V. cholerae* fermenta regularmente sacarosa y manosa pero no arabinosa. Un resultado positivo de la prueba de oxidasa es un paso clave en la identificación preliminar de *V. cholerae* y otros vibrios. Si bien la mayoría de las especies de *Vibrio* son halófilas, que requieren la presencia de NaCl (rango de <0.5–4.5%) para crecer, el *V. cholerae* puede crecer en la mayoría de los medios de agar sin sal adicional.

Estructura antigénica y clasificación biológica

Muchos vibrios comparten un único antígeno H flagelar termolábil. Los anticuerpos contra el antígeno H probablemente no están involucrados en la protección de hospederos susceptibles.

V. cholerae tiene lipopolisacáridos O que confieren especificidad serológica. Basado en el antígeno O, hay más de 200 serogrupos; sin embargo, sólo las cepas de *V. cholerae* del serogrupo O1 y O139 causan cólera epidémico y pandémico. Ocasionalmente, se han descrito cepas de *V. cholerae* no O1/no O139 como causas de enfermedad diarreica similar al cólera. Los anticuerpos contra los antígenos O tienden a proteger a los animales de laboratorio contra infecciones por *V. cholerae*.

El antígeno del serogrupo O1 de *V. cholerae* tiene determinantes que hacen posible un subtipo adicional; estos serotipos son Ogawa, Inaba y Hikojima. Además, se han definido dos biotipos de *V. cholerae* epidémicos, el clásico y El Tor. El biotipo El Tor produce una hemolisina, da resultados positivos en la prueba de Voges-Proskauer y es resistente a la polimixina B. También se pueden utilizar técnicas moleculares para tipificar el *V. cholerae*. La tipificación se utiliza para estudios epidemiológicos, y las pruebas generalmente se realizan sólo en laboratorios de referencia.

V. cholerae O139 es muy similar al biotipo a *V. cholerae* O1 biotipo El Tor. *V. cholerae* O139 no produce el lipopolisacárido O1 y no tiene todos los genes necesarios para producir este antígeno. El *V. cholerae* O139 y otras cepas de *V. cholerae* no O1, así como *V. vulnificus* producen cápsulas de polisacáridos ácidos; sin embargo, el *V. cholerae* O1 no produce cápsula.

booksmedicos.org

Enterotoxina *Vibrio cholerae*

V. cholerae produce una enterotoxina termolábil con un peso molecular (MW, *molecular weight*) de aproximadamente 84 000, que consta de subunidades A (MW, 28 000) y B (véase capítulo 9). El ganglióside GM_1 sirve como el receptor de la mucosa para la subunidad B, que promueve la entrada de la subunidad A en la célula. La activación de la subunidad A_1 produce niveles incrementados de monofosfato de adenosina cíclica intracelular (cAMP, *cyclic adenosine monophosphate*) y produce una hipersecreción prolongada de agua y electrólitos. Hay un aumento de la secreción de cloruro dependiente de sodio, y se inhibe la absorción de sodio y cloruro por las microvellosidades. La diarrea rica en electrólitos produce hasta 20–30 L/día, lo que provoca deshidratación, choque, acidosis y muerte. Los genes de la enterotoxina de *V. cholerae* se encuentran en el cromosoma bacteriano. La enterotoxina del cólera está relacionada antigénicamente con la LT de *Escherichia coli* y puede estimular la producción de anticuerpos neutralizantes. Sin embargo, el papel preciso de los anticuerpos antitóxicos y antibacterianos en la protección contra el cólera no está claro.

Patogenia y patología

Si bien *V. cholerae* es patógeno sólo para los humanos, el organismo no depende únicamente del hospedero humano para propagarse. *V. cholerae* también crece en aguas salobres y marinas en estrecha asociación con copépodos y zooplancton; el organismo también puede sobrevivir en agua de baja salinidad cuando está caliente y hay suficientes sustratos orgánicos disponibles para apoyar el crecimiento. Una persona con acidez gástrica normal tiene que ingerir hasta 10^{10} o más *V. cholerae* para infectarse; por tanto, los alimentos y el agua contaminados son la fuente más probable de infecciones, en lugar del contacto de persona a persona. Sin embargo, la dosis infecciosa es significativamente más baja (10^2–10^4) en una persona con aclorhidria o hipoclorhidria. Cualquier fármaco (p. ej., inhibidores de la bomba de protones) o una condición que disminuya la acidez estomacal hace que una persona sea más susceptible a la infección por *V. cholerae*.

V. cholerae es un patógeno no invasivo de la mucosa. Los organismos no llegan al torrente sanguíneo, sino que permanecen dentro de las vías intestinales. Los organismos virulentos de *V. cholerae* se adhieren a las microvellosidades del borde en cepillo de las células epiteliales. Allí se multiplican y liberan la toxina del cólera y tal vez mucinasas y endotoxinas.

Manifestaciones clínicas

El espectro de la enfermedad debida a *V. cholerae* varía desde una colonización intestinal asintomática hasta una diarrea leve, moderada o grave. Alrededor de 50% de las infecciones con *V. cholerae* biotipo E1 clásico son asintomáticas, al igual que alrededor de 75% de las infecciones con el biotipo El Tor. El periodo de incubación después de la ingestión de una dosis infecciosa de *V. cholerae* suficientemente alta es de 12 horas a 3 días para las personas que desarrollan síntomas, dependiendo en gran medida del tamaño del inóculo ingerido. Hay una aparición repentina de náuseas y vómitos, seguida de diarrea profusa con cólicos abdominales. Las heces, que se asemejan al “agua de arroz”, contienen moco, células epiteliales y un gran número de vibrios. En casos de cólera severo, el volumen de pérdida de líquido diarreico puede exceder 1 L/h. La rápida pérdida de líquidos y electrólitos puede provocar una profunda deshidratación, espasmos musculares dolorosos, acidosis metabólica, hipocalcemia y choque hipovolémico con colapso circulatorio y anuria con insuficiencia renal asociada. La tasa de mortalidad sin tratamiento es de entre 25 y 50%, y puede llegar a ser tan alta como 70%. Por el contrario, se ha informado que la mortalidad en pacientes tratados rápidamente con reemplazo de líquidos es tan baja como 1% o menos. El diagnóstico de un caso de cólera “florido” no presenta ningún problema en presencia de una epidemia. Sin embargo, los casos esporádicos o leves no se diferencian fácilmente de otras enfermedades diarreicas. El biotipo *V. cholerae* O1 El Tor tiende a causar una enfermedad más leve que el biotipo clásico.

Pruebas diagnósticas de laboratorio

A. Muestras

Como se indicó anteriormente, las muestras de heces deben recogerse temprano en el curso de la enfermedad diarreica e inocularse dentro de las 2–4 horas de la recolección en medios de agar apropiados, para garantizar la recuperación óptima de los vibrios. Si el procesamiento de las muestras puede demorarse, la muestra de heces debe mezclarse en un medio de transporte Cary-Blair y refrigerarse.

B. Frotis

booksmedicos.org

La detección directa de *V. cholerae* en frotis de muestras de heces no es distintiva del organismo y, por tanto, no se recomienda de forma habitual. La microscopia de campo oscuro o de contraste de fase se puede usar para detectar *V. cholerae* O1 directamente de las muestras de heces o del caldo de enriquecimiento. La observación de la movilidad de la "estrella fugaz" sugiere *V. cholerae* O1; si la movilidad se extingue después de mezclar la muestra con un antisuero O1 polivalente, el organismo se confirma como *V. cholerae* O1. Sin embargo, si no hay movilidad o el tipo de movilidad no cambia después de aplicar el antisuero, el organismo no es *V. cholerae* O1.

C. Cultivo

Los vibrios, incluidos los *V. cholerae*, crecen bien en la mayoría de los medios de agar (incluidos MacConkey y agar sangre) que se utilizan en laboratorios clínicos. Sin embargo, algunas cepas de *V. cholerae* pueden inhibirse en el agar MacConkey. El crecimiento es rápido en caldo de peptona alcalina o agua, que contenga NaCl a 1% con un pH de 8.5, o en agar TCBS; las colonias típicas se pueden recoger en 18 horas de crecimiento. Para el enriquecimiento, se pueden incubar unas gotas de heces durante 6–8 horas en caldo de taurocolato peptona (pH, 8.0 a 9.0); los organismos de este cultivo pueden luego teñirse o subcultivarse en otros medios de agar apropiados. La identificación precisa de los vibrios, incluidos los *V. cholerae*, utilizando sistemas comerciales y pruebas de kits es bastante variable. MALDI-TOF MS es una metodología novedosa y prometedora para la identificación de vibrios, y los estudios han demostrado una identificación rápida y reproduciblemente precisa de *V. parahaemolyticus*.

D. Pruebas específicas

Otros métodos de detección rápida para *V. cholerae* incluyen inmunofluorescencia, aglutinación en látex y pruebas de coagulación. Los organismos de *V. cholerae* se identifican adicionalmente mediante pruebas de aglutinación en portaobjetos utilizando antisueros anti-O grupo 1 o grupo 139 y por patrones de reacción bioquímicos. Se ha informado que el diagnóstico de cólera en condiciones de campo se ve facilitado por una prueba de detección específica con una tira reactiva inmunocromatográfica.

Inmunidad

El ácido gástrico proporciona cierta protección contra los vibrios, incluyendo *V. cholerae*.

A un ataque de cólera le sigue la inmunidad a la reinfección, pero se desconoce la duración y el grado de inmunidad. En animales experimentales, se producen anticuerpos IgA específicos en el lumen del intestino. Anticuerpos similares se desarrollan en el suero después de la infección, pero duran sólo unos pocos meses. Los anticuerpos vibriocidas en suero (título ≥1:20) se han asociado con la protección contra la colonización y la enfermedad. La presencia de anticuerpos de antitoxina no se ha asociado con la protección.

Tratamiento

La parte más importante del tratamiento de pacientes con cólera consiste en el reemplazo de agua y electrólitos para corregir la deshidratación grave y la depleción de sal. Se han publicado varias directrices, incluidas las de la Organización Mundial de la Salud, para una rehidratación efectiva y se proporcionan en la lista de referencias al final de este capítulo. Muchos agentes antimicrobianos son efectivos contra el *V. cholerae*, pero estos desempeñan un papel secundario en el manejo del paciente. La terapia antimicrobiana apropiada también puede reducir la duración y la cantidad de excreción de organismos *Vibrio* en las heces. La elección del antibiótico debe basarse en los perfiles de resistencia antimicrobiana locales. La tetraciclina ha demostrado ser un tratamiento muy eficaz para el cólera y, en general, tiene mejor eficacia que la furazolidona y el cloranfenicol. La eritromicina y/o la azitromicina son una opción adecuada de terapia antimicrobiana en niños y mujeres embarazadas; otros agentes antimicrobianos que son efectivos incluyen trimetoprim-sulfametoxazol, fluoroquinolonas y doxiciclina. Se ha observado un aumento de la resistencia antimicrobiana en *V. cholerae*, a nivel mundial. Específicamente, en áreas donde el cólera es endémico o epidémico, la resistencia a la tetraciclina se ha reportado con mayor frecuencia; los genes de resistencia son transportados por plásmidos transmisibles. Además, otro factor de riesgo probable para la resistencia antimicrobiana emergente es el uso generalizado de antibióticos, incluida la distribución masiva para la profilaxis en individuos asintomáticos. Durante epidemias anteriores, la resistencia a los antibióticos surgió en el contexto de la profilaxis con antibióticos para los individuos con contacto cercano a pacientes con cólera.

Epidemiología, prevención y control

El cólera y las enfermedades similares a él se han mencionado en varios documentos desde la Antigüedad; desde 1817, se han registrado siete

booksmedicos.org

pandemias de cólera (epidemias mundiales). Seis pandemias de cólera ocurrieron entre 1817 y 1923 causadas muy probablemente por *V. cholerae* O1 del biotipo E1 clásico y en gran parte originadas en Asia, particularmente en el subcontinente indio. La séptima pandemia se inició en 1961 en la isla de Célebes, Indonesia, y se extendió por toda Asia, Europa del Este Medio y África. Esta pandemia fue causada por *V. cholerae* O1 biotipo El Tor. A partir de 1991, la séptima pandemia se extendió a Perú y luego a otros países de América del Sur y América Central. Subsecuente, han surgido variantes atípicas o híbridas de *V. cholerae* O1 El Tor en África y en Asia; estas cepas parecen ser más virulentas que la original El Tor o las cepas clásicas. En 2011, la OMS informó una incidencia estimada de 600 000 casos de cólera con aproximadamente 8 000 muertes, anualmente en 58 países. Sin embargo, es razonable afirmar que estas cifras de morbilidad y mortalidad subestiman la carga global de esta enfermedad. Estimaciones más recientes sugieren que aproximadamente 3 millones de casos con una mortalidad asociada de 95 000 casos ocurren a nivel mundial anualmente. En 1992 surgió un nuevo serotipo de *V. cholerae*, la cepa *V. cholerae* O139 Bengal, en la India y en Bangladesh. Se cree que la transferencia horizontal de genes de un nuevo antígeno somático y una cápsula de una bacteria desconocida a la cepa El Tor causó la aparición de esta nueva cepa. La enfermedad clínica de esta nueva cepa es muy similar al cólera causado por la cepa O1; sin embargo, los adultos se ven más afectados por la cepa O139, ya que la infección previa con las cepas O1 no confiere inmunidad. Algunos consideran que la epidemia de cólera causada por la cepa del serotipo O139 es la octava pandemia que comenzó en el subcontinente indio en 1992–1993, considerando la propagación posterior en todo el sudeste asiático. Sin embargo, hasta la fecha, no se han reportado casos de *V. cholerae* O139 fuera de Asia; en 2011, China fue el único país que notificó casos de cólera debido a la cepa O139.

El cólera es endémico en la India y en el sudeste asiático. Desde estos epicentros fue transportado por rutas marítimas, rutas comerciales y rutas de migración de peregrinos. Entre 1996 y 2009, la mayoría de los casos de cólera se notificaron en países de África; en las Américas, los casos fueron reportados con poca frecuencia. Sin embargo, en 2010, Haití experimentó un terremoto de magnitud 7.0 que devastó la infraestructura del país y, posteriormente, comenzó una grave epidemia de cólera en Haití, ubicado en la isla caribeña de La Española. Por el año 2012 se registraron más de 600 000 casos de cólera y 7 400 muertes asociadas a la enfermedad. Posteriormente, el cólera se extendió a la República Dominicana, también ubicada en La Española, y luego a Cuba; desde entonces, se han notificado casos importados en muchos otros países de las Américas, incluido Estados Unidos. Varias investigaciones epidemiológicas proporcionaron evidencia de que el personal de mantenimiento de la paz de las Naciones Unidas de países del sudeste asiático, que fueron ubicados en Haití para brindar apoyo, pudo haber introducido el *V. cholerae* O1, serotipo Ogawa, biotipo El Tor. Estos individuos probablemente eran portadores asintomáticos, y el *V. cholerae* O1 fue introducido en los cursos de agua locales que son utilizados por la población local como fuente de agua para beber, cocinar y bañarse. Esta epidemia de cólera ha sido la peor en la historia reciente; más de 665 000 casos con más de 8 000 muertes asociadas han sido reportados hasta el momento y el cólera es ahora endémico en esta nación caribeña.

Esta es una enfermedad que se transmite por contacto involucrando a personas con enfermedad leve o temprana y a través del agua, los alimentos y las moscas. En muchos casos, sólo 1–5% de las personas susceptibles expuestas desarrollan la enfermedad. El estado del portador rara vez excede de 3–4 semanas, y la importancia de los portadores en la transmisión no está clara.

V. cholerae no tiene ningún hospedero animal conocido aparte de los humanos; sin embargo, los organismos son capaces de sobrevivir en varios ambientes acuáticos durante algún tiempo. Estos ambientes acuáticos se consideran el reservorio natural de los vibrios, donde *V. cholerae* vive en estrecha asociación con algas, copépodos y crustáceos.

Las personas infectadas con cólera propagan los organismos sólo durante los primeros días de la enfermedad; sin embargo, no hay transmisión a largo plazo en los seres humanos. El control de infecciones se basa en la educación y en el mejoramiento del saneamiento; estas medidas incluyen la gestión adecuada de aguas residuales, sistemas de purificación de agua y métodos para prevenir la contaminación de los alimentos. Las medidas adicionales para prevenir la propagación del cólera durante los brotes incluyen el aislamiento de los pacientes y la desinfección y la eliminación adecuada de sus excretas. La terapia antimicrobiana puede ser beneficiosa, ya que reduce los síntomas clínicos y la transmisión de vibrios de pacientes a contactos sanos; de manera similar, la quimioprofilaxis con antibióticos administrados a los individuos cercanos a los pacientes con cólera puede ayudar a limitar la propagación de los organismos. Además, las vacunas orales y parenterales están disponibles; en junio de 2016, la FDA aprobó una vacuna oral viva de cólera de dosis única para uso en adultos (de 18–64 años de edad) que viajan a áreas de endemicidad y transmisión del cólera. Otras tres vacunas de cólera orales muertas están precalificadas por la OMS y actualmente están disponibles fuera de Estados Unidos; la vacuna de células completas de *V. cholerae* O1 con la subunidad B recombinante de la toxina del cólera se usa principalmente como una vacuna para viajeros hacia zonas endémicas del cólera; una vacuna de *V. cholerae* O1 y O139 de célula entera está disponible para su uso únicamente en Vietnam, mientras que otra vacuna de *V. cholerae* O1 y O139 de célula entera está disponible para uso en el mercado mundial. Si bien la vacuna inyectable contra el cólera, hecha a partir de cepas de *V. cholerae* inactivadas con fenol, todavía se fabrica en algunos países, esta vacuna ya no es recomendada por la OMS debido a su limitada eficacia y a la corta duración de su protección. Debido a que las vacunas contra el cólera ofrecen sólo una protección incompleta contra la enfermedad, la vacunación no debe reemplazar las otras medidas estándar de prevención y control descritas anteriormente en

booksmedicos.org

este párrafo.

VIBRIO PARAHAEMOLYTICUS Y *VIBRIO VULNIFICUS*

Además de *V. cholerae* O1 y O139, otras especies de *Vibrio* se han asociado claramente con infecciones en seres humanos. Entre los vibrios no halófilos, las cepas de *V. cholerae* no O1/O139 están asociadas con un amplio espectro de enfermedades diarreicas que van desde una diarrea acuosa severa hasta la diarrea más leve del viajero. Entre los vibrios halófilos, *V. parahaemolyticus* y *V. vulnificus* son probablemente los organismos más frecuentemente encontrados.

V. parahaemolyticus es una bacteria halófila que causa gastroenteritis aguda después de la ingestión de alimentos marinos contaminados como el pescado crudo o los mariscos. Después de un periodo de incubación de 12–24 horas, se producen náuseas y vómitos, cólicos abdominales, fiebre y una diarrea acuosa explosiva. Excepto en casos severos, no se encuentra sangre o moco claramente evidentes en las muestras de heces. Clínicamente, la enteritis varía desde una diarrea acuosa leve hasta un síndrome evidente similar a la disentería, pero luego tiende a desaparecer espontáneamente en 1–4 días sin otro tratamiento que no sea la restauración de agua y el equilibrio de electrólitos. Ninguna enterotoxina ha sido aislada de este organismo. Debido a que el *V. parahaemolyticus* es ubicuo en aguas costeras, la gastroenteritis debido a este organismo ocurre en todo el mundo, con la mayor incidencia en Asia. En Estados Unidos, el *V. parahaemolyticus* es la especie *Vibrio* aislada con mayor frecuencia en laboratorios en Louisiana y en Florida; en general, en Estados Unidos, las enfermedades debidas a especies de *Vibrio* halófilas, patógenas, se encuentran con mayor frecuencia entre los meses de abril a octubre, probablemente reflejando cambios estacionales asociados con el consumo de mariscos y actividades recreativas acuáticas. *V. parahaemolyticus* es un bacilo gramnegativo anaerobio facultativo, y no crece bien en algunos de los medios diferenciales de rutina utilizados para cultivar salmonelas y shigellas, pero crece bien en agar sangre. El organismo crece bien en agar TCBS, donde produce colonias verdes (no fermenta sacarosa). La identificación final del organismo se logra mediante el uso de varias pruebas bioquímicas estándar. Por lo general, no se requiere un tratamiento específico que no sea la rehidratación, ya que la gastroenteritis es autolimitada. Sin embargo, la terapia antimicrobiana podría considerarse para pacientes en quienes la enfermedad diarreica no se soluciona en el transcurso de 5 días; la doxiciclina y/o las fluoroquinolonas son una opción adecuada para la terapia con antibióticos y podrían reducir la duración de la enfermedad.

Entre los diversos vibrios no relacionados con el cólera, *V. vulnificus* es una especie particularmente virulenta y se sabe que causa infecciones graves en las heridas y tejidos blandos, así como bacteriemia y sepsis, más que la gastroenteritis. Es una bacteria de vida libre y parte de la microbiota marina normal en asociación con bivalvos y crustáceos. En Estados Unidos, el *V. vulnificus* se encuentra a lo largo de las costas del Atlántico y del Pacífico, y especialmente en la costa del golfo. Se ha observado que las infecciones por *V. vulnificus* han ido aumentando en Estados Unidos, en particular relacionadas con el consumo de ostras en la costa del golfo. La asociación del organismo con las ostras se ha observado durante mucho tiempo, y los estudios han encontrado que casi todas las ostras recolectadas durante los meses de verano de la bahía de Chesapeake contienen este patógeno, al igual que aproximadamente 10% de los cangrejos. Las dos presentaciones clínicas más comunes de la infección por *V. vulnificus* son infecciones de herida rápidamente progresivas debidas a lesiones de la piel/tejidos blandos después de la exposición a agua de mar contaminada y bacteriemia/sepsis primaria después del consumo de ostras crudas contaminadas. Siguiendo el consumo de alimentos contaminados (p. ej., las ostras), el *V. vulnificus* puede invadir el torrente sanguíneo sin causar síntomas gastrointestinales; el cuadro clínico de la sepsis subsiguiente se caracteriza por la aparición repentina de escalofríos, fiebre, seguida de hipotensión y el desarrollo de lesiones cutáneas “metastásicas”. Estas lesiones comienzan como decoloraciones eritematosas de la piel que progresan rápidamente a vesículas y ampollas hemorrágicas y luego a ulceraciones necróticas. La septicemia por *V. vulnificus* tiene una tasa de mortalidad superior a 50%. Se han descrito factores de riesgo adicionales en el desarrollo de la septicemia por *V. vulnificus* además del consumo de mariscos crudos/contaminados. Estos factores de riesgo incluyen cirrosis, otras enfermedades hepáticas, hemocromatosis, anemia hemolítica, tumores malignos, inmunosupresión e insuficiencia renal crónica. Las infecciones de heridas debidas a *V. vulnificus* a menudo se desarrollan cuando una herida superficial entra en contacto con agua de mar contaminada; las infecciones se desarrollan y se propagan rápidamente tanto en pacientes sanos como inmunocomprometidos. Las infecciones de la herida inicialmente se presentan con eritema y aumento de volumen, pero se desarrollan rápidamente con una celulitis intensa, con lesiones por ampollas cutáneas, miositis, ulceración y necrosis; la mortalidad en pacientes con infecciones por *V. vulnificus* en las heridas varía de 20–30%. Debido a la rápida progresión de la infección, a menudo es necesario tratar con antibióticos apropiados antes de que se pueda obtener un cultivo de confirmación de la etiología. El diagnóstico se realiza mediante el cultivo del organismo en medios de laboratorio estándar (p. ej., agar sangre y agar MacConkey); el agar TCBS es el medio preferido para los cultivos de heces, donde la mayoría de las cepas producen colonias azul verdosas (sacarosa negativa). La identificación definitiva de organismos a nivel de especie se logra mediante el uso de varias pruebas bioquímicas.

Las infecciones de heridas causadas por *V. vulnificus* responden bien a los agentes antimicrobianos apropiados; las fluoroquinolonas, las

booksmedicos.org

cefalosporinas de tercera generación (p. ej., la ceftriaxona) y la doxiciclina son muy activas contra *V. vulnificus*; sin embargo, en casos severos, el desbridamiento de todo el tejido desvitalizado y/o necrótico o incluso las amputaciones pueden ser necesarios para preservar la vida de los pacientes.

Verificación de conceptos

- Las especies de *Vibrio* son bacilos gramnegativos, móviles, curvos, halófilos, oxidasa positivos, que se encuentran en ambientes acuáticos marinos y estuarios en todo el mundo.
- Muchas especies de *Vibrio* son patógenas para los seres humanos, pero el *V. cholerae* es la especie de mayor importancia mundial y responsable de las pandemias de cólera. Aunque hay más de 200 serotipos de *V. cholerae*, sólo los serotipos O1 y O139 están asociados con cólera epidémico y pandémico.
- El *V. cholerae* O1 se puede clasificar en los biotipos clásicos y El Tor; los biotipos clásicos han sido responsables de la mayoría de las pandemias principales y tienen más probabilidades de causar una infección sintomática. El Tor ha provocado la pandemia más reciente.
- El *V. cholerae* causa una diarrea acuosa aguda después de la ingestión de un gran número de organismos en agua o alimentos contaminados mediante la elaboración de una enterotoxina lábil al calor que tiene la estructura clásica de la toxina A-B. El segmento B se une a los receptores de gangliósidos GM_1, y la subunidad A activa induce cAMP, causando la secreción de cloruro de sodio, mientras que al mismo tiempo previene la reabsorción por parte de las microvellosidades.
- El diagnóstico definitivo de cólera se establece mediante el cultivo de heces en medio selectivo, como agar TCBS o caldo de peptona alcalina e identificación de *V. cholerae*. El tratamiento implica la rehidratación y, en segundo lugar, la tetraciclina o la doxiciclina.
- Otras especies importantes de *Vibrio* incluyen *V. parahaemolyticus,* la causa más común de gastroenteritis transmitida por los alimentos en Asia, y *V. vulnificus*, causa de infecciones de la herida y sepsis severa en pacientes con cirrosis.

AEROMONAS

Las bacterias que pertenecen al género *Aeromonas* son habitantes ubicuos de agua dulce y salobre. Las *Aeromonas* son bacilos anaerobios facultativos y gramnegativos que fermentan carbohidratos y pueden parecerse morfológicamente a miembros de la familia de las enterobacterias. Sin embargo, las *Aeromonas* son positivas a la oxidasa, mientras que las enterobacterias son negativas a la oxidasa. Las *Aeromonas* crecen bien en agar sangre y en varios agares entéricos diferenciales y selectivos. En agar sangre, las *Aeromonas* suelen ser betahemolíticas. Actualmente, se han descrito 24 especies distintas de *Aeromonas*; sin embargo, *A. hydrophila*, *A. caviae* y *A. veronii* biovar sobria se encuentran más comúnmente asociadas a infecciones humanas. Las *Aeromonas*, con mayor frecuencia *A. caviae*, es una causa de gastroenteritis, que va desde una diarrea acuosa (la más común) hasta una enfermedad similar a la disentería. Los síntomas asociados son dolor abdominal, fiebre, náuseas y vómitos. La gastroenteritis suele ocurrir después de la ingestión de alimentos o agua contaminados; las tasas de infección son más altas durante los cálidos meses de verano, cuando la concentración de *Aeromonas* en el agua es mayor. La infección suele ser autolimitada, pero la diarrea grave con deshidratación e infecciones en los niños puede requerir hospitalización. Por lo general, no hay necesidad de terapia antimicrobiana para la gastroenteritis por *Aeromonas*; sin embargo, en algunos casos se ha observado una mejoría clínica más rápida con la terapia antimicrobiana, particularmente cuando los síntomas son más graves.

Las *Aeromonas* también se han aislado de varios sitios extraintestinales. *A. hydrophila* ha sido descrita como una causa de infecciones de heridas; las lesiones traumáticas de tejidos blandos con exposición posterior a agua dulce o salobre generalmente preceden a la infección. Más comúnmente, la celulitis no complicada se desarrolla dentro de las 48 horas de la lesión, pero también pueden desarrollarse síntomas sistémicos. Además de la terapia antimicrobiana, la necrosis supurativa que rodea la herida puede requerir un desbridamiento quirúrgico. Con menos frecuencia pueden desarrollarse fascitis, mionecrosis y/o osteomielitis como complicaciones. Aunque rara e inusual, la infección de tejidos blandos por *Aeromonas* también se ha reconocido como una complicación del uso de sanguijuelas medicinales. La bacteriemia por *Aeromonas* es una entidad clínica poco frecuente y ocurre raramente en personas sanas. La mayoría de los casos de sepsis por *Aeromonas* es causada por la *A. hydrophila,* y se han descrito en pacientes con neoplasias malignas hematológicas y/o enfermedad hepática. Las *Aeromonas* clínicamente significativas son uniformemente resistentes a la penicilina y ampicilina, y con frecuencia son resistentes a la cefazolina y ticarcilina. Sin embargo, las *Aeromonas* suelen ser susceptibles a las cefalosporinas de tercera generación, el aztreonam y los carbapenémicos, así como a los aminoglucósidos; sin embargo, se ha descrito resistencia a la tobramicina y la gentamicina. Las fluoroquinolonas son altamente activas contra especies de *Aeromonas* de importancia clínica. Debido a la

booksmedicos.org

resistencia antimicrobiana emergente, la terapia empírica generalmente incluye el uso de dos o más agentes antibióticos, hasta que los resultados de las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana estén disponibles.

CAMPYLOBACTER

Las especies *Campylobacter* causan enfermedades diarreicas y sistémicas, y se encuentran entre las causas más comunes de infección en todo el mundo. Las infecciones por *Campylobacter* en animales salvajes y domésticos, que también son los reservorios naturales de estos organismos, también están generalizadas. El *C. jejuni* es el organismo prototipo en el grupo y es una causa muy frecuente de diarrea en los seres humanos. Otros *Campylobacter*, menos comúnmente aislados en los seres humanos, incluyen *C. fetus*, *C. coli* y *C. upsaliensis*.

CAMPYLOBACTER JEJUNI

C. jejuni ha emergido como un patógeno humano frecuente, causando principalmente gastroenteritis y, en ocasiones, infecciones sistémicas. Este organismo es la causa más común de gastroenteritis bacteriana en Estados Unidos; de acuerdo con los datos de vigilancia del CDC, se estima que cada año ocurren 2 millones de casos en Estados Unidos.

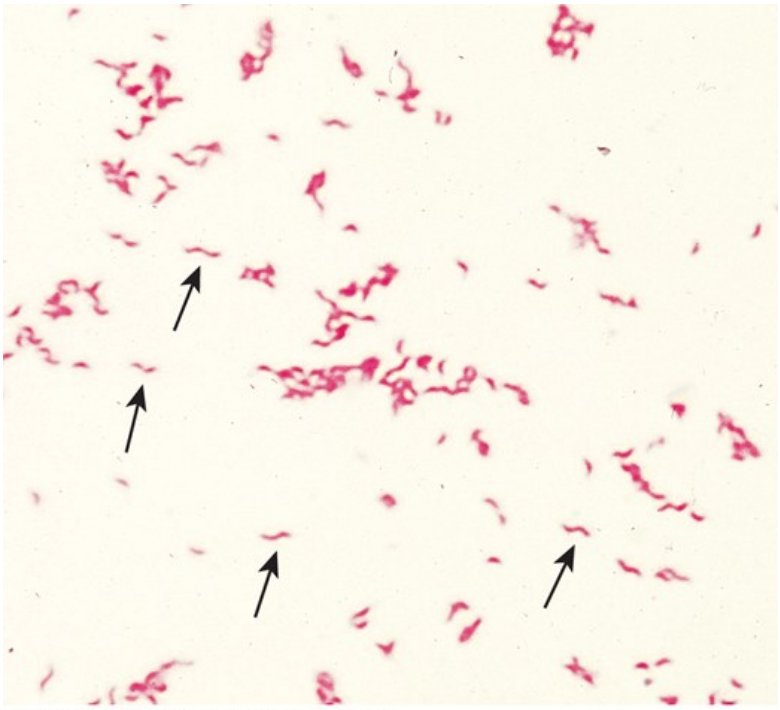
Morfología e identificación

A. Organismos típicos

C. jejuni y otros *Campylobacter* son bacilos gramnegativos, curvos, en forma de S o de coma, que no forman esporas; también se ha descrito que tienen formas de "ala de gaviota" (fig. 17–3). Los *Campylobacter* son móviles, con un solo flagelo polar en uno o ambos extremos, pero algunos organismos pueden carecer de flagelos.

FIGURA 17–3

Tinción de Gram de *C. jejuni* que muestra bacilos gramnegativos en forma de "coma" o "ala de gaviota" (*flechas*). Los *Campylobacter* se tiñen levemente y pueden ser difíciles de visualizar. Ampliación original ×1 000.



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

booksmedicos.org

B. Cultivo

Las especies de *Campylobacter*, incluyendo *C. jejuni*, se multiplican a un ritmo más lento en comparación con otras bacterias entéricas gramnegativas; por tanto, se necesitan medios selectivos que contengan varios antibióticos (p. ej., agar Campy-Blood y medio de Skirrow) para el aislamiento de los *Campylobacter* a partir de muestras de heces. Las especies de *Campylobacter* requieren una atmósfera microaerobia, que contenga O_2 reducido (5–7%) y CO_2 incrementado a 10% para la incubación y el crecimiento óptimo. Una forma relativamente simple de producir la atmósfera de incubación es colocar las placas en un recipiente de incubación de anaerobios sin el catalizador y producir el gas con un paquete generador de gas disponible comercialmente o mediante intercambio de gases. Además, la mayoría de los *Campylobacter* crecen mejor a 42 °C, aunque se puede ver el crecimiento en medios de agar con incubación entre 36 y 42 °C. La incubación de las placas primarias para el aislamiento de *C. jejuni* siempre debe ser a 42 °C. Varios medios de agar selectivos son de uso generalizado para el aislamiento de *Campylobacter*; el medio de Skirrow contiene vancomicina, polimixina B y trimetoprim para inhibir el crecimiento de otras bacterias, pero este medio puede ser menos sensible que otros productos comerciales que contienen carbón, otros compuestos inhibidores, así como cefalosporinas. Estos medios selectivos son adecuados para el aislamiento de *C. jejuni* y *C. coli* a 42 °C. Sin embargo, el *C. upsaliensis*, mientras crece a 42 °C, no es recuperado en medios selectivos, y el *C. fetus* muestra un crecimiento variable a 42 °C, y puede no ser recuperado a esa temperatura. Las colonias de especies de *Campylobacter* pueden tener diferentes apariencias; en general, las colonias tienden a ser incoloras o grises. Pueden ser acuosas y extendidas o redondas y convexas, y ambos tipos de colonias pueden aparecer en una placa de agar. No se observa hemólisis en medios de agar que contengan sangre.

C. Características de crecimiento

Debido a los medios selectivos y las condiciones de incubación para el crecimiento, un conjunto abreviado de pruebas suele ser todo lo que se necesita para una mayor identificación de los *Campylobacter*. *C. jejuni* y *C. coli* son positivos tanto para la oxidasa como para la catalasa. Los *Campylobacter* no oxidan ni fermentan los carbohidratos. Los frotis teñidos de Gram muestran una morfología típica. La reducción de nitrato, la producción de sulfuro de hidrógeno, las pruebas de hidrólisis de hipurato y de susceptibilidad antimicrobianas se pueden usar para la identificación adicional de las especies. Una prueba de hidrólisis de hipurato positiva distingue al *C. jejuni* de las otras especies de *Campylobacter*.

Estructura antigénica y toxinas

Los *Campylobacter* tienen lipopolisacáridos con actividad endotóxica. Se han encontrado toxinas y enterotoxinas extracelulares citopáticas, pero la importancia de las toxinas en la enfermedad en los seres humanos no está bien definida.

Patogenia y patología

La infección se adquiere por vía oral a través de alimentos, bebidas o contacto con animales o productos animales infectados, especialmente aves de corral. El *C. jejuni* es susceptible al ácido gástrico, y la ingestión de alrededor de 10^4 organismos suele ser necesaria para producir una infección. Este inóculo es similar al requerido para la infección por *Salmonella* y *Shigella*, pero menos para la infección por *Vibrio*. Los organismos se multiplican en el intestino delgado, invaden el epitelio y producen una inflamación que provoca la aparición de eritrocitos y leucocitos en las heces. Ocasionalmente, el torrente sanguíneo es invadido y se desarrolla un cuadro clínico de fiebre entérica. La invasión tisular localizada junto con la actividad tóxica parece ser responsable de la enteritis.

Manifestaciones clínicas

El *C. jejuni* y el *C. coli* causan más comúnmente gastroenteritis, mientras que el *C. fetus* causa bacteriemia e infecciones extraintestinales en mujeres embarazadas y en pacientes inmunocomprometidos. Con menos frecuencia, el *C. upsaliensis*, una especie de *Campylobacter* termotolerante, se aísla en humanos como causa de diarrea y/o bacteriemia; el organismo también está asociado con gastroenteritis canina y felina. Las manifestaciones clínicas de la gastroenteritis por *C. jejuni* consisten en aparición aguda de dolor abdominal con cólicos, diarrea profusa que puede ser muy sanguinolenta, dolor de cabeza, malestar general y fiebre. Por lo general, la enfermedad se autolimita a un periodo de 5–8 días, pero en ocasiones continúa por periodos más prolongados. Los aislamientos de *C. jejuni* generalmente son susceptibles a los macrólidos (p. ej., eritromicina), y la terapia acorta la duración de la eliminación fecal de las bacterias. Si bien la mayoría de los casos se resuelven sin terapia antimicrobiana, los síntomas pueden reaparecer en alrededor de 5–10% de los pacientes, y la terapia antimicrobiana puede ser necesaria para solucionar la infección. Ciertos serotipos de *C. jejuni* y *C. upsaliensis* se han asociado con el síndrome de Guillain-Barré posdiarreico, una forma de enfermedad paralítica ascendente.

booksmedicos.org

La artritis reactiva y el síndrome de Reiter también pueden seguir a la diarrea aguda por *Campylobacter*.

Pruebas diagnósticas de laboratorio

A. Muestras

Las heces diarreicas son el espécimen preferido cuando se intenta aislar *Campylobacter* en pacientes con enfermedades gastrointestinales. Los frotis rectales también pueden ser especímenes aceptables. El *C. jejuni* y el *C. fetus* pueden recuperarse ocasionalmente de hemocultivos, por lo general, de pacientes inmunocomprometidos o ancianos.

B. Frotis

Los frotis de heces teñidos de Gram pueden mostrar los típicos bacilos en forma de "ala de gaviota". La microscopia de campo oscuro o de contraste de fase puede mostrar la motilidad rápida típica de estos organismos.

C. Cultivo

El cultivo en los medios selectivos como se describió anteriormente es la prueba definitiva para diagnosticar la enteritis por *C. jejuni*. Si se sospecha de *C. fetus* u otra especie de *Campylobacter*, debe usarse un medio de agar sin cefalosporinas y es necesaria la incubación a 36–37 °C.

Epidemiología y control

Las especies de *Campylobacter* son causa de infecciones zoonóticas en todo el mundo. Estos organismos suelen ser bacterias comensales en el tracto gastrointestinal de diversos animales salvajes o domésticos: los hospederos de reservorios comunes para *C. jejuni* incluyen aves de corral, ganado y ovejas; *C. coli* se encuentra generalmente en cerdos, ovejas y aves; *C. fetus* ha sido aislado de ovejas, ganado y aves de corral, y *C. upsaliensis* es más comúnmente aislado de perros domésticos. La mayoría de las infecciones humanas se producen normalmente por el consumo de alimentos y/o agua contaminados. Dado que las aves de corral criadas comercialmente casi siempre están colonizadas con *C. jejuni,* se sabe que los procedimientos en los mataderos incrementan la contaminación de las carnes de pollo y pavo que se venden comúnmente en tiendas y supermercados en Estados Unidos y otros países desarrollados. El consumo de carnes de aves de corral (comerciales) poco cocidas tiene una fuerte asociación con la gastroenteritis por *C. jejuni*. En algunos casos, el consumo de leche sin pasteurizar (cruda) ha sido identificado como la fuente de infección. Al igual que con otros patógenos entéricos, se ha reportado la transmisión de persona a persona fecal-oral de *C. jejuni*; sin embargo, este modo de transmisión parece ser menos frecuente en comparación con la adquisición del organismo a través de alimentos y agua contaminados. En contraste, el *C. upsaliensis* se adquiere con mayor frecuencia por el contacto cercano con perros domésticos (mascotas) que están afectados con enfermedad diarreica o que pueden propagar los organismos de forma intermitente.

HELICOBACTER PYLORI

Los miembros del género *Helicobacter* son generalmente bacterias gramnegativas en forma de bacilo, espirales, curvas o fusiformes. Las especies de *Helicobacter* se han aislado de las vías gastrointestinales y hepatobiliares de muchos hospederos de mamíferos diferentes, incluidos seres humanos, perros, gatos, cerdos, ganado y otros animales domésticos y salvajes. Las especies de *Helicobacter* se pueden dividir en dos grupos: especies de *Helicobacter* que colonizan principalmente el estómago (gástricas) y aquellas que colonizan los intestinos (enterohepáticas). Los seres humanos son el reservorio principal para *H. pylori*, que es un bacilo con forma de espiral, gramnegativo, son catalasa, oxidasa y ureasa positivos. *H. pylori* está asociado con gastritis antral, úlcera péptica (úlcera gástrica y duodenal), adenocarcinoma gástrico y linfomas del tejido linfoide asociado a la mucosa gástrica (MALT, *mucosa-associated lymphoid tissue*).

Morfología e identificación

A. Organismos típicos

Las especies de *Helicobacter*, incluyendo *H. pylori*, tienen muchas características en común con *Campylobacter*. Las especies de *Helicobacter* son móviles y tienen flagelos monopolares únicos y/o múltiples que generalmente están envueltos y pueden variar mucho en su morfología de flagelo.

booksmedicos.org

B. Cultivo

Si bien el *H. pylori* puede aislarse fácilmente a partir de muestras de biopsias gástricas, la sensibilidad del cultivo puede estar limitada por varios factores, entre ellos, el retraso en el transporte y el procesamiento de las muestras, el tratamiento antimicrobiano previo o la contaminación con otras bacterias de la mucosa. Deben usarse medios de transporte especiales (p. ej., el medio de transporte de Stuart) para mantener la viabilidad de los organismos cuando se prevé que el traslado al laboratorio exceda las 2 horas. El *H. pylori* generalmente crece en el lapso de 3–6 días cuando se incuba a 37 °C en una atmósfera microaerófila y húmeda; sin embargo, la incubación de hasta 14 días puede ser necesaria antes de que el cultivo resulte negativo. Para lograr un mayor rendimiento para la recuperación del organismo, la muestra de biopsia se puede homogeneizar antes de extenderla a la placa de agar. Los medios de agar para el aislamiento primario incluyen medios de agar enriquecidos suplementados con sangre y/o productos sanguíneos (p. ej., agar chocolate) o medios que contienen antibióticos, como el medio de Skirrow, para suprimir el crecimiento excesivo de otra microbiota acompañante. Las colonias tienen una apariencia variable en el agar sangre que varía de gris a translúcido y tienen 1–2 mm de diámetro.

C. Características de crecimiento

H. pylori es oxidasa y catalasa positivo, y tiene una morfología característica en la tinción de Gram; el organismo es móvil y es un fuerte productor de ureasa.

Patogenia y patología

H. pylori puede sobrevivir en el ambiente ácido del estómago y, en última instancia, establecer una colonización persistente de la mucosa gástrica en ausencia de tratamiento antimicrobiano. Mientras que el *H. pylori* crece óptimamente a un pH de 6.0 a 7.0, sería eliminado o no crecería en un pH dentro del lumen gástrico (pH 1.0–3.0). Varios factores contribuyen a la capacidad del organismo para superar el ambiente ácido del estómago, contribuyendo a la colonización, inflamación, cambios en la producción de ácido gástrico y destrucción de tejidos. El moco gástrico es relativamente impermeable al ácido y tiene una fuerte capacidad amortiguadora. En el lado del lumen del moco, el pH es bajo (1.0–3.0); en el lado epitelial, el pH es aproximadamente 5.0–7.0. Después de ingresar al estómago, el *H. pylori* utiliza su actividad ureasa neutralizando el ácido gástrico; la actividad de la ureasa intracelular, así como la ureasa ubicada en la superficie de la célula bacteriana, permiten la descomposición de la urea en amoniaco y CO_2; el NH_3 se convierte en amonio (NH_4^+) y es extruido de la célula bacteriana, conduciendo a la neutralización del ácido gástrico alrededor del microorganismo (creando un microambiente). La motilidad mediada por flagelos permite que los organismos, protegidos del ácido gástrico, se muevan a través del moco gástrico hacia el epitelio. El *H. pylori* se encuentra en lo profundo de la capa mucosa cerca de la superficie epitelial donde hay un pH casi fisiológico. El *H. pylori* luego coloniza las células epiteliales de tipo gástrico pero no intestinal, liberándose varias proteínas y toxinas efectoras, incluidos los factores de adhesión, la proteína A activadora de neutrófilos, una proteína de choque térmico y varias citotoxinas. Se han identificado varias proteínas de la membrana externa de *H. pylori* para facilitar la adhesión celular; estas proteínas incluyen BabA (proteína A de unión al antígeno en la sangre), que se une al receptor Lewis b fucosilado en las células epiteliales gástricas, y SabA, que se une a los receptores sialil Lewis X. El *H. pylori* no parece invadir la mucosa gástrica, sino que libera varias toxinas que finalmente producen daño tisular; entre ellas se encuentran la mucinasa, la fosfolipasa, la proteína A activadora de neutrófilos, la proteína de choque térmico 60, la proteína A del gen asociado a la citotoxina (CagA, *cytotoxin-associated gene A protein*) y la citotoxina A vacuolizante (VacA, *vacuolating cytotoxin A*). La CagA se secreta por *H. pylori* y luego es translocada a las células epiteliales gástricas a través de un sistema de secreción de tipo IV; interfiere con la estructura citoesquelética de las células epiteliales induciendo la producción de IL-8, lo que lleva a la atracción de neutrófilos. La VacA afecta el equilibrio entre la muerte celular y la proliferación, y también actúa como un activador de la inflamación aguda mediada por IL-8. Además de estos dos factores, CagA y VacA, que son responsables de la extensa inflamación y el daño tisular, los organismos *H. pylori* también pueden secretar ureasa, que actúa como un quimioatrayente y un activador de las células fagocíticas e inflamatorias del hospedero. Varios estudios indican que la CagA está directamente asociada con gastritis aguda, desarrollo de úlceras gástricas y carcinoma gástrico. Si bien la prevalencia de los organismos *H. pylori* positivos para CagA es de aproximadamente 60% en los países occidentales, la prevalencia de *H. pylori* positivos para CagA en los países del sudeste asiático es cercana a 90%, lo que quizás explique la incidencia relativamente más alta de cáncer gástrico en esta parte del mundo.

En voluntarios humanos, la ingestión de *H. pylori* dio lugar al desarrollo de gastritis e hipoclorhidria. Existe una fuerte asociación entre la presencia de infección por *H. pylori* y la enfermedad de úlcera péptica, así como la ulceración duodenal. La terapia antimicrobiana da como resultado la eliminación de *H. pylori* y la mejoría de la gastritis y la enfermedad de úlcera péptica.

Histológicamente, la gastritis se caracteriza por una inflamación aguda y crónica. Infiltrados de células polimorfonucleares y mononucleares se

booksmedicos.org

observan dentro del epitelio y la lámina propia. Las vacuolas dentro de las células son a menudo pronunciadas. La destrucción del epitelio es común y puede ocurrir atrofia glandular. Por tanto, el *H. pylori* es un factor de riesgo importante para el cáncer gástrico. La infección por *H. pylori* es un factor de riesgo independiente conocido para el desarrollo de gastritis atrófica, enfermedad de úlcera gástrica, adenocarcinomas gástricos y linfomas del tejido linfoide asociado a la mucosa gástrica (MALT).

Manifestaciones clínicas

Después de la adquisición de *H. pylori,* la infección aguda generalmente produce una enfermedad gastrointestinal superior ("intoxicación alimentaria") con náuseas y dolor; también puede haber vómitos y fiebre. Los síntomas agudos pueden durar menos de 1 semana o hasta 2 semanas. Después de la adquisición de los organismos y la etapa aguda inicial de la infección, la colonización con *H. pylori* se produce en muchos pacientes. Esta colonización persiste durante años, quizás décadas, o incluso toda la vida. Sin embargo, no todas las exposiciones a *H. pylori* conducen a una colonización persistente; la falta de adaptación del organismo a un hospedero particular o la terapia con antibióticos incidentalmente concomitante tal vez pueda prevenir la colonización persistente. Sin embargo, en ausencia de úlceras inducidas por fármacos, aproximadamente 90% de los pacientes con úlceras duodenales tienen una infección por *H. pylori*. Se ha demostrado que la colonización con *H. pylori* está presente en 50–80% de los pacientes con ulceración gástrica benigna. Finalmente, la colonización de *H. pylori* de larga duración, que se asocia con gastritis crónica atrófica y metaplasia intestinal, es un factor de riesgo bien conocido para el desarrollo de adenocarcinoma gástrico.

Pruebas diagnósticas de laboratorio

A. Muestras

Las muestras de biopsia gástrica se pueden usar para el examen histológico o se pueden cortar en solución salina isotónica y se pueden usar para el cultivo. La sangre se recoge para la determinación de anticuerpos séricos. Las muestras de heces se pueden recoger para detectar el antígeno de *H. pylori*. Los métodos de prueba de diagnóstico se resumen en el cuadro 17–2.

booksmedicos.org

CUADRO 17–2

Métodos de prueba diagnóstica para *H. pylori*

Modalidad de la prueba	Ventajas	Desventajas
Prueba invasiva		
Histología	Permite la detección del organismo y la evaluación de la extensión del daño tisular (p. ej., ulceración)	Requiere biopsia de mucosa y procesamiento de muestras en patología. Requiere varios días para obtener resultados
Detección de ureasa en el tejido	Prueba rápida, se obtiene la mayoría de los resultados positivos en 2 horas	Requiere biopsia de mucosa. Puede dar resultados falsos positivos con el crecimiento bacteriano excesivo y pruebas falsas negativas cuando el paciente recibe tratamiento con PPI
Cultivo microbiológico	Permite pruebas de susceptibilidad antimicrobiana	Requiere varios días para resultados (crecimiento lento de los organismos); requiere un procesamiento especial y cuidadoso de la muestra (resultados falsos negativos debido al transporte y procesamiento prolongado de la muestra en condiciones subóptimas)
Pruebas no invasivas		
Serología	No invasiva; económica; tiempo de entrega “rápido” para los resultados Útil para fines epidemiológicos y evaluación de pacientes sintomáticos	No proporciona una evaluación de la extensión del daño tisular/patología. No es adecuado para evaluar la finalización de la terapia antimicrobiana. Generalmente no se puede diferenciar entre infección aguda y pasada
Prueba de urea en el aliento	Relativamente no invasiva y rápida. Importante para la valoración de la terapia (erradicación de la infección)	Requiere instrumentación costosa para las pruebas; menos conveniente que la serología. Resultados falsos negativos cuando el paciente recibe terapia PPI. No provee evaluación sobre la extensión del daño tisular/patología
Prueba de antígeno en heces	Relativamente no invasiva, conveniente, rápida y económica. Muy valiosa para evaluar la respuesta a la terapia antimicrobiana	No útil para evaluar la extensión del daño tisular/patología

B. Frotis

El diagnóstico de gastritis e infección por *H. pylori* se puede hacer histológicamente; este examen es por lo general más sensible que el cultivo. Se requiere un procedimiento endoscópico con toma de biopsia. Las tinciones de rutina (p. ej., tinción de hematoxilina y eosina) demuestran gastritis aguda/crónica, y las tinciones especiales o tinción de Giemsa (p. ej., tinciones de plata o tinciones inmunohistoquímicas) pueden mostrar los organismos curvados o en forma de espiral.

C. Cultivo

Dado que *H. pylori* se adhiere a la mucosa gástrica, las bacterias no pueden recuperarse de muestras de heces como otros patógenos gastrointestinales. Como se describió antes, el cultivo generalmente se realiza cuando los pacientes no responden al tratamiento, y existe la necesidad de realizar pruebas de susceptibilidad antimicrobiana. El tejido para el cultivo se obtiene mediante endoscopia y biopsia de la mucosa gástrica.

booksmedicos.org

D. Anticuerpos

Se han desarrollado varias pruebas para detectar los anticuerpos séricos específicos para *H. pylori*. Si bien las pruebas de anticuerpos IgG contra *H. pylori* en suero son útiles para confirmar la exposición al organismo, ya sea con fines epidemiológicos o para la evaluación de un paciente sintomático, los títulos de anticuerpos no suelen correlacionarse con la gravedad de la enfermedad. Además, los anticuerpos IgM desaparecen rápidamente durante el curso inicial de una infección aguda y tienen poco valor diagnóstico. La relevancia de las pruebas de IgA sigue siendo controvertida, y los anticuerpos séricos tanto de IgA como de IgG persisten incluso si se erradica la infección por *H. pylori*. El papel de las pruebas de anticuerpos en la diferenciación de la infección por *H. pylori* activa de una infección pasada y/o la finalización de la terapia es, por tanto, limitado.

E. Otros métodos de prueba especiales

Otras pruebas de diagnóstico incluyen el examen histológico de muestras de biopsia gástrica, la detección de la producción de ureasa y la detección del antígeno de *H. pylori*. Este último se realiza en muestras de heces. El examen histopatológico de muestras de biopsia gástrica se usa ampliamente para el diagnóstico de *H. pylori* en pacientes sometidos a endoscopia con biopsia para evaluación. Mientras el método estándar de tinción con hematoxilina y eosina es insuficiente para visualizar los organismos, se utilizan métodos de tinción de plata (p. ej., Warthin-Starry o GMS) o tinciones inmunohistoquímicas dirigidas específicamente contra los antígenos de *H. pylori* para detectar los organismos. El examen histológico de las muestras de biopsia gástrica tiene una sensibilidad y especificidad de 95–100% para la detección de *H. pylori*. En la actualidad, las pruebas de amplificación de ácido nucleico (PCR) para *H. pylori* y otras especies de *Helicobacter* en diversas muestras clínicas están restringidas únicamente para uso de investigación. Las pruebas rápidas para detectar la actividad de la ureasa se usan ampliamente para la presunta identificación de *H. pylori* en las muestras. El material de la biopsia gástrica se puede colocar en un medio que contiene urea con un indicador de color. Si está presente *H. pylori*, la ureasa rápidamente cataliza la hidrólisis de la urea (1–2 horas), y el cambio resultante en el pH produce un cambio de color en el medio. Además, la producción y la actividad de la ureasa también se pueden detectar mediante pruebas *in vivo*, como la prueba de urea en el aliento (UBT, *urea breath test*). En las pruebas de aliento con urea, el paciente ingiere urea marcada con ^{13}C o ^{14}C. Si el *H. pylori* está presente, la actividad ureasa genera CO_2 marcado con ^{13}C o ^{14}C que luego se puede detectar en la respiración exhalada del paciente. La sensibilidad y especificidad de la UBT oscila entre 94 y 98%.

Se ha demostrado que la detección del antígeno de *H. pylori* en muestras de heces, mediante pruebas de ensayo inmunoabsorbentes ligadas a enzimas, tiene un gran valor en el diagnóstico de la infección por *H. pylori* activa. Además, la prueba de antígeno en heces también es apropiada como prueba de cura para pacientes con infección por *H. pylori* conocida que han completado su curso de terapia antimicrobiana.

Inmunidad

Los pacientes infectados con *H. pylori* desarrollan rápidamente una respuesta de anticuerpos IgM a la infección. Posteriormente, se producen IgG e IgA, y estas persisten, tanto sistémicamente como en la mucosa, en títulos altos en personas con infección crónica, mientras que los anticuerpos IgM disminuyen y finalmente desaparecen. El tratamiento antimicrobiano temprano de la infección por *H. pylori* ha demostrado reducir la respuesta de anticuerpos; se cree que estos pacientes están sujetos a infecciones repetidas.

Tratamiento

El tratamiento recomendado para una terapia inicial durante 7–14 días es la terapia triple con un inhibidor de la bomba de protones (PPI, *proton-pump inhibitor*; dosis estándar, dos veces al día), más amoxicilina (1 g dos veces al día), más claritromicina (500 mg dos veces al día). Alternativamente, se puede prescribir una terapia cuádruple con PPI, más metronidazol (250 mg cuatro veces al día), más tetraciclina (500 mg, cuatro veces al día), más bismuto (dosis dependiente de la preparación) durante 10–14 días. Estos regímenes de terapia inicial administrados durante 14 días por lo general erradican la infección por *H. pylori* en 70–95% de los pacientes. Los inhibidores de la bomba de protones (PPI) inhiben directamente el *H. pylori* y parecen ser potentes inhibidores de la ureasa. Es posible que se necesiten terapias antibióticas personalizadas basadas en infecciones recurrentes o persistentes debidas a cepas de *H. pylori* resistentes a los antimicrobianos. Finalmente, varios fármacos administrados durante 4–6 semanas para la supresión de la producción de ácido gástrico y después de la terapia inicial han demostrado mejorar la curación de la úlcera.

Epidemiología y control

El *H. pylori* ha sido aislado de los seres humanos, en todo el mundo, y es probable que los humanos sean el reservorio principal, si no el único, para el

booksmedicos.org

microorganismo. Si bien el modo exacto de transmisión de persona a persona sigue siendo poco claro, los estudios epidemiológicos proporcionan pruebas sólidas para respaldar la transmisión oral-oral y/o fecal-oral del organismo. En la mayoría de las poblaciones, el *H. pylori* parece adquirirse durante la primera infancia. Una vez que se adquiere, es probable que la colonización persista a lo largo de toda la vida, a menos que el individuo sea tratado con los antibióticos apropiados. La prevalencia de la infección por *H. pylori* difiere notablemente entre los países en desarrollo y los desarrollados, y se ha demostrado que un estatus socioeconómico más bajo es un factor de riesgo para la adquisición de *H. pylori*. La prevalencia más alta se ha registrado en los países en desarrollo, especialmente en el sudeste asiático, donde la mayoría de los niños se infectan sobre los 10 años de edad, y la prevalencia sigue siendo alta (hasta 90%) entre los adultos de todos los grupos de edad. En países desarrollados, como Estados Unidos, se ha observado una prevalencia general significativamente más baja (aproximadamente 40%) entre los adultos (mayores), probablemente debido a una mejor higiene y el tratamiento disponible para las personas con infección activa. En Estados Unidos, en comparación con otros países, un número significativamente menor de niños y adultos jóvenes están infectados con *H. pylori*; las bacterias están presentes en la mucosa gástrica de menos de 20% de las personas menores de 30 años, pero luego aumentan en la prevalencia hasta 40–60% de las personas de 60 años o más, incluidas las personas asintomáticas. La justificación de la transmisión oral-oral de *H. pylori* se ha basado en estudios que demostraron la capacidad de detectar organismos viables en el contenido gástrico regurgitado; por tanto, parece probable que el *H. pylori* pueda colonizar temporalmente la cavidad bucal. La transmisión de *H. pylori* de persona a persona está además respaldada por estudios que describen el agrupamiento intrafamiliar de la infección. La transmisión fecal-oral de *H. pylori* parece ser más probable en los países en desarrollo, donde la falta de saneamiento y los suministros de agua contaminada pueden ser un factor de riesgo más importante para adquirir la infección. En raras ocasiones, también se ha descrito la transmisión de *H. pylori* de persona a persona a través de endoscopios que no se limpiaron adecuadamente.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Los *Campylobacter* son organismos oxidasa positivos, curvados o en forma de espiral que a veces tienen la apariencia de un “ala de gaviota”. *C. jejuni* es el principal patógeno y se asocia principalmente con diarrea febril que puede ser sanguinolenta. Los alimentos contaminados, principalmente las aves de corral, son el principal vehículo de infección.
- *C. jejuni* crece bien a 42 °C en un entorno microaerófilo con 5% de oxígeno y 10% de CO_2. Los medios selectivos que contienen antibióticos se usan generalmente para recuperar los organismos de las heces.
- Las especies de *Helicobacter* también son patógenos curvos o en forma de espiral. *H. pylori* se asocia con enfermedades gastrointestinales superiores, como úlceras gástricas y duodenales, adenocarcinoma gástrico y linfomas MALT. El organismo es ureasa positivo, lo cual lo protege contra la acidez gástrica. El diagnóstico se realiza mediante una variedad de métodos que incluyen biopsia, pruebas de aliento con urea y antígeno de heces. Los regímenes de antibióticos triples y cuádruples que incluyen PPI son necesarios para un tratamiento exitoso.

REFERENCIAS

Tarr CL, Bopp CA, Farmer JJ III: *Vibrio* and Related Organisms. In Jorgensen JH, Pfaller MA, Carroll KC, et al (editors). *Manual of Clinical Microbiology*, 11th ed. ASM Press, 2015.

Allos BM, Iovine NM, Blaser MJ: *Campylobacter jejuni* and related species. In Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (editors). *Mandell, Douglas and Bennett’s Principles and Practice of Infectious Diseases*, 8th ed. Elsevier, 2015.

Cover TL, Blaser MJ: *Helicobacter pylori* and other gastric *Helicobacter* species. In Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (editors). *Mandell, Douglas and Bennett’s Principles and Practice of Infectious Diseases*, 8th ed. Elsevier, 2015.

Fitzgerald C, Nachamkin I: *Campylobacter* and *Arcobacter*. In Jorgensen JH, Pfaller MA, Carroll KC, et al (editors). *Manual of Clinical Microbiology*, 11th ed. ASM Press, 2015.

Horneman AJ, Ali A: *Aeromonas*. In Jorgensen JH, Pfaller MA, Carroll KC, et al (editors). *Manual of Clinical Microbiology*, 11th ed. ASM Press, 2015.

Kao C-Y, Sheu B, Wu J-J. *Helicobacter pylori* infection: An overview of bacterial virulence factors and pathogenesis. *Biomed J* 2016; 39 (1): 14–23. [PubMed: 27105595]

booksmedicos.org

Lawson AJ: *Helicobacter*. In Jorgensen JH, Pfaller MA, Carroll KC, et al (editors). *Manual of Clinical Microbiology*, 11th ed. ASM Press, 2015.

Neill MA, Carpenter CCJ: Other pathogenic vibrios. In Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (editors). *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 8th ed. Elsevier, 2015.

Seas C, DuPont HL, Valdez LM, et al: Practical guidelines for the treatment of cholera. *Drugs* 1996; 51: 966–973. [PubMed: 8736618]

Waldor MK, Ryan ET: *Vibrio cholerae*. In Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (editors). *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 8th ed. Elsevier, 2015.

Steinberg JP, Burd EM: Other Gram-negative and Gram-variable bacilli. In Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (editors). *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 8th ed. Elsevier, 2015.

Wang XY, Ansaruzzaman M, Vaz R, et al: Field evaluation of a rapid immunochromatographic dipstick test for the diagnosis of cholera in a high-risk population. *BMC Infect Dis* 2006; 6: 17. [PubMed: 16451731]

World Health Organization: *Guidelines for Cholera Control*. Geneva: World Health Organization, 1993.

World Health Organization: Immunization, Vaccines and Biologicals: Cholera. available at: http://www.who.int/immunization/diseases/cholera/en/

booksmedicos.org

Universidad Mariano Galvez de Guatemala
Access Provided by:
SILVERCHAIR

CAPÍTULO 18: *Haemophilus, Bordetella, Brucella* y *Francisella*

LAS ESPECIES DE *HAEMOPHILUS*

Este es un grupo de pequeñas bacterias pleomorfas gramnegativas las cuales necesitan de medios enriquecidos, que por lo general contienen sangre o sus derivados, a fin de alcanzar su aislamiento. *Haemophilus influenzae* es un patógeno humano importante; *Haemophilus ducreyi*, un patógeno de transmisión sexual, produce chancroide; otras seis especies de *Haemophilus* se encuentran en la microbiota normal de las membranas mucosas y sólo en ocasiones causan enfermedades humanas. *Haemophilus afhrophilus* y *Haemophilus paraphrophilus* han sido combinados en una sola especie nueva *Aggregatibacter afhrophilus*; asimismo, *Haemophilus segnis* es ahora un miembro del género *Aggregatibacter* (cuadro 18–1).

CUADRO 18–1

Características y necesidades de cultivo de las especies importantes para los humanos *Haemophilus* y *Aggregatibacter*

	Necesita		
Especie	**X**	**V**	**Hemólisis**
H. influenzae (*H. aegyptius*)	+	+	–
H. parainfluenzae	–	+	–
H. ducreyi	+	–	–
H. haemolyticus	+	+	+
A. aphrophilus[a]	–	+/–	–
H. parahaemolyticus	–	+	+
Aggregatibacter segnis[b]	–	+	–

X: hemo; V: dinucleótido de nicotinamida y adenina.

[a] Anteriormente conocido como *H. aphrophilus* y *H. paraphrophilus*.

[b] Anteriormente *H. segnis*.

HAEMOPHILUS INFLUENZAE

H. influenzae se encuentra en las membranas mucosas de las vías respiratorias altas de los seres humanos. Es una causa importante de meningitis en los niños no vacunados y causa infecciones del sistema respiratorio superior e inferior tanto en niños como en adultos.

Morfología e identificación

booksmedicos.org

A. Organismos típicos

En las muestras de infecciones agudas, los organismos son bacilos cocoides cortos (1.5 µm), que a veces aparecen en pares o en cadenas cortas. En los cultivos, la morfología depende tanto de la duración de la incubación como del medio. A las 6–8 horas en un medio enriquecido, predominan las formas cocobacilares pequeñas. Más tarde, hay una presencia de bacilos más largos y de formas acentuadamente pleomórficas.

Algunos organismos en cultivos jóvenes (6–18 horas), dentro de un medio enriquecido, expresan una cápsula definida. La cápsula es el antígeno utilizado con el propósito de "tipificar" *H. influenzae* (véase discusión posterior).

B. Cultivo

En agar chocolate se presentan colonias planas, grisáceas y translúcidas con diámetros de 1 a 2 mm, después de 24 horas de incubación. Cuando se introduce IsoVitaleX en el medio, el crecimiento de este se ve mejorado. *H. influenzae* no crece en agar sangre de cordero, excepto alrededor de colonias de estafilococos ("fenómeno satélite"). *Haemophilus haemolyticus* y *haemophilus parahaemolyticus* son variantes hemolíticas de *H. influenzae* y *Haemophilus parainfluenzae*, respectivamente.

C. Características de crecimiento

La identificación de organismos del grupo *Haemophilus* depende en parte de demostrar la necesidad de ciertos factores de crecimiento denominados X y V. El factor X tiene una acción fisiológica de manera similar a la hemina; el factor V se puede reemplazar con nucleótido de nicotinamida y adenina (NAD, *nicotinamide adenine dinucleotide*) u otras coenzimas. Las colonias de estafilococos en agar sangre de cordero causan la liberación de NAD, produciendo el fenómeno del crecimiento satélite. Los requisitos para los factores X y V de varias especies del género *Haemophilus* se enumeran en el cuadro 18–1. La fermentación de carbohidratos es útil en la identificación de especies, así como a la hora de determinar la presencia o ausencia de hemólisis.

Además de los serotipos basados en polisacáridos capsulares (véase discusión más adelante), *H. influenzae* y *H. parainfluenzae* pueden clasificarse en distintos biotipos basándose en la producción de indol, la ornitina descarboxilasa y la ureasa. La mayoría de las infecciones invasivas causadas por *H. influenzae* pertenecen a los biotipos I y II (hay un total de ocho).

Estructura antigénica

H. influenzae encapsulado contiene **polisacáridos capsulares** (peso molecular >150 000) de uno de los seis tipos (a-f). El antígeno capsular de tipo b es un fosfato de polirribosa-ribitol (PRP, *polyribitol ribose phosphate*). *H. influenzae* encapsulada se puede tipificar mediante aglutinación en portaobjetos, coaglutinación con estafilococos o aglutinación de partículas de látex, recubiertas con anticuerpos de tipo específico. Una prueba de hinchazón de la cápsula con un antisuero específico es análoga a la prueba de Quellung, empleada en la detección de neumococos. La tipificación también se puede hacer por inmunofluorescencia. La mayoría de los organismos *H. influenzae* en la microbiota normal de las vías respiratorias altas no están encapsulados y se conocen como no tipificables (NTHi).

Los antígenos somáticos de *H. influenzae* consisten en proteínas de la membrana externa. Los lipooligosacáridos (endotoxinas) comparten muchas estructuras con las de los *neisseriae*.

Patogenia

H. influenzae no produce exotoxinas. El organismo no encapsulado es un miembro regular de la microbiota respiratoria normal del ser humano. La cápsula es antifagocítica en ausencia de anticuerpos anticapsulares específicos. La cápsula fosfato de polirribosa de tipo b de *H. influenzae* es el principal factor de virulencia.

La tasa de portador en las vías respiratorias altas con respecto a *H. influenzae* tipo b era de 2 a 5% en el periodo anterior a la vacunación, y ahora es inferior a 1%. La tasa de portador con respecto a NTHi es de 50 a 80% o más alta. *H. influenzae* tipo b produce meningitis, neumonía y empiema, epiglotitis, celulitis, artritis séptica y, en ocasiones, otras formas de infección invasiva. La NTHi tiende a causar bronquitis crónica, otitis media, sinusitis y conjuntivitis después de la ruptura de los mecanismos normales de defensa del hospedero. La tasa de portador para los tipos encapsulados a y c a f es baja (1 a 2%), y estos tipos capsulares rara vez causan enfermedad. Aunque el tipo b puede provocar bronquitis crónica, otitis media,

booksmedicos.org

sinusitis y conjuntivitis, lo hace con mucha menos frecuencia que la NTHi. Del mismo modo, NTHi sólo en ocasiones causa enfermedad invasiva (~5% de los casos).

Manifestaciones clínicas

H. influenzae tipo b entra a través del sistema respiratorio. Puede haber diseminación local con afectación de los senos paranasales o del oído medio. *H. influenzae*, en su mayoría no tipificable, y los neumococos son dos de los agentes etiológicos más comunes de la otitis media bacteriana y la sinusitis aguda. Se pueden observar infecciones de las vías respiratorias bajas, como bronquitis y neumonía, en pacientes con afecciones que disminuyen el aclaramiento mucociliar. Los ejemplos más frecuentes son el tabaquismo, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la fibrosis quística. Los organismos pueden llegar a la circulación sanguínea y ser transportados a las meninges o, con menor frecuencia, se pueden establecer en las articulaciones con el propósito de producir artritis séptica. Antes del empleo de la vacuna conjugada, *H. influenzae* tipo b fue la causa más frecuente de meningitis bacteriana en niños de 5 meses a 5 años en Estados Unidos. Se asemeja clínicamente a otras formas de meningitis infantil y el diagnóstico se basa en la demostración bacteriológica del organismo.

A veces se desarrolla una laringotraqueítis obstructiva fulminante con epiglotis inflamada de color rojo cereza en niños pequeños y requiere de una traqueotomía o intubación inmediata como un procedimiento imprescindible a fin de salvar la vida del paciente. La neumonitis y la epiglotitis causada por *H. influenzae* pueden presentarse después de infecciones de las vías respiratorias altas en niños pequeños y en personas ancianas o debilitadas. Los adultos pueden tener bronquitis o neumonía, causados por *H. influenzae*.

Pruebas diagnósticas de laboratorio

A. Muestras

Las muestras consisten en esputo expectorado y otros tipos de muestras respiratorias, pus, sangre y líquido cefalorraquídeo de frotis y cultivos, según la fuente de la infección.

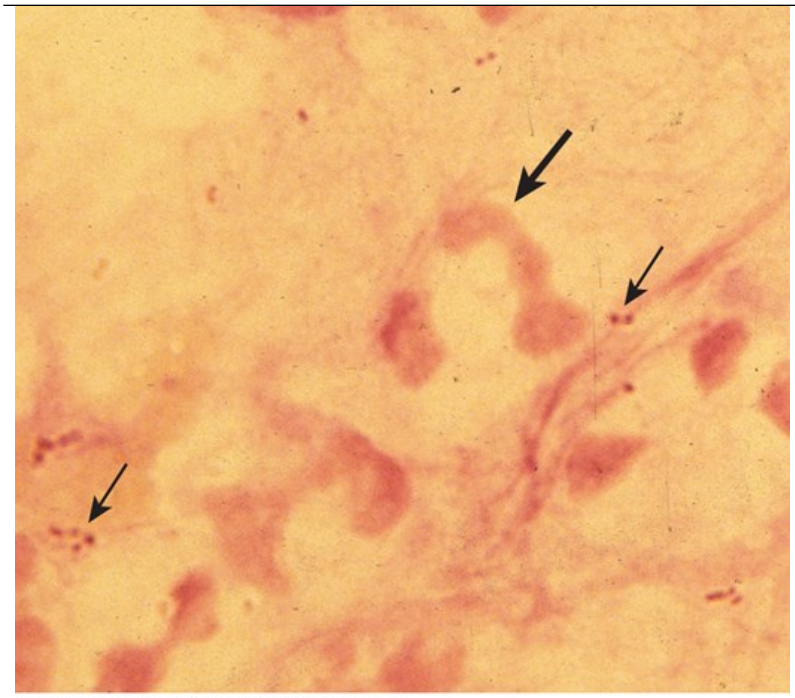
B. Identificación directa

Se dispone de estuches comerciales destinados a la detección inmunológica de antígenos de *H. influenzae* en el líquido cefalorraquídeo. Estas pruebas de detección de antígenos generalmente no son más sensibles que una tinción de Gram y, por tanto, no se utilizan ampliamente, en especial, porque la incidencia de la meningitis por *H. influenzae* es muy baja. No se aconseja su uso en los entornos, salvo en aquellos con recursos limitados, donde la prevalencia de enfermedades es alta. Una tinción de Gram de *H. influenzae* en el esputo se representa en la figura 18–1. Algunos laboratorios han desarrollado métodos de amplificación de ácidos nucleicos, y pronto podrán estar disponibles comercialmente en lo que respecta a la detección directa de infecciones del líquido cefalorraquídeo y del sistema respiratorio inferior.

FIGURA 18–1

Tinción de Gram de *Haemophilus influenzae* en el esputo. Los organismos son cocobacilos gramnegativos (*flechas pequeñas*) muy pequeños (0.3 × 1 µm). Los objetos grandes de forma irregular (*flecha grande*) son los núcleos de las células polimorfonucleares. El moco está débilmente teñido de rosa en el fondo.

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

C. Cultivo

Las muestras se cultivan en agar chocolate enriquecido con IsoVitaleX hasta que aparecen las colonias características (véase antes). *H. influenzae* comienza a distinguirse de los bacilos gramnegativos relacionados por sus necesidades con respecto a los factores X y V y por su falta de hemólisis en el agar sanguíneo (véase cuadro 18–1).

Las pruebas de necesidades de factor X (hemo) y V (dinucleótido de nicotinamida y adenina) se pueden realizar de varias maneras. Las especies del género *Haemophilus,* que requieren factor V, se multiplican alrededor de tiras de papel o discos que contienen factor V, colocados en la superficie del agar que se ha procesado en autoclave antes de agregar la sangre (el factor V es termolábil). Como alternativa, una tira que contiene el factor X se puede colocar en paralelo con una que contiene el factor V en el agar deficiente de estos nutrientes. El crecimiento de *Haemophilus* en el área entre las tiras, indica la necesidad de los dos factores. Una mejor prueba a la hora de medir el requisito del factor X se basa en la incapacidad de *H. influenzae* (y de algunas otras especies del género *Haemophilus*) a la hora de sintetizar hemo a partir del ácido δ-aminolevulínico. El inóculo se incuba con el ácido δ-aminolevulínico. Los organismos del género *Haemophilus* que no requieren el factor, sintetizan X porfobilinógeno, porfirinas, protoporfirina IX y hemo. La presencia de fluorescencia roja bajo luz ultravioleta (~360 nm) indica que hay porfirinas y que se trata de una prueba positiva. Las especies del género *Haemophilus* que sintetizan porfirinas (y por tanto hemo) no son *H. influenzae* (véase cuadro 18–1).

Inmunidad

Los lactantes con menos de 3 meses de vida pueden tener anticuerpos contra el suero, ya que fueron transmitidos por sus madres. Durante este periodo es poco común la infección por *H. influenzae*, pero después se pierden los anticuerpos. Los niños a menudo adquieren infecciones por *H. influenzae*, que por lo general son asintomáticas, pero que pueden adoptar la forma de enfermedad respiratoria o meningitis. *H. influenzae* fue la causa más común de meningitis bacteriana en niños de 5 meses a 5 años de edad hasta principios de la década de 1990, cuando las vacunas conjugadas estuvieron disponibles (véase discusión más adelante). Entre los 3 y los 5 años de edad, muchos niños no inmunizados han adquirido anticuerpos contra-PRP de forma natural, que promueven la fagocitosis y la bactericida dependiente del complemento. La inmunización de niños con la vacuna conjugada de *H. influenzae* tipo b induce a los mismos anticuerpos.

Existe una correlación entre los anticuerpos bactericidas presentes y la resistencia a las infecciones importantes por *H. influenzae* tipo b. Sin embargo, no se sabe si estos anticuerpos por sí solos son responsables de la inmunidad. Los adultos con estos anticuerpos pueden presentar neumonía o la artritis por *H. influenzae*.

booksmedicos.org

Tratamiento

La tasa de mortalidad en el caso de individuos con meningitis por *H. influenzae* no tratada puede llegar hasta 90%. Muchas cepas de *H. influenzae* tipo b son susceptibles a la ampicilina, pero hasta 25% produce una β lactamasa bajo el control de un plásmido transmisible y son resistentes. En principio, todas las cepas son susceptibles a las cefalosporinas y carbapenems de tercera generación. La cefotaxima administrada por vía intravenosa da excelentes resultados. El diagnóstico rápido y la terapia antimicrobiana son esenciales a fin de minimizar el deterioro neurológico e intelectual tardío. Destacado entre las complicaciones tardías de la meningitis *H. influenzae* tipo b es el desarrollo de una acumulación subdural localizada de líquido que exige drenaje quirúrgico. Hasta 27% de los NTHi en Estados Unidos también producen β lactamasas.

Epidemiología, prevención y control

H. influenzae tipo b encapsulado se transmite entre personas por la vía respiratoria. La enfermedad causada por *H. influenzae* tipo b se puede prevenir mediante la administración de **vacuna conjugada de *Haemophilus* b** aplicada a los niños. En la actualidad se dispone de tres vacunas monovalentes conjugadas de polisacárido-proteína PRP (polisacáridos ligados a complejos de proteínas de membrana externa) disponibles para su uso en Estados Unidos: PRP-OMP (PedvaxHIB, Merck & Co., Inc.), PRP-T (ActHIB, Sanofi Pasteur, Inc.) y PRP-T (Hiberix, GlaxoSmithKline). En el complejo proteico de la membrana externa de *Neisseria meningitidis* (PRP-OMP) el serogrupo B es el conjugado de proteínas, mientras que, en el caso de PRP-T, este es el toxoide tetánico. También existen tres vacunas combinadas que contienen la vacuna conjugada *H. influenzae* tipo b. Estos son: PRP-OMP-HepB (Merck and Co., Inc.), DTaP -IPV/PRP-T (difteria, tos ferina acelular y polio inactivada se agregan a PRP-T; Sanofi Pasteur) y MenCY/PRP T (vacuna contra el meningococo C y el Y, agregada a PRP-T; GlaxoSmithKline). Se remite al lector a la referencia de Briere a fin de que pueda leer una discusión completa sobre estas vacunas. A partir de los 2 meses, a todos los niños se les debe inmunizar con una de las vacunas conjugadas. Dependiendo de qué producto de vacuna se elija, la serie consta de tres dosis a los 2, 4 y 6 meses de edad o dos dosis administradas a los 2 y 4 meses de edad. Se administra una dosis de refuerzo adicional entre los 12 y los 18 meses de edad. Las vacunas conjugadas monovalentes se pueden aplicar al mismo tiempo de la administración de otras vacunas como la DTaP (difteria, tétanos y tos ferina acelular). El uso generalizado de la vacuna *H. influenzae* tipo b ha reducido la incidencia de la meningitis por *H. influenzae* tipo b en niños menores de más de 95%. La vacuna reduce las tasas de portador con respecto a *H. influenzae* tipo b.

El contacto con pacientes, que padecen de una infección clínica por *H. influenzae* tipo b, representa poco riesgo a los adultos, pero presenta un riesgo definitivo en el caso de los hermanos no inmunes y otros niños no inmunes menores de 4 años, que están en contacto cercano. En estos niños se recomienda la profilaxis con rifampicina.

HAEMOPHILUS AEGYPTIUS

Este organismo se denominaba anteriormente el bacilo de Koch-Weeks, y se asocia con una forma de conjuntivitis (conjuntivitis aguda) altamente transmisible en los niños. *H. aegyptius* está estrechamente relacionada con *H. influenzae* biotipo III, el agente causal de la fiebre purpúrica brasileña. Esta última es una enfermedad infantil caracterizada por fiebre, púrpura, choque y muerte. En el pasado, estas infecciones se atribuían erróneamente a *H. aegyptius*.

AGGREGATIBACTER APHROPHILUS

Los organismos pertenecientes a las especies *H. aphrophilus* y *H. paraphrophilus* han sido combinados en la misma especie, y el nombre se cambió a *A. aphrophilus*. También se han añadido *H. segnis* y *Actinobacillus actinomycetemcomitans* al género *Aggregatibacter*. Los aislamientos de *A. aphrophilus* a menudo se encuentran como causas de endocarditis infecciosa y neumonía. Estos organismos están presentes en la cavidad oral como parte de la microbiota respiratoria normal junto con otros miembros del grupo HACEK (especies de los géneros *Haemophilus*, *Actinobacillus/Aggregatibacter*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, y *Kingella kingae*) (véase capítulo 16).

HAEMOPHILUS DUCREYI

H. ducreyi provoca chancro (chancro blando), una enfermedad de transmisión sexual. El chancroide consiste en una úlcera irregular en los genitales, con edema e hiperalgesia dolorosa intensas. Los ganglios linfáticos regionales se muestran aumentados de tamaño y su presencia es dolorosa. La enfermedad debe diferenciarse de la sífilis, la infección por herpes simple y el linfogranuloma venéreo.

booksmedicos.org

Los bacilos gramnegativos pequeños se encuentran en cordones en las lesiones, generalmente en asociación con otros microorganismos piógenos. *H. ducreyi* necesita al factor X, pero no al factor V. Se multiplica mejor a partir de raspados de la base de la úlcera que son inoculados en agar chocolate, que a su vez contiene 1% de IsoVitaleX y vancomicina, 3 µg/mL; el agar se incuba en CO_2 a 10% y a 33 °C. Los métodos de amplificación de ácido nucleico son más sensibles que el cultivo. No hay inmunidad permanente después de la infección chancroide. El tratamiento recomendado por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades es 1 g de azitromicina por vía oral. Otros regímenes de tratamiento incluyen ceftriaxona intramuscular, ciprofloxacina oral o eritromicina oral; con cicatrización en 2 semanas.

OTRAS ESPECIES DE *HAEMOPHILUS*

H. haemolyticus es el organismo más marcadamente hemolítico del grupo *in vitro*; se produce tanto en la nasofaringe normal como en asociación con infecciones poco comunes del sistema respiratorio superior de gravedad moderada en la infancia. *H. parainfluenzae* se asemeja a *H. influenzae* y es un habitante normal del sistema respiratorio humano; se ha encontrado en ocasiones en endocarditis infecciosa y en uretritis.

Verificación de conceptos

- Las especies del género *Haemophilus* son pleomorfas, bacilos gramnegativos que necesitan ya sea del factor X (hemina) o del V (NAD), o de ambos a fin de alcanzar el crecimiento. La mayoría de las especies en este género son colonizadoras del sistema respiratorio superior de los humanos.
- *H. influenzae* es el principal agente patógeno en el grupo, y las cepas que están encapsuladas, especialmente el serotipo B, son más virulentas y provocan enfermedades invasivas, como la bacteriemia y la meningitis en individuos no protegidos.
- *H. influenzae* tipo b, el cual fue una causa importante de morbilidad y mortalidad infantil, ahora es poco frecuente en los países industrializados que vacunan de manera rutinaria a los niños con una de las dos vacunas conjugadas disponibles.
- *H. aphrophilus* y *H. paraphrophilus* se han combinado en un solo género y especie, *A. aphrophilus*. Otros miembros del género *Aggregatibacter* son *A. actinomycetemcomitans* y *A. segnis*. Estos organismos se asocian con una variedad de infecciones que incluyen la endocarditis.
- *H. ducreyi* se asocia con la enfermedad de transmisión sexual chancroide.

BORDETELLAS

Hay varias especies de *Bordetella*. *Bordetella pertussis*, un patógeno altamente transmisible e importante de los humanos, que causa la tos ferina (coqueluche). *Bordetella parapertussis* puede causar una enfermedad similar. *Bordetella bronchiseptica* (*Bordetella bronchicanis*) produce enfermedades en animales, como la tos de las perreras en los perros y la rabia en los conejos, y sólo en ocasiones causa enfermedades respiratorias y bacteriemia en los humanos. Las especies más nuevas y sus asociaciones de enfermedades incluyen *Bordetella hinzii* (bacteriemia, enfermedad respiratoria, artritis), *Bordetella holmesii* (bacteriemia en pacientes inmunodeficientes) y *Bordetella trematum* (infecciones de heridas y otitis media). *B. pertussis*, *B. parapertussis* y *B. bronchiseptica* están estrechamente relacionadas, y tienen una homología de ADN de 72 a 94% y de diferencias muy limitadas en el análisis enzimático *multiloci*; las tres especies podrían considerarse tres subespecies dentro de una misma especie.

BORDETELLA PERTUSSIS

Morfología e identificación

A. Organismos típicos

Los organismos son cocobacilos gramnegativos diminutos que se parecen a *H. influenzae*. Contienen una cápsula.

B. Cultivo

El aislamiento primario de *B. pertussis* requiere de medios enriquecidos. Se puede usar el medio Bordet-Gengou (agar papa-sangre-glicerol) que contiene penicilina G, 0.5 µg/mL; sin embargo, es preferible un medio que contenga carbón vegetal suplementado con sangre de caballo, cefalexina y

booksmedicos.org

anfotericina B (Regan-Lowe) debido a su vida útil más larga. Las placas se incuban a 35–37 °C durante 3–7 días, aeróbicamente en un ambiente húmedo (p. ej., una bolsa de plástico sellada). Los bacilos gramnegativos pequeños, ligeramente teñidos, se identifican mediante tinción por inmunofluorescencia. *B. pertussis* no es móvil.

C. Características de crecimiento

El organismo es un aerobio estricto y es positivo en lo que respecta a oxidasa y catalasa, pero negativo con respecto a nitrato, citrato y urea, cuyos resultados son útiles a la hora de diferenciarlo de las otras especies de *Bordetella*. No necesita factores X y V en el subcultivo.

Estructura antigénica, patogenia y patología

B. pertussis produce una serie de factores que están involucrados en la patogenia de la enfermedad. Un *locus* en el cromosoma de *B. pertussis* actúa como un regulador central de los genes de virulencia. Este *locus* tiene dos *operones de Bordetella*, **bvgA** y **bvgS**. Los productos de los *loci* A y S son similares a los de los sistemas reguladores conocidos de dos componentes. En su caso específico, *bvgS* responde a las señales ambientales, y *bvgA* es un activador transcripcional de los genes de virulencia. La **hemaglutinina filamentosa**, una proteína de gran superficie y las fimbrias (apéndices de la superficie) median la adhesión a las células epiteliales ciliadas y son esenciales para la colonización traqueal. La **toxina pertussis** (una toxina de estructura A/B clásica) propicia la linfocitosis, la sensibilización a la histamina y la secreción aumentada de insulina por medio de la adenosina difosfato-ribosilación que interrumpe la función de la transducción de señales en muchos tipos de células. La hemaglutinina filamentosa y la toxina pertussis son proteínas secretadas y se encuentran fuera de las células de *B. pertussis*. La **toxina adenilatociclasa** (**ACT**, ***adenylate cyclase toxin***), la **toxina dermonecrótica** (**DNT, *dermonecrotic toxin***) y la **hemolisina** también son reguladas por el sistema *bvg*. La ACT es un importante factor de virulencia que inhibe la función de los fagocitos, pero se desconoce el papel de la DNT en la tos ferina. La **citotoxina traqueal** no es regulada por *bvg* y daña a las células epiteliales respiratorias *in vitro*. El lipooligosacárido en la pared celular también puede ser importante a la hora de causar daño a las células epiteliales del tracto respiratorio superior.

B. pertussis sobrevive sólo por breves periodos fuera del hospedero humano. No hay vectores. La transmisión se realiza principalmente a través de las vías respiratorias desde los primeros casos y, posiblemente, a través de portadores. El organismo se adhiere y se multiplica rápidamente en la superficie epitelial de la tráquea y los bronquios e interfiere con la acción ciliar. La sangre no es invadida. Las bacterias liberan las toxinas y sustancias que irritan las células de la superficie, causando tos y marcada linfocitosis. Más tarde, puede haber necrosis de partes del epitelio e infiltración polimorfonuclear, con inflamación peribronquial y neumonía intersticial. Los invasores secundarios como estafilococos o *H. influenzae* pueden ocasionar neumonía bacteriana. La obstrucción de los bronquiolos más pequeños por los tapones mucosos produce atelectasia y disminuye la oxigenación de la sangre. Esto probablemente contribuye a la frecuencia de convulsiones en lactantes con tos ferina.

Manifestaciones clínicas

Después de un periodo de incubación de aproximadamente dos semanas, se desarrolla la “etapa catarral”, con tos leve y estornudos. Durante esta etapa, una gran cantidad de organismos son pulverizados en las gotitas y el paciente es altamente infeccioso, pero no está muy enfermo. Durante la etapa “paroxística”, la tos desarrolla su carácter explosivo y el característico “coqueluche” al inhalar. Esto conduce al agotamiento rápido y puede estar asociado con vómitos, cianosis y convulsiones. El “coqueluche” y las principales complicaciones ocurren predominantemente en los lactantes; la tos paroxística predomina en niños mayores y adultos. El recuento de leucocitos es alto (16 000 a 30 000/µL), con una linfocitosis absoluta. La convalecencia es lenta. *B. pertussis* es una causa frecuente de tos prolongada (4 a 6 semanas) en adultos. Pocas veces la tos ferina se acompaña de complicaciones graves y potencialmente mortales (convulsiones y encefalopatía). Varios tipos de adenovirus y *Chlamydia pneumoniae* pueden producir un cuadro clínico parecido al causado por *B. pertussis*.

Pruebas diagnósticas de laboratorio

A. Muestras

Las muestras preferidas son hisopos nasofaríngeos (NP, *nasopharyngeal*) o NP aspirados que usan solución salina. Los hisopos deben tener una punta de Dacron o de rayón y no de calcio, ya que este último inhibe la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*), ni tampoco ser de algodón, ya que el algodón elimina los organismos. En el caso de los adultos, las gotitas expulsadas con tos directamente sobre una “placa para la tos” que se mantiene frente a la boca del paciente durante un paroxismo es un método menos deseable de recolección de muestras.

booksmedicos.org

B. Prueba de anticuerpos fluorescentes directos

El reactivo de anticuerpo fluorescente (FA, *fluorescent antibody*) se puede utilizar a la hora de examinar muestras de hisopo nasofaríngeo. Sin embargo, pueden producirse resultados falsos positivos y falsos negativos; la sensibilidad es de alrededor de 50%. La prueba de FA es más útil a la hora de identificar *B. pertussis* después del cultivo en medios sólidos.

C. Cultivos

Los aspirados o hisopos de NP se cultivan en medios sólidos (consúltese la discusión anterior). Los antibióticos en los medios tienden a inhibir otras microbiotas respiratorias, pero permiten el crecimiento de *B. pertussis*. Los organismos se identifican por tinción de inmunofluorescencia o por aglutinación en portaobjetos con antisuero específico.

D. Reacción en cadena de la polimerasa

La PCR y otros métodos de amplificación de ácido nucleico son los métodos más sensibles cuando se desea diagnosticar la tos ferina. Deben incluirse sensibilizadores tanto en el caso de *B. pertussis* como de *B. parapertussis*. Cuando se dispone, una prueba de amplificación de ácido nucleico debe reemplazar a las pruebas directas de FA. Los sensibilizadores blancos existentes pueden reaccionar de forma cruzada con otras especies del género *Bordetella*.

E. Serología

La producción de anticuerpos IgA, IgG e IgM se produce después de la exposición a *B. pertussis*, y estos anticuerpos pueden detectarse mediante inmunoensayos enzimáticos. Las pruebas serológicas en pacientes son de poca ayuda diagnóstica porque la elevación de los anticuerpos aglutinantes o precipitantes no se produce hasta la tercera semana de la enfermedad. La serología puede ser útil a la hora de evaluar a los pacientes que presentan entre 2 y 4 semanas de enfermedad. Un solo suero con IgG anti-PT de alto título puede ser eficaz en el diagnóstico de la causa de una tos prolongada, es decir, de una que tenga más de 4 semanas de duración.

Inmunidad

El restablecimiento de la tos ferina o la inmunización se acompaña por una inmunidad que no dura toda la vida. Pueden ocurrir segundas infecciones, pero por lo común son más leves; las reinfecciones que se producen años después en adultos pueden ser graves. Es probable que la primera defensa contra la infección por *B. pertussis* sea el anticuerpo que previene la unión de las bacterias a los cilios del epitelio respiratorio. Los anticuerpos contra el PT son altamente inmunogénicos.

Tratamiento

B. pertussis es susceptible a varios medicamentos antimicrobianos *in vitro*. La administración de eritromicina durante la etapa catarral de la enfermedad propicia la eliminación de los organismos y puede tener un valor profiláctico. El tratamiento después de la aparición de la fase paroxística pocas veces altera el curso clínico. La inhalación de oxígeno y la sedación pueden prevenir el daño anóxico al cerebro.

Prevención

Todo lactante debe recibir tres inyecciones de vacuna contra la tos ferina durante su primer año de vida, seguidas de una serie de refuerzo lo que llevaría a un total de cinco dosis. Las vacunas contra la tos ferina acelular múltiple están autorizadas en Estados Unidos y en otros lugares. Se recomienda el uso de estas vacunas. Las vacunas acelulares tienen al menos dos de los siguientes antígenos: toxina pertussis inactivada, hemaglutinina filamentosa, proteínas fimbriales y pertactina.

Puesto que cada una de las vacunas tienen diferentes antígenos, se debe utilizar el mismo producto durante toda una serie de inmunización. La vacuna contra la tos ferina se suele administrar en combinación con toxoides de la difteria y el tétanos (DTaP). Se recomiendan cinco dosis de la vacuna contra la tos ferina antes de ingresar a la escuela. El programa habitual es la administración de dosis a los 2, 4, 6 y 15–18 meses de edad, y una dosis de refuerzo entre los 4 a 6 años de edad. En 2005, el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización recomendó que todos los adolescentes y adultos reciban una dosis de refuerzo del tétanos, la difteria y la tos ferina acelular (Tdap) para reemplazar la dosis de refuerzo de los toxoides del

booksmedicos.org

tétanos y la difteria solo (Td). Una estrategia a la hora de controlar la enfermedad en niños menores de 6 meses de edad es la de vacunar a las mujeres embarazadas con Tdap. Varias vacunas contra la tos ferina acelular están disponibles en Estados Unidos para su uso en adolescentes y adultos.

La administración profiláctica de eritromicina durante 5 días también puede beneficiar a bebés no inmunizados o a adultos muy expuestos.

Epidemiología y control

La tos ferina es endémica en las áreas más densamente pobladas del mundo y se presenta en forma intermitente en epidemias. La fuente de infección suele ser un paciente en las etapas tempranas catarrales de la enfermedad. Es considerable la contagiosidad, oscilando entre 30 y 90%. La mayor parte de los casos ocurren en niños menores de 5 años; la mayoría de las muertes ocurren en el primer año de vida.

En las dos últimas décadas, la disminución general de los casos de tos ferina en Estados Unidos comenzó a revertirse y, a fines de la década de 1990 y principios de la década de 2000, la incidencia de la enfermedad en los adolescentes aumentó significativamente. Esto llevó a la recomendación en 2005 de inocular Tdap a niños de 11 y 12 años (véase antes) y de garantizar la cobertura de aquellos entre 13 a 17 años, no vacunados. La enfermedad entre los adolescentes disminuyó. Sin embargo, entre 2010 y 2012 se observaron epidemias de enfermedad en niños pequeños totalmente vacunados (DTaP) (de 7 a 10 años). Existen varias hipótesis en lo que respecta a esta falta de respuesta duradera, como las que afirman que se trata de una disminución de la protección, que comienza después de 3 años, de vacunación completa, y, posiblemente, se considera como un factor decisivo la presencia de cambios en los antígenos de *B. pertussis* y las características genotípicas. Se requiere más investigación para dilucidar estas tendencias.

A pesar de las tendencias anteriores, el control de la tos ferina se basa principalmente en la adecuada inmunización activa de todos los bebés y de aquellos niños y adultos que tienen contacto cercano con ellos.

BORDETELLA PARAPERTUSSIS

Este organismo puede producir una enfermedad similar a la tos ferina, pero generalmente es menos grave. La infección suele ser subclínica. *B. parapertussis* crece con más rapidez que la típica *B. pertussis* y produce colonias más grandes. También crece en agar sangre. *B. parapertussis* tiene una copia silente del gen de la toxina pertussis.

BORDETELLA BRONCHISEPTICA

B. bronchiseptica es un bacilo gramnegativo pequeño que habita las vías respiratorias de los caninos, en el que puede causar tos de las perreras o “tos canina” y neumonitis. Produce catarro nasal en los conejos y rinitis atrófica en los cerdos. Con poca frecuencia es responsable de infecciones crónicas del sistema respiratorio en humanos, principalmente en individuos con enfermedades subyacentes. Crece en medio de agar sangre. *B. bronchiseptica* tiene una copia silenciosa del gen de la toxina pertussis. Este organismo posee una β lactamasa que lo hace resistente a las penicilinas y cefalosporinas.

Comprobaciones de conceptos

- Las especies del género *Bordetella* son cocobacilos gramnegativos. El género incluye a diversas especies que van desde el patógeno fastuoso y virulento *B. pertussis*, la causa de la tos “ferina”, hasta las especies que se encuentran principalmente en los animales.
- *B. pertussis* elabora numerosos factores de virulencia que son responsables de la patogenia: las fimbrias y la hemaglutinina filamentosa promueven la adherencia; una variedad de toxinas como la toxina pertussis, la citotoxina traqueal, la hemolisina y la DNT median los síntomas respiratorios graves, la linfocitosis característica y un curso prolongado.
- *B. pertussis* es molesta y de crecimiento lento; para obtener resultados óptimos se requieren medios especializados, como el agar Regan-Lowe y la incubación en condiciones ambientales a 35–37 °C por hasta 7 días.
- Las pruebas de amplificación de ácido nucleico combinadas con el cultivo son los métodos diagnósticos de elección.
- La tos ferina, también conocida como “coqueluche”, comienza con la etapa catarral seguida de la etapa de tos paroxística característica que dura semanas y termina con la etapa de convalecencia.

booksmedicos.org

- El tratamiento requiere cuidados de apoyo; la eritromicina se administra con la intención de reducir la infectividad, pero no altera el curso de la enfermedad. Esta es prevenible por vacunación con una vacuna acelular.
- Las otras especies de *Bordetella* pueden causar infecciones respiratorias, pero no es capaz de causar la tos ferina clásica.

BRUCELAS

Las brucelas son parásitos obligados de los animales y los humanos y se encuentran ubicadas de manera intracelular. Son relativamente inactivos metabólicamente. *Brucella melitensis* infecta típicamente a las cabras; *Brucella suis*, a los cerdos; *Brucella abortus*, al ganado vacuno, y *Brucella canis*, a los perros. Se encuentran otras especies sólo en los animales. Aunque nombrados como especies, los estudios relacionados con el ADN han demostrado que sólo hay una especie en el género, *B. melitensis*, con múltiples biovariedades. La enfermedad en los seres humanos, la brucelosis (fiebre ondulante, fiebre de Malta), se caracteriza por una fase bacteriémica aguda seguida de una etapa crónica que puede prolongarse durante muchos años y afectar a diversos tejidos.

Morfología e identificación

A. Organismos típicos

El aspecto en los cultivos jóvenes varía de cocos a los bacilos de 1.2 µm de longitud, predominando las formas cocobacilares cortas. Son gramnegativos, pero a menudo se tiñen de manera irregular, y son aerobios, no móviles y no formadores de esporas.

B. Cultivo

Las colonias pequeñas, convexas y lisas aparecen en medios enriquecidos en un lapso de 2 a 5 días.

C. Características de crecimiento

Las brucelas están adaptadas a un hábitat intracelular, y sus necesidades nutricionales son complejas. Algunas cepas se han cultivado en medios definidos que contienen aminoácidos, vitaminas, sales y glucosa. Las muestras recientes de fuentes animales o humanas suelen inocularse en agar tripticasa-soya y medios para hemocultivo. Mientras que *B. abortus* necesita de 5 a 10% de CO_2 a fin de alcanzar su crecimiento, las otras tres especies crecen en el aire.

Las brucelas usan carbohidratos, pero no producen ácido ni gas en cantidades suficientes como para merecer una clasificación. La catalasa y la oxidasa son producidas por las cuatro especies que infectan a los humanos. El sulfuro de hidrógeno es producido por muchas cepas, y los nitratos se reducen a nitritos.

Las brucelas son moderadamente sensibles al calor y la acidez. Son destruidas en la leche mediante pasteurización.

Estructura antigénica

La diferenciación entre las especies o biovariedades de *Brucella* es posible por su sensibilidad característica a los tintes y por su producción de H_2S.

Pocos laboratorios han mantenido los procedimientos dirigidos a estas pruebas, y las brucelas rara vez se colocan en las especies tradicionales. Debido a que las brucelas son peligrosas en el laboratorio, las pruebas destinadas a su clasificación deben realizarse sólo en laboratorios de referencia de salud pública donde se tomen las precauciones de bioseguridad adecuadas.

Patogenia y patología

Aunque cada especie de *Brucella* tiene un hospedero preferido, todas pueden infectar a una gran variedad de animales, incluidos los humanos.

Las vías frecuentes de infección en los seres humanos son el tubo digestivo (ingestión de leche infectada), las membranas mucosas (gotitas) y la piel (contacto con tejidos infectados de animales). El queso elaborado con leche de cabra no pasteurizada es un vehículo particularmente común. Los organismos progresan desde el lugar de entrada a través de los canales linfáticos y los ganglios linfáticos regionales hasta el conducto torácico y el

booksmedicos.org

torrente sanguíneo, que los distribuye a los órganos parenquimatosos. Los nódulos granulomatosos que pueden convertirse en abscesos se forman en el tejido linfático, el hígado, el bazo, la médula ósea y otras partes del sistema reticuloendotelial. En tales lesiones, las brucelas son principalmente intracelulares. También suele presentarse osteomielitis, meningitis o colecistitis. La principal reacción histológica presente en la brucelosis consiste en la proliferación de células mononucleares, exudación de fibrina, necrosis de coagulación y fibrosis. Los granulomas consisten en células epitelioides y gigantes, con necrosis central y fibrosis periférica.

Las brucelas que infectan a los humanos tienen diferencias aparentes en la patogenicidad. *B. abortus* por lo general causa una enfermedad leve sin complicaciones supurativas; se encuentran granulomas no caseificantes del sistema reticuloendotelial. *B. canis* también causa una enfermedad leve. La infección por *B. suis* tiende a ser crónica con lesiones supurativas; pueden estar presentes granulomas de vaciamiento. La infección por *B. melitensis* es más aguda y severa.

Las personas con brucelosis activa reaccionan marcadamente (fiebre, mialgia) a la endotoxina de *Brucella* inyectada en comparación con las personas normales. La sensibilidad a la endotoxina por tanto puede tener participación en la patogenia.

Las placentas y membranas fetales de bovinos, porcinos, ovinos y caprinos contienen eritritol, un factor de crecimiento dirigido a las brucelas. La proliferación de organismos en animales preñados provoca placentitis y abortos en estas especies. No hay eritritol en las placentas humanas, y el aborto no es parte de la infección de *Brucella* en los humanos.

Manifestaciones clínicas

El periodo de incubación varía de 1 a 4 semanas. El inicio es insidioso, con malestar, fiebre, debilidad, dolores y diaforesis. La fiebre suele subir por la tarde; desciende durante la noche y se acompaña de sudoración abundante. Puede haber síntomas gastrointestinales y nerviosos. Los ganglios linfáticos se agrandan, y el bazo se vuelve palpable. La hepatitis puede ir acompañada de ictericia. El dolor profundo y los trastornos del movimiento, particularmente en los cuerpos vertebrales, sugieren osteomielitis. Estos síntomas de infección generalizada por *Brucella* generalmente disminuyen en semanas o meses, aunque las lesiones y los síntomas localizados pueden continuar.

Después de la infección inicial, puede desarrollarse una etapa crónica, caracterizada por debilidad, dolores y molestias, fiebre baja, nerviosismo y otras manifestaciones inespecíficas, compatibles con síntomas psiconeuróticos. Las brucelas no se pueden aislar del paciente en esta etapa, pero el título de aglutinina puede ser alto. El diagnóstico de “brucelosis crónica” es difícil de establecer con certeza a menos que haya lesiones locales.

Pruebas diagnósticas de laboratorio

A. Muestras

Se debe extraer sangre destinada al cultivo, material de biopsia del cultivo (ganglios linfáticos, huesos, etc.) y suero, todos dirigidos a las pruebas serológicas.

B. Cultivo

El agar dirigido a las brucelas fue diseñado específicamente con el propósito de cultivar bacterias de esta especie. El medio está altamente enriquecido y, en forma reducida, se utiliza principalmente en cultivos destinados a las bacterias anaerobias. En forma oxigenada, el medio multiplica muy bien las bacterias de la especie *Brucella*. Sin embargo, a menudo no se sospecha una infección con especies de *Brucella* cuando se establecen cultivos de muestras de pacientes, y pocas veces se utiliza agar destinado a *Brucella* incubada aeróbicamente. Las bacterias del género *Brucella* crecen en medios de uso frecuente, incluyendo al medio tripticasa-soja con o sin de sangre de carnero a 5%, medio de infusión en cerebro y corazón, y agar chocolate. Las bacterias del género *Brucella* se multiplican con facilidad en medios destinados a hemocultivo (véase adelante). El medio líquido que se utiliza en el cultivo de *Mycobacterium tuberculosis* también respalda la multiplicación de por lo menos algunas cepas. Todos los cultivos deben incubarse en CO_2 al 8 a 10% de 35 a 37 °C y deben observarse durante 3 semanas antes de ser descartados como negativos; los medios de cultivo líquidos deben volver a cultivarse, aunque no se observe crecimiento durante este periodo.

La médula ósea y la sangre son las muestras a partir de las cuales se aíslan las brucelas con mayor frecuencia. El método de elección destinado a la médula ósea consiste en usar tubos aisladores pediátricos, que no requieren centrifugación, con inoculación de todo el contenido del tubo en medios sólidos. Los medios utilizados en los sistemas semiautomatizados y automatizados de hemocultivos crecen fácilmente las brucelas, por lo general en 1

booksmedicos.org

semana; sin embargo, se recomienda mantener los cultivos durante 3 semanas. Los resultados de los cultivos negativos dirigidos a *Brucella* no excluyen la enfermedad porque las brucelas pueden cultivarse en pacientes sólo durante la fase aguda de la enfermedad o durante la recurrencia de la actividad.

Después de unos pocos días de incubación en medios de agar, las brucelas forman colonias en la estría primaria que son más pequeñas que 1 mm de diámetro. No son hemolíticas. La observación de los cocobacilos gramnegativos pequeños que son catalasa oxidasa positivos indica la presencia de especies del género *Brucella*. Todo el trabajo adicional sobre estos cultivos debe realizarse en una cabina con medidas de bioseguridad. Se debe inocular un cultivo inclinado de urea de Christensen y observarse con frecuencia. Un resultado positivo de la prueba de ureasa es característico de especies *Brucella* y *B. suis* y algunas cepas de *B. melitensis* pueden dar un resultado de prueba positivo en menos de 5 minutos después de inocular la inclinación; otras cepas tardan unas pocas horas hasta 24 horas. Las bacterias que cumplen con estos criterios deben enviarse rápidamente a un laboratorio de salud pública de referencia dirigida a la identificación presunta. Las especies de *Brucella* se encuentran en la lista de agentes selectos de Estados Unidos. Se han desarrollado métodos moleculares a fin diferenciar rápidamente entre las diversas biovariedades.

C. Serología

El diagnóstico de laboratorio de brucelosis se realiza con mayor frecuencia mediante pruebas serológicas. Los niveles de anticuerpos IgM aumentan durante la primera semana de la enfermedad aguda, el pico a los 3 meses, y pueden persistir durante la enfermedad crónica. Incluso con la terapia antibiótica adecuada, los niveles altos de IgM pueden persistir hasta 2 años en un pequeño porcentaje de pacientes. Los niveles de anticuerpos IgG aumentan aproximadamente 3 semanas después del inicio de la enfermedad aguda, alcanzan su máximo de 6 a 8 semanas y permanecen altos durante la enfermedad crónica. Los niveles de IgA son paralelos a los niveles de IgG. Es posible que las pruebas serológicas habituales no detecten la infección por *B. canis,* porque los antígenos utilizados pueden ser *B. abortus* o *B. melitensis*. Una combinación de pruebas serológicas (por lo general las pruebas de aglutinación con ensayos no aglutinates) es recomendada a la hora de diagnosticar definitivamente la brucelosis.

1. Prueba de aglutinación

A fin de que sean confiables, las pruebas de aglutinación en suero deben realizarse con antígenos *Brucella* estandarizados obtenidos por destrucción térmica, expuestos a fenol, simples. Los títulos de aglutinina IgG por encima de 1:80 indican una infección activa. Las personas a las que se inyecta la vacuna contra el cólera pueden desarrollar títulos de aglutinación a brucelas. Si el resultado de la prueba de aglutinación sérica es negativo en pacientes con pruebas clínicas sólidas de infección por *Brucella*, se deben hacer pruebas para detectar la presencia de anticuerpos “bloqueadores”. Estos pueden detectarse agregando globulina antihumana a la mezcla antígeno y suero. Las aglutininas de brucelosis tienen reactividad cruzada con las aglutininas de tularemia, y las pruebas dirigidas a ambas enfermedades deben realizarse en sueros positivos; por lo general, el título en lo que respecta a una enfermedad será mucho mayor de lo que será en la otra.

2. Anticuerpos bloqueantes

Estos son anticuerpos IgA que interfieren con la aglutinación por IgG e IgM y hacen que el resultado de una prueba serológica sea negativo en diluciones de suero bajo (prozona), aunque positivo en diluciones más altas. Estos anticuerpos aparecen durante la etapa subaguda de la infección, tienden a persistir durante muchos años independientemente de la actividad de la infección y se detectan mediante el método de antiglobulina de Coombs.

3. Brucellacapt (Vircell, Granada, España)

Este es un método rápido de aglutinación con inmunocaptura basado en la prueba de Coombs que detecta anticuerpos IgG e IgA no aglutinantes. Es fácil de realizar y tiene una alta sensibilidad y especificidad. Este producto no está disponible en Estados Unidos.

4. Prueba ELISA

Los anticuerpos IgG, IgA e IgM pueden detectarse utilizando pruebas inmunoabsorbentes ligadas a enzimas (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assays*), que utilizan proteínas citoplasmáticas como antígenos. Estos ensayos tienden a ser más sensibles y específicos que la prueba de aglutinación, especialmente en el contexto de enfermedades crónicas.

Inmunidad

booksmedicos.org

Se produce una respuesta de anticuerpos con la infección y es probable que se produzca cierta resistencia a los ataques subsiguientes. Las fracciones inmunogénicas de las paredes celulares de *Brucella* tienen un alto contenido de fosfolípidos; la lisina predomina entre los ocho aminoácidos; y no hay heptosa (distinguiendo así las fracciones de la endotoxina).

Tratamiento

Las brucelas pueden ser susceptibles a las tetraciclinas, la rifampicina, el trimetoprim-sulfametoxazol, los aminoglucósidos y algunas quinolonas. El alivio sintomático puede ocurrir pocos días después del tratamiento con estos medicamentos. Sin embargo, debido a su ubicación intracelular, los organismos no se pueden erradicar fácilmente del hospedero. A fin de obtener mejores resultados, el tratamiento debe ser prolongado. Se recomienda el tratamiento combinado con una tetraciclina (p. ej., doxiciclina) y estreptomicina o gentamicina durante 2 a 3 semanas o rifampicina durante 6 a 8 semanas. En los pacientes con endocarditis o evidencia de enfermedad neurológica, se sugiere una terapia triple con doxiciclina, rifampicina y un aminoglucósido.

Epidemiología, prevención y control

Las brucelas son patógenos animales que se transmiten a los humanos por contacto accidental con heces, orina, leche o tejidos infectados. Las fuentes comunes de infección en el caso de los seres humanos son la leche no pasteurizada, los productos lácteos y el queso, así como el contacto laboral (p. ej., granjeros, veterinarios y trabajadores de mataderos) con animales infectados.

El queso elaborado con leche de cabra no pasteurizada es un vehículo particularmente común en el caso de la transmisión de brucelosis. En ocasiones, la ruta aérea puede ser importante. Debido al contacto laboral, la infección por *Brucella* es mucho más frecuente en los hombres. La mayoría de las infecciones permanecen asintomáticas (latentes).

Las tasas de infección varían mucho con diferentes animales y en distintos países. Fuera de Estados Unidos, la infección tiene una mayor prevalencia. La erradicación de la brucelosis en el ganado bovino puede intentarse mediante pruebas y sacrificios, la inmunización activa de las hembras con la cepa 19 viva no virulenta o las pruebas combinadas, la segregación y la inmunización. El ganado se examina mediante pruebas de aglutinación.

La inmunización activa de los seres humanos contra la infección por *Brucella* es experimental. El control se basa en la limitación de la diseminación y la posible erradicación de la infección animal, la pasteurización de la leche y los productos lácteos y la reducción de los riesgos laborales siempre que sea posible.

Verificación de conceptos

- Las especies de *Brucella* son patógenos intracelulares obligados que se encuentran en los animales; la enfermedad en los seres humanos, la brucelosis, conocida por una variedad de sinónimos, como la fiebre de Malta y la fiebre ondulante, es causada principalmente por el contacto con animales o productos de origen animal, especialmente con leche o queso sin pasteurizar.
- El periodo de incubación varía de 1 a 4 semanas; la infección puede comenzar repentinamente con fiebre, escalofríos, sudores y malestar, y progresar hasta llegar a convertirse en una enfermedad multisistémica con esplenomegalia, linfadenopatía y osteomielitis; la infección crónica puede persistir durante años.
- El diagnóstico puede ser difícil y en muchos casos se basa en la serología porque este organismo fastidioso puede ser difícil de cultivar incluso en medios selectivos utilizando incubación prolongada.
- El tratamiento consiste en el uso prolongado de agentes antimicrobianos que son efectivos contra patógenos intracelulares, como es el caso de la rifampicina, el trimetoprim-sulfametoxazol, las fluoroquinolonas, los aminoglucósidos y las tetraciclinas.

FRANCISELLA TULARENSIS Y TULAREMIA

Las especies de *Francisella* se encuentran ampliamente en reservorios animales y ambientes acuáticos. La taxonomía de este género ha sufrido numerosos cambios a lo largo de los años. Hay siete especies en el género, de las cuales la más importante es *Francisella tularensis.* Existen tres subespecies reconocidas de *F. tularensis*: *tularensis* (tipo A), *holarctica* (tipo B) y *mediasiatica.* La subespecie *tularensis* (tipo A) es la más virulenta en

booksmedicos.org

este grupo y la más patógena, en lo que respecta a los humanos. Se asocia con conejos salvajes, garrapatas y tábanos. Las cepas de la subespecie *holarctica* causan una infección más leve y se asocian con liebres, garrapatas, mosquitos y moscas tábano. *F. tularensis* se transmite a los humanos al ser mordidos estos por artrópodos y moscas, el contacto directo con el tejido animal infectado, la inhalación de aerosoles o la ingestión de alimentos o agua contaminados. La presentación clínica depende de la vía de infección; se describen seis síndromes principales (véase Patogenia y manifestaciones clínicas).

Otras dos especies de *Francisella*, *Francisella philomiragia* y *Francisella novicida*, se han asociado con enfermedades humanas. *F. philomiragia* se presenta en situaciones de ahogamiento inminente. Estos organismos no serán discutidos.

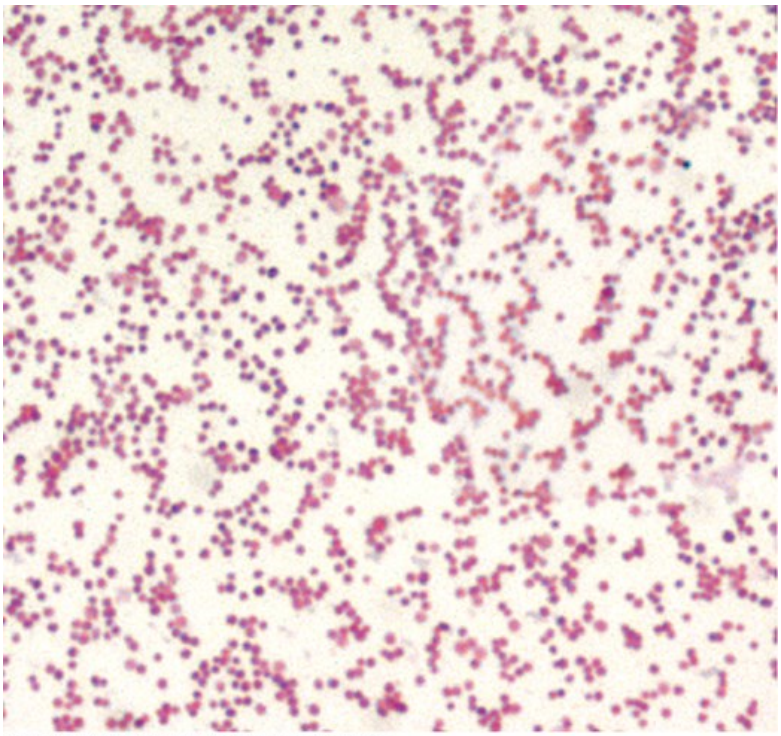
Morfología e identificación

A. Organismos típicos

F. tularensis es un cocobacilo gramnegativo pequeño. Pocas veces se ve en el frotis de tejido (fig. 18–2).

FIGURA 18–2

Tinción de Gram de *F. tularensis*. Estas bacterias son cocobacilos gramnegativos pequeñísimos de aproximadamente 0.2 × 0.7 µm. Ampliación original ×1 000. (Cortesía de la Biblioteca de imágenes de salud pública de CDC.)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

B. Muestras

Se extrae sangre destinada a las pruebas serológicas. El organismo puede recuperarse en cultivo a partir de aspirados de ganglios linfáticos, médula ósea, sangre periférica, tejido profundo y biopsias de úlceras.

C. Cultivo

El crecimiento requiere de medios enriquecidos que contengan cisteína. En el pasado, se prefirió agar sangre con glucosacisteína, pero *F. tularensis* se multiplica en medios comercializados que contienen hemina como son el agar chocolate, el agar Thayer-Martin modificado y el extracto de levadura

booksmedicos.org

de carbón amortiguado (BCYE, *buffered charcoal yeast extract*) de agar que se utiliza a la hora de cultivar especies de *Legionella*. Los medios deben incubarse en CO_2 a 35–37 °C durante 2 a 5 días. **Precaución:** A fin de evitar infecciones adquiridas en el laboratorio, se requieren prácticas de bioseguridad de nivel tres (BSL III) cuando se trabaje con cultivos vivos sospechosos de contener *F. tularensis*. Las muestras clínicas requieren instalaciones y prácticas laborales de nivel BSL II.

D. Serología

Todos los aislados son serológicamente idénticos, poseen un antígeno de polisacárido y uno o más antígenos de proteína que reacciona de forma cruzada con brucelas. Sin embargo, hay dos principales biogrupos de cepas, llamadas Jellison tipo A y la tipo B. El tipo A se produce sólo en América del Norte, es letal para los conejos, produce una enfermedad grave en los seres humanos, fermenta el glicerol, y contiene citrulina ureidasa. El tipo B carece de estas características bioquímicas, no es letal para los conejos, produce enfermedades más leves en los seres humanos y se encuentra a menudo aislado de roedores o del agua en Europa, Asia y América del Norte. Otros biogrupos son de baja patogenicidad.

La respuesta de anticuerpos habitual consiste en aglutininas que se desarrollan de 7 a 10 días después del inicio de la enfermedad.

Patogenia y manifestaciones clínicas

F. tularensis es altamente infecciosa: la penetración de la piel o las membranas mucosas o la inhalación de 50 organismos pueden provocar una infección. Más comúnmente, los organismos entran a través de las abrasiones de la piel. En 2 a 6 días se desarrolla una pápula inflamatoria y ulcerante. Los ganglios linfáticos regionales se agrandan y pueden volverse necróticos, a veces con drenaje durante semanas (tularemia ulceroglandular). La inhalación de un aerosol infeccioso produce inflamación peribronquial y neumonitis localizada (tularemia neumónica). La tularemia oculoglandular se puede desarrollar cuando un dedo o una gota infectada toca la conjuntiva. Las lesiones granulomatosas amarillentas en los párpados pueden ir acompañadas de adenopatía preauricular. Las otras formas de la enfermedad son la tularemia glandular (linfadenopatía, pero sin úlceras), tularemia orofaríngea y tularemia tifoidea (septicemia). Todos los individuos afectados tienen fiebre, malestar general, dolor de cabeza y dolor en la región afectada y en los ganglios linfáticos regionales.

Debido a la naturaleza altamente infecciosa de *F. tularensis*, este organismo es un agente potencial de bioterrorismo y actualmente se clasifica en la lista de agentes seleccionados como agente de nivel 1. Los laboratorios que recuperan una sospecha de *F. tularensis* deben notificar a los funcionarios de salud pública y deben enviar el aislado a un laboratorio de referencia capaz de realizar una identificación definitiva.

Pruebas diagnósticas de laboratorio

F. tularensis puede recuperarse de las muestras clínicas enumeradas anteriormente y mediante la realización de estudios serológicos. La prueba estándar de aglutinación en formato tubular o en microaglutinación. Las muestras de suero pareadas recolectadas con 2 semanas de diferencia pueden mostrar un aumento en el título de aglutinación. Un solo título sérico de aglutinación mayor de 1:160 o una microaglutinación título de mayor de 1:128 son altamente sugerentes si la historia y hallazgos físicos son compatibles con el diagnóstico. Como los anticuerpos reactivos en la prueba de aglutinación destinada a la tularemia también reaccionan en la prueba destinada a la brucelosis, se deben realizar las dos pruebas a los sueros positivos; el título de la enfermedad que afecta al paciente suele ser cuatro veces mayor que el de otras patologías.

Tratamiento

La terapia con estreptomicina o gentamicina durante 10 días casi siempre produce una mejoría rápida. La tetraciclina puede ser igualmente efectiva, pero las recaídas ocurren con más frecuencia. Las fluoroquinolonas son otros agentes potenciales. *F. tularensis* es resistente a todos los antibióticos β lactámicos como resultado de la producción de β lactamasa.

Prevención y control

Los humanos adquieren tularemia ya sea por el manejo de conejos o ratas almizcleras infectadas, o por las picaduras de una garrapata o mosca de venado infectadas. Con menos frecuencia, la fuente de infección puede tratarse de agua o comida contaminada, o el contacto con un perro o gato, que ha atrapado a un animal salvaje infectado. Evitar el contacto es la clave en lo que respecta a la prevención. La infección en los animales salvajes no puede ser controlada.

booksmedicos.org

La vacuna viva atenuada de *F. tularensis* (LVS, *live attenuated vaccine*) ya no está disponible para personas con alto riesgo. Nuevas vacunas están en desarrollo.

Verificación de conceptos

- *F. tularensis* es un cocobacilo gramnegativo de tinción leve que causa la tularemia por infección zoonótica que puede ser mediada por vectores, como las garrapatas, a través del contacto directo con animales o, rara vez, a través de la ingestión.
- Existen tres subespecies de *F. tularensis*; la subespecie *tularensis* (tipo A) es la más virulenta y patógena en lo que respecta a los humanos.
- Existen varias manifestaciones clínicas de tularemia dependiendo del tipo de exposición; las formas glandulares están bien localizadas y se asocian con menos mortalidad que las formas septicémicas o inhaladas de la enfermedad.
- El diagnóstico de tularemia se puede realizar mediante la recuperación del organismo a partir de material clínico apropiado y mediante serología.
- Los agentes que han sido útiles en el tratamiento incluyen estreptomicina, gentamicina, tetraciclinas y fluoroquinolonas. Debido a su virulencia, *F. tularensis* se considera un agente potencial de bioterrorismo.

REFERENCIAS

Araj GF: Brucella. In Jorgensen JH, Pfaller MA, Carroll KC (editors). *Manual of Clinical Microbiology*, 11th ed. ASM Press, 2015.

Briere EC, Rubin L, Moro PL, et al: Prevention and control of *Haemophilus influenzae* type b disease: Recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2014;63(RR-01):1–14. [PubMed: 24572654]

Centers for Disease Control and Prevention: Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis (Tdap) vaccine from the Advisory Committee on Immunization Practices, 2010. *MMWR* 2011;60(RR-3):13–15. [PubMed: 21228763]

Clark TA: Changing pertussis epidemiology: Everything old is new again. *J Infect Dis* 2014;209:978–981. [PubMed: 24626532]

Gul HC, Erdem H: Brucellosis (*Brucella* species). In Bennett JE, Dolin R, Blaser ME (editors). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 8th ed. Elsevier, 2015.

Ledeboer NA, Doern GV: *Haemophilus*. In Jorgensen JH, Pfaller MA, Carroll KC (editors). *Manual of Clinical Microbiology*, 11th ed. ASM Press, 2015.

Murphy TF: *Haemophilus* species, including *H. influenza* and *H. ducreyi* (Chancroid). In Bennett JE, Dolin R, Blaser ME (editors). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 8th ed. Elsevier, 2015.

Nigrovic LE, Wingerter SL: Tularemia. *Infect Dis Clin North Am* 2008;22:489. [PubMed: 18755386]

Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M, et al: Brucellosis. *N Engl J Med* 2005;352:2325–2336. [PubMed: 15930423]

Penn RL: *Francisella tularensis* (Tularemia). In Bennett JE, Dolin R, Blaser ME (editors). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 8th ed. Elsevier, 2015.

Petersen JM, Schriefer ME, Araj GF: *Francisella*. In Jorgensen JH, Pfaller MA, Carroll KC (editors). *Manual of Clinical Microbiology*, 11th ed. ASM Press, 2015.

Pfaller MA, Farrell DJ, Sader HS, et al: AWARE Ceftaroline Surveillance Program (2008-2010): Trends in resistance patterns among *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* in the United States. *Clin Infect Dis* 2012;55 (Suppl 3):S187–S193. [PubMed: 22903951]

booksmedicos.org

Von Konig CHW, Riffelmann M, Coenye T: *Bordetella* and related genera. In Jorgensen JH, Pfaller MA, Carroll KC (editors). *Manual of Clinical Microbiology*, 11th ed. ASM Press, 2015.

Waters V, Halperin SA. *Bordetella pertussis*. In Bennett JE, Dolin R, Blaser ME (editors). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 8th ed. Elsevier, 2015.

booksmedicos.org

Universidad Mariano Galvez de Guatemala
Access Provided by:
SILVERCHAIR

CAPÍTULO 19: *Yersinia* y *Pasteurella*

INTRODUCCIÓN

Los organismos analizados en este capítulo son bacilos gramnegativos pleomórficos cortos que a menudo exhiben tinción bipolar. Son catalasa-positivos y microaerofílicos o anaerobios facultativos. Si bien la mayoría de los organismos analizados aquí tienen a los animales como sus hospederos naturales, se sabe que causan infecciones zoonóticas y que a veces producen enfermedades graves en los seres humanos.

El género *Yersinia* cuenta con 17 especies diferentes; sin embargo, sólo tres son patógenas para los seres humanos; las otras 14 se consideran especies ambientales y no patógenas. Los tres patógenos humanos son *Yersinia pestis*, *Yersinia enterocolitica* y *Yersinia pseudotuberculosis*. Estas tres especies de *Yersinia* generalmente causan enfermedades en animales domésticos y salvajes (p. ej., cerdos, roedores y aves); los seres humanos generalmente se consideran hospederos incidentales. *Y. pestis* es la causa de la peste; *Y. enterocolitica* y *Y. pseudotuberculosis* son patógenos zoonóticos transmitidos a través de los alimentos, que suelen causar enfermedad diarreica leve, luego de la ingestión de alimentos y/o agua contaminados. Las especies de *Pasteurella* son principalmente comensales y/o patógenos de una gran variedad de animales salvajes y domésticos; sin embargo, *Pasteurella multocida* también puede producir enfermedades en los seres humanos.

YERSINIA PESTIS Y LA PESTE

Si bien el ciclo epizoótico de la peste aún no se entiende por completo, la infección por *Y. pestis* es fundamentalmente una enfermedad de los roedores; la peste se encuentra en varios focos endémicos en todo el mundo. Los seres humanos son hospederos incidentales, "callejones sin salida", que se infectan cuando el bacilo de la peste se transmite a través de la picadura de pulgas o por la exposición a fluidos y tejidos de un animal infectado. Como resultado de dicha exposición, se desarrolla una infección grave, a menudo con una alta mortalidad (40–100%). La peste ha causado al menos tres pandemias importantes en los siglos precedentes. La primera pandemia ocurrió durante la época del Imperio Bizantino en el siglo VI; la segunda pandemia, a menudo llamada "Muerte Negra", comenzó en Asia central, luego se extendió a lo largo de las antiguas rutas comerciales y llegó a Europa en 1346, en donde se propagó rápidamente entre los años 1347 y 1354; provocó la muerte a aproximadamente un tercio de la población. Durante los 300 años posteriores a la "Muerte Negra", la peste causó numerosas epidemias menores en varios países europeos. La tercera pandemia comenzó en la década de 1850 en China, desde donde se propagó a través de las rutas comerciales y en barcos de vapor a muchos países de todo el mundo. Si bien *Y. pestis* es un organismo de considerable importancia e interés histórico, también ha sido bien reconocido y bien documentado su uso potencial como agente de la guerra biológica. La capacidad de este organismo de ser fácilmente transmitido por aerosol, y la severidad y la alta mortalidad asociadas con la peste neumónica hacen que *Y. pestis* sea bastante adecuada como agente potencial de una guerra biológica.

Morfología e identificación

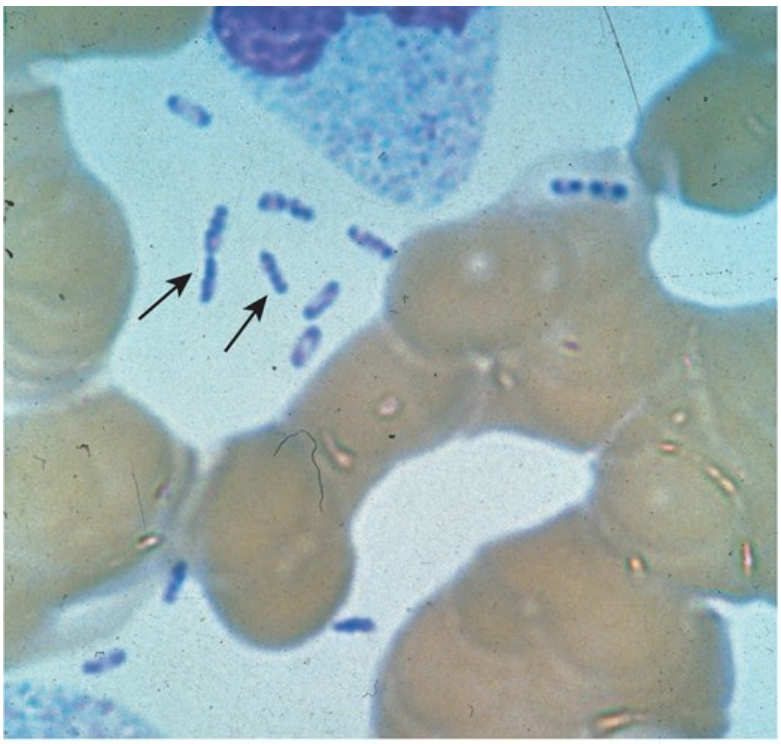
Y. pestis es un bacilo gramnegativo que muestra una tinción bipolar sorprendente cuando interactúa con tinciones especiales como las de Wright, Giemsa, Wayson o la de azul de metileno (véase fig. 19–1). No presenta motilidad. Crece como un anaerobio facultativo en muchos medios bacteriológicos y puede aislarse fácilmente cuando se colocan muestras estériles de sangre o de aspirados de ganglios linfáticos en agar sangre de oveja. El crecimiento es más rápido cuando las placas de agar se incuban a 28 °C. En los cultivos en agar sangre de oveja incubados a 37 °C las colonias en placas de agar pueden ser más pequeñas que las colonias incubadas a 28 °C. A fin de mejorar la recuperación de *Y. pestis* de una muestra proveniente de un sitio no estéril (p. ej., esputo), se recomienda inocular la muestra en agar cefsulodina-irgasan-novobiocina (CIN, *cefsulodin-irgasan-novobiocin*) e incubar las placas de agar a 25–28 °C. Las colonias de *Y. pestis* son típicamente de color gris blanquecino, a veces opacas; tienen un diámetro de 1–1.5 mm y bordes irregulares. El organismo no produce hemólisis.

FIGURA 19–1

Y. pestis (*flechas*) en sangre, vistas mediante tinción de Wright-Giemsa. Algunas *Y. pestis* tienen tinción bipolar, lo que les da una apariencia similar a

booksmedicos.org

una horquilla. Ampliación original ×1 000. (Cortesía de K Gage, Sección de Peste, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Ft. Collins, CO.)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Estructura antigénica

Todas las yersinias poseen lipopolisacáridos que tienen actividad endotóxica cuando se liberan. *Y. pestis* y *Y. enterocolitica* también producen antígenos y toxinas que actúan como factores de virulencia. Tienen sistemas de secreción tipo III que consisten en un complejo de membrana que permite que las bacterias inyecten proteínas directamente en el citoplasma de las células hospederas. Las yersinias virulentas producen antígenos V y W, que están codificados por genes en un plásmido de aproximadamente 70 kb. Esto es esencial en lo que respecta a la virulencia; los antígenos V y W generan las necesidades de calcio que permiten su crecimiento a 37 °C. En comparación con las otras yersinias patógenas, *Y. pestis* ha obtenido plásmidos adicionales. El plásmido pPCP1 es un plásmido de 9.5 kb que contiene genes que producen una proteasa activadora de plasminógeno que tiene actividad coagulasa dependiente de la temperatura corporal (20–28 °C, la temperatura de la pulga) y actividad fibrinolítica (35–37 °C, la temperatura corporal del hospedero). Este factor está involucrado en la diseminación del organismo desde el sitio por inyección de la picadura de pulga. El plásmido pFra/pMT (80–101 kb) codifica a la proteína capsular (fracción F1) que se produce principalmente a 37 °C y le confiere propiedades antifagocíticas. Además, este plásmido contiene genes que codifican a la fosfolipasa D, la cual es necesaria cuando se trata de la supervivencia del organismo en el intestino medio de las pulgas.

Y. pestis y *Y. enterocolitica* tienen una isla de patogenicidad (PAI, *pathogenicity island*) que codifica para un sideróforo eliminador de hierro: la yersiniabactina (véase capítulo 9).

Patogenia y patología

Cuando una pulga se alimenta de un roedor infectado con *Y. pestis*, los organismos ingeridos se multiplican en el intestino de la pulga y, ayudados por la coagulasa, bloquean su proventrículo para impedir así el paso de cualquier alimento. Posteriormente, las pulgas “bloqueadas” y hambrientas muerden ferozmente, y la sangre aspirada, contaminada con la *Y. pestis* de la pulga, se regurgita en la herida de la mordedura. Los organismos inoculados pueden ser fagocitados por células polimorfonucleares y por macrófagos. Los organismos *Y. pestis* son eliminados por las células polimorfonucleares, pero se multiplican en los macrófagos. Esto ocurre debido a que las bacterias se multiplican a 37 °C, producen la proteína antifagocítica y, posteriormente, pueden resistir la fagocitosis. Los patógenos llegan rápidamente al sistema linfático y se desarrolla una intensa

booksmedicos.org

inflamación hemorrágica en los ganglios linfáticos aumentados de volumen, que pueden sufrir necrosis y volverse fluctuantes. Aunque la invasión puede detenerse allí, los organismos *Y. pestis* a menudo llegan al torrente sanguíneo y se diseminan ampliamente. Se pueden desarrollar lesiones hemorrágicas y necróticas en todos los órganos; son características prominentes la meningitis, la neumonía y la pleuropericarditis serosanguínea.

La peste neumónica primaria es el resultado de la inhalación de gotículas infecciosas (generalmente de un paciente con tos), y se caracteriza por la consolidación hemorrágica, la sepsis y la muerte.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la peste dependen de la vía de exposición. Se han descrito tres formas de la enfermedad: peste bubónica, peste neumónica y peste septicémica. La peste bubónica es, por mucho, la presentación clínica más común de infección con *Y. pestis.* Después de un periodo de incubación de dos a siete días, hay un inicio repentino de fiebre alta y desarrollo de una linfadenopatía dolorosa, comúnmente con ganglios linfáticos (bubones) muy agrandados y sensibles en el cuello, la ingle o las axilas. La peste septicémica puede producirse espontáneamente o como una complicación de la peste bubónica no tratada. En esta forma de la enfermedad, *Y. pestis* se multiplica intravascularmente y se puede observar en frotis de sangre. En general, los pacientes presentan un inicio repentino de fiebre alta, escalofríos y debilidad, y progresan rápidamente al choque séptico con una coagulación intravascular diseminada asociada, hipotensión (choque séptico), estado mental alterado, e insuficiencia renal y cardiaca. También puede ocurrir sangramiento de la piel y los órganos. Puede aparecer diarrea y vómito durante las primeras etapas de la peste septicémica y, finalmente, signos de neumonía y meningitis. La peste neumónica primaria es resultado de la inhalación directa de organismos hacia el pulmón. Esta forma de la enfermedad generalmente se produce a través del contacto cercano y directo con otro paciente que tiene peste neumónica; los síntomas comienzan 1–4 días después de la exposición. Los pacientes a menudo tienen un curso fulminante con dolor torácico, tos, hemoptisis y dificultad respiratoria grave. La peste neumónica secundaria es una complicación que ocurre en aproximadamente 10% de los pacientes con peste bubónica, a través de la propagación hematógena de los organismos de los bubones y, a menudo, en el contexto de un tratamiento antibiótico retrasado o inadecuado.

Pruebas diagnósticas de laboratorio

Debe sospecharse peste en pacientes febriles que han estado expuestos a roedores ubicados en áreas endémicas conocidas. El reconocimiento rápido de la enfermedad y la confirmación del laboratorio son esenciales a fin de instituir una terapia que logre salvar vidas.

A. Muestras

Se extrae sangre para hacer los cultivos y se realizan aspiraciones de los ganglios linfáticos aumentados de volumen para practicar frotis y cultivos. Pueden examinarse muestras de suero de pacientes agudos y de pacientes convalecientes a fin de determinar los niveles de anticuerpos. En la neumonía, el esputo se cultiva; en la posible meningitis, se toma líquido cefalorraquídeo, para destinarlo al frotis y al cultivo.

B. Frotis

Los bacilos de *Y. pestis* son pequeños, gramnegativos; aparecen como células individuales o como pares o como cadenas cortas en el material clínico. Las tinciones de Wright, Giemsa o Wayson pueden ser más útiles cuando se tiñe material de un probable bubón o de un resultado positivo en el hemocultivo debido a la apariencia bipolar característica (forma de alfiler) del organismo que usa estas tinciones, que no es evidente en una tinción de Gram directa. Los métodos de tinción directa más específicos (muchas veces disponibles sólo en laboratorios de referencia) son los métodos de tinción de anticuerpos fluorescentes dirigidos al antígeno F1 capsular.

C. Cultivo

Todas las muestras se cultivan en placas de agar sangre, agar chocolate, agar MacConkey y en caldo de infusión cerebro-corazón. El crecimiento en medios sólidos puede ser lento, más de 48 horas; sin embargo, los resultados de los hemocultivos a menudo son positivos en 24 horas. Los cultivos pueden ser identificados tentativamente por reacciones bioquímicas. *Y. pestis* produce colonias que fermentan sin lactosa en agar MacConkey, y crece mejor a 25 °C que a 37 °C. El organismo es catalasa-positivo, y negativo a indol, oxidasa y ureasa; además, no es móvil. Las dos últimas reacciones son útiles para diferenciar *Y. pestis* de otras yersinias patógenas. No se recomienda el uso de sistemas de identificación automatizados (comerciales) que utilizan diversas reacciones bioquímicas a la hora de identificar *Y. pestis*; un organismo con las características mencionadas anteriormente debe ser remitido a un laboratorio de salud pública con la finalidad de realizar más pruebas de confirmación. La identificación definitiva de los cultivos se

booksmedicos.org

realiza mejor mediante técnicas de inmunofluorescencia o lisis provocada por un bacteriófago específico de *Y. pestis* (confirmación disponible a través de los laboratorios del departamento estatal de salud y mediante la consulta con los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades [CDC, *Centers for Disease Control and Prevention*], Sección de Peste, Fort Collins, CO).

Todos los cultivos son altamente infecciosos y deben manejarse con extrema precaución dentro de una cabina de seguridad biológica.

D. Serología

En pacientes que no han sido vacunados previamente, un título de anticuerpo sérico convaleciente de 1:16, o mayor, es una presunta evidencia de infección por *Y. pestis*. Un aumento del título en dos muestras secuenciales confirma el diagnóstico serológico.

Tratamiento

A menos que se trate de inmediato, la peste puede tener una tasa de mortalidad de casi 50%; la peste neumónica tiene una tasa de mortalidad alarmante, cercana a 100%. El fármaco de elección es la estreptomicina; sin embargo, el aminoglucósido gentamicina, más fácilmente disponible, ha demostrado ser tan eficaz como la estreptomicina. La estreptomicina es nefrotóxica y ototóxica, por tanto, debe usarse con precaución en pacientes de edad avanzada, mujeres embarazadas y niños. En el caso de estos grupos de pacientes, así como de otros con contraindicaciones para el uso de aminoglucósidos, se consideran fármacos alternativos para el tratamiento de la peste. Estos medicamentos también pueden administrarse en combinación con estreptomicina o gentamicina nunca se ha documentado en Estados Unidos y rara vez se ha observado en aislados de *Y. pestis* en otras partes del mundo la resistencia de *Y. pestis* a fármacos antimicrobianos.

Epidemiología y control

La peste es una infección de roedores salvajes (ratones de campo, jerbos, topos, mofetas y otros animales) que se produce en muchas partes del mundo. Las principales áreas enzoóticas son la India, el sudeste asiático (especialmente Vietnam), África, América del Norte y América del Sur. Los estados occidentales de Estados Unidos y México también contienen reservorios de infección. Las epizootias con altas tasas de mortalidad se producen de manera intermitente; en esos momentos, la infección puede propagarse tanto a roedores domésticos (p. ej., ratas) como a otros animales (p. ej., gatos); los humanos pueden infectarse por picaduras de pulgas o mediante el contacto. El vector más común de la peste es la pulga de la rata (*Xenopsylla cheopis*), pero otras pulgas también pueden transmitir la infección. *Y. pestis* no forma esporas y es extremadamente sensible a la radiación UV (p. ej., la luz solar) y a la desecación. Por tanto, es razonable esperar que la mayoría de los organismos se conviertan en no viables en el plazo de una hora después de su liberación en el medio ambiente. Sin embargo, los estudios también han demostrado que los bacilos de la peste son capaces de sobrevivir en el suelo por periodos prolongados. El control de la peste requiere de estudios de animales infectados, vectores y contactos humanos; en Estados Unidos, esto lo hacen agencias estatales y de los condados con el apoyo de la Sección de Peste de los CDC. Además, para el control de la peste se necesita la eliminación de los animales infectados. Si se diagnostica un caso humano, las autoridades sanitarias deben ser notificadas con prontitud. Se debe aislar a todos los pacientes con sospecha de peste, especialmente si no se ha descartado la afectación pulmonar. Todas las muestras deben ser tratadas con extrema precaución. Tras una exposición documentada, conocida o posible, está indicada la profilaxis con doxiciclina o ciprofloxacina; las exposiciones típicas ocurren por el contacto cercano con un paciente con peste neumónica o el contacto directo con fluidos y/o tejidos contaminados/infectados. Esta profilaxis generalmente se administra durante los siete días posteriores a la exposición. La quimioprofilaxis masiva se considera una posible respuesta de salud pública después de una liberación intencional de *Y. pestis*; los CDC y los Departamentos de Salud Pública Estatales (*State Public Health Departments*) han formulado directrices detalladas para dar respuesta a tal evento. Además de la quimioprofilaxis, entre las medidas preventivas de la enfermedad ante el riesgo de una exposición ocupacional (p. ej., personal de primera respuesta a emergencias) se encuentran el uso de equipo de protección personal de bioseguridad de nivel 3 (es decir, trajes Tyvek, botines, guantes o respiradores con filtro HEPA).

Las vacunas de células enteras muertas ya no están disponibles en Estados Unidos. Sin embargo, debido a la preocupación de que *Y. pestis* sea un agente potencial de guerra biológica y bioterrorismo, actualmente se están desarrollando numerosas vacunas.

YERSINIA ENTEROCOLITICA Y *YERSINIA PSEUDOTUBERCULOSIS*

Y. enterocolitica y *Y. pseudotuberculosis* son patógenos zoonóticos transmitidos por los alimentos que se propagan a través de la vía fecal-oral. *Y. enterocolitica* es un patógeno humano bien conocido, pero rara vez causa enfermedades en animales; por el contrario, *Y. pseudotuberculosis* es un

booksmedicos.org

patógeno animal bien conocido que con muy poca frecuencia causa enfermedades en los seres humanos. Ambas especies de *Yersinia* son bacilos gramnegativos pleomórficos que no fermentan la lactosa; además, son ureasa-positivos y oxidasa-negativos. Crecen mejor a 25 °C; son móviles a 25 °C, pero no a 37 °C. Se encuentran en las vías intestinales de un gran número de animales, en los cuales pueden causar enfermedades, y son transmisibles a los humanos, donde pueden producir variados síndromes clínicos.

Y. enterocolitica tiene más de 70 serotipos; la mayoría de las cepas aisladas de humanos enfermos pertenecen a los serotipos O:3, O:8 y O:9. Existen notables diferencias geográficas en la distribución de los serotipos de *Y. enterocolitica*. *Y. enterocolitica* puede producir una enterotoxina estable al calor, pero aún no está bien definido el papel de esta toxina en la diarrea asociada con la infección.

Y. enterocolitica ha sido aislada de roedores y animales domésticos (p. ej., ovejas, vacas, cerdos, perros y gatos) y de aguas contaminadas por ellos. Es probable que se transmita a los humanos por la contaminación de alimentos, bebidas o fómites. Se considera rara la transmisión de persona a persona.

Y. pseudotuberculosis se encuentra comúnmente en el agua y el suelo, así como en algunas especies de animales domésticos y de animales salvajes. El organismo ha sido aislado con poca frecuencia en Estados Unidos; se encuentra con más frecuencia en el norte de Europa y de Asia. Los roedores, los conejos y las aves silvestres son el principal reservorio natural de *Y. pseudotuberculosis*; los seres humanos generalmente adquieren la infección a través de alimentos y agua contaminados.

Patogenia y manifestaciones clínicas

Un inóculo de 10^8–10^9 de yersinias debe entrar en las vías alimentarias para producir una infección. Durante un periodo de incubación de 4–7 días, las yersinias se multiplican en la mucosa intestinal, particularmente en el íleon. Esto lleva a inflamación y ulceración; aparecen leucocitos en las heces. El proceso puede extenderse a los ganglios linfáticos mesentéricos; raramente llega a producir bacteriemia.

Y. enterocolitica típicamente causa enterocolitis; entre sus síntomas tempranos se encuentran fiebre, dolor abdominal y diarrea. La diarrea varía de acuosa a sanguinolenta y puede ser causada por una enterotoxina o por la invasión de la mucosa. Algunos pacientes pueden presentar una adenitis mesentérica o una ileítis terminal; en ocasiones, el dolor abdominal puede ser intenso y localizado en el cuadrante inferior derecho, lo que sugiere clínicamente una apendicitis. Una o dos semanas después del inicio de la diarrea, algunos pacientes con antígeno de histocompatibilidad HLA-B 27 pueden desarrollar artralgia, artritis y eritema nodoso, lo que sugiere una reacción inmunológica a la infección. Otras complicaciones inmunológicas más raras son espondilitis anquilosante y artritis reactiva aguda (antes conocida como síndrome de Reiter, con artritis, uretritis y conjuntivitis). Muy raramente la infección por *Y. enterocolitica* produce neumonía, meningitis o sepsis; en la mayoría de los casos, las infecciones gastrointestinales son autolimitadas.

Y. enterocolitica también se ha asociado con infecciones relacionadas con transfusiones causadas por eritrocitos contaminados. Esto es una consecuencia de la capacidad que posee el organismo de ser transmitido por un donante asintomático y de multiplicarse a temperaturas de refrigeración.

Y. pseudotuberculosis generalmente afecta a niños y adultos jóvenes; se presenta clínicamente como adenitis mesentérica, un síndrome similar a la apendicitis aguda. Cuando se realiza una laparotomía exploratoria o una apendicectomía, el apéndice generalmente tiene una apariencia normal, pero a menudo se pueden apreciar ganglios linfáticos mesentéricos agrandados e inflamación del íleon terminal. La infección suele ser autolimitada y probablemente no sea necesaria una terapia con antibióticos.

Pruebas diagnósticas de laboratorio

A. Muestras

Las muestras pueden ser de heces, sangre o de material obtenido en la exploración quirúrgica. Los frotis teñidos no aportan información.

B. Cultivo

El número de yersinias en las heces puede ser pequeño, pero puede aumentarse mediante un “enriquecimiento en frío”: se coloca una pequeña cantidad de heces o un frotis rectal en solución salina tamponada con un pH de 7.6 y se mantiene a 4 °C durante dos a cuatro semanas; muchos

booksmedicos.org

organismos fecales no sobreviven, pero *Y. enterocolitica* se multiplica. Los subcultivos realizados a intervalos en agar MacConkey pueden producir yersinias. Alternativamente, la mayoría de los laboratorios clínicos utiliza un agar selectivo de *Yersinia*, como el agar cefsulodina-irgasan-novobiocina (CIN, *cefsulodin-irgasan-novobiocin*) incubado a temperatura ambiente durante varios días. Las colonias de *Y. enterocolitica* tienen una apariencia de ojo de buey con un centro rojo en el agar CIN. *Y. pseudotuberculosis* puede diferenciarse de otras especies de *Yersinia* no pestis a través de diversas características que aportan pruebas bioquímicas.

C. Serología

En muestras de suero pareadas que son tomadas con dos o más semanas de diferencia, se puede mostrar un aumento en los anticuerpos aglutinantes; sin embargo, las reacciones cruzadas entre yersinias y otros organismos (vibrios, salmonelas y brucelas) pueden confundir los resultados.

Tratamiento

Las infecciones por *Y. enterocolitica* o *Y. pseudotuberculosis* causan una diarrea leve que generalmente es autolimitada; se desconocen los posibles beneficios de la terapia antimicrobiana. *Y. enterocolitica* es por lo común sensible a aminoglucósidos, cloranfenicol, tetraciclina, trimetoprim-sulfametoxazol, piperacilina, cefalosporinas de tercera generación y fluoroquinolonas; por lo general es resistente a la ampicilina y a las cefalosporinas de primera generación. *Y. pseudotuberculosis* suele ser susceptible a la ampicilina, la tetraciclina, el cloranfenicol, las cefalosporinas y los aminoglucósidos. La sepsis y la meningitis debidas a *Y. enterocolitica* o a *Y. pseudotuberculosis* tienen una alta tasa de mortalidad, pero los decesos ocurren principalmente en pacientes inmunocomprometidos. La septicemia debida a especies de *Yersinia* no pestis puede tratarse con éxito con alguna cefalosporina de tercera generación (es una opción combinarla con un aminoglucósido) o una fluoroquinolona (es posible combinarla con otro antimicrobiano); sin embargo, la sepsis debida a *Y. pseudotuberculosis* tiene una alta tasa de mortalidad, incluso cuando se administra una terapia antibiótica adecuada. En los casos en que las manifestaciones clínicas apunten con fuerza a la apendicitis o a la adenitis mesentérica, la exploración quirúrgica es la regla, a menos que varios casos simultáneos indiquen que sea probable la infección por *Yersinia*.

Prevención y control

El contacto con animales de granja o domésticos, con sus heces o con materiales contaminados por ellos es la explicación más probable de la mayoría de las infecciones humanas. La carne contaminada (especialmente la de cerdo y la de productos derivados del cerdo) y, en ocasiones, los productos lácteos han sido señalados como fuentes de infecciones; los brotes grupales se han atribuido con frecuencia a alimentos o bebidas contaminados. Las precauciones sanitarias convencionales son útiles y se debe evitar el consumo de carnes crudas o poco cocidas. Además, las medidas de salud pública que se centran en las prácticas seguras de manipulación y procesamiento de alimentos pueden disminuir el riesgo de contaminación de estos. En los bancos de sangre y en los centros de donantes de sangre, se les debe preguntar siempre a los voluntarios si han tenido alguna fiebre reciente, dolor abdominal o diarrea antes de la donación de sangre, a fin de disminuir el riesgo de recolectar productos sanguíneos potencialmente contaminados.

PASTEURELLA MULTOCIDA

Las pasteurelas son cocobacilos gramnegativos no mótiles con aspecto bipolar en los frotis teñidos. Son aerobios o anaerobios facultativos que crecen fácilmente en medios bacteriológicos ordinarios a 37 °C. Todos son positivos a la oxidasa y positivos a la catalasa, pero divergen en otras reacciones bioquímicas.

P. multocida aparece en todo el mundo dentro de las vías respiratorias y el tubo digestivo de muchos animales domésticos y de muchos animales salvajes. Es quizás el organismo más común en las heridas humanas causadas por mordeduras de gatos y perros. Es una de las causas comunes de septicemia hemorrágica en una variedad de animales, entre ellos conejos, ratas, caballos, ovejas, aves, gatos y cerdos. También puede producir infecciones humanas en muchos sistemas y, a veces, puede ser parte de la microbiota humana normal.

Manifestaciones clínicas

La presentación más común es un antecedente de mordedura de animal seguida en pocas horas por un inicio agudo de enrojecimiento, aumento de volumen y dolor. La linfadenopatía regional es variable y la fiebre a menudo es de bajo grado. Las infecciones por *Pasteurella* a veces se presentan como bacteriemia o infección respiratoria crónica sin una conexión evidente con los animales.

booksmedicos.org

P. multocida es sensible a la mayoría de los antibióticos. La penicilina G se considera el fármaco de elección en lo que respecta a las infecciones por *P. multocida* resultantes de mordeduras de animales. Las tetraciclinas y las fluoroquinolonas son fármacos que pueden servir de alternativa.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Las especies de *Yersinia* son patógenos zoonóticos que causan enfermedades en los seres humanos, desde infecciones gastrointestinales leves hasta enfermedades graves con alta mortalidad, como la peste.
- *Y. pestis* se transmite a los humanos generalmente a través de la picadura de una pulga infectada, aunque la inhalación es otra vía potencial. *Y. pestis* posee factores de virulencia transmitidos por los plásmidos que le permiten sobrevivir en el intestino de la pulga y que contribuyen a manifestaciones clínicas graves en los seres humanos.
- La formación de un bubón (un ganglio linfático supurativo agrandado) cerca de la mordedura, acompañado de fiebre, es la forma más común de la peste. A partir de la lesión localizada, la infección puede diseminarse hasta causar la forma septicémica de la enfermedad.
- El tratamiento consiste en cuidados de apoyo y un tratamiento antibiótico con estreptomicina, gentamicina, doxiciclina o una fluoroquinolona.
- *Y. enterocolitica* causa gastroenteritis o linfadenitis mesentérica después de la ingestión de alimentos o agua contaminados.
- *Y. enterocolitica* puede recuperarse de las heces de pacientes infectados utilizando como medio selectivo agar CIN y su incubación a temperatura ambiente.
- El tratamiento para la gastroenteritis causada por *Y. enterocolitica* consiste en trimetoprim-sulfametoxazol, doxiciclina o una fluoroquinolona.
- *Pasteurella multocida* aparece en todo el mundo en las vías respiratorias y el tubo digestivo de muchos animales domésticos y de muchos animales salvajes.
- En los humanos, *P. multocida* generalmente causa infecciones en las heridas y una linfadenopatía asociadas con las mordeduras de animales, específicamente de perros y gatos.
- *P. multocida* no es mótil, es gramnegativa, muestra un patrón de tinción bipolar y tiene aspecto cocobacilar. Crece fácilmente en medios bacteriológicos ordinarios a 37 °C y es positiva para la oxidasa y la catalasa.
- *P. multocida* es sensible a la mayoría de los antibióticos; la penicilina G es considerada el fármaco de elección.

REFERENCIAS

Mead PS: *Yersinia* species, including plague. In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (editors).

In Bennett JE, Dolin R, Blaser ME (editors). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 8th ed. Elsevier, 2015.

Inglesby TV, Dennis DT, Henderson DA, et al: Plague as a biological weapon: Medical and public health management: Working Group on Civilian Biodefense. *JAMA* 2000;283 (17):2281–2290. [PubMed: 10807389]

Ke Y, Chen Z, Yang R: *Yersinia pestis*: mechanisms of entry into and resistance to the host cell. *Front Cell Infect Microbiol* 2013;3:1. [PubMed: 23355975]

Petersen JM, Gladney LM, Schriefer ME: *Yersinia*. In Jorgensen JH, Pfaller MA, Carroll KC (editors). *Manual of Clinical Microbiology*, 11th ed. ASM Press, 2015.

Wilson BA, Ho M: *Pasteurella multocida*: from zoonosis to cellular microbiology. *Clin Microbiol Rev* 2013;26:631. [PubMed: 23824375]

Zbinden R. *Aggregatibacter, Capnocytophaga, Eikenella, Kingella, Pasteurella*, and other fastidious or rarely encountered Gram-negative rods. In

booksmedicos.org

Jorgensen JH, Pfaller MA, Carroll KC (editors). *Manual of Clinical Microbiology*, 11th ed. ASM Press, 2015. Zurlo JJ: *Pasteurella* species.

In Bennett JE, Dolin R, Blaser ME (editors). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 8th ed. Elsevier, 2015.

booksmedicos.org

ACCESS Medicina™

Universidad Mariano Galvez de Guatemala

Access Provided by:

SILVERCHAIR INFORMATION SYSTEMS

CAPÍTULO 20: Neisserias

INTRODUCCIÓN

La familia *Neisseriaceae* cuenta con los géneros *Neisseria*, *Kingella*, *Eikenella*, así como otros 32 géneros. Las especies de *Neisseria* son cocos gramnegativos que por lo general se presentan en pares (diplococos). *Neisseria gonorrhoeae* (gonococos) y *Neisseria meningitidis* (meningococos) son patógenos que afectan solamente a los seres humanos y, por lo general, se encuentran asociados con o dentro de las células polimorfonucleares (PMN, *polymorphonuclear cells*). Muchas otras especies del género *Neisseria* son habitantes normales del sistema respiratorio humano, pocas veces en el peor de los casos producen enfermedad y residen fuera de células. Los miembros del grupo se enumeran en el cuadro 20–1.

CUADRO 20–1

Reacciones bioquímicas de las neisserias y *M. catarrhalis*

	Crecimiento en MTM, ML o medio de NYC[a]	Ácido formado a partir de				
		Glucosa	Maltosa	Lactosa	Sacarosa o fructosa	ADNasa
N. gonorrhoeae	+	+	–	–	–	–
N. meningitidis	+	+	+	–	–	–
N. lactamica	+	+	+	+	–	–
N. sicca	–	+	+	–	+	–
N. subflava	–	+	+	–	±	–
N. mucosa	–	+	+	–	+	–
N. flavescens	–	–	–	–	–	–
N. cinerea	±	–	–	–	–	–
N. polisacarea	±	+	+	–	–	–
N. elongata	–	–/w	–	–	–	–
M. catarrhalis	–	–	–	–	–	+

[a] MTM: medio de Thayer-Martin modificado; NYC: medio New York City; ML: medio de Martin-Lewis.

Los gonococos y los meningococos están relacionados de forma estrecha, tienen una homología de ADN de 70% y se diferencian mediante algunos análisis de laboratorio y por características específicas. Los meningococos, a diferencia de los gonococos, tienen cápsulas de polisacárido y pocas veces presentan plásmidos; la mayor parte de los gonococos sí contiene plásmidos. Es muy importante que las dos especies se distingan entre sí por

booksmedicos.org

las manifestaciones clínicas habituales de las enfermedades que producen: los meningococos por lo común se detectan en el sistema respiratorio superior y causan meningitis, pero los gonococos causan infecciones genitales. No obstante, se superponen los cuadros clínicos de las enfermedades provocadas tanto por los gonococos como por los meningococos.

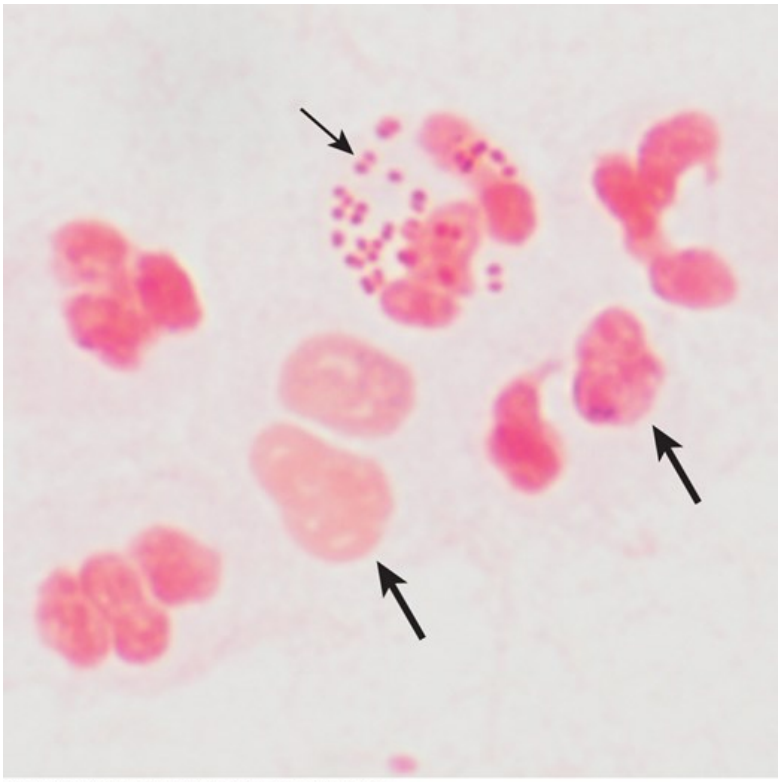
Morfología e identificación

A. Organismos típicos

Las *Neisseria* características son diplococos gramnegativos inmóviles de casi 0.8 µm de diámetro (figs. 20–1 y 20–2). Los cocos individuales tienen forma de frijol; cuando los organismos se presentan en pares, los lados planos o cóncavos son adyacentes.

FIGURA 20–1

Tinción de Gram de un exudado uretral de un paciente con gonorrea. Se observan núcleos de muchas células polimorfonucleares (*flechas grandes*). Los diplococos gramnegativos intracelulares (*N. gonorrhoeae*) en una célula polimorfonuclear están marcados con la *flecha pequeña*.

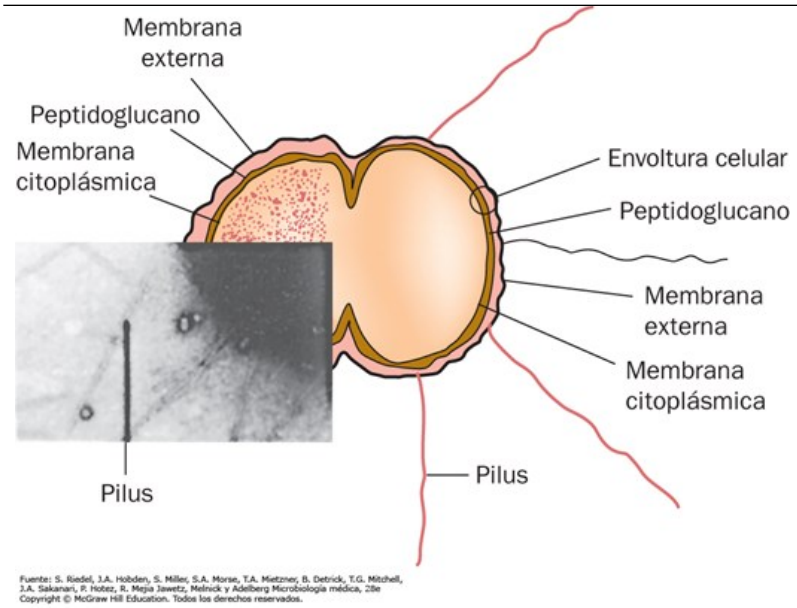


Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

FIGURA 20–2

Collage y dibujo de *N. gonorrhoeae* que muestra pili y las tres capas de la envoltura celular.

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

B. Cultivo

Las diversas especies del género *Neisseria* patógenas y no patógenas se pueden diferenciar por su capacidad de crecer en agar sangre de oveja, agar chocolate, y los medios de agar selectivo (p. ej., agar Thayer-Martin modificado, agar-Martin Lewis, agar GC-Lect, y en el medio New York City, véase también cuadro 20–1). Mientras que *N. meningitidis* crece en agar sangre, así como en medios selectivos, *N. gonorrhoeae* necesita agar chocolate enriquecido y/o medios selectivos a fin de lograr un crecimiento óptimo. Debido a que el agar chocolate favorece el crecimiento de otras bacterias comensales, el cultivo de *N. gonorrhoeae* de la mucosa y otros sitios del cuerpo no estériles requiere el uso de medios selectivos (p. ej., agar Thayer-Martin, etc.). Los medios selectivos contienen vancomicina (supresión de bacterias grampositivas), colistina (supresión de bacterias gramnegativas) y otras sustancias inhibidoras a fin de suprimir la multiplicación de muchos de los microorganismos comunes de estos sitios clínicos. *N. gonorrhoeae*, *N. meningitides* y *N. lactamica* son resistentes a la colistina y, por tanto, pueden crecer en estos medios selectivos. Cuando se cultivan en medios de agar adecuados, los gonococos y meningococos forman colonias mucoides convexas, brillantes, elevadas, de 1 a 5 mm de diámetro. Las colonias son transparentes u opacas, no pigmentadas, y no hemolíticas. *Neisseria flavescens*, *Neisseria cinerea*, *Neisseria subflava* y *Neisseria lactamica* pueden tener una pigmentación amarilla. *Neisseria sicca* produce colonias opacas, frágiles y arrugadas. *Moraxella catarrhalis* produce colonias no pigmentadas o de color gris opaco con tonos rosados.

C. Características de crecimiento

Las neisserias crecen mejor en condiciones aeróbicas; sin embargo, algunas especies de *Neisseria* (p. ej., *N. gonorrhoeae*) también son capaces de crecer en condiciones anaeróbicas. Las neisserias producen ácido, pero no gas por oxidación de varios carbohidratos (¡no por fermentación!); por tanto, la prueba de la oxidasa es clave en la identificación de las neisserias. Cuando estos organismos se manchan en un papel filtro empapado con clorhidrato de tetrametil-p-fenilendiamina (oxidasa), las neisserias adquieren un color púrpura oscuro con rapidez. Además, todas las especies de *Neisseria*, con la excepción de *N. elongata*, son catalasas positivas. Los patrones por los cuales las diferentes especies del género *Neisseria* oxidan los carbohidratos son un medio útil cuando se trata de distinguirlos (véase cuadro 20–1).

Si bien la mayor parte de las especies del género *Neisseria* no son exigentes en lo que respecta a su nutrición, los meningococos y gonococos crecen mejor en medios que contienen sustancias orgánicas complejas, como sangre calentada, hemina y proteínas animales, y en una atmósfera que contiene un 5% de CO_2. Estos dos organismos también se destruyen con rapidez por desecación, exposición prolongada al sol, calor húmedo y muchos desinfectantes. Producen enzimas autolíticas, que causan un rápido aumento de volumen y lisis *in vitro* a 25 °C y con un pH alcalino.

NEISSERIA GONORRHOEAE

Los gonococos oxidan sólo glucosa y tienen antígenos diferentes a los de otras neisserias. Por lo general los gonococos producen colonias más

booksmedicos.org

pequeñas que las demás neisserias. Los gonococos que necesitan arginina, hipoxantina y uracil (auxotipos Arg^-, Hyx^- y Ura^-) tienden a crecer con más lentitud en el cultivo primario. Los gonococos aislados de muestras clínicas o conservados mediante subcultivo selectivo tienen pequeñas colonias típicas que contienen bacterias con pili. En el subcultivo no selectivo también se forman colonias más grandes que contienen gonococos sin pili. También se producen variantes opacas y transparentes, tanto de las colonias pequeñas como de las grandes; las colonias opacas se relacionan con la presencia de una proteína expuesta a la superficie, Opa.

Estructura antigénica

N. gonorrhoeae es antigénicamente heterogéneo y capaz de cambiar sus estructuras de superficie *in vitro*, y probablemente *in vivo*, a fin de evitar las defensas del hospedero. Las estructuras de superficie comprenden las siguientes.

A. Pili (fimbrias)

Los pili son apéndices pilosos que se proyectan hasta varios micrómetros desde la superficie del gonococo. Facilitan la adherencia a las células hospederas y la resistencia a la fagocitosis. Están formados por proteínas apiñadas de pilina (peso molecular [MW, *molecular weight*], 17 a 21 kDa). Se conserva el amino terminal de la molécula de pilina, que contiene un alto porcentaje de aminoácidos hidrófobos. También se conserva la secuencia de aminoácido cerca de la porción media de la molécula; esta porción de la molécula sirve de adherencia a las células hospederas y es menos prominente en la respuesta inmunitaria. La secuencia de aminoácidos cerca del carboxilo terminal es muy variable; esta porción de la molécula es más prominente en la respuesta inmunitaria. Las pilinas de casi todas las cepas de *N. gonorrhoeae* son antigénicamente diferentes, y una sola cepa puede elaborar muchas formas de pilinas antigénicamente diversas.

B. Proteína Por

La proteína Por se extiende a través de la membrana celular de gonococo. Esta proteína forma poros en la superficie a través de los cuales entran algunos nutrientes a la célula. Las proteínas Por pueden repercutir en la muerte intracelular de los gonococos dentro de los neutrófilos mediante la prevención de la fusión del fagosoma y el lisosoma. Además, la resistencia variable de los gonococos a la destrucción por el suero humano normal depende de la fijación selectiva de la proteína Por a los componentes del complemento C3b y C4b. El peso molecular de Por varía de 32 a 36 kDa. Cada cepa de gonococo expresa sólo uno de dos tipos de Por, pero la Por de diferentes cepas es antigénicamente diferente. La tipificación serológica de Por mediante reacciones de aglutinación con anticuerpos monoclonales fue un método útil a la hora de estudiar la epidemiología de *N. gonorrhoeae*. Sin embargo, este método ha sido reemplazado por métodos genotípicos como la electroforesis en gel de campo pulsado, la tipificación de la proteína Opa y la secuenciación de ADN.

C. Proteínas Opa

Estas proteínas funcionan en la adhesión de los gonococos dentro de las colonias y en la unión de los gonococos a receptores celulares, como los compuestos relacionados con heparina y CD66 o moléculas de adhesión celular relacionadas con el antígeno carcinoembrionario. Una porción de la molécula de la proteína Opa está en la membrana externa del gonococo, y la restante está expuesta en la superficie. El MW de Opa oscila entre 20 y 28 kDa. Una cepa de gonococo puede expresar ninguno, uno, dos o a veces tres tipos de Opa, aunque cada cepa tiene 11 o 12 genes en función de diferentes proteínas Opa. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polimerase chain reaction*) de los genes *opa* seguidos de la digestión por endonucleasas de restricción y el análisis de los fragmentos subsiguientes por electroforesis en gel es un método útil en lo que respecta a la tipificación de cepas realizada por laboratorios de referencia.

D. Rmp (proteína III)

Esta proteína (MW, 30–31 kDa) está antigénicamente conservada en todos los gonococos. Es una proteína modificable por reducción (Rmp, *reduction-modifiable protein*) y cambia su peso molecular (MW) evidente cuando se encuentra en un estado reducido. Se asocia a la proteína Por en la formación de poros en la superficie celular.

E. Lipooligosacárido

En contraste con los bacilos gramnegativos entéricos (véanse capítulos 2 y 15), el lipopolisacárido gonocócico (LPS, *lipopolysaccharide*) no tiene

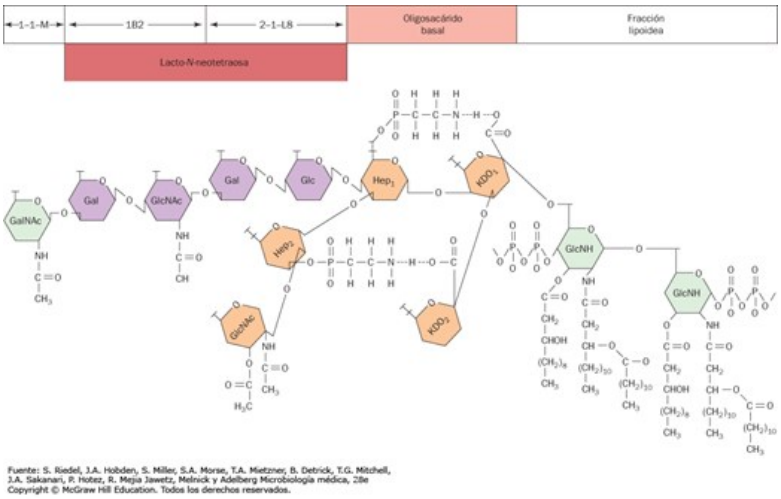
booksmedicos.org

largas cadenas laterales de antígeno O y se denomina lipooligosacárido (LOS, *lipooligosaccharide*). Su MW es de 3 a 7 kDa. Los gonococos pueden expresar de manera simultánea más de una cadena de LOS antigénicamente diferente. La toxicidad en las infecciones gonocócicas se atribuye a los efectos endotóxicos de LOS. En específico, en el modelo de explante de trompa de Falopio, los lipooligosacáridos producen pérdida de los cilios y muerte de las células de la mucosa.

En una forma de mimetismo molecular, los gonococos elaboran moléculas LOS que se parecen estructuralmente a los glucoesfingolípidos de la membrana celular humana. En la figura 20–3 se ilustra una estructura de una molécula de LOS. El lipooligosacárido gonocócico y el glucoesfingolípido humano de la misma clase estructural reaccionan con el mismo anticuerpo monoclonal, lo que indica el mimetismo molecular. La presencia en la superficie gonocócica de las mismas estructuras superficiales que las células humanas ayuda a los gonococos a evadir el reconocimiento inmunitario.

FIGURA 20–3

Estructura de lipooligosacárido gonocócico que tiene lacto-*N*-neotetraosa y una galactosamina terminal en una estructura similar a la serie de glucoesfingolípidos de gangliósido humano. El oligosacárido basal se ilustra en *rojo claro* y la lacto-*N*-neotetraosa en *rojo oscuro*. (Cortesía de JM Griffiss.)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

La galactosa terminal de los glucoesfingolípidos humanos a menudo se conjuga con ácido siálico. El ácido siálico es un ácido 5-*N*-acetilado quetulosónico de nueve carbonos, también denominado ácido *N*-acetilneuramínico (NANA, *N-acetylneuraminic acid*). Los gonococos no producen ácido siálico, pero sí producen una sialiltransferasa que funciona tomando el NANA del glúcido nucleótido humano ácido citidina 5′-monofosfo-*N*-acetilneuramínico (CMPNANA) e inserta el NANA en la galactosa terminal de un lipooligosacárido de aceptor gonocócico. Esta sialilación afecta la patogenia de la infección gonocócica. Hace que los gonococos sean resistentes a la destrucción por el sistema de anticuerpo y complemento humano e interfiere en la unión de los gonococos a los receptores en las células fagocíticas.

N. meningitidis y *Haemophilus influenzae* elaboran muchas de las mismas estructuras de los lipooligosacáridos como *N. gonorrhoeae*, pero no todas. Las características biológicas de los lipooligosacáridos con respecto a las tres especies y de algunas de las especies del género *Neisseria* no patógena son similares. Cuatro de los diversos serogrupos de *N. meningitidis* elaboran diferentes cápsulas de ácido siálico (véase discusión más adelante), lo que indica que también tienen vías biosintéticas diferentes de las de los gonococos. Estos cuatro serogrupos producen sialilación de sus lipooligosacáridos utilizando ácido siálico de sus reservas endógenas.

F. Otras proteínas

Varias proteínas antigénicamente constantes de los gonococos tienen funciones mal definidas en la patogenia. **Lip**(**H8**) es una proteína expuesta a la superficie que es termomodificable como Opa. La **proteína fijadora de hierro** (Fbp, *ferric-binding protein*), similar en peso molecular a la proteína Por, se expresa cuando es limitada la reserva de hierro disponible, por ejemplo, en caso de una infección humana. Los gonococos elaboran una **proteasa de IgA1** que desdobla e inactiva la IgA1, una importante inmunoglobulina mucosa de los humanos. *N. meningitidis*, *H. influenzae* y *Streptococcus pneumoniae* elaboran proteasas de IgA1 similares.

booksmedicos.org

Genética y heterogeneidad antigénica

Los gonococos han desarrollado mecanismos en función del cambio frecuente de una forma antigénica (pilina, Opa o LPS) a otra forma antigénica de la misma molécula. Esta variación ocurre en un gonococo de cada $10^{2.5}$–10^{3}, una tasa de cambio extremadamente rápida, si se tiene en cuenta que se trata de bacterias. Puesto que la pilina, la Opa y el LPS son antígenos expuestos en la superficie de los gonococos, son importantes en la respuesta inmunitaria a la infección. La variación rápida de las moléculas de una forma antigénica a otra ayuda a los gonococos a evadir el sistema inmunológico del hospedero.

El mecanismo de variación para la pilina, el cual ha sido estudiado con mayor detalle, es diferente del mecanismo para la proteína Opa.

Los gonococos tienen múltiples genes que codifican a la pilina, pero sólo se inserta un gen en el sitio de expresión. Los gonococos pueden eliminar todo o parte de este gen de la pilina y reemplazarlo con todo o parte de otro gen de la pilina. Este mecanismo permite que los gonococos expresen muchas moléculas de pilina, antigénicamente diferentes, a lo largo del tiempo.

El mecanismo de variación de Opa implica, al menos en parte, la adición o eliminación de ADN de una o más de las repeticiones de codificación pentamérica que preceden a la secuencia que codifica el gen estructural de Opa. Se desconoce el mecanismo de variación del LPS.

Los gonococos contienen varios plásmidos; 95% de las cepas tienen un pequeño plásmido “críptico” (MW, 2.6 mDa) de función desconocida. Otros dos plásmidos (MW, 3.4 y 4.7 mDa) contienen genes que codifican las β lactamasas de tipo TEM-1 (penicilinasas), que causan resistencia a la penicilina. Estos plásmidos son transmisibles por conjugación entre gonococos; que son similares a un plásmido *Haemophilus* productor de penicilinasa y puede haberse adquirido de *Haemophilus* u otros microorganismos gramnegativos. Alrededor de 5 a 20% de los gonococos contiene un plásmido (MW, 24.5 × 10^{6} kDa) con los genes que codifican la conjugación; la incidencia es más alta en las áreas geográficas donde los gonococos productores de penicilinasa son más comunes. La resistencia a la tetraciclina de alto nivel (concentraciones inhibidoras mínimas [MIC, *minimum inhibitory concentrations*] ≥16 mg/L) se ha desarrollado en gonococos mediante la inserción de un gen estreptocócico *tetM* que codifica la resistencia a la tetraciclina en el plásmido conjugativo.

Patogenia, patología y manifestaciones clínicas

Los gonococos exhiben varios tipos morfológicos de colonias (véase discusión anterior), pero sólo las bacterias con pili parecen ser virulentas. La expresión de la proteína Opa varía dependiendo del tipo de infección. Los gonococos que forman colonias opacas se aíslan en varones con uretritis sintomática y en cultivos cervicouterinos a la mitad del ciclo menstrual. Los gonococos que forman colonias transparentes a menudo se aíslan en varones con infección uretral asintomática, en mujeres que están menstruando y en casos de gonorrea invasiva, como la salpingitis y la infección diseminada. La variación antigénica de las proteínas de la superficie durante la infección permite que el organismo evite la respuesta inmunitaria del hospedero.

Los gonococos atacan a las membranas mucosas del aparato genitourinario, los ojos, el recto y la garganta, produciendo una supuración aguda que puede conducir a la invasión tisular; esto se acompaña por inflamación crónica y fibrosis. Los hombres generalmente tienen uretritis, con pus amarillento y cremoso, y disuria. El proceso puede extenderse hacia el epidídimo. A medida que disminuye la supuración en la infección no tratada, se produce fibrosis, que a veces desencadena estenosis uretral. La infección uretral en hombres puede ser asintomática. En las mujeres, la infección primaria está en el endocérvix y se extiende a la uretra y la vagina, dando lugar a secreciones mucopurulentas. Luego puede avanzar a las trompas uterinas, causando salpingitis, fibrosis y obliteración de las trompas de Falopio. La infertilidad ocurre en 20% de las mujeres con salpingitis gonocócica. La cervicitis gonocócica crónica y la proctitis a menudo son asintomáticas.

La bacteriemia gonocócica causa lesiones en la piel (especialmente pápulas hemorrágicas y pústulas) en las manos, antebrazos, pies y piernas, así como tenosinovitis y artritis purulenta, por lo general de las rodillas, tobillos y muñecas. Los gonococos se pueden cultivar a partir de la sangre o el líquido articular de sólo 30% de los pacientes con artritis gonocócica. La endocarditis gonocócica es una infección poco frecuente pero grave. Los gonococos a veces causan meningitis e infecciones oculares en adultos; estos tienen manifestaciones similares a las causadas por los meningococos. La deficiencia de complemento se encuentra con frecuencia en pacientes con bacteriemia gonocócica. Los pacientes con bacteriemia, especialmente si son recurrentes, deben someterse a pruebas a fin de determinar la actividad total del complemento hemolítico.

La oftalmía neonatal gonocócica, una infección ocular en los recién nacidos, se adquiere durante el paso a través de un canal de parto infectado. La conjuntivitis inicial progresa rápidamente y, si no se trata, produce ceguera. A fin de evitar la oftalmía neonatal gonocócica, es obligatoria en Estados

booksmedicos.org

Unidos la instilación de gotas de tetraciclina, eritromicina o nitrato de plata en el saco conjuntival del recién nacido.

Los gonococos que producen una infección localizada suelen ser sensibles al suero (es decir, eliminados por el anticuerpo y el complemento).

Pruebas diagnósticas de laboratorio

A. Muestras

El pus y las secreciones se obtienen de la uretra, cuello uterino, recto, conjuntiva, faringe o del líquido sinovial destinado a cultivo y frotis. En los pacientes con enfermedad sistémica es necesario el hemocultivo, pero es útil un sistema de cultivo especial, ya que los gonococos (y los meningococos) pueden ser susceptibles al sulfonato de polianetol presente en los medios de hemocultivo normales. Es posible que se necesiten hisopos patentados a fin de que se utilicen en los análisis diagnósticos moleculares. Los médicos deben consultar con los laboratorios clínicos los dispositivos de recolección apropiados en lo que respecta a los análisis utilizados en una institución particular.

B. frotis

Los frotis de exudados uretrales o endocervicales sujetos a tinción de Gram por lo general revelan muchos diplococos dentro de PMN, por lo que proporcionan un diagnóstico presuntivo. Los frotis teñidos del exudado urinario de los hombres tienen una sensibilidad de alrededor de 90% y una especificidad de 99%. Los frotis teñidos de exudados endocervicales tienen una sensibilidad de alrededor de 50% y una especificidad de alrededor del 95% cuando los evalúa un microscopista experimentado. Las pruebas diagnósticas adicionales de los exudados uretrales de los hombres pueden no ser necesarias cuando el resultado de la tinción de Gram es positivo; sin embargo, las pruebas de amplificación de ácido nucleico (NAAT, *nucleic acid amplification tests*) o cultivos deben realizarse a las mujeres. Los frotis teñidos de exudados conjuntivales también pueden ser de valor diagnóstico; pero los de muestras de la faringe o del recto por lo general no son útiles en la identificación de especies de *Neisseria* patógenas, si consideramos que estos sitios son frecuentemente colonizados por neisserias comensales no patógenas.

C. Cultivo

Inmediatamente después de la recolección, el pus o el moco se vierten en medio enriquecido selectivo (p. ej., medio Thayer-Martin modificado [MTM, *modified Thayer-Martin medium*]) y se incorporan en una atmósfera que contiene 5% de CO_2 a 37 °C. A fin de evitar el crecimiento excesivo de los contaminantes, los medios selectivos contienen medicamentos antimicrobianos (p. ej., vancomicina, colistina, nistatina y trimetoprim). Si la incubación inmediata no es posible, la muestra debe colocarse en un sistema de cultivo de transporte que contenga CO_2. Luego de cuarenta y ocho horas de cultivo, se pueden identificar los organismos por su aparición en un frotis sujeto a tinción de Gram, y por una prueba de oxidasa positiva. La identificación definitiva de la especie de las bacterias subcultivadas puede determinarse por su capacidad a la hora de producir ácido a partir de ciertos carbohidratos por oxidación; el único carbohidrato usado por *N. gonorrhoeae* es la glucosa (véase cuadro 20–1). Otras pruebas de laboratorio dedicadas a la identificación definitiva de *N. gonorrhoeae* son pruebas de sustratos de enzimas cromogénicas y métodos de pruebas inmunológicas (p. ej., ensayos de coaglutinación). La espectrometría de masas desorción/ionización con láser asistido por matriz implementación del tiempo de vuelo (MALDI-TOF MS, *matrix-assisted laser desorption/ionization time of flight mass spectrometry*) tiene potencial de proporcionar una identificación rápida (el mismo día) de cultivos aislados. Los aislamientos gonocócicos de sitios anatómicos que no sean del aparato genital o en los niños deben identificarse a nivel de especie, utilizando dos pruebas de confirmación diferentes debido a las repercusiones legales y sociales de un resultado de cultivo positivo. La mayor parte de los laboratorios ha abandonado el cultivo en favor de NAAT. Debido a este cambio en la metodología de diagnóstico preferida, puede ser difícil monitorizar de manera rutinaria el aumento de la resistencia a múltiples fármacos en *N. gonorrhoeae* (véase discusión más adelante). El cultivo debe considerarse en los pacientes cuyo tratamiento estándar inicial centrado en la infección ha fallado.

D. Pruebas de amplificación de ácido nucleico

Se encuentran disponibles varios ensayos de amplificación de ácido nucleico aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, *Food and Drug Administration*) centrados en la detección directa de *N. gonorrhoeae* en muestras genitourinarias, y estas son las pruebas preferidas de estas fuentes. En general, estos ensayos tienen una excelente sensibilidad y especificidad en las poblaciones sintomáticas y de alta prevalencia. Las ventajas incluyen una mejor detección, resultados más rápidos y la capacidad de utilizar a la orina como fuente de muestras. Las desventajas comprenden una especificidad deficiente de algunos ensayos debido a la reactividad cruzada con especies de *Neisseria* no gonocócicas. Algunos de estos ensayos no están aprobados en lo que respecta a su uso en el diagnóstico de infecciones gonocócicas extragenitales o de infecciones en niños.

booksmedicos.org

Los NAAT no se recomiendan como pruebas de curación porque la identificación de ácido nucleico puede persistir en las muestras de pacientes hasta 3 semanas después del tratamiento eficaz. En el caso de los pacientes en los cuales se cree ha fallado el tratamiento se evalúan mejor utilizando el cultivo a fin de que el organismo pueda someterse a una prueba de detección de resistencia antimicrobiana (véase discusión más adelante en "Tratamiento").

E. Serología

El suero y el fluido genital contienen anticuerpos IgG e IgA contra los pili gonocócicos, las proteínas de la membrana externa, y LPS. Algunas IgM de sueros humanos son bactericidas en lo que respecta a los gonococos *in vitro*.

En individuos infectados, anticuerpos contra los pili gonocócicos y proteínas de la membrana externa pueden ser detectados mediante pruebas de inmunoanálisis enzimático, radioinmunoanálisis y enzimoinmunoanálisis de adsorción (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*). Sin embargo, estas pruebas no son útiles como ayudas de diagnóstico por varias razones, incluida la heterogeneidad antigénica gonocócica, el retraso en el desarrollo de anticuerpos en la infección aguda y un alto nivel de antecedentes de anticuerpos en la población sexualmente activa.

Inmunidad

Las infecciones gonocócicas repetidas son frecuentes. La inmunidad protectora a la reinfección no parece desarrollarse como parte del proceso de la enfermedad, debido a la variedad antigénica de los gonococos. Aunque los anticuerpos pueden demostrarse, incluyendo la IgA y la IgG en las superficies de la mucosa, son muy específicos de la cepa o tienen poca capacidad protectora.

Tratamiento

Desde el desarrollo y uso generalizado de la penicilina, la resistencia gonocócica a la penicilina ha aumentado gradualmente, debido a la selección de mutantes cromosómicos y al aumento de la prevalencia de *N. gonorrhoeae* que produce penicilinasa (PPNG, *penicillinase-producing N. gonorrhoeae*) (véase discusión anterior). Desde 1989, los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC, *Centers for Disease Control and Prevention*) ya no recomiendan la penicilina como parte del tratamiento de las infecciones gonocócicas. Las tetraciclinas se descubrieron en la década de 1940 y se usaron inicialmente como un tratamiento alternativo dirigido a la gonorrea, especialmente en pacientes alérgicos a la penicilina. Sin embargo, el conjunto MIC de tetraciclina aumentó con el tiempo, y la resistencia mediada por los cromosomas a la tetraciclina (MIC ≥2 µg/mL) es ahora muy común. Además, también se produce una resistencia mediada por plásmidos a la tetraciclina (MIC ≥32 µg/mL). Se debe señalar la resistencia a la espectinomicina, así como resistencia a las fluoroquinolonas. De 1993 hasta 2006 se recomendaba el tratamiento con fluoroquinolonas en una sola dosis en las infecciones gonocócicas. Durante la década de 2000, la prevalencia de *N. gonorrhoeae* resistente a la fluoroquinolona se incrementó de manera constante, ya que cerca de 20% de los aislamientos probados en el Proyecto de Vigilancia de Aislamiento de Gonococos (GISP, *Gonococcal Isolate Surveillance Project*) de los CDC en 2014 fueron resistentes; se encontró que las tasas de resistencia en aislamientos de hombres que tienen sexo con hombres (MSM, *men who have sex with men*) eran tan altas como 30%. Desde 2007, los CDC ya no recomiendan el uso de fluoroquinolonas en el tratamiento de la gonorrea. Las fluoroquinolonas actúan por inhibición de la girasa de ADN del organismo y de la topoisomerasa IV. La resistencia se debe a mutaciones en los genes *gyrA* y *gyrB*, lo cual resulta en una disminución de la afinidad de unión de la girasa de ADN a las fluoroquinolonas. La espectinomicina se utilizó inicialmente como un tratamiento alternativo a PPNG; sin embargo, después de la aparición de resistencias de alto y bajo niveles, la espectinomicina fue finalmente abandonada a fines de la década de 1980 como una monoterapia contra *N. gonorrhoeae*. Desde 2005, espectinomicina ya no está disponible en Estados Unidos con el fin de tratar la gonorrea. Debido a estos problemas con la resistencia antimicrobiana en *N. gonorrhoeae*, los investigadores de los CDC recomendaron que los pacientes con infecciones genitales o rectales sin complicaciones se traten con ceftriaxona (250 mg) por vía intramuscular como una dosis única, y azitromicina (1 g) administrada oralmente en una sola dosis, ambos medicamentos administrados en el mismo día. Basado en la experiencia con otras bacterias que desarrollaron resistencia a los antimicrobianos, las recomendaciones de los científicos de los CDC respecto a la terapia antimicrobiana dual se basan en el concepto teórico de que tal enfoque probablemente mejorará la eficacia del tratamiento y retardará la aparición de resistencia antimicrobiana. Asimismo, las personas infectadas con *N. gonorrhoeae* a menudo presentan también *Chlamydia trachomatis*, y el régimen de terapia dual es eficaz a la hora de tratar al mismo tiempo la infección concomitante por clamidias. En el caso de una alergia a la azitromicina, el paciente puede ser tratado con doxiciclina (100 mg por vía oral, dos veces al día durante siete días) como alternativa a la azitromicina. Sin embargo, debido a las altas tasas de resistencia a las tetraciclinas en *N. gonorrhoeae*, se prefiere el uso de azitromicina como un fármaco secundario a la cefalosporina. También se puede administrar una dosis única de 400 mg de cefixima por vía oral junto con azitromicina (1 g, por vía oral, dosis única) como un régimen alternativo; sin embargo, desafortunadamente, los nuevos datos GISP de los CDC han notado un aumento en el porcentaje de aislamientos que presentan MIC elevados tanto en el caso de la cefixima

booksmedicos.org

oral como de la ceftriaxona. Esta observación, combinada con los informes de fallas en el tratamiento con cefixima en otros países, ha resultado en una revisión de las pautas de tratamiento. Dado que la ceftriaxona es más potente que la cefixima, los CDC ya no recomiendan la cefixima como un tratamiento eficaz. La ceftriaxona inyectable 250 mg IM una vez más azitromicina o doxiciclina como se indicó anteriormente se recomienda en el tratamiento de la uretritis no complicada, cervicitis, y proctitis. Si bien se ha encontrado que la azitromicina es segura y efectiva en mujeres embarazadas, está contraindicada la doxiciclina. Se aconsejan modificaciones de este régimen de tratamiento básico a la hora de tratar otros tipos de infecciones por *N. gonorrhoeae*. Estos regímenes de tratamiento, modificados a fin de tratar las infecciones por *N. gonorrhoeae* de otros lugares del cuerpo o por infecciones gonocócicas diseminadas, están disponibles en el sitio web de los CDC y en las Guías de tratamiento de enfermedades de transmisión sexual de 2015 (https://www.cdc.gov/std/tg2015/tg-2015-print.pdf).

Puesto que otras enfermedades de transmisión sexual pueden haberse adquirido al mismo tiempo que la gonorrea, los pasos también deben tomarse a fin de diagnosticar y tratar estas enfermedades (consúltense las discusiones sobre las clamidias, la sífilis).

Epidemiología, prevención y control

La gonorrea tiene una distribución mundial. En Estados Unidos, la gonorrea es una enfermedad notificada a nivel nacional; su incidencia aumentó de manera constante desde 1955 hasta finales de la década de 1970, cuando la incidencia era de entre 400 y 500 casos por cada 100 000 habitantes. Entre 1975 y 1997, hubo una disminución de 74% en la tasa de infecciones gonocócicas reportadas. A partir de entonces, las tasas se estabilizaron durante 10 años y disminuyeron de 2006 a 2009, pero desde 2009 las tasas volvieron a aumentar de manera ligera cada año. La gonorrea se transmite exclusivamente por contacto sexual, a menudo por mujeres y hombres con infecciones asintomáticas. La infecciosidad del organismo es tal que la posibilidad de contraer una infección por una sola exposición a una pareja sexual infectada es de 20 a 30%, en el caso de los hombres, e incluso mayor cuando se trata de las mujeres. La tasa de infección se puede reducir al evitar múltiples parejas sexuales, erradicar rápidamente los gonococos de los individuos infectados mediante el diagnóstico y tratamiento tempranos, y encontrar casos y contactos a través de la educación y la detección de poblaciones de alto riesgo. La profilaxis mecánica (condones) proporciona una protección parcial. La quimioprofilaxis tiene un valor limitado debido al aumento de la resistencia a los antibióticos del gonococo.

La oftalmía neonatal gonocócica se previene mediante la aplicación local de 0.5% de ungüento oftálmico de eritromicina o 1% de ungüento de tetraciclina en la conjuntiva de los recién nacidos. Aunque la instilación de la solución de nitrato de plata también es eficaz y constituye el método tradicional a fin de prevenir la oftalmía neonatal, es difícil de almacenar y produce irritación de la conjuntiva; su empleo en gran parte ha sido reemplazado por el uso de ungüento de eritromicina o tetraciclina.

NEISSERIA MENINGITIDIS

Estructura antigénica

Al menos 13 serogrupos de meningococos han sido identificados mediante la especificidad inmunológica de los polisacáridos capsulares. Los seis serogrupos más importantes, asociados con enfermedades en humanos en todo el mundo, son A, B, C, X, Y y W-135. En contraste con los otros serogrupos capsulares, en los cuales la cápsula está compuesta de restos de ácido siálico, el grupo A polisacárido es un polímero de fosfato *N*-acetilmanosamina. La incorporación de derivados del ácido siálico humano como NANA en las cápsulas meningocócicas permite que el organismo sea ignorado por el sistema inmunológico del hospedero (a menudo denominado “mimetismo molecular”). Los antígenos meningocócicos se encuentran en la sangre y en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con enfermedad activa.

La membrana externa de *N. meningitidis* se compone de proteínas y LPS que juegan un papel importante en la virulencia del organismo. Existen dos proteínas porinas (Por A y Por B) que son importantes a la hora de controlar la difusión de nutrientes en el organismo y también interactúan con las células hospederas. Estas porinas han sido de interés en cuanto al desarrollo de vacunas. Las proteínas de la opacidad (Opa) son comparables a las Opa de los gonococos y desempeñan un papel en la adherencia. Los meningococos contienen pili y estas estructuras inician la unión a las células epiteliales nasofaríngeas y otras células hospederas como el endotelio y los eritrocitos. El disacárido del lípido A del LPS de los meningococos es responsable de muchos de los efectos tóxicos encontrados en la enfermedad meningocócica. Los niveles más altos de endotoxina medidos en la sepsis se han encontrado en pacientes con meningococemia (50 a 100 veces más que en otras infecciones gramnegativas). En conjunto, estas estructuras y proteínas son responsables de las características clínicas devastadoras tan comunes de las infecciones meningocócicas.

Patogenia, patología y manifestaciones clínicas

booksmedicos.org

Los humanos son los únicos hospederos naturales a los cuales los meningococos les son patógenos. La nasofaringe es la puerta de entrada. Allí, los organismos se unen a las células epiteliales con la ayuda de los pili; pueden formar parte de la microbiota transitoria sin producir síntomas y/o enfermedad. La enfermedad invasiva meningocócica (IMD, *invasive meningococcal disease*) se produce sólo en un pequeño número de individuos que adquirieron el organismo y son portadores transitorios; los bebés y adolescentes tienen la mayor incidencia de IMD en los países desarrollados. Desde la nasofaringe, los organismos pueden llegar al torrente sanguíneo, produciendo bacteriemia meningocócica; los síntomas iniciales durante esta etapa de la infección real son parecidos a los de una infección respiratoria alta, una infección "parecida a la gripe", pero la IMD aparece rápidamente. Por lo general la IMD se presenta como meningitis, como sepsis (es decir, meningococemia) o como una combinación de ambas. La meningitis es la complicación más común de la bacteriemia menigocócica. Comúnmente comienza de forma repentina con un intenso dolor de cabeza, vómitos, fotofobia, confusión y rigidez en el cuello; puede progresar a coma en unas pocas horas. La meningococemia fulminante es más grave, con fiebre alta y erupción hemorrágica; el paciente también puede desarrollar una coagulación intravascular diseminada y colapso circulatorio mayor con necrosis hemorrágica de las glándulas suprarrenales, con insuficiencia suprarrenal posterior (síndrome de Waterhouse-Friderichsen).

Durante la meningococemia, se presenta la trombosis de muchos vasos sanguíneos pequeños en muchos órganos, con infiltración perivascular y hemorragias petequiales. Puede haber miocarditis intersticial, artritis y lesiones cutáneas. En la meningitis, las meninges están muy inflamadas, con trombosis de los vasos sanguíneos y exudación de leucocitos polimorfonucleares, de manera que la superficie del cerebro está cubierta por un exudado purulento espeso.

No se conocen bien los mecanismos exactos que transforman una colonización asintomática de la nasofaringe en bacteriemia meningocócica y, posteriormente ocasiona la meningococemia y la meningitis; sin embargo, la invasión del torrente sanguíneo se puede prevenir mediante anticuerpos bactericidas séricos que son específicos contra el serotipo infectante. La de *Neisseria* se ve favorecida por la ausencia de anticuerpos bactericidas (IgM e IgG), la inhibición de la acción bactericida del suero por un anticuerpo IgA bloqueante o una deficiencia del componente del complemento (C5, C6, C7 o C8). Los meningococos se fagocitan con facilidad en presencia de una opsonina específica.

Pruebas diagnósticas de laboratorio

A. Muestras

Las muestras típicas en el caso del aislamiento de *N. meningitides* son hemocultivos y líquido cefalorraquídeo (CFS, *cerebrospinal fluid*), destinados a frotis y cultivo. El material de punción o las biopsias de las petequias se pueden destinar a frotis y cultivo. Los cultivos de hisopos nasofaríngeos son adecuados cuando se trata de los estudios de portadores.

B. Frotis

Los frotis, sujetos a tinción de Gram del sedimento del líquido espinal centrifugado o del aspirado petequial, a menudo muestran neisserias típicas dentro de leucocitos polimorfonucleares o extracelulares.

C. Cultivo

Aunque las neisserias están inhibidas por ciertos factores tóxicos, presentes en el medio, y por el sulfonato de polianetol (anticoagulante), presente en los caldos de hemocultivos comerciales, esto parece ser un problema menor en lo que respecta a la capacidad de recuperar *N. meningitis* de los hemocultivos, en comparación con la *N. gonorrhoeae.* Las muestras de CSF se colocan en agar de sangre de oveja y agar chocolate y luego se incuban a 37 °C en una atmósfera de 5% de CO_2. Un medio de agar Thayer-Martin modificado (MTM) favorece el crecimiento de las neisserias, inhibe muchas otras bacterias, y se utiliza en los cultivos nasofaríngeos. Las colonias de *N. meningitidis* son grises, convexas y brillantes, con bordes enteros; una prueba de oxidasa positiva junto con una tinción de Gram que muestra diplococos gramnegativos proporciona la identificación presuntiva del organismo. El líquido cefalorraquídeo y sangre por lo general producen cultivos puros, que pueden ser identificados adicionalmente por reacciones oxidativas de carbohidratos (véase cuadro 20–1) y la aglutinación con suero de tipo específico o polivalente.

D. Serología

Los anticuerpos contra los polisacáridos meningocócicos pueden medirse mediante pruebas de aglutinación o hemaglutinación con látex o por su actividad bactericida. Estas pruebas sólo se realizan en laboratorios de referencia.

booksmedicos.org

Inmunidad

La inmunidad contra la infección meningocócica se relaciona con la presencia de anticuerpos específicos, dependientes de complemento, bactericidas, en el suero. Estos anticuerpos se presentan después de infecciones asintomáticas con diferentes cepas o la inyección de antígenos y son específicos de grupo, específicos de tipo o ambos. Los antígenos inmunizantes respecto a los grupos A, C, Y y W-135 son los polisacáridos capsulares. En el caso del grupo B hay dos vacunas: 4CMenB (Bexsero®) y Trumenba, que están autorizadas por la FDA de Estados Unidos a fin de que sean utilizadas en el país. En la actualidad, existen tres vacunas contra los serogrupos A, C, Y y W-135 y una que contiene sólo C y Y, disponible en Estados Unidos. Una vacuna tetravalente de polisacárido (Menomune®, Sanofi Pasteur) en la que cada dosis consta de cuatro purificaciones de polisacárido capsular bacteriano, es poco inmunogénica en niños menores de 18 meses, no confiere inmunidad de larga duración, y no causa una reducción sostenible del transporte nasofaríngeo. Esto se aprueba como una dosis única destinada a individuos de dos años o más. Una vacuna conjugada tetravalente aprobada en 2005 (Menactra™, Sanofi Pasteur) está autorizada a ser usada por personas de 9 meses a 55 años de edad. Contiene polisacárido capsular conjugado con toxoide diftérico. En niños de 9 a 23 meses, se requieren dos dosis. Menveo (Novartis) es otra vacuna conjugada tetravalente en la que A, C, Y y el oligosacárido W135 se conjugan con la difteria CRM197. Esta vacuna está aprobada a fin de que sea usada en individuos de 2 a 55 años de edad. La vacuna conjugada Hib-MenCy-TT (línea GlaxoSmithKline) es una vacuna de cuatro dosis, aprobada para niños de seis semanas a 18 meses de edad. Una vacuna meningocócica tetravalente en la que el toxoide tetánico es la proteína conjugada (MenACWY-tt; Nimenrix®) está disponible en Europa. La ventaja de las vacunas conjugadas es que se induce una respuesta dependiente de las células T a la vacuna. Esto mejora la respuesta primaria entre los lactantes y reduce sustancialmente el transporte asintomático.

Actualmente se recomienda la vacunación de rutina de todos los adolescentes jóvenes (edades 11 a 12 años) antes de la escuela secundaria con una dosis de refuerzo a los 16 años usando una vacuna conjugada aprobada. Asimismo, se recomienda la vacunación a las personas de dos meses de edad o más que se encuentren entre los siguientes grupos de riesgo: personas con asplenia funcional o quirúrgica, y personas con deficiencias de complemento. Las personas de nueve meses de edad o más que son viajeros o residentes de áreas altamente endémicas (p. ej., África subsahariana), “poblaciones cerradas” como estudiantes universitarios o reclutas recién llegados, que viven en residencias universitarias y personal militar, respectivamente, poblaciones que sufren un brote en la comunidad y trabajadores de laboratorios clínicos (microbiólogos), son otros grupos de riesgo que deben vacunarse de manera rutinaria.

Tratamiento

La penicilina G es el fármaco de elección cuando se trata del tratamiento de pacientes con enfermedad meningocócica. El cloranfenicol o una cefalosporina de tercera generación como la cefotaxima o la ceftriaxona se usan en personas alérgicas a las penicilinas.

Epidemiología, prevención y control

La meningitis meningocócica se presenta en oleadas epidémicas (p. ej., en campamentos militares, en peregrinos religiosos y en el África subsahariana, el llamado “cinturón de la meningitis”), y un menor número de casos interepidémicos esporádicos. Los brotes y los casos esporádicos en el hemisferio occidental en la última década han sido causados principalmente por los grupos B, C, W-135 y Y; los brotes en el sur de Finlandia y São Paulo, Brasil, fueron causados por los grupos B y C; los brotes en Nueva Zelanda han sido provocados por una cepa B particular, y los de África, fueron causados principalmente por el grupo A. En especial el grupo C y el grupo A están asociados con enfermedades epidémicas.

El serogrupo A es responsable de la mayoría de los brotes en el África subsahariana, mientras que el serogrupo B suele ser la causa de infecciones esporádicas. Alrededor de 5 a 30% de la población normal puede albergar meningococos (a menudo cepas no tipificables) en la nasofaringe durante periodos interepidémicos. Durante las epidemias, la tasa de portadores asciende de 70 a 80%. Una elevación en el número de casos es precedida por un incremento en el número de portadores respiratorios. El tratamiento con penicilina u otro antibiótico no erradica el estado de portador. Se recomienda la quimioprofilaxis dentro del hogar y otros contactos cercanos después de la exposición a un caso índice, usando rifampicina, 600 mg por vía oral para adultos, 5 mg/kg en el caso de niños menores de un mes, o 10 mg/kg cuando se trata de niños de un mes o más, con una frecuencia de dos veces al día durante dos días. La ciprofloxacina en adultos, 500 mg como dosis única y la ceftriaxona, en niños menores de 15 años, 125 mg IM como dosis única, son agentes alternativos. Mientras que los casos clínicos de meningitis constituyen sólo una fuente de infección insignificante, y el aislamiento de pacientes individuales, por tanto, tiene una utilidad limitada; sin embargo, los CDC recomiendan el empleo de gotas y las precauciones estándares, durante las primeras 24 horas de terapia antimicrobiana. La prevención de la enfermedad meningocócica se ha centrado en mejorar la inmunidad a través de la administración de vacunas en una población en riesgo según lo discutido; otro enfoque es la reducción de los contactos

booksmedicos.org

personales en una población con una alta tasa de portadores. Esto puede lograrse evitando el hacinamiento.

OTRAS NEISSERIAS

N. lactamica muy pocas veces provoca enfermedad, pero es importante porque crece en medios de agar selectivos (p. ej., medio MTM modificado) que se utilizan en los cultivos de gonococos y meningococos de muestras clínicas. *N. lactamica* puede cultivarse en la nasofaringe de 3 a 40% de las personas y, con mayor frecuencia, se encuentra como comensal del sistema respiratorio superior en lactantes y niños. A diferencia de las otras especies del género *Neisseria*, acidifica la lactosa, además de la glucosa y la maltosa.

N. sicca, *N. subflava*, *N. cinerea*, *N. mucosa* y *N. flavescens* también son miembros de la microbiota normal del sistema respiratorio, en particular de la nasofaringe, y muy pocas veces producen enfermedad. *N. cinerea* a veces se parece a *N. gonorrhoeae* debido a su morfología y a su reacción positiva con respecto a hidroxiprolilaminopeptidasa.

M. catarrhalis es un diplococo gramnegativo estrictamente aerobio, oxidasa positivo, que se presenta sobre todo en pares, o algunas veces en cadenas cortas. El organismo se llamaba anteriormente *Branhamella catarrhalis* y antes de esto *Neisseria catarrhalis*. Es un miembro de la microbiota normal en 40–50% de los niños sanos en edad escolar. *M. catarrhalis* causa bronquitis, neumonía, sinusitis, otitis media y conjuntivitis. Es también motivo de preocupación como causa de infección en pacientes inmunocomprometidos. *M. catarrhalis* crece bien en agar de sangre de oveja, agar chocolate, e incluso medios de agar selectivos como MTM. *M. catarrhalis* se puede diferenciar de las especies del género *Neisseria* por su falta de fermentación de carbohidratos y por su producción de ADNasa. Este organismo también produce butirato esterasa que constituye la base de las pruebas fluorométricas rápidas dedicadas a la identificación. La mayoría de las cepas de *M. catarrhalis* de infecciones clínicamente significativas producen β lactamasas y son resistentes a las penicilinas. Sin embargo, la mayor parte de estos aislados clínicos son susceptibles a muchos otros antibióticos, incluso cefalosporinas, macrólidos, tetraciclinas y la combinación de β lactamasas con un inhibidor de β lactamasa (p. ej., amoxicilina y ácido clavulánico).

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- El género *Neisseria* consta de dos grandes patógenos humanos, *N. gonorrhoeae* y *N. meningitidis*; ambos han elaborado factores que facilitan la enfermedad en personas por lo demás sanas. Las especies restantes forman parte de la microbiota humana normal del sistema respiratorio y de otras membranas mucosas, y pueden desempeñar un papel en las infecciones localizadas.
- Los miembros del género *Neisseria* son diplococos gramnegativos que varían en sus necesidades de crecimiento. *N. gonorrhoeae* es exigente; selectiva, en medios enriquecidos que contengan antibióticos, aminoácidos y otros suplementos destinados a apoyar el crecimiento son utilizados a la hora de recuperar el organismo de muestras clínicas primarias. Las otras especies de *Neisseria* son menos exigentes y crecen en medios de laboratorio de rutina.
- *N. gonorrhoeae* causa la enfermedad de transmisión sexual gonorrea, que se caracteriza por cervicitis purulenta en mujeres y secreción uretral purulenta en hombres. Los lactantes nacidos de mujeres infectadas en el momento del parto pueden desarrollar conjuntivitis purulenta.
- El diagnóstico se realiza principalmente por NAAT; el tratamiento consiste en ceftriaxona intramuscular más un agente como la azitromicina o la doxiciclina para tratar infecciones concomitantes por clamidia.
- *N. meningitidis* es la causa de la meningitis endémica y epidémica. Su principal factor de virulencia es la espesa cápsula de polisacáridos. Existen aproximadamente 13 tipos capsulares, de los cuales A, B, C, X, Y y W-135 son los que por lo común provocan enfermedad.
- La *meningitis* meningocócica es una infección grave que causa una alta morbilidad y a menudo se asocia con sepsis debido a su potente LOS. La penicilina es el fármaco de elección en su tratamiento.
- El diagnóstico se realiza mediante el cultivo del líquido cefalorraquídeo en agar chocolate incubado a 37 °C en CO_2.
- La prevención consiste en la inmunización con una de dos vacunas conjugadas (por lo general recomendadas para niños de 11 a 12 años de edad) o la vacuna de polisacárido.

booksmedicos.org

REFERENCIAS

Apicella MA: *Neisseria meningitidis*. In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (editors). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 7th ed. Churchill Livingstone Elsevier, 2010.

Centers for Disease Control and Prevention: *Sexually Transmitted Disease Surveillance 2012*. Retrieved from: http://www.cdc.gov/std/stats12/default.htm.

Centers for Disease Control and Prevention: *Sexually Transmitted Disease Surveillance* 2016. Retrieved from: https://www.cdc.gov/std/stats16/default.htm.

del Rio C, Hall G, Holmes K, et al: Update to CDCs *Sexually Transmitted Treatment Guidelines*, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2012; 61(RR12): 590–594.

Elias J, Frosch M, Vogel U: *Neisseria*. In Jorgensen JH, Pfaller MA, Carroll KC, et al (editors). *Manual of Clinical Microbiology*, 11th ed. ASM Press, 2015.

Kirkcaldy RD, Harvey A, Papp JR, et al: *Neisseria gonorrhoeae* antimicrobial susceptibility surveillance – the Gonococcal Isolate Surveillance Project, United States, 2014. *MMWR Surveill Summ* 2016; 65 (7): 1–19. [PubMed: 27414503]

MacNeil JR, Rubin L, McNamara L, et al: Use of MenACWY-CRM vaccine in children aged 2 through 23 months at increased risk for meningococcal disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2013. *MMWR* 2014; 63: 527–530. [PubMed: 24941332]

Marrazzo JM: *Neisseria gonorrhoeae*. In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (editors). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 7th ed. Churchill Livingstone Elsevier, 2010.

Rouphael NG, Stephens DS: *Neisseria meningitidis*: Biology, microbiology and epidemiology. In Christodoulides M (editor). *Neisseria Meningitidis: Advanced Methods and Protocols*. Humana Press, 2012, pp. 1–20.

Vaneechoutte M, Nemec A, Kämpfer P, et al: *Acinetobacter, Chryseobacterium, Moraxella*, and other nonfermentative Gram-negative rods. In Jorgensen JH, Pfaller MA, Carroll KC, et al (editors). *Manual of Clinical Microbiology*, 11th ed. ASM Press, 2015.

Workowski KA, Bolan GA, et al: Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep* 2015; 64 (3): 60–69. Available at: https://www.cdc.gov/std/tg2015/tg-2015-print.pdf

booksmedicos.org

Universidad Mariano Galvez de Guatemala
Access Provided by:
SILVERCHAIR

CAPÍTULO 21: Infecciones causadas por bacterias anaerobias

INTRODUCCIÓN

Las infecciones de importancia médica causadas por las bacterias anaerobias son comunes. Las infecciones a menudo son polimicrobianas, es decir, las bacterias anaerobias se encuentran en infecciones mixtas junto a otros organismos anaerobios, anaerobios facultativos y aerobios (véase glosario de definiciones). Las bacterias anaerobias se encuentran en todo el cuerpo humano (en la piel, en las superficies mucosas, y se encuentran en altas concentraciones dentro de la boca y en el tubo digestivo) como parte de la microbiota normal (véase capítulo 10). La infección se produce cuando los anaerobios y otras bacterias de la microbiota normal contaminan sitios del cuerpo normalmente estériles.

Varias enfermedades importantes son causadas por especies anaerobias de *Clostridium*, pertenecientes al medio ambiente o a la microbiota normal: botulismo, tétanos, gangrena gaseosa, intoxicación alimentaria y colitis pseudomembranosa. Estas enfermedades se analizan en los capítulos 9 y 11.

GLOSARIO

Bacterias anaerobias facultativas: Bacterias que pueden crecer oxidativamente, usando oxígeno como un aceptor terminal de electrones, o anaerobiamente, usando reacciones de fermentación a fin de obtener energía. Estas bacterias son patógenos comunes. Las especies de *Streptococcus* y las enterobacterias (p. ej., *Escherichia coli*) se encuentran entre los muchos organismos anaerobios facultativos que causan enfermedades. A menudo, a las bacterias que son anaerobias facultativas se les llama “aerobias”.

Bacterias aerobias: Bacterias que requieren de oxígeno como aceptor terminal de electrones y no crecen en condiciones anaerobias (es decir, en ausencia de O_2). Algunas especies de *Bacillus* y *Mycobacterium tuberculosis* son aerobios obligados (es decir, deben tener oxígeno a fin de sobrevivir).

Bacterias anaerobias: Bacterias que no usan oxígeno en su crecimiento y metabolismo, sino que obtienen su energía de las reacciones de fermentación. Una definición funcional de organismos anaerobios es que requieren de una tensión de oxígeno reducida para proliferar y no crecen en la superficie de medios sólidos en 10% de CO_2 en el aire ambiental. Las especies *Bacteroides* y *Clostridium* son ejemplos de bacterias anaerobias.

FISIOLOGÍA Y CONDICIONES DE CRECIMIENTO DE LOS ANAEROBIOS

Las bacterias anaerobias no crecen en presencia de oxígeno; son eliminadas por los radicales de oxígeno u oxígeno tóxicos (véase análisis más adelante). El pH y el potencial de oxidación-reducción (E_h) también son importantes a la hora de establecer las condiciones que favorecen el crecimiento de los anaerobios: los anaerobios crecen a un nivel de E_h bajo o negativo.

Los aerobios y los anaerobios facultativos a menudo tienen los sistemas metabólicos que se enumeran a continuación, pero las bacterias anaerobias con frecuencia no lo tienen.

1. Sistemas de citocromo dedicados al metabolismo de O_2.
2. El sistema de la superóxido dismutasa (SOD, *superoxide dismutase*), que cataliza la siguiente reacción:

$$O_2^- + O_2^- + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$$

3. El sistema de la catalasa, que cataliza la siguiente reacción:

booksmedicos.org

$$2H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2 \text{ (burbujas de gas)}$$

Las bacterias anaerobias no tienen sistemas de citocromo dedicados al metabolismo del oxígeno. Las anaerobias menos difíciles de aislar pueden tener niveles bajos de SOD y pueden, o no, tener catalasa. La mayoría de las bacterias del grupo *Bacteroides fragilis* tienen pequeñas cantidades de catalasa y de SOD. Parece que hay múltiples mecanismos relacionados con la toxicidad del oxígeno. Presumiblemente, cuando los organismos anaerobios tienen SOD, catalasa (o ambos), son capaces de anular los efectos tóxicos de los radicales de oxígeno y de peróxido de hidrógeno y, por tanto, toleran el oxígeno. Los organismos **anaerobios obligados** generalmente carecen de SOD y de catalasa, y son susceptibles a los efectos letales del oxígeno; estos anaerobios tan estrictos se aíslan con poca frecuencia de las infecciones humanas. La mayoría de las infecciones anaerobias de los seres humanos son causadas por "anaerobios moderadamente obligados".

La capacidad de los anaerobios de tolerar el oxígeno o crecer en su presencia varía de una especie a otra. De manera similar, hay una variación de cepa a cepa dentro de una especie dada (p. ej., una cepa de *Prevotella melaninogenica* puede crecer a una concentración de O_2 de 0.1% pero no de 1%; otra puede crecer a una concentración de 2%, pero no de 4%). Además, en ausencia de oxígeno, algunas bacterias anaerobias crecen a un E_h más positivo.

Los organismos **anaerobios facultativos** crecen tan bien o mejor en condiciones anaerobias que en condiciones aeróbicas. Las bacterias que son anaerobias facultativas a menudo se denominan *aerobias*. Cuando un organismo anaerobio facultativo, como *E. coli*, está presente en el sitio de una infección (p. ej., un absceso abdominal), puede consumir rápidamente todo el oxígeno disponible y cambiar su metabolismo a anaeróbico, produciendo un ambiente anaeróbico y un E_h bajo, por tanto, permite que las bacterias anaerobias que están presentes crezcan y provoquen enfermedades.

BACTERIAS ANAEROBIAS ENCONTRADAS EN INFECCIONES DE SERES HUMANOS

Desde la década de 1990, la clasificación taxonómica de las bacterias anaerobias ha cambiado significativamente debido a la aplicación de tecnologías de secuenciación molecular e hibridación ADN-ADN. La nomenclatura utilizada en este capítulo se refiere a los géneros de anaerobios que se encuentran con frecuencia en las infecciones humanas y a ciertas especies reconocidas como patógenos importantes de los seres humanos. Los anaerobios que se encuentran comúnmente en las infecciones humanas se enumeran en el cuadro 21–1.

booksmedicos.org

CUADRO 21–1

Bacterias anaerobias de importancia clínica

Género	Sitio anatómico
Bacilos	
Gramnegativos	
Grupo *B. fragilis*	Colon, boca
P. melaninogenica	Boca, colon, vías genitourinarias
Fusobacterium	Boca
Grampositivos	
Actinomyces	Boca
*Cutibacterium**	Piel
Clostridium	Colon
Cocos (esferas)	
Grampositivas	
Peptoniphilus	Colon, boca, piel, vías genitourinarias
Peptostreptococcus	Colon, boca, piel, vías genitourinarias
Peptococo	

* *Cutibacterium acres* se denominaba anteriormente *Propionibacterium acnes* (véase referencia: Scholz CFP, Kilian M. The natural history of cutaneous propionibacteria and reclassification of selected species within the genus *Propionibacterium* to the proposed novel genera *Acidipropionibacterium* gen. nov., *Cutibacterium* gen. nov. and *Pseudopropionibacterium* gen. nov. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2016;66(11):4422–4432).

Anaerobios gramnegativos

A. Bacilos gramnegativos

1. Bacteroides

Las especies de *Bacteroides* son anaerobios muy importantes que causan infecciones en los humanos. Son un grupo grande de bacilos gramnegativos delgados que no forman esporas y son resistentes a la bilis; pueden aparecer como cocobacilos. Muchas especies, incluidas previamente en el género *Bacteroides,* han sido reclasificadas en el género *Prevotella* o en el género *Porphyromonas.* Las especies incluidas en el género *Bacteroides* son miembros del grupo *B. fragilis* (~20 especies).

Las especies de *Bacteroides* son habitantes comunes del intestino y de otros sitios. Las heces comunes contienen 10^{11} de organismos *B. fragilis* por gramo en comparación con 10^{8}/g anaerobios facultativos. Otros miembros comúnmente aislados del grupo *B. fragilis* son *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides vulgatus* y *Bacteroides thetaiotaomicron.* Las especies de *Bacteroides* están con mucha frecuencia implicadas en infecciones intraabdominales, generalmente en circunstancias de ruptura de la pared intestinal, como ocurre cuando hay perforaciones relacionadas con una cirugía o un traumatismo, apendicitis aguda o diverticulitis. Estas infecciones suelen ser polimicrobianas. Tanto *B. fragilis* como *B. thetaiotaomicron* están implicadas en infecciones intrapélvicas graves, como la enfermedad inflamatoria pélvica y los abscesos ováricos. Las especies del grupo *B. fragilis* son las especies más comúnmente obtenidas de algunas series de bacteriemia anaerobia; estos organismos se asocian con una tasa de mortalidad muy alta. Como se analiza más adelante en el capítulo, *B. fragilis* es capaz de elaborar numerosos factores de virulencia que contribuyen a su patogenicidad y a la mortalidad del hospedero.

2. Prevotella

Las especies de *Prevotella* son bacilos gramnegativos que pueden aparecer como bacilos delgados o cocobacilos. Las especies más comúnmente

booksmedicos.org

aisladas son *P. melaninogenica*, *Prevotella bivia* y *Prevotella disiens*. *P. melaninogenica* y las especies similares a ella se encuentran en infecciones asociadas con las vías respiratorias superiores. *P. bivia* y *P. disiens* se producen en los genitales femeninos. Las especies de *Prevotella* se encuentran en los abscesos cerebrales y en los pulmonares, en el empiema, en la enfermedad inflamatoria pélvica y en los abscesos tuboováricos.

En estas infecciones, las especies de *Prevotella* a menudo se asocian con otros organismos anaerobios que forman parte de la microbiota normal, en particular con peptostreptococos, bacilos grampositivos anaerobios y especies de *Fusobacterium*, así como anaerobios facultativos, grampositivos y gramnegativos, que son parte de la microbiota normal.

3. Porphyromonas

Las especies de *Porphyromonas* son bacilos gramnegativos que forman parte de la microbiota oral normal y también se presentan en otros sitios anatómicos. Pueden cultivarse a partir de infecciones dentales gingivales y periapicales y, más comúnmente, infecciones genitales masculinas, mamarias, axilares y perianales.

4. Fusobacterias

Hay aproximadamente 13 especies de *Fusobacterium*, pero la mayoría de las infecciones humanas son causadas por *Fusobacterium necrophorum* o *Fusobacterium nucleatum*. Ambas especies difieren en morfología y hábitat, así como en el rango de infecciones asociadas. *F. necrophorum* es un bacilo muy pleomórfico, largo, con extremos redondos y tiende a adoptar formas extrañas. No es un componente de la cavidad oral sana. *F. necrophorum* es bastante virulento, causa infecciones severas en la cabeza y el cuello que pueden progresar a una infección complicada, llamada enfermedad de Lemierre. Esta última, se caracteriza por una aguda tromboflebitis séptica de la vena yugular que progresa a sepsis con abscesos metastásicos en los pulmones, el mediastino, el espacio pleural y el hígado. La enfermedad de Lemierre es más común entre niños mayores y adultos jóvenes, y con frecuencia se presenta en asociación con una mononucleosis infecciosa. *F. necrophorum* también se observa en infecciones intraabdominales polimicrobianas. *F. nucleatum* es un bacilo delgado con extremos afilados (morfología en forma de aguja) y es un componente importante de la microbiota gingival, así como de las vías genitales, el tubo digestivo y las vías respiratorias altas. Como tal, se encuentra frecuentemente en una variedad de infecciones clínicas como infecciones pleuropulmonares, infecciones obstétricas, corioamnionitis significativa y, en ocasiones, abscesos cerebrales que complican la enfermedad periodontal. En raras ocasiones causa bacteriemia en pacientes neutropénicos.

BACTERIAS QUE CAUSAN VAGINOSIS

La vaginosis bacteriana es una afección vaginal común en mujeres en edad reproductiva. Se asocia con una ruptura prematura de membranas, el trabajo de parto pretérmino y el parto. La vaginosis bacteriana tiene una microbiología compleja; un organismo, *Gardnerella vaginalis*, se ha asociado específicamente con el cuadro patológico de esta enfermedad.

GARDNERELLA VAGINALIS

G. vaginalis es un organismo serológicamente distinto, aislado de las vías genitourinarias femeninas normales y también asociado con vaginosis, llamada así porque las células inflamatorias no están presentes. En los frotis húmedos, esta vaginitis “inespecífica”, o **vaginosis bacteriana**, produce “células guía”, que son células epiteliales vaginales cubiertas con muchos bacilos gram-variables, y no hay otras causas comunes de vaginitis, como tricomonas o levaduras. La secreción vaginal a menudo tiene un olor “a pescado” distintivo y contiene muchos anaerobios además de *G. vaginalis*. El pH de las secreciones vaginales es mayor que 4.5 (el pH normal es <4.5). La vaginosis atribuida a este organismo es suprimida por el metronidazol, lo que sugiere una asociación con anaerobios. El metronidazol oral es generalmente curativo.

Anaerobios grampositivos

A. Bacilos grampositivos

1. Actinomyces

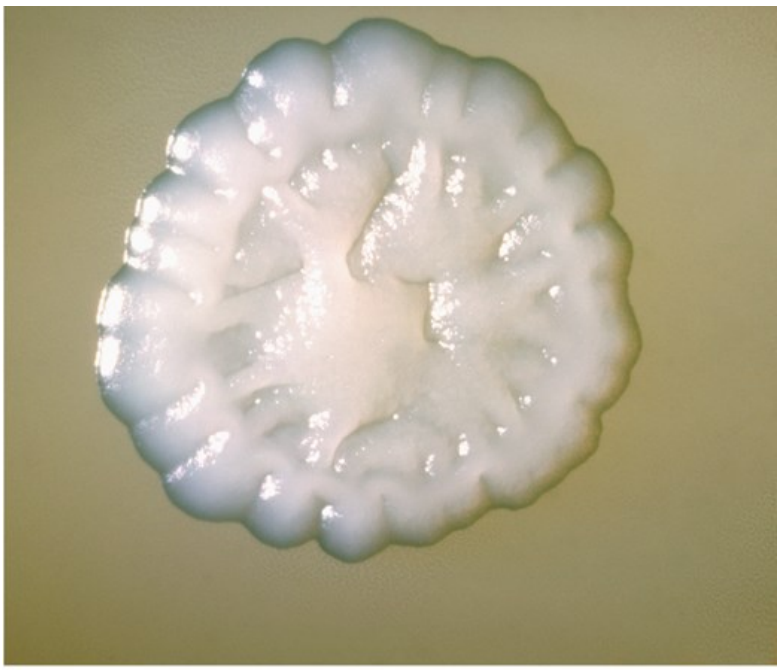
El grupo de *Actinomyces* está compuesto por varias especies que causan actinomicosis, de las cuales *Actinomyces israelii* y *Actinomyces gerencseriae* son las más comúnmente encontradas. Varias especies nuevas, recién descritas, no asociadas con actinomicosis, han sido relacionadas con

booksmedicos.org

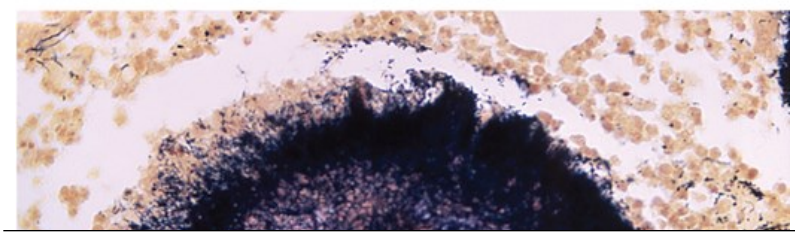
infecciones de la ingle, el área urogenital, las mamas y las axilas, e infecciones posoperatorias de la mandíbula, los ojos, la cabeza y el cuello. Algunas especies también han sido implicadas en casos de endocarditis, particularmente entre consumidores de drogas. Estas especies recién descritas son aerotolerantes y forman colonias pequeñas, aún no descritas, que probablemente se pasan por alto como contaminantes. En la tinción de Gram, varían considerablemente en longitud: pueden ser cortas y tener forma de bastón, o largas, delgadas, con forma de rosario. Además, pueden estar ramificadas o no ramificadas. Debido a que a menudo crecen lentamente, puede ser necesaria una incubación prolongada del cultivo antes de que sea posible realizar una confirmación de laboratorio del diagnóstico clínico de actinomicosis. Algunas cepas producen colonias en agar que se asemejan a los dientes molares. Algunas especies de *Actinomyces* son tolerantes al oxígeno (aerotolerantes) y crecen en presencia de aire; estas cepas se pueden confundir con especies de *Corynebacterium* (difteroides; véase capítulo 12). La actinomicosis es una infección crónica supurativa y granulomatosa que produce lesiones piógenas con tractos sinusales interconectados que contienen gránulos compuestos por microcolonias de bacterias incrustadas en los elementos tisulares (fig. 21–1). La infección se inicia por un traumatismo que introduce estas bacterias endógenas en la mucosa. Los organismos crecen en un nicho anaerobio, inducen una respuesta inflamatoria mixta y se diseminan con la formación de conductos sinusales, que contienen los gránulos y pueden drenar a la superficie. La infección causa inflamación y puede diseminarse a los órganos vecinos, incluidos los huesos.

FIGURA 21–1

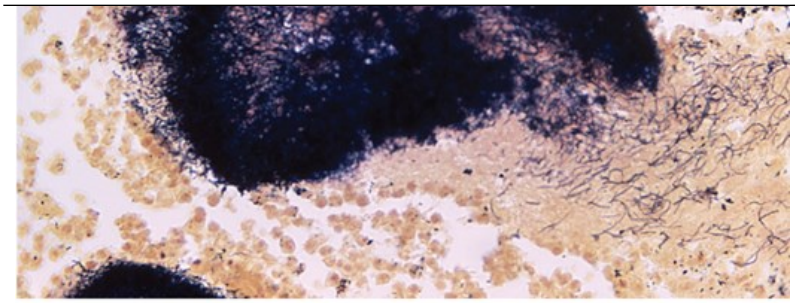
Especies de *Actinomyces*. **A.** Colonia de la especie *Actinomyces,* después de 72 horas de crecimiento en agar de infusión cerebro-corazón, que generalmente produce colonias de aproximadamente 2 mm de diámetro; a menudo se denominan colonias de “dientes molares”. (Cortesía de la Biblioteca de Imágenes de Salud Pública de CDC [*CDC Public Health Image Library*], L Georg.) **B.** Gránulo de especies de *Actinomyces* en tejido con tinción de Brown y Breen. Ampliación original ×400. Los filamentos de los bacilos ramificados son visibles en la periferia del gránulo. Estos gránulos se denominan comúnmente “gránulos de azufre” debido a su color amarillo intenso sin teñir. (Cortesía de la Biblioteca de Imágenes de Salud Pública de los CDC.) **C.** *Actinomyces naeslundii* en un absceso cerebral teñido con tinción de metilamina argéntica. Los bacilos ramificados son visibles. Ampliación original ×1 000. (Cortesía de la Biblioteca de Imágenes de Salud Pública de los CDC, L Georg.)



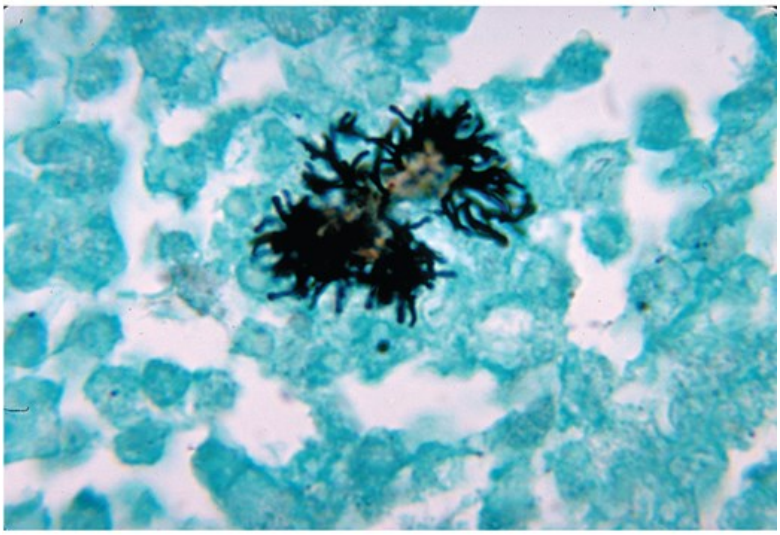
A



booksmedicos.org



B



C

Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Según el sitio implicado en la infección, las tres formas comunes son actinomicosis cervicofacial, torácica y abdominal. La enfermedad cervicofacial se presenta como un proceso eritematoso, con inflamación en el área de la mandíbula (conocida como “mandíbula abultada”). Con la progresión de la enfermedad la masa se vuelve fluctuante y produce fístulas que drenan. La enfermedad se extiende a los tejidos contiguos, los huesos y los nódulos linfáticos de la cabeza y el cuello. Los síntomas de la actinomicosis torácica se parecen a los de una infección pulmonar subaguda y consisten en fiebre leve, tos y esputo purulento. Eventualmente, el tejido pulmonar se destruye, las fístulas experimentan erupción a través de la pared torácica y puede ocurrir una invasión de las costillas. La actinomicosis abdominal a menudo se presenta tras una apendicitis o una úlcera perforada. En la cavidad peritoneal, la patología es la misma, pero puede estar involucrado cualesquiera de sus diversos órganos. La actinomicosis genital es rara en las mujeres y se presenta como un resultado de la colonización de un dispositivo intrauterino y de la invasión subsiguiente.

El diagnóstico se puede hacer tras examinar el pus del drenaje de los conductos sinusales, el esputo o las muestras de tejido, y detectar la presencia de gránulos de azufre. Los gránulos son duros, lobulados y están compuestos de filamentos de tejidos y bacterias, que tienen forma de bastón en la periferia. Las muestras deben cultivarse anaerobiamente en medios apropiados. El tratamiento requiere de la administración prolongada de penicilina (6–12 meses). La clindamicina o la eritromicina son efectivas en pacientes alérgicos a la penicilina. Se puede requerir de escisión quirúrgica y drenaje.

2. Cutibacterium

Las especies de *Cutibacterium* (anteriormente denominadas especies de *Propionibacterium*) son miembros de la microbiota normal de la piel, la cavidad oral, el intestino grueso, la conjuntiva y el conducto auditivo externo. Entre sus productos metabólicos se encuentra el ácido propiónico, del cual deriva el nombre del género. Con tinción de Gram, se muestran muy pleomórficos, con extremos curvos, en forma de bastón o puntiagudos; pueden presentar formas largas, con manchas de coloración desigual y, ocasionalmente, formas cocoides o esféricas. *Cutibacterium acnes* (anteriormente *Propionibacterium acnes*), a menudo considerado como un patógeno oportunista, causa la enfermedad del acné vulgar y se asocia con varias afecciones inflamatorias. Provoca acné produciendo lipasas que separan los ácidos grasos libres de los lípidos de la piel. Estos ácidos

booksmedicos.org

grasos pueden producir una inflamación de los tejidos, que a su vez contribuye a la formación del acné. Además, *C. acnes* con frecuencia causa infecciones en heridas posquirúrgicas, particularmente en aquellas que involucran la inserción de dispositivos, como infecciones protésicas de articulaciones, en particular del hombro; infecciones de derivaciones del sistema nervioso central, osteomielitis, endocarditis y endoftalmitis. Debido a que es parte de la microbiota normal de la piel, *C. acnes* a veces contamina los cultivos de sangre o líquido cefalorraquídeo que se obtienen al penetrar la piel. Por tanto, es importante (pero a menudo difícil) diferenciar un cultivo contaminado de uno que es positivo e indica infección.

3. Clostridium

Los clostridios son bacilos grampositivos que forman esporas (véase capítulo 11).

B. Cocos grampositivos

El grupo de los cocos anaerobios grampositivos ha experimentado una importante expansión taxonómica. Muchas especies del género *Peptostreptococcus* han sido reasignadas a nuevos géneros como *Anaerococcus*, *Finegoldia* y *Peptoniphilus*. Las especies de estos géneros, así como *Peptococcus niger*, son miembros importantes de la microbiota normal de la piel, la cavidad oral, las vías respiratorias altas, el tubo digestivo y el sistema genitourinario femenino. Los miembros de este grupo son patógenos oportunistas y se encuentran con mayor frecuencia en infecciones mixtas, particularmente de muestras que no se han obtenido con cuidado. Sin embargo, estos organismos se han asociado con infecciones graves, como abscesos cerebrales, infecciones pleuropulmonares, fascitis necrotizante y con otras infecciones profundas de la piel y de los tejidos blandos, con infecciones intraabdominales e infecciones de las vías genitales femeninas.

PATOGENIA DE LAS INFECCIONES ANAERÓBICAS

Las infecciones causadas por los organismos anaerobios suelen estar ocasionadas por combinaciones de bacterias que funcionan en patogenicidad sinérgica. Si bien los estudios de la patogenia de las infecciones anaeróbicas se han centrado a menudo en una sola especie, es importante reconocer que las infecciones anaeróbicas con mayor frecuencia son causadas por varias especies de anaerobios que actúan conjuntamente causando una infección.

B. fragilis es un patógeno muy importante entre los anaerobios que forman parte de la microbiota normal. Por eso con *B. fragilis* se ha estudiado más extensamente la patogenia de las infecciones anaeróbicas, utilizando un modelo de rata de infección intraabdominal, que en muchos aspectos imita a la enfermedad humana. Una secuencia característica ocurre después de que los contenidos del colon (que incluyen *B. fragilis* y un anaerobio facultativo como *E. coli*) se colocan a través de una aguja, una cápsula de gelatina u otros medios en el abdomen de las ratas. Un alto porcentaje de los animales del estudio muere de una sepsis causada por el anaerobio facultativo. Sin embargo, si los animales se tratan primero con gentamicina, un fármaco eficaz contra la especie anaerobia facultativa, pero no contra especies de *Bacteroides*, mueren algunos de los animales, y después de unos días, los animales sobrevivientes desarrollan abscesos intraabdominales asociados con la infección por *Bacteroides*. El tratamiento de los animales con gentamicina y clindamicina, un fármaco eficaz contra las especies de *Bacteroides*, evita tanto la sepsis inicial como el desarrollo posterior de abscesos abdominales.

Los polisacáridos capsulares de *Bacteroides* son factores importantes de virulencia. Una característica única de las infecciones por *B. fragilis* es la capacidad del organismo de inducir la formación de abscesos cuando es el único organismo infeccioso. Si se inyectan en el abdomen de ratas polisacáridos capsulares purificados de *B. fragilis*, estos causan la formación de abscesos; sin embargo, los de otras bacterias (p. ej., *Streptococcus pneumoniae* y *E. coli*) no lo hacen. El mecanismo por el cual las cápsulas de *B. fragilis* inducen la formación de abscesos aún no se conoce bien.

Las especies de *Bacteroides* tienen lipopolisacáridos (endotoxinas; véase capítulo 9), pero carecen de las estructuras de lipopolisacáridos con actividad endotóxica (incluido el ácido β-hidroximirístico). Los lipopolisacáridos de *B. fragilis* son mucho menos tóxicos que los de otras bacterias gramnegativas. Por tanto, la infección causada por *Bacteroides* no produce directamente los signos clínicos de sepsis (p. ej., fiebre y choque) tan importantes en las infecciones causadas por otras bacterias gramnegativas. Cuando estos signos clínicos aparecen en una infección por *Bacteroides*, son el resultado de la respuesta inmunitaria inflamatoria a la infección.

B. fragilis elabora una serie de enzimas importantes en la enfermedad. Además de proteasas y neuraminidasas, se producen dos citolisinas que actúan en conjunto para producir hemólisis de eritrocitos. Una enterotoxina capaz de provocar diarrea y cuyo gen está contenido en una isla de patogenicidad se encuentra en la mayoría de las cepas aisladas que se recuperan de hemocultivos.

booksmedicos.org

B. fragilis produce una SOD y puede sobrevivir en presencia de oxígeno durante días. Cuando un anaerobio facultativo como *E. coli* está presente en el sitio de la infección, puede consumir todo el oxígeno disponible y, por tanto, producir un entorno en el que especies de *Bacteroides* y otros anaerobios puedan crecer (véase lo anterior).

Asimismo, *F. necrophorum* posee importantes factores de virulencia que causan el síndrome de Lemierre y otras infecciones gravemente invasivas. Uno de estos factores es una leucotoxina; probablemente sea la responsable de la necrosis observada con estas infecciones. Entre los otros factores se encuentran una hemaglutinina, una hemolisina y un lipopolisacárido (endotoxina). Además, *F. necrophorum* es capaz de causar agregación plaquetaria. La interacción patógena exacta, si es que existe, entre estos factores, en la patogenia de las infecciones humanas, sigue sin dilucidarse.

Muchas bacterias anaerobias producen heparinasa, colagenasa y otras enzimas que dañan o destruyen a los tejidos. Es probable que las enzimas desempeñen un papel en la patogenia de las infecciones anaeróbicas mixtas; sin embargo, los experimentos de laboratorio no han podido definir sus roles específicos.

NATURALEZA POLIMICROBIANA DE LAS INFECCIONES ANAERÓBICAS

La mayoría de las infecciones anaeróbicas están asociadas con la contaminación del tejido por la microbiota normal de la mucosa de la boca, la faringe, el tubo digestivo o las vías genitales. Lo usual es que se encuentren varias especies (cinco, seis, o más, en condiciones de cultivo estándar), entre anaerobias y anaerobias facultativas. Las infecciones orofaríngeas, pleuropulmonares, abdominales y pélvicas femeninas asociadas con la contaminación de la mucosa por la microbiota normal tienen una distribución relativamente igual de agentes causales anaerobios y anaerobios facultativos; aproximadamente 25% tiene sólo anaerobios, alrededor de otro 25% tiene sólo anaerobios facultativos y se estima que 50% tiene tanto anaerobios como anaerobios facultativos. Las bacterias aerobias también pueden estar presentes, pero las aerobias obligadas son mucho menos comunes que las anaerobias y las anaerobias facultativas. Las bacterias anaerobias y las infecciones representativas asociadas se enumeran en el cuadro 21–2.

booksmedicos.org

Universidad Mariano Galvez de Guatemala
Access Provided by:
SILVERCHAIR

CUADRO 21–2

Bacterias anaerobias e infecciones representativas asociadas

Abscesos cerebrales Peptostreptococos, *F. nucleatum* y otros
Infecciones orofaríngeas Anaerobios orofaríngeos especies de *Actinomyces*, *P. melaninogenica* y de *Fusobacterium*
Infecciones pleuropulmonares Peptostreptococos, especies de *Fusobacterium*; *P. melaninogenica*, *B. fragilis* en 20–25%; otros
Infecciones intraabdominales Absceso hepático: anaerobios mixtos en 40–90%; organismos facultativos Abscesos abdominales: *B. fragilis*; otra microbiota gastrointestinal
Infecciones de las vías genitales femeninas Abscesos vulvares: peptostreptococos, otros Abscesos tuboováricos y pélvicos: *Prevotella* sp., peptostreptococos, otros
Infecciones de la piel, tejidos blandos y huesos Microbiota anaerobia mixta, *Cutibacterium acnes**
Bacteriemia *B. fragilis*, peptostreptococos, propionibacterias, *Fusobacteria*, *Clostridium*, otros
Endocarditis *B. fragilis*, *Actinomyces*

* *Cutibacterium acnes* se denominaba anteriormente *Propionibacterium acnes* (véase referencia: Scholz CFP, Kilian M. The natural history of cutaneous propionibacteria and reclassification of selected species within the genus *Propionibacterium* to the proposed novel genera *Acidipropionibacterium* gen. nov., *Cutibacterium* gen. nov. and *Pseudopropionibacterium* gen. nov. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2016;66(11):4422–4432).

DIAGNÓSTICO DE LAS INFECCIONES ANAERÓBICAS

Los signos clínicos que sugieren una posible infección con bacterias anaerobias son los siguientes:

1. Secreción con mal olor (causada por los productos de los ácidos grasos de cadena corta del metabolismo anaerobio).
2. Infección en la proximidad de la superficie de la mucosa (los anaerobios forman parte de la microbiota normal).
3. Presencia de gas en los tejidos (producción de CO_2 y H_2).
4. Resultados negativos para cultivos de aerobio.

El diagnóstico de infección anaeróbica se realiza mediante el cultivo anaerobio de muestras obtenidas y transportadas adecuadamente (véase capítulo 47). Los anaerobios crecen más fácilmente en medios complejos como la base de agar soja con tripticasa, el agar sangre de Schaedler, el agar brucela, el agar de infusión cerebro-corazón y otros, cada uno de ellos altamente suplementado (p. ej., con hemina, vitamina K_1 y sangre). Un medio complejo selectivo que contiene kanamicina se usa en paralelo. La kanamicina (similar a todos los aminoglucósidos) no inhibe el crecimiento de los anaerobios obligados, por tanto, les permite proliferar sin ser eclipsados por anaerobios facultativos de rápido crecimiento. Los cultivos se incuban a

booksmedicos.org

35–37 °C en una atmósfera anaeróbica que contiene CO_2.

La morfología, la pigmentación y la fluorescencia de las colonias son útiles a la hora de identificar anaerobios. Las actividades bioquímicas y la producción de ácidos grasos de cadena corta medidos por cromatografía de gases líquidos se utilizan en la confirmación de laboratorio.

TRATAMIENTO DE INFECCIONES ANAERÓBICAS

El tratamiento de las infecciones anaeróbicas mixtas se realiza por drenaje quirúrgico (en la mayoría de los casos) más tratamiento antimicrobiano.

El grupo de microorganismos *B. fragilis,* que se encuentra en las infecciones abdominales y de otro tipo, produce β lactámicos, al igual que muchas de las cepas de *P. bivia* y *P. disiens* que se encuentran en las infecciones de las vías genitales femeninas. Afortunadamente, estas β lactamasas son inhibidas por combinaciones de inhibidores de β lactamasa como ampicilina-sulbactam. La terapia con antimicrobianos (pero no con penicilina G) es necesaria a la hora de tratar las infecciones con estos organismos. Al menos dos tercios de las cepas de *P. melaninogenica* de las infecciones pulmonares y orofaríngeas también producen β lactamasa.

Los fármacos más activos en lo que respecta al tratamiento de infecciones anaeróbicas son clindamicina y metronidazol, aunque la resistencia a la clindamicina en el grupo de *B. fragilis* ha aumentado en la última década. La clindamicina se prefiere para tratar infecciones por encima del diafragma. Relativamente pocos anaerobios son resistentes a la clindamicina (excepto el grupo *B. fragilis*), y pocos, si los hay, son resistentes al metronidazol. Los fármacos alternativos son la cefoxitina, el cefotetán, algunas de las otras cefalosporinas más recientes y la piperacilina, pero estos fármacos no son tan activos como la clindamicina y el metronidazol. Los antibióticos carbapenémicos como ertapenem, imipenem, meropenem y doripenem, tienen buena actividad contra muchos anaerobios; la resistencia a ellos es aún poco común. La tigeciclina tiene una buena actividad *in vitro* contra muchas especies de anaerobios, incluido el grupo *B. fragilis*. La penicilina G sigue siendo el fármaco de elección en el tratamiento de infecciones anaeróbicas que no involucran a las especies *Bacteroides* y *Prevotella* productoras de β lactámicos.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Las bacterias anaerobias son organismos que no crecen en presencia de oxígeno y requieren de un manejo especial a fin de recuperarlas del material clínico.
- Los organismos anaerobios constituyen un componente sustancial de la microbiota humana normal, pero algunos producen potentes exotoxinas que causan infecciones graves y potencialmente mortales.
- Los organismos anaerobios a menudo están implicados en infecciones bacterianas mixtas cuando se ha comprometido alguna importante barrera mucosa, como en el caso de un traumatismo.
- *B. fragilis* es uno de los anaerobios gramnegativos más frecuentemente aislados del material clínico; posee una cápsula capaz de provocar la formación de abscesos.
- El tratamiento de las infecciones anaeróbicas requiere del drenaje de los abscesos, y de antibióticos como la penicilina (dirigido a los que no producen β lactamasas), la clindamicina, la cefoxitina, el metronidazol y los carbapenémicos.

REFERENCIAS

Baron EJ: Approaches to identification of anaerobic bacteria. In Jorgensen JH, Pfaller MA, Carroll KC (editors). *Manual of Clinical Microbiology*, 11th ed. ASM Press, 2015.

Cohen-Poradosu R, Kasper DL: Anaerobic infections: General concepts. In Bennett JE, Dolin R, Blaser ME (editors). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 8th ed. Elsevier, 2015.

Garrett WS, Onderdonk AB: *Bacteroides, Prevotella, Porphyromonas*, and *Fusobacterium* species (and other medically important Gram-negative bacilli). In Bennett JE, Dolin R, Blaser ME (editors). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 8th ed. Elsevier, 2015.

booksmedicos.org

Hall V, Copsey SD: *Propionibacterium*, *Lactobacillus*, *Actinomyces*, and other non-spore- forming anaerobic Gram-positive rods. In Jorgensen JH, Pfaller MA, Carroll KC (editors). *Manual of Clinical Microbiology*, 11th ed. ASM Press, 2015.

Hall V: *Actinomyces*—Gathering evidence of human colonization and infection. *Anaerobe* 2008;14:1. [PubMed: 18222714]

Hodowanec A, Bleck TP: Botulism (*Clostridium botulinum*). In Bennett JE, Dolin R, Blaser ME (editors). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 8th ed. Elsevier, 2015.

Hodowanec A, Bleck TP: Tetanus (*Clostridium tetani*). In Bennett JE, Dolin R, Blaser ME (editors). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 8th ed. Elsevier, 2015.

Kononen E: Anaerobic cocci and anaerobic Gram-positive nonsporulating bacilli. In Bennett JE, Dolin R, Blaser ME (editors). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 8th ed. Elsevier, 2015.

Kononen E, Wade WG, Citron DM: *Bacteroides, Porphyromonas, Prevotella, Fusobacterium*, and other anaerobic Gram-negative rods. In Jorgensen JH, Pfaller MA, Carroll KC (editors). *Manual of Clinical Microbiology*, 11th ed. ASM Press, 2015.

Onderdonk AB, Garrett WS: Gas gangrene and other *Clostridium*-associated diseases. In Bennett JE, Dolin R, Blaser ME (editors). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 8th ed. Elsevier, 2015.

Riordan T: Human infection with *Fusobacterium necrophorum* (Necrobacillosis) with a focus on Lemierre's syndrome. *Clin Microbiol Rev* 2007;20:622. [PubMed: 17934077]

Scholz CFP, Kilian M: The natural history of cutaneous propionibacteria and reclassification of selected species within the genus *Propionibacterium* to the proposed novel genera *Acidipropionibacterium* gen. nov., *Cutibacterium* gen. nov. and *Pseudopropionibacterium* gen. nov. *Int J Syst Evol Microbiol* 2016;66(11):4422–4432. [PubMed: 27488827]

Song Y, Finegold SM: *Peptostreptococcus, Finegoldia, Anaerococcus*, *Peptoniphilus, Veillonella*, and other anaerobic cocci. In Jorgensen JH, Pfaller MA, Carroll KC (editors). *Manual of Clinical Microbiology*, 11th ed. ASM Press, 2015.

Stevens DL, Bryant AE, Berger A, von Eichel-Streiber C: *Clostridium*. In Jorgensen JH, Pfaller MA, Carroll KC (editors). *Manual of Clinical Microbiology*, 11th ed. ASM Press, 2015.

Wexler HM. *Bacteroides*: The good, the bad and the nitty-gritty. *Clin Microbiol Rev* 2007;20:593. [PubMed: 17934076]

booksmedicos.org

Universidad Mariano Galvez de Guatemala
Access Provided by:
SILVERCHAIR

CAPÍTULO 22: *Legionella, Bartonella* y patógenos bacterianos inusuales

LEGIONELLA PNEUMOPHILA Y OTRAS LEGIONELAS

Un brote de neumonía, al que se dio amplia difusión, surgido entre las personas que acudieron a la convención de la Legión Estadounidense en Filadelfia en 1976, fue el punto de partida de las investigaciones que definieron el género *Legionella pneumophila* y a las legionelas, en general. Desde 1947 se hizo el diagnóstico retrospectivo de otros brotes de trastornos respiratorios causados por organismos similares. Existen varias docenas de especies de *Legionella*, algunas con múltiples serogrupos. *L. pneumophila* es la principal causa de enfermedad en humanos; *Legionella micdadei* y algunas otras especies a veces ocasionan neumonía. Las otras legionelas rara vez se aíslan de los pacientes o se han aislado sólo del medio ambiente.

Morfología e identificación

L. pneumophila es la bacteria prototípica del grupo. Las legionelas de importancia primaria en la medicina se enumeran en el cuadro 22–1.

booksmedicos.org

CUADRO 22–1

Especies de *Legionella* aisladas de humanos

Especies	Neumonía	Fiebre de Pontiac
Legionella pneumophila	+	Serogrupos 1 y 6
Legionella micdadei	+	
Legionella gormanii	+	
Legionella dumoffii	+	
Legionella bozemanae	+	
Legionella longbeachae	+	
Legionella wadsworthii	+	
Legionella jordanis	+	
Legionella feeleii	+	+
Legionella oakridgensis	+	
Legionella birminghamensis	+	
Legionella cincinnatiensis	+	
Legionella hackeliae	+	
Legionella lansingensis	+	
Legionella parisiensis	+	
Legionella sainthelensi	+	
Legionella tusconensis	+	

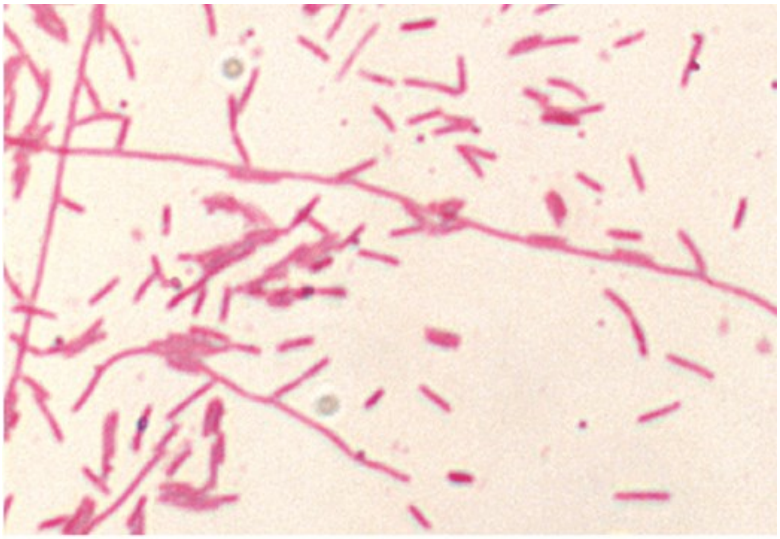
A. Organismos típicos

Las legionelas son bacterias gramnegativas, aerobias que causan molestias, y miden de 0.5 a 1 µm de ancho y de 2 a 50 µm de largo (fig. 22–1). Casi no captan la tinción de Gram y no se les identifica en muestras clínicas teñidas por esta. Es necesario realizar frotis teñidos con la tinción de Gram si se sospecha la proliferación de *Legionella* en medios de agar. Se debe usar fucsina básica (0.1%) como contraste, ya que la safranina tiñe muy poco a las bacterias. Las tinciones de plata, como Warthin-Starry y Dieterle, se pueden usar a la hora de detectar las legionelas en tejidos incrustados. Es de destacar que *L. micdadei* puede ser positiva con respecto a la tinción ácida.

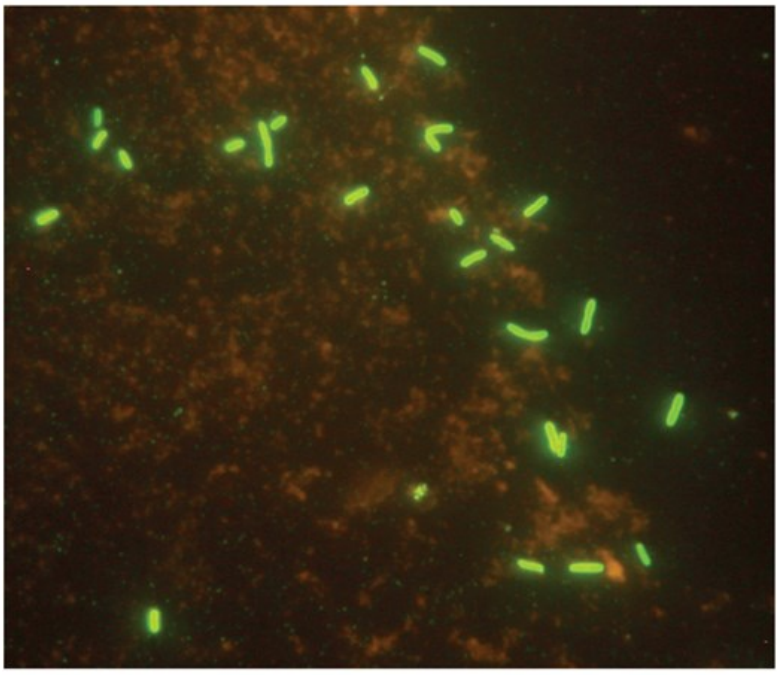
FIGURA 22–1

booksmedicos.org

A. Tinción de Gram de *L. pneumophila*; las legionelas se tiñen levemente con fucsina básica y casi no lo hacen con safranina. Amplificación original ×1 000. (Cortesía CDC Public Health Image Library.) **B.** Tinción por anticuerpos fluorescentes directos de *Legionella* de especies mixtas que utilizan anticuerpos contra antígenos del género legionela conjugados con fluoresceína. Amplificación original × 1 000. (Cortesía de R Nadarajah.)



A



B

Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

B. Características de cultivo y crecimiento

Las legionelas pueden cultivarse en medios complejos como el agar con extracto de levadura de carbón (BCYE, *buffered charcoal yeast extract*) con cetoglutarato α, L-cisteína y hierro a un pH de 6.9, temperatura de 35 °C y 90% de humedad. Se pueden agregar antibióticos a fin de hacer que el medio sea selectivo respecto a las especies del género *Legionella*. El carbón vegetal actúa como un agente desintoxicante. Las legionelas crecen lentamente; las colonias son visibles después de tres días de incubación. Las colonias que aparecen después de la incubación durante la noche, no pertenecen a especies del género *Legionella*. Las colonias son redondas o planas con bordes precisos. Su color varía de incoloro hasta rosa o azul iridiscente y son translúcidas o moteadas. Es frecuente que la morfología de las colonias varíe y estas puedan perder rápidamente su color y sus manchas. Muchos

booksmedicos.org

otros géneros de bacterias crecen en medio BCYE y deben diferenciarse de *Legionella* por medio de tinción de Gram y otras pruebas.

Las colonias sospechosas requieren de una identificación definitiva por métodos distintos a la evaluación bioquímica, ya que las legionelas son bioquímicamente inertes. Entre los exámenes confirmatorios se encuentran las pruebas de anticuerpos fluorescentes directos, la secuenciación del gen ARNr 16S y el uso de espectrometría de masas de tiempo de vuelo por desorción-ionización de láser asistida con matriz (MALDI-TOF MS, *matrix-assisted laser desorption/ionization time of-flight mass spectrometry*).

Las legionelas son catalasas positivas. *L. pneumophila* es oxidasa positiva; la actividad oxidasa es variable en las otras legionelas. *L. pneumophila* hidroliza el hipurato; pero no las demás legionelas. La mayoría de las legionelas producen gelatinasa y β lactamasa; *L. micdadei* no produce ninguna de ambas enzimas.

Antígenos y productos celulares

La especificidad antigénica de *L. pneumophila* se le atribuye a sus estructuras antigénicas complejas. Existen al menos 16 serogrupos de *L. pneumophila*; el serogrupo 1 fue la causa del brote de la enfermedad de los Legionarios Americanos en 1976, y constituye el serogrupo más común que ha sido aislado de los humanos. Las especies del género *Legionella* no pueden identificarse por la técnica de identificación serológica de grupo porque muestran una antigenicidad de reacción cruzada entre diferentes especies. En ocasiones, otras bacterias gramnegativas también pueden reaccionar de forma cruzada con antisueros contra *L. pneumophila.*

Las legionelas producen distintos ácidos grasos de cadena ramificada de 14 a 17 carbonos. La cromatografía de gases y líquidos se puede usar a fin de ayudar a caracterizar y determinar las especies de legionela.

Las legionelas producen proteasas fosfatasa, lipasa, ADNasa y ARNasa. Una proteína secretora importante, una metaloproteasa, tiene actividad hemolítica y citotóxica; sin embargo, no se ha demostrado que esta proteína sea un factor de virulencia requerido.

Patología y patogenia

Las legionelas son ubicuas en ambientes cálidos y húmedos. Se encuentran en lagos, arroyos y otros cúmulos de agua. Pueden multiplicarse en amebas de vida libre y coexistir con ellas en biopelículas (véase la sección "Epidemiología y control"). La infección de seres humanos debilitados o inmunocomprometidos generalmente sigue a la inhalación de las bacterias de los aerosoles generados por sistemas de aire acondicionado contaminados, cabezales de ducha y fuentes de agua similares. Por lo general *L. pneumophila* produce una infiltración pulmonar lobar, segmentaria o irregular. En el procedimiento histológico, el aspecto es similar al producido por muchos otros patógenos bacterianos. La neumonía aguda que afecta a los alvéolos se presenta con un exudado intraalveolar denso de macrófagos, leucocitos polimorfonucleares, eritrocitos y material proteináceo. La mayoría de las legionelas en las lesiones se encuentran dentro de las células fagocíticas. Se observa poca infiltración intersticial y poca o ninguna inflamación de los bronquiolos y las vías respiratorias superiores.

Lo que se conoce de la patogenia de la infección *L. pneumophila,* proviene del estudio de células aisladas de humanos y del estudio de animales susceptibles, como los cobayos.

L. pneumophila penetra y prolifera fácilmente dentro de los macrófagos y monocitos de alvéolos de los seres humanos y no es destruida de modo eficaz por los leucocitos polimorfonucleares. Las especies del género *Legionella* no requieren de la opsonización por C3b o de anticuerpos a fin de ingresar a los macrófagos. Un factor de virulencia importante respecto a la invasión de macrófagos es la proteína Mip, que promueve la adherencia y la fagocitosis. Dentro de la célula, las bacterias individuales están contenidas dentro de vacuolas fagocíticas (vacuola que contiene legionelas, LCV [*Legionella-containing vacuole*]), pero los mecanismos de defensa de los macrófagos se detienen en ese punto. En cambio, LCV no se fusiona con los gránulos lisosomáticos. La fase metabólica oxidativa de los fagocitos se reduce. LCV no acidifica tanto como los fagosomas que contienen otras partículas ingeridas. Los ribosomas, las mitocondrias y las vesículas pequeñas se acumulan alrededor de LCV, previenen el reconocimiento por parte del sistema inmunitario celular. Además de este proceso, la supervivencia del fagosoma y la replicación del organismo se facilitan por la elaboración de un sistema de secreción de tipo IV llamado Dot/Icm, que es esencial para la virulencia de *L. pneumophila.* Las bacterias se multiplican en el interior de las vacuolas hasta que alcanzan gran número, destruyen las células y son liberadas, y luego se produce la infección de otros macrófagos. La presencia de hierro (transferrina hierro) también es esencial en el proceso de crecimiento intracelular de las bacterias.

Manifestaciones clínicas

booksmedicos.org

La infección asintomática es común en todos los grupos de edad, como lo demuestran los títulos elevados de anticuerpos específicos. La incidencia de enfermedad clínicamente significativa es más alta en los hombres mayores de 55 años. Se ha informado de la presencia de enfermedad en niños, pero es poco frecuente. Entre los factores que conllevan un incremento de riesgo están el tabaquismo, bronquitis crónica, enfisema, corticoterapia y empleo de otros inmunodepresores (como en el caso del trasplante renal), quimioterapia dirigida al cáncer y, de forma reciente, como una complicación del tratamiento con inhibidores del factor de necrosis antitumoral (TNF, *antitumor necrosis factor*), especialmente infliximab y adalimumab. Cuando se produce neumonía en pacientes con estos factores de riesgo, se debe investigar la causa de la *Legionella.*

La infección puede ocasionar una enfermedad febril no definida de corta duración o un trastorno grave de evolución rápida con fiebre alta, escalofríos, malestar general, tos no productiva, hipoxia, diarrea y delirio. En las radiografías de tórax se observan zonas de consolidación frecuentemente multilobulares e irregulares. Los pacientes inmunocomprometidos pueden desarrollar neumonía cavitaria y derrames pleurales. Se observan leucocitosis, hiponatremia, hematuria (e incluso insuficiencia renal) o función hepática anormal. Durante algunos brotes, la tasa de mortalidad ha alcanzado hasta 10%. El diagnóstico se basa en el cuadro clínico y la exclusión de otras causas de neumonía mediante pruebas de laboratorio. Demostrar la presencia de *Legionella* en las muestras clínicas permite confirmar rápidamente el diagnóstico específico. La prueba de antígeno urinario de *Legionella* se puede utilizar temprano en el curso de la infección con el serogrupo 1 de *L. pneumophila* y es muy útil cuando el resultado es positivo. El diagnóstico también se puede hacer por cultivo para especies de *Legionella* o por pruebas serológicas, pero los resultados de estas pruebas a menudo se retrasan más allá del momento en que se debe iniciar un tratamiento específico.

L. pneumophila también produce una enfermedad llamada “fiebre de Pontiac” después del síndrome clínico que ocurrió en un brote en Michigan. El síndrome se caracteriza por fiebre y escalofríos, mialgias, malestar y dolor de cabeza que se desarrollan durante 6–12 horas y persisten de dos a cinco días. También se producen mareos, fotofobia, rigidez del cuello y confusión. Los síntomas respiratorios son mucho menos prominentes en pacientes con fiebre de Pontiac que en aquellos con enfermedad de los legionarios e incluyen tos leve y dolor de garganta. Esta enfermedad es autolimitada y no requiere de tratamiento con antibióticos.

Pruebas diagnósticas de laboratorio

A. Muestras

En las infecciones de los seres humanos, los organismos pueden recuperarse del esputo expectorado (cuando esté disponible), los lavados bronquiales, el líquido pleural, las muestras de biopsia pulmonar o, en pocas ocasiones, la sangre. El aislamiento de las especies del género *Legionella* del esputo es más difícil, a causa del predominio de bacterias de la microbiota normal, y porque a menudo la tos es seca. Las especies del género *Legionella* pocas veces se recuperan de otros sitios anatómicos.

B. Frotis

No se puede encontrar legionelas en los frotis teñidos con Gram de muestras clínicas. Las pruebas de anticuerpos fluorescentes directos de las muestras pueden ser diagnósticas, pero la prueba tiene una sensibilidad baja en comparación con el cultivo y rara vez se realiza directamente sobre muestras clínicas. Las tinciones de plata se utilizan a veces en muestras de tejido.

C. Cultivo

Las muestras se cultivan en agar BCYE con o sin antibióticos (véase discusión anterior). Los organismos cultivados pueden identificarse con rapidez mediante tinción de inmunofluorescencia. La espectrometría de masas MALDI-TOF MS tiene el potencial de proporcionar un diagnóstico rápido de cultivos aislados.

D. Pruebas específicas

En ocasiones se pueden demostrar los antígenos de *Legionella* en la orina del paciente mediante métodos inmunológicos. La prueba de antígeno en orina es específica respecto al serogrupo 1 de *L. pneumophila.* Por tanto, la prueba de antígeno de orina *Legionella* no es útil cuando se trata de diagnosticar de 20 a 70% de las infecciones por especies de *Legionella*, en dependencia de la ubicación geográfica, y no se debe confiar en ellas como la única prueba cuando se quiera descartar a las infecciones por *Legionella.* Los ensayos moleculares, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*), que amplifican genes como el *mip* y ARNr 16S, entre otros, han sido utilizados por laboratorios capaces de

booksmedicos.org

desarrollar y verificar sus propios ensayos. Sin embargo, la especificidad ha sido un problema relacionado con la contaminación de los reactivos con ADN de las legionelas que se encuentran en las fuentes de agua. En Estados Unidos, no hay ensayos aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, *Food and Drug Administration*) que estén disponibles en lo que respecta a la detección de *Legionella*.

E. Pruebas serológicas

Los niveles de anticuerpos contra las legionelas aumentan lentamente durante la enfermedad. Las pruebas serológicas tienen una sensibilidad de 60 a 80% y una especificidad de 95 a 99%. Las pruebas serológicas son más útiles cuando se trata de obtener un diagnóstico retrospectivo en los brotes de infecciones por *Legionella*.

Inmunidad

Los pacientes infectados producen anticuerpos contra las especies del género *Legionella*, pero la respuesta máxima de anticuerpos puede no ocurrir hasta cuatro a ocho semanas después de la infección. Las funciones de los anticuerpos y las respuestas mediadas por células en la inmunidad protectora en seres humanos no se han definido. Animales expuestos a dosis subletales de *L. pneumophila* virulenta, *L. pneumophila* avirulenta, o a una importante vacuna de proteína secretora, son inmunes a las dosis letales subsiguientes de *L. pneumophila*. Se producen respuestas inmunitarias tanto humorales como mediadas por células. La respuesta mediada por células es importante en la inmunidad protectora debido a la infección intracelular y al crecimiento de *Legionella*.

Tratamiento

L. pneumophila es un parásito intracelular de macrófagos, otras células fagocíticas y probablemente también de otras células del ser humano. Otras especies de *Legionella* también pueden mostrar un crecimiento significativo dentro de los macrófagos humanos. Por tanto, los antimicrobianos útiles en el tratamiento de las infecciones por *Legionella,* deben ingresar a los fagocitos y tener actividad biológica allí. Los macrólidos (eritromicina, azitromicina, telitromicina y claritromicina), quinolonas (ciprofloxacina y levofloxacina) y tetraciclinas (doxiciclina) son eficaces. Las β lactamasas, monobactamas y aminoglucósidos no son eficaces; además, muchas legionelas producen β lactamasas. En dependencia de la situación clínica, puede requerirse un tratamiento prolongado de hasta 3 semanas. El tratamiento no debe suspenderse hasta que el paciente haya estado afebril durante 48–72 horas.

Epidemiología y control

La temporada alta cuando se trata de las infecciones por *Legionella* va desde finales del verano hasta el otoño. Los viajes, especialmente en cruceros, pueden ser un factor de riesgo. La transmisión suele ser el resultado de la inhalación o ingestión seguida de la aspiración de aerosoles de los sistemas de agua contaminada. El hábitat natural de las legionelas lo constituyen lagos, corrientes, ríos y especialmente masas de aguas termales y tierra. Las legionelas crecen mejor en agua tibia, en presencia de amebas y bacterias del agua. Proliferan en el interior de las amebas tanto como lo hacen en macrófagos pulmonares. Al surgir situaciones ambientales difíciles y las amebas se enquistan, estas y las legionelas sobreviven hasta que aparecen de nuevo mejores condiciones de proliferación que permitan su extracción. Las legionelas, las amebas y otros microorganismos existen en las biopelículas; las primeras asumen un estado sésil. Las legionelas sobreviven a métodos de tratamiento hídrico y cuando proliferan, penetran en pequeñas cantidades en los sistemas de distribución de agua.

Las torres de enfriamiento y los condensadores de evaporación pueden estar muy contaminados con *L. pneumophila*. Es posible que los aerosoles que salgan de tales torres o condensadores, sean quienes extienden los organismos a personas susceptibles. De forma semejante, existen vínculos entre la contaminación de los sistemas de agua residenciales y la enfermedad del legionario adquiridas en la comunidad y entre la contaminación de los sistemas de agua de hospitales y la infección nosocomial por *L. pneumophila*. La hipercloración y el sobrecalentamiento del agua pueden ayudar a controlar la multiplicación de las legionelas en el agua y en los sistemas de aire acondicionado. Las medidas más efectivas incluyen filtros de punto de uso, ionización de cobre-plata y posiblemente dióxido de cloro o monocloramina (véase Lin et al., 2011).

Verificación de conceptos

- Las especies del género *Legionella* son omnipresentes, con tinción deficiente de bacterias gramnegativas que habitan el agua dulce y una variedad de sistemas de agua potable, donde sobreviven dentro de las amebas y las biopelículas. Los seres humanos adquieren infecciones por inhalación de agua contaminada.

booksmedicos.org

- Existen más de 50 especies de *Legionella*, pero la mayoría de las infecciones son causadas por el serogrupo 1 de *L. pneumophila*. Los pacientes con riesgo de infección son tanto aquellos que están inmunocomprometidos, como los receptores de trasplante de médula ósea y órganos sólidos; pacientes que fuman o tienen enfermedad pulmonar crónica, y pacientes con diabetes mellitus.
- La enfermedad del legionario es una infección multisistémica que incluye neumonía, síntomas gastrointestinales, delirio y una variedad de anomalías de laboratorio. La neumonía por *Legionella* es indistinguible de otras causas bacterianas de infecciones del tracto respiratorio inferior.
- El diagnóstico se basa en una muestra clínica sólida y en el uso de la prueba y el cultivo del antígeno urinario de *Legionella*. La serología es en gran parte retrospectiva e insensible. Las pruebas de diagnóstico molecular no están ampliamente disponibles y pueden carecer de especificidad.
- Las especies del género *Legionella* son patógenos intracelulares y, por tanto, sólo deben usarse en el tratamiento los antibióticos capaces de penetrar el interior de la célula, como los macrólidos y las fluoroquinolonas.
- Los hospitales que atienden a pacientes inmunocomprometidos deben monitorizar los sistemas de agua potable a fin de detectar la presencia de especies de *Legionella,* y tratar el agua si se encuentran. Las autoridades locales de salud pública y los Centros del Control y la Prevención de Enfermedades pueden proporcionar orientación en las pruebas y el tratamiento.

BARTONELLA

Las tres especies más prevalentes de importancia médica en el género *Bartonella* son *Bartonella bacilliformis*, la causa de la fiebre de Oroya y la verruga peruana; *Bartonella quintana*, la causa de la fiebre de trinchera y algunos casos de angiomatosis bacilar, y *Bartonella henselae*, que causa la enfermedad por arañazo de gato y también se ha asociado con la angiomatosis bacilar. Estas enfermedades poseen muchas características en común. Se conoce un pequeño conjunto adicional de especies y subespecies *Bartonella* que rara vez se han asociado con enfermedades humanas, principalmente endocarditis, y estas son *Bartonella elizabethae, Bartonella vinsonii* subsp. *berkhoffi, B. vinsonii* subsp. *arupensis, Bartonella koehlerae*, y *Bartonella alsatica*. Existe un conjunto mayor asociado con los animales, y aún no se ha descrito la transmisión a los seres humanos desde estos reservorios animales.

Las especies del género *Bartonella* son bacilos gramnegativos intracelulares pleomórficos, de lento crecimiento y difíciles de aislar en el laboratorio. Se pueden ver en tejidos infectados teñidos con la tinción de impregnación de plata de Warthin-Starry.

Bartonella bacilliformis

Hay dos fases de la infección por *B. bacilliformis*. La etapa inicial es la **fiebre de Oroya**, una anemia infecciosa grave. La segunda es la etapa eruptiva, **verruga peruana**, que por lo común comienza de dos a ocho semanas después, aunque la verruga también puede ocurrir en ausencia de la fiebre de Oroya.

La fiebre de Oroya se caracteriza por el rápido desarrollo de la anemia grave causada por la destrucción de los eritrocitos, el agrandamiento del bazo y el hígado y la hemorragia en los ganglios linfáticos. Las masas de bartonelas llenan el citoplasma de las células que recubren los vasos sanguíneos, y la inflamación endotelial puede provocar oclusión vascular y trombosis. La tasa de mortalidad de la fiebre de Oroya no tratada puede llegar a 85%. El diagnóstico se realiza mediante el examen de frotis de sangre teñidos y hemocultivos en medio semisólido.

Semanas o meses después de la infección aguda, una segunda etapa de la infección llamada verruga peruana aparece, caracterizada por lesiones nodulares vasculares de la piel que se producen en cultivos sucesivos. Esta infección dura aproximadamente un año, produce poca reacción sistémica, y no causa muerte. Se han descrito lesiones mucosas e internas. En los granulomas se identifican bartonelas y también los hemocultivos a menudo son positivos, pero no hay anemia.

B. bacilliformis produce una proteína extracelular llamada deformina, que propicia la deformidad (indentación) de las membranas de los eritrocitos, y los flagelos proporcionan a los organismos la fuerza mecánica a fin de invadir los eritrocitos. La replicación del organismo ocurre dentro de una vacuola endocítica, facilitada por las proteínas de la membrana externa, y los fragmentos de membrana eritrocíticos creados en el momento de la unión y la deformidad de la membrana. *B. bacilliformis* también invade las células endoteliales y otros tipos de células humanas *in vitro*.

booksmedicos.org

La bartonelosis se limita a las áreas montañosas de los Andes americanos en el Perú tropical, Colombia y Ecuador, y se transmite por moscas de arena del género *Lutzomyia*.

B. bacilliformis crece en agar semisólido nutritivo que contiene un 10% de suero de conejo y un 0.5% de hemoglobina. Después de 10 días o más de incubación a 28 °C, el medio se enturbia y en las extensiones teñidas con método de Giemsa se identifican los organismos cilíndricos y granulosos.

La ciprofloxacina, doxiciclina, macrólidos o sulfametoxazol-trimetoprim, administrados durante al menos 10 días, se han utilizado a fin de tratar con éxito a los pacientes. Se puede recurrir a la terapia parenteral si el paciente no puede absorber la medicación oral. Se ha usado cloranfenicol durante 14 días con el propósito de tratar efectivamente las infecciones de *B. bacilliformis*, particularmente en América del Sur. Junto con los iones de transfusión de sangre, cuando está indicado, la terapia antimicrobiana reduce en gran medida la tasa de mortalidad. El control de la enfermedad depende de la eliminación de los vectores de la mosca de la arena; los insecticidas, los repelentes de insectos y la eliminación de las áreas de reproducción de moscas de arena resultan valiosos en este menester. La prevención con antibióticos puede ser útil.

Bartonella henselae y *Bartonella quintana*

A. Enfermedad por arañazo de gato

La enfermedad por arañazo de gato por lo general es una enfermedad benigna y autolimitada que se manifiesta por fiebre y linfadenopatía que se desarrollan una a tres semanas después del contacto con un gato (por lo común después de un arañazo, lamedura, mordedura o tal vez picadura de una pulga). Se desarrolla una lesión cutánea primaria (pápula o pústula) en el sitio. El paciente por lo general se ve bien, pero puede tener fiebre baja y ocasionalmente dolor de cabeza, malestar y dolor de garganta. Hay notable agrandamiento y a veces dolorimiento de los ganglios linfáticos (laringe axilar, epitroclear o cervical con mayor frecuencia), y pueden no remitir durante varias semanas o incluso meses. Pueden supurar y expulsar pus. Los casos atípicos (5 a 10%) pueden caracterizarse por adenopatías preauriculares y conjuntivitis (síndrome oculoglandular de Parinaud). Se han descrito características sistémicas más graves, como meningitis, encefalopatía, lesiones óseas y retinitis. Se piensa que en Estados Unidos ocurren más de 22 000 casos al año.

El diagnóstico de la enfermedad por arañazo de gato se basa en 1) datos sugerentes de la anamnesis y la exploración física; 2) aspiración de pus de los ganglios linfáticos que no contienen bacterias cultivables por métodos de rutina, y 3) hallazgos histopatológicos característicos con lesiones granulomatosas, que pueden incluir bacterias observadas en tinciones impregnadas con plata. Un resultado positivo de la prueba cutánea también se ha incluido como criterio, pero sólo tiene un interés histórico. Una cuantificación de 1:64 o mayor en un solo suero en la prueba de anticuerpos fluorescentes indirectos (IFA, *indirect fluorescent antibody*) apoya firmemente el diagnóstico, pero el desarrollo de un título de diagnóstico puede retrasarse o no ocurrir en pacientes inmunocomprometidos. Los inmunoensayos de enzimas están disponibles, pero pueden ser menos sensibles que los IFA.

La enfermedad por arañazo de gato es causada por *B. henselae*, un bacilo gramnegativo pleomórfico pequeño, presente principalmente en las paredes de los capilares cerca de los folículos hiperplásicos o dentro de microabscesos. Los organismos se ven mejor en las secciones de tejido teñidas con la tinción de impregnación con plata de Warthin-Starry; también pueden ser detectados por tinción de inmunofluorescencia. El cultivo de *B. henselae* por lo general no se recomienda en el tratamiento de esta enfermedad relativamente benigna.

El reservorio de *B. henselae* es el gato doméstico, y la tercera parte de los gatos o más (y posiblemente sus pulgas) pueden estar infectados. Se cree que el contacto con gatos infectados a través de lesiones en la piel transmite la infección.

La enfermedad por arañazo de gato ocurre comúnmente en personas inmunocompetentes y suele ser autolimitada. El tratamiento es principalmente de apoyo: soporte emocional; compresas calientes y húmedas, y analgésicos. La aspiración de pus o la extirpación quirúrgica de un ganglio linfático excesivamente grande puede mejorar los síntomas. Si bien los informes anecdóticos demuestran que el tratamiento con tetraciclina, azitromicina, trimetoprim-sulfametoxazol, rifampicina, gentamicina o fluoroquinolona puede ser útil, los análisis más recientes no apoyan el tratamiento con antibióticos.

B. Angiomatosis bacilar

La angiomatosis bacilar es una enfermedad predominantemente de personas inmunodeprimidas, particularmente de las personas con sida. Casos raros ocurren en personas inmunocompetentes. La angiomatosis bacilar se caracteriza histopatológicamente como lesiones circunscritas con

booksmedicos.org

proliferación capilar lobular y vasos redondos abiertos con células endoteliales cuboidales que sobresalen hacia la luz vascular. Un signo notable son los histiocitos epitelioides rodeados por una matriz fibromixoide laxa. Los bacilos pleomórficos se pueden ver en el tejido subendotelial cuando se tiñen con la tinción de impregnación con plata de Warthin-Starry. Las lesiones pueden estar infiltradas por leucocitos polimorfonucleares.

En su forma común, la angiomatosis bacilar se presenta como una pápula roja (similar al arándano) cada vez mayor, a menudo con escamas circundantes y eritema. Las lesiones se agrandan y pueden llegar a tener varios centímetros de diámetro y ulcerarse. Puede haber lesiones únicas o muchas. La apariencia clínica es a menudo similar a la del sarcoma de Kaposi en pacientes con sida, pero las dos enfermedades son diferentes en su arquitectura histológica. La angiomatosis bacilar se produce en prácticamente todos los órganos. La afectación del hígado (y el bazo) se caracteriza por una proliferación de espacios quísticos llenos de sangre rodeados por una matriz de fibromixoide que contiene las bacterias; esta forma de la enfermedad se llama **púrpura hepática** y generalmente se acompaña de fiebre, pérdida de peso y dolor abdominal. También se produce una forma bacteriana de infección con signos inespecíficos de malestar general, fiebre y pérdida de peso.

El diagnóstico se confirma por los signos histopatológicos característicos y la demostración de los bacilos pleomórficos en secciones teñidas con plata. *B. henselae* y *B. quintana* se puede aislar mediante el cultivo directo de biopsias del tejido involucrado, cuidadosamente obtenidas para que no haya bacterias contaminantes en la piel. Las muestras de biopsia se homogeneizan en medio de cultivo de tejido suplementado y se inoculan en agar chocolate fresco y agar en infusión de corazón con 5% de sangre de conejo. Los hemocultivos obtenidos por el método de centrifugación por lisis se pueden inocular en el mismo medio. Los cultivos deben incorporarse en CO_2 al 5% a 36 °C durante un mínimo de 3 semanas. Las muestras también se pueden cultivar en monocapas de cultivo de tejido eucariótico. Bioquímicamente, *B. henselae* y *B. quintana* son relativamente inertes, incluidas las reacciones negativas de catalasa y oxidasa y las pruebas negativas de utilización de carbohidratos. La actividad de la enzima se puede ver con los sustratos de aminoácidos mediante métodos a fin de probar enzimas preformadas. La identificación definitiva se obtiene mediante la secuenciación total o parcial del gen del ARN ribosómico 16S amplificado por PCR. Por la dificultad en recuperar a las especies del género *Bartonella* del material clínico y la insensibilidad a la fecha de los métodos moleculares, muchos consideran que las pruebas serológicas son la mejor opción. Las pruebas IFA son las más utilizadas.

La angiomatosis bacilar se trata con eritromicina oral (fármaco de primera elección) o doxiciclina (más gentamicina en el caso de los pacientes muy enfermos) durante un mínimo de dos meses. Se cree que la respuesta a menudo rápida de las lesiones cutáneas a la eritromicina se debe a sus efectos antiinflamatorios y antiangiogénicos. Las recaídas son comunes, pero se pueden tratar con el mismo régimen farmacológico inicial.

C. Fiebre de las trincheras

La fiebre de las trincheras (también conocida como fiebre de quintana) se caracteriza por un inicio repentino de fiebre acompañada de dolor de cabeza, malestar, inquietud y dolor de espinilla. Los síntomas coinciden con la liberación de *B. quintana* en sangre cada tres a cinco días, y cada episodio dura cinco días. Una aflicción notable vista durante la Primera Guerra Mundial, *B. quintana* ahora se ve con más frecuencia como una causa de endocarditis con cultivo negativo y bacteriemia en personas sin hogar.

Por lo general el reservorio de *B. henselae*, es el gato doméstico, y los pacientes con este organismo como la etiología de la angiomatosis bacilar a menudo tienen que ver con contacto con gatos o historias de mordeduras de pulgas de gatos. Los únicos reservorios conocidos en el caso de *B. quintana* son los seres humanos y el piojo del cuerpo.

Verificación de conceptos

- Las especies del género *Bartonella* son bacilos gramnegativos pequeños que se encuentran entre los animales, los seres humanos y sus vectores.
- Entre los patógenos humanos se encuentran *B. bacilliformis*, que causa la fiebre aguda de Oroya y la verruga peruana crónica, sobre todo entre las poblaciones de los Andes, y *B. quintana,* que es responsable de la fiebre de las trincheras, endocarditis y angiomatosis bacilar. *B. henselae* puede causar endocarditis, enfermedad por arañazo de gato y angiomatosis bacilar. La infección se adquiere por la mordedura o rasguño de un gato o tal vez, por una mordedura de las pulgas del gato.
- El diagnóstico de las infecciones por *B. henselae* puede ser difícil porque estas crecen lentamente y mejor en medios que contienen sangre de conejo o agar chocolate. Es posible la demostración de organismos en el tejido usando tinciones de Warthin-Starry. El diagnóstico serológico es el mayor sostén.

booksmedicos.org

- El tratamiento de las infecciones por *Bartonella* incluye el empleo de azitromicina u otros macrólidos, fluoroquinolonas y de doxiciclina.

STREPTOBACILLUS MONILIFORMIS

Streptobacillus moniliformis es un organismo aerobio, gramnegativo, altamente pleomorfo que forma cadenas irregulares de bacilos intercalados con agrandamientos fusiformes y cuerpos grandes y redondos. Crece mejor a 37 °C en medios que contienen proteínas séricas, yema de huevo o almidón, pero deja de crecer a 22 °C. Las formas L se pueden demostrar fácilmente en la mayoría de las culturas del organismo. El subcultivo de colonias puras de formas L en medios líquidos a menudo produce nuevamente los estreptobacilos. Anteriormente se creía que era la única especie en el género, recientemente se le unió una nueva especie oficialmente llamada *Streptobacillus hongkongensis* sp. nov. *S. moniliformis* es un habitante normal de las gargantas de ratas, y los humanos pueden infectarse por mordeduras de ratas. La enfermedad humana (**fiebre por mordedura de rata**) se caracteriza por fiebre séptica, erupciones con manchas y petequias y poliartritis muy dolorosa. Otros tipos de presentaciones incluyen bacteriemia, endocarditis y abscesos. El diagnóstico se basa en cultivos de sangre, líquido de la articulación o pus; en la inoculación de ratones (no hecha en laboratorios clínicos), y en pruebas de aglutinación sérica. Este organismo también puede producir una infección después de ser ingerido en la leche. La enfermedad se llama fiebre de Haverhill y ha ocurrido en epidemias.

El reservorio de *S. hongkongensis* es desconocido. Este organismo se ha recuperado de un absceso peritonsilar y un codo séptico de pacientes separados en Hong Kong.

La penicilina, las cefalosporinas de tercera generación y algunas fluoroquinolonas tienen actividad contra *S. moniliformis* y *S. hongkongensis*.

La fiebre por mordedura de rata de apariencia clínica algo diferente (sodoku) es causada por *Spirillum minus* (véase capítulo 24).

ENFERMEDAD DE WHIPPLE

La enfermedad de Whipple se caracteriza por fiebre, dolor abdominal, diarrea, pérdida de peso y poliartralgia migratoria más comúnmente en adultos de mediana edad. El sitio primario de afectación es el intestino delgado y los ganglios linfáticos mesentéricos, pero cualquier órgano puede verse afectado; en particular, se describen las manifestaciones musculoesqueléticas, neurológicas, cardiacas y oftalmológicas. En su cuadro histológico se advierte notable infiltración por macrófagos, y deposición de glucoproteínas. Las vacuolas características dentro de los macrófagos que se tiñen con tinción periódica de ácido-Schiff (PAS, *periodic acid-Schiff*) (macrófagos espumosos) son patognomónicos de la enfermedad. Los materiales PAS positivos intracelulares y extracelulares son bacilos. Desde el punto de vista histórico mostraron negatividad los cultivos sistemáticos de muestras clínicas, pero en fechas recientes se pudo cultivar el microorganismo en células eucarióticas (fibroblastos de seres humanos, monocitos desactivados de sangre periférica). Antes de que el organismo se cultivara con éxito, la amplificación por PCR de ARN ribosómico 16S bacteriano permitió la identificación de una secuencia única de las bacterias en las lesiones. El análisis filogenético ha demostrado que el organismo es un actinomiceto grampositivo que no está estrechamente relacionado con ningún género conocido. El organismo ha sido nombrado *Tropheryma whipplei.* El diagnóstico de la enfermedad de Whipple se hace mediante la amplificación por PCR de una muestra adecuada (biopsia intestinal, biopsia cerebral, etc.) dirigida a *T. whipplei.*

REFERENCIAS

Angelakis E, Raoult D: Pathogenicity and treatment of *Bartonella* infections. *Int J Antimicrob Agents* 2014;44:16–25. [PubMed: 24933445]

Edelstein PH, Lück C: *Legionella*. In Jorgensen JH, Pfaller MA, Carroll KC (editors). *Manual of Clinical Microbiology*, 11th ed. ASM Press, 2015.

Edelstein PH, Roy CR: Legionnair's Disease and Pontiac Fever. In Bennett JE, Dolin R, Blaser ME (editors). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 8th ed. Elsevier, 2015.

Gandhi TN, Slater LN, Welch DF, et al: *Bartonella*, including cat-scratch disease. In Bennett JE, Dolin R, Blaser ME (editors). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 8th ed. Elsevier, 2015.

Lin YE, Stout JE, Yu VL: Prevention of hospital-acquired legionellosis. *Curr Opin Infect Dis* 2011;24:350–356. [PubMed: 21666459]

booksmedicos.org

Phin N, Parry-Ford F, Harrison T, et al: Epidemiology and clinical management of Legionnaires' disease. *Lancet Infect Dis* 2014;14:1011–1012. [PubMed: 24970283]

Scorpio DG, Dumler JS: *Bartonella*. In Jorgensen JH, Pfaller MA, Carroll KC (editors). *Manual of Clinical Microbiology*, 11th ed. ASM Press, 2015.

Schwartzman S, Schwartzman M: Whipple's disease. *Rheum Dis Clin North Am* 2013;39:313–321. [PubMed: 23597966]

Woo PCY, Wu AKL, Tsang CC, et al: *Streptobacillus hongkongensis* sp. nov., isolated from patients with quinsy and septic arthritis, and emended descriptions of the genus *Streptobacillus* and *Streptobacillus moniliformis*. *Int J Syst Evol Microbiol* 2014;64:3034–3039. [PubMed: 24912824]

Zbinden R. *Aggregatibacter*, *Capnocytophaga*, *Eikinella, Kingella*, *Pasteurella*, and other fastidious or rarely encountered Gram-negative rods. In Jorgensen JH, Pfaller MA, Carroll KC (editors). *Manual of Clinical Microbiology*, 11th ed. ASM Press, 2015.

booksmedicos.org

Universidad Mariano Galvez de Guatemala
Access Provided by:
SILVERCHAIR

CAPÍTULO 23: Micobacterias

INTRODUCCIÓN

Las micobacterias son bacterias aerobias en forma de bacilo que no forman esporas. La pared celular contiene peptidoglucolípidos, ácidos micólicos y otros ácidos grasos y ceras; muchos de estos compuestos son responsables de las diversas características de las micobacterias (p. ej., crecimiento lento, resistencia a los ácidos, resistencia a los detergentes y a los antibióticos comunes). Debido a su alto contenido de lípidos en sus paredes celulares, las micobacterias no se tiñen bien con los tintes de anilina comunes, incluido el método de tinción de Gram regular. En su lugar, se utilizan procedimientos de tinción especiales, que utilizan tintes de arilmetano basados en fenol (p. ej., carbolfucsina), a fin de teñir las micobacterias. Debido al alto contenido de ácidos micólicos en su pared celular, las micobacterias retienen estos colorantes incluso después de la exposición a fuertes soluciones de ácido-alcohol o ácido-mineral. Por tanto, las micobacterias se describen como organismos "ácido-alcohol resistentes". Hay más de 200 especies de *Mycobacterium*, incluyendo muchas que son saprófitas. Las micobacterias que infectan a los seres humanos se enumeran en el cuadro 23–1. Por mucho, los patógenos humanos micobacterianos más comunes en todo el mundo son *M. tuberculosis*, *M. leprae* y *M. ulcerans*. *Mycobacterium tuberculosis* causa tuberculosis y es un patógeno muy importante en lo que respecta a los seres humanos. *Mycobacterium leprae* causa la lepra (enfermedad de Hansen), la cual es una enfermedad granulomatosa crónica y debilitante. *Mycobacterium ulcerans* causa infecciones necrosantes de la piel y tejidos blandos, que se caracterizan por la formación de úlceras, que aumentan progresivamente con el tiempo, si no se tratan. En África, la enfermedad se conoce como úlcera de Buruli, mientras que, en Australia, la enfermedad es llamada úlcera de Bairnsdale. *Mycobacterium avium-intracellulare* (complejo *M. avium*, o MAC) y otras micobacterias no tuberculosas (NTM), infectan con frecuencia a pacientes con sida, son patógenos oportunistas en otras personas inmunocomprometidas, y ocasionalmente causan enfermedades en pacientes con sistemas inmunológicos normales.

CUADRO 23–1

Micobacterias que infectan a los seres humanos

Especie	Reservorio	Manifestaciones clínicas comunes; comentarios
ESPECIES SIEMPRE CONSIDERADAS PATÓGENAS		
Mycobacterium tuberculosis *Mycobacterium leprae* *Mycobacterium bovis*	Seres humanos Seres humanos Seres humanos, ganado	Tuberculosis pulmonar y diseminada; con millones de casos anualmente en el mundo Lepra Enfermedad similar a la tuberculosis; rara en América del Norte; *M. bovis* está estrechamente relacionada a *M. tuberculosis*
ESPECIES POTENCIALMENTE PATÓGENAS EN SERES HUMANOS		
Causas comunes de enfermedad		
Complejo *Mycobacterium avium*	Suelo, agua, aves, aves de corral, cerdos,	Pulmonar, diseminada; muy común en pacientes con sida sin tratamiento; se produce en otros pacientes inmunocomprometidos; poco común en pacientes con sistemas inmunes normales

booksmedicos.org

	ganado,	Pulmonar, otros sitios
Mycobacterium kansasii	entorno ambiental	Nódulos y úlceras subcutáneos; puede ser severo; *M. ulcerans* está estrechamente relacionado a *M. marinum;* el crecimiento del organismo tarda de 6–12 semanas en medio de agar; el crecimiento a 33 °C sugiere una fuente ambiental de la infección; la carga global de la enfermedad ha sido mucho tiempo subestimada, y la enfermedad por *M. ulcerans* es hoy la tercera enfermedad micobacteriana después de *M. tuberculosis* y *M. leprae*
Mycobacterium ulcerans	Agua, ganado Seres humanos, entorno ambiental	
Causas poco comunes o muy raras de enfermedad		
Mycobacterium africanum	Seres humanos, monos	Cultivos pulmonares, semejantes a *M. tuberculosis,* raros
Mycobacterium genavense	Seres humanos, aves domésticas	Sangre de pacientes con sida; crece en medio líquido (BACTEC) y en medio sólido complementado con micobactina J; crece en 2–8 semanas
Mycobacterium haemophilum	Desconocido	Nódulos y úlceras subcutáneos principalmente en pacientes de sida, requiere hemoglobina o hemolina; crece a 28–32 °C; raro
Mycobacterium malmoense	Desconocido, medio ambiente	Pulmonar, semejante a la tuberculosis (adultos), ganglios linfáticos (niños); la mayoría de los casos son de Suecia, pero los organismos pueden estar mucho más extendidos; *M. malmoense* está estrechamente relacionada a *M. avium* intracelular; tarda en crecer de 8 a 12 semanas
Mycobacterium marinum	Peces, agua	Nódulos y abscesos subcutáneos, úlceras cutáneas
Mycobacterium scrofulaceum	Suelo, agua, alimentos húmedos	Linfadenitis cervical, habitualmente curada mediante incisión, drenaje y eliminación de nódulos linfáticos involucrados
Mycobacterium nonchromogenicum	Medio ambiente	El patógeno primario en el complejo *M. terrae.* Causa tenosinovitis de las manos
Mycobacterium simiae (los nuevos miembros del complejo *M. simiae* incluyen *M. lentiflavum, M. triplex,* y *M. europaeum)*	Monos, agua	Pulmonar, diseminada en pacientes con sida; rara
Mycobacterium szulgai	Desconocido	Pulmonar, semejante a tuberculosis, rara
Mycobacterium xenopi	Agua, aves	Pulmonar, semejante a tuberculosis con enfermedad pulmonar preexistente; rara
De crecimiento rápido		
Mycobacterium abscessus	Suelo, agua, animales	Cultivos rápidos más frecuentemente aislados en infecciones pulmonares; infecciones cutáneas y de tejidos blandos; frecuentemente resistente a múltiples fármacos
Mycobacterium chelonae	Suelo, agua, animales, vida marina	Lesiones cutáneas más comunes, abscesos subcutáneos, infecciones diseminadas en pacientes inmunocomprometidos
Mycobacterium fortuitum	Suelo, agua,	Consiste en un complejo de organismos que solamente pueden ser diferenciados por métodos moleculares; asociada con furunculosis del salón de uñas; infecciones pulmonares similares a *M. abscessus*
		Asociados con pseudobrotes vinculados a equipos contaminados en los hospitales; los aislamientos han sido

booksmedicos.org

Mycobacterium immunogenum	animales	asociados con enfermedad articular, úlceras cutáneas, infecciones por catéter y algunas enfermedades
Mycobacterium mucogenicum	Medio ambiente Desconocido	pulmonares; estrechamente relacionada con *M. chelonae-abscessus* Las infecciones asociadas a CVC son las infecciones más importantes asociadas a este organismo, el nombre refleja su apariencia mucoide en el cultivo
ESPECIES SAPROFÍTICAS QUE MUY RARAMENTE CAUSAN ENFERMEDAD EN LOS HUMANOS		
Mycobacterium gordonae	Agua	Estas especies saprófitas de *Mycobacterium* son causas poco comunes de enfermedades en los seres humanos; los resultados positivos del cultivo para estas micobacterias generalmente representan contaminación ambiental de muestras y no enfermedades; muchas de las micobacterias saprófitas crecen mejor a temperaturas <33 °C; hay muchas otras especies saprofíticas de *Mycobacterium* que no figuran en esta lista que rara vez, si acaso, aparecen en cultivos de muestras de pacientes
Mycobacterium flavescens	Suelo, agua	
Mycobacterium fallax	Suelo, agua Lavados gástricos	
Mycobacterium gastri	Suelo, agua	
Mycobacterium smegmatis	Suelo, agua	
Complejo *Mycobacterium terrae*		

CVC, catéter venoso central.

MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

Morfología e identificación

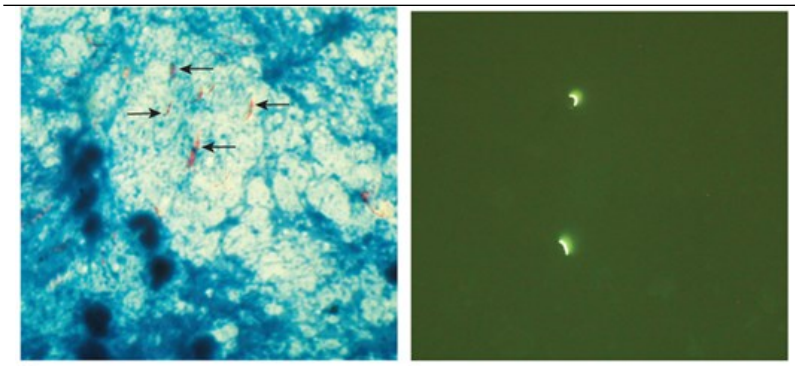
A. Organismos típicos

En el tejido, *M. tuberculosis* y otras micobacterias son bacilos delgados y rectos que miden aproximadamente 0.4 × 3 µm (fig. 23–1). En medios artificiales, se observan formas cocoides y filamentosas con morfología variable de una especie a otra. Debido a su alto contenido de lípidos en sus paredes celulares, las micobacterias no se tiñen bien con los tintes de anilina comunes, incluido el método de tinción de Gram regular. Los organismos suelen aparecer como "Gram-invisibles" o aparecen como zonas claras ("fantasmas"). Algunas micobacterias, específicamente algunas de las bacterias de crecimiento rápido, pueden aparecer como pequeños bacilos gramnegativos con cuentas, pero puede que no se observen ramificaciones. El grado de resistencia al ácido depende de la integridad y la cantidad de los ácidos micólicos dentro de la pared celular de los organismos. Aparte de las micobacterias, algunas otras bacterias también expresan la característica de tinción ácido rápida; estos organismos bacterianos incluyen el género *Nocardia*, *Rhodococcus*, *Gordonia* y *Tsukamurella*. La **técnica de tinción de Ziehl-Neelsen** se utiliza en la identificación de bacterias ácido-alcohol resistentes. El método se detalla en el capítulo 47. En frotis de esputo o cortes de tejido, las micobacterias se pueden mostrar mediante fluorescencia amarillo-naranja después de la tinción con tintes de fluorocromo (p. ej., auramina y rodamina). La facilidad con la que se pueden visualizar las bacterias ácido-alcohol resistentes con las manchas de fluorocromo las convierte en las tinciones preferidas cuando se trata de las muestras clínicas (fig. 23–1B). La disponibilidad de microscopios de diodos emisores de luz ultrabrillantes, algunos de los cuales no requieren electricidad, ha logrado avances en la microscopia de fluorescencia en países con recursos limitados.

FIGURA 23–1

A. *M. tuberculosis* (*flechas*) en una muestra de esputo procesada teñida con tinción de Ziehl-Neelsen. *M. tuberculosis* es rojo contra un fondo azul. **B.** El colorante fluorescente Auramina O se utilizó a la hora de teñir una muestra de esputo. Muestra dos *M. tuberculosis* fluorescentes. Ampliación original ×1 000. (Cortesía de G Cunningham.)

booksmedicos.org



A B

Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

B. Cultivo

Los medios en lo que respecta al cultivo primario de micobacterias deben incluir un medio no selectivo y un medio selectivo. Los medios selectivos contienen antibióticos empleados a la hora de prevenir el crecimiento excesivo de bacterias y hongos contaminantes. Hay tres formulaciones generales que se pueden usar en los medios no selectivos y selectivos. Los medios basados en agar (sólidos) son útiles a la hora de observar la morfología de las colonias, en la detección de cultivos mixtos, en las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana, y también pueden proporcionar alguna indicación de la cantidad de organismos en una muestra particular.

1. Medio de agar semisintético.

Estos medios (p. ej., Middlebrook 7H10 y 7H11) contienen sales definidas, vitaminas, cofactores, ácido oleico, albúmina, catalasa y glicerol; el medio 7H11 también contiene hidrolizado de caseína. La albúmina neutraliza los efectos tóxicos e inhibidores de los ácidos grasos en el espécimen o medio. Los inóculos grandes producen crecimiento en estos medios en varias semanas. Debido a que pueden ser necesarios grandes inóculos, estos medios pueden ser menos sensibles que otros en lo que respecta al aislamiento primario de micobacterias.

2. Medio de huevo espesado.

Estos medios (p. ej., Löwenstein-Jensen) contienen sales definidas, glicerol y sustancias orgánicas complejas (p. ej., huevos frescos o yemas de huevo, harina de papa, y otros ingredientes en varias combinaciones). El verde de malaquita está incluido para inhibir otras bacterias. Los inóculos pequeños en muestras de pacientes crecerán en estos medios en 3–6 semanas.

Estos medios con antibióticos añadidos (Gruft y Mycobactosel) se utilizan como medios selectivos.

3. Medio de caldo.

El medio de caldo (p. ej., Middlebrook 7H9 y 7H12) apoya la proliferación de inóculos pequeños. Normalmente, las micobacterias crecen en grupos o masas debido al carácter hidrofóbico de la superficie celular. Si se agregan polisorbatos (ésteres de ácidos grasos solubles en agua), humedecen la superficie y, por tanto, permiten el crecimiento disperso en medios líquidos. El crecimiento suele ser más rápido que en los medios complejos. Existen varias fuentes comerciales de estos medios que se utilizan en muchos laboratorios clínicos y de referencia. Entre estas fuentes se incluyen el sistema MGIT (Becton Dickinson, Sparks, MD), el sistema de cultivo VersaTREK® (ThermoFisher Scientific, Houston, TX) y MB Redox (Heipha Diagnostica Biotest, Eppelheim, Alemania).

C. Características de crecimiento

Las micobacterias son aerobios obligados y derivan energía de la oxidación de muchos compuestos de carbono simple. El aumento de la tensión de CO_2 mejora el crecimiento. Las actividades bioquímicas no son características, y la tasa de crecimiento es mucho más lenta que la de la mayoría de las bacterias. El tiempo de duplicación del bacilo tuberculoso es de aproximadamente 18 horas. Las formas saprófitas tienden a crecer más rápidamente, proliferan bien a 22–33 °C, producen más pigmento y son menos ácido-alcohol resistentes que las formas patógenas.

booksmedicos.org

D. Reacción a agentes físicos y químicos

Las micobacterias tienden a ser más resistentes a los agentes químicos que otras bacterias debido a la naturaleza hidrófoba de la superficie celular y su crecimiento agrupado. Los tintes (p. ej., verde de malaquita) o agentes antibacterianos (p. ej., penicilina), que son bacteriostáticos respecto a otras bacterias, pueden incorporarse a los medios sin inhibir el crecimiento de los bacilos de la tuberculosis. Los ácidos y los álcalis permiten la supervivencia de algunos bacilos tuberculosos expuestos, y se usan a la hora de ayudar a eliminar los organismos contaminantes y en la "concentración" de muestras clínicas. Los bacilos tuberculosos son resistentes al secado y sobreviven durante largos periodos en esputo seco.

E. Variación

La variación puede ocurrir en apariencia de colonia, pigmentación, virulencia, temperatura óptima de crecimiento y muchas otras características celulares o de crecimiento.

F. Patogenicidad de las micobacterias

Existen marcadas diferencias en la capacidad de diferentes micobacterias a la hora de causar lesiones en varias especies hospederas. Los seres humanos y los conejillos de indias son altamente susceptibles a la infección por *M. tuberculosis*, pero las aves de corral y el ganado son resistentes. *M. tuberculosis* y *Mycobacterium bovis* son igualmente patógenos en lo que respecta a los humanos. La vía de infección (respiratoria *vs.* intestinal) determina el patrón de las lesiones. En los países desarrollados, *M. bovis* se ha vuelto muy rara. Algunas micobacterias "atípicas", ahora designadas como NTM (p. ej., *Mycobacterium kansasii*), producen enfermedades humanas que no se distinguen de la tuberculosis; otras (por ejemplo, *Mycobacterium fortuitum*) causan sólo lesiones superficiales o actúan como oportunistas.

Componentes de bacilos tuberculosos

Los componentes mostrados a continuación se encuentran principalmente en las paredes celulares. Las paredes celulares micobacterianas pueden inducir hipersensibilidad retardada y cierta resistencia a la infección y pueden reemplazar células micobacterianas completas en el adyuvante de Freund. El contenido de células micobacterianas sólo provoca reacciones de hipersensibilidad retardadas en animales previamente sensibilizados.

A. Lípidos

Las micobacterias son ricas en lípidos. Entre estos se encuentran los ácidos micólicos (ácidos grasos de cadena larga C78-C90), ceras y fosfátidos. En la célula, los lípidos se unen en gran medida a proteínas y polisacáridos. El dipéptido de muramilo (de peptidoglucano) combinado con ácidos micólicos puede causar la formación de granuloma; los fosfolípidos inducen necrosis caseosa. Los lípidos son, hasta cierto punto, responsables de la resistencia a los ácidos. Su eliminación con ácido caliente destruye la resistencia al ácido, la cual depende tanto de la integridad de la pared celular como de la presencia de ciertos lípidos. La resistencia a los ácidos también se pierde después de la sonicación de las células micobacterianas. El análisis de los lípidos por cromatografía de gases revela patrones que ayudan en la clasificación de diferentes especies.

Las cepas virulentas de los bacilos tuberculosos forman "cordones serpentinos" microscópicos en los cuales los bacilos ácido-alcohol resistentes están dispuestos en cadenas paralelas. La formación del cordón se correlaciona con la virulencia. Un "factor de cordón" (trehalosa-6.6'-dimicolato) ha sido extraído de bacilos virulentos con éter de petróleo. Inhibe la migración de los leucocitos, causa granulomas crónicos y puede servir como un "adyuvante" inmunológico.

B. Proteínas

Cada tipo de *Mycobacterium* contiene varias proteínas que provocan la reacción de la tuberculina. Las proteínas unidas a una fracción de cera pueden, tras la inyección, inducir la sensibilidad a la tuberculina. También pueden provocar la formación de una variedad de anticuerpos.

C. Polisacáridos

Las micobacterias contienen una variedad de polisacáridos. Su papel en la patogenia de la enfermedad es incierto. Pueden inducir el tipo inmediato de hipersensibilidad y pueden servir como antígenos en reacciones con sueros de personas infectadas.

booksmedicos.org

Patogenia

Las micobacterias se emiten en gotitas de menos de 25 µm de diámetro cuando las personas infectadas tosen, estornudan o hablan. Las gotitas se evaporan, dejando organismos que son lo suficientemente pequeños, cuando se inhalan, a fin de que sean depositados en los alvéolos. Dentro de los alvéolos, el sistema inmunológico del hospedero responde mediante la liberación de citocinas y linfocinas que estimulan los monocitos y los macrófagos. Las micobacterias comienzan a multiplicarse dentro de los macrófagos. Algunos de los macrófagos desarrollan una capacidad potenciada cuando se trata de eliminar el organismo, pero otros pueden ser eliminados por los bacilos. Las lesiones patógenas asociadas con infección aparecen en los pulmones 1–2 meses después de la exposición. Se pueden desarrollar dos tipos de lesiones, como se describe más adelante en Patología. La resistencia y la hipersensibilidad del hospedero influyen en gran medida en el desarrollo de la enfermedad y el tipo de lesiones que son visibles.

Patología

La producción y el desarrollo de las lesiones y su curación o progresión se determinan principalmente por 1) el número de micobacterias en el inóculo y su posterior multiplicación, y 2) el tipo de hospedero y la respuesta inmune.

A. Dos lesiones principales

1. Tipo exudativo.

Este tipo consiste en una reacción inflamatoria aguda con edema líquido; leucocitos polimorfonucleares, y, más tarde, monocitos alrededor de los bacilos tuberculosos. Este tipo se ve particularmente en el tejido pulmonar, donde se asemeja a la neumonía bacteriana. Puede curarse por resolución a fin de que todo el exudado se absorba; puede conducir a una necrosis masiva del tejido o puede convertirse en el segundo tipo de lesión (productiva). Durante la fase exudativa, el resultado de la prueba de tuberculina se vuelve positivo.

2. Tipo productivo (proliferativo).

Cuando está completamente desarrollado, este tipo de lesión, un granuloma crónico, consta de tres zonas: 1) un área central de células gigantes multinucleadas grandes que contienen bacilos tuberculosos; 2) una zona media de células epiteliales pálidas, a menudo estructuradas radialmente, y 3) una zona periférica de fibroblastos, linfocitos y monocitos. Más tarde, se desarrolla tejido fibroso periférico, y el área central sufre una necrosis de caseificación. Esta lesión se llama *tubérculo*. Un tubérculo caseoso puede romperse en un bronquio, vaciar su contenido en el mismo y formar una cavidad. Posteriormente puede curar por fibrosis o calcificación.

B. Propagación de organismos en el hospedero

Los bacilos tuberculosos se diseminan en el hospedero por extensión directa, a través de los canales linfáticos y del torrente sanguíneo, y a través de los bronquios y las vías gastrointestinales.

En la primera infección, los bacilos tuberculosos siempre se propagan desde el sitio inicial, a través de los vasos linfáticos, hasta los ganglios linfáticos regionales. Los bacilos pueden diseminarse más lejos y llegar al torrente sanguíneo, que a su vez distribuye los bacilos a todos los órganos (distribución miliar). El torrente sanguíneo puede ser invadido también por la erosión de una vena por un tubérculo o ganglio linfático caseoso. Si una lesión caseosa descarga sus contenidos en un bronquio, estos son aspirados y distribuidos a otras partes de los pulmones, o se ingieren y se introducen en el estómago y los intestinos.

C. Sitio de crecimiento intracelular

Cuando las micobacterias se establecen en el tejido, estas residen principalmente de forma intracelular en monocitos, células reticuloendoteliales y células gigantes. La ubicación intracelular es una de las características que dificulta la quimioterapia y favorece la persistencia microbiana. Dentro de las células de los animales inmunes, la multiplicación de los bacilos de la tuberculosis se inhibe en gran medida.

Infección primaria y tipos de reactivación de la tuberculosis

booksmedicos.org

Cuando un hospedero tiene el primer contacto con los bacilos tuberculosos, se observan las siguientes características: 1) se desarrolla una lesión exudativa aguda que se propaga rápidamente a los vasos linfáticos y a los ganglios linfáticos regionales. La lesión exudativa en el tejido a menudo se cura rápidamente. 2) El ganglio linfático sufre una caseificación masiva, que generalmente se calcifica (lesión de Ghon). 3) El resultado de la prueba de tuberculina se vuelve positivo.

Como se describió a comienzos del siglo XX, el tipo de infección primaria solía ocurrir en la infancia e involucraba a cualquier parte del pulmón, pero con mayor frecuencia en los campos pulmonares medios o en las bases. Frecuentemente se observan ganglios linfáticos mediastínicos e hiliares agrandados.

El tipo de reactivación generalmente es causado por bacilos tuberculosos que han sobrevivido en la lesión primaria. La tuberculosis de reactivación se caracteriza por lesiones crónicas del tejido, la formación de los tubérculos, la caseificación y la fibrosis. Los ganglios linfáticos regionales están sólo ligeramente involucrados y no se caseifican. El tipo de reactivación casi siempre comienza en el vértice del pulmón, donde la tensión de oxígeno (PO_2) es máxima.

Estas diferencias entre infección primaria y reinfección o reactivación se atribuyen a 1) resistencia y 2) hipersensibilidad inducida por la primera infección. No está claro hasta qué punto cada uno de estos componentes participa en la respuesta modificada en la reactivación de la tuberculosis.

Inmunidad e hipersensibilidad

Durante la primera infección con bacilos tuberculosos, se adquiere cierta resistencia y aumenta la capacidad de localizar los bacilos tuberculosos, retardar su multiplicación, limitar su diseminación y de reducir la diseminación linfática. Esto se puede atribuir al desarrollo de la inmunidad celular, con la capacidad evidente de los fagocitos mononucleares de limitar la multiplicación de los organismos ingeridos e incluso de destruirlos.

En el transcurso de la infección primaria, el hospedero también adquiere hipersensibilidad al bacilo tuberculoso. Esto se hace evidente por el desarrollo de una reacción positiva a la tuberculina (véase análisis más adelante). La sensibilidad a la tuberculina puede ser inducida por bacilos tuberculosos completos o por tuberculoproteínas en combinación con la cera D soluble en cloroformo del bacilo tuberculoso, pero no sólo por tuberculoproteínas. La hipersensibilidad y la resistencia parecen ser aspectos distintos de las reacciones mediadas por células relacionadas.

Prueba de tuberculina

A. Material

La tuberculina vieja es un filtrado concentrado de caldo en el que los bacilos de los tubérculos han crecido durante 6 semanas. Además de las tuberculoproteínas reactivas, este material contiene una variedad de otros componentes de bacilos tuberculosos y de medio de crecimiento. Un derivado proteico purificado (PPD, *purified protein derivative*) se obtiene por fraccionamiento químico de tuberculina vieja. PPD está estandarizado en términos de su reactividad biológica como unidades de tuberculina (TU, *tuberculin units*). Por acuerdo internacional, la TU se define como la actividad contenida en un peso específico del lote de PPD de Siebert núm. 49608 en un búfer específico. Este es el PPD-S, el estándar para la tuberculina contra el cual la potencia de todos los productos debe establecerse mediante una prueba biológica (es decir, por el tamaño de la reacción en seres humanos). La tuberculina de primera resistencia tiene 1 TU, la resistencia intermedia tiene 5 TU y la segunda resistencia tiene 250 TU. La bioequivalencia de los productos PPD no se basa en el peso del material sino en la actividad comparativa.

B. Dosis de tuberculina

Una gran cantidad de tuberculina inyectada en un hospedero hipersensible puede provocar reacciones locales graves y un brote de inflamación y necrosis en los principales sitios de infección (reacciones focales). Por esta razón, las pruebas de tuberculina en las encuestas utilizan 5 TU en una solución de 0.1 mL; en las personas con sospecha de hipersensibilidad extrema, las pruebas cutáneas se inician con 1 TU. El volumen suele ser de 0.1 mL inyectado intracutáneamente, de forma habitual en la cara volar del antebrazo. La preparación de PPD debe estabilizarse con polisorbato 80 a fin de evitar la adsorción hacia el vidrio.

C. Reacciones a la tuberculina

Después de que se coloca la prueba cutánea de tuberculina, el área se examina a fin de detectar la presencia de induración a más tardar 72 horas

booksmedicos.org

después de la colocación. Es imperativo que una persona entrenada en la lectura precisa de estas pruebas examine el área en cuestión. El eritema sólo no debe interpretarse como un resultado de prueba reactiva. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, *Centers for Disease Control and Prevention*), han establecido tres puntos de corte diferentes que definen un resultado positivo de la prueba, considerando tanto la sensibilidad como la especificidad de la prueba y la prevalencia de la tuberculosis en diversas poblaciones. En el caso de los pacientes con mayor riesgo de desarrollar una enfermedad activa (p. ej., personas infectadas por el VIH, y personas que han estado expuestas a personas con tuberculosis activa), 5 mm o más de induración es considerado positivo; mayor de 10 mm se considera positivo cuando se trata de las personas con mayor probabilidad de infección reciente. Esta categoría puede incluir a personas como inmigrantes recientes de países de alta prevalencia, usuarios de drogas inyectables y trabajadores de la salud con exposición a la tuberculosis. En lo que respecta a las personas con bajo riesgo de tuberculosis, 15 mm o más de induración se considera un resultado positivo de la prueba. En una persona que no ha tenido contacto con micobacterias, generalmente no hay reacción a PPD-S. Los resultados positivos de las pruebas tienden a persistir durante varios días. Las reacciones débiles pueden desaparecer con más rapidez.

El resultado de la prueba de la tuberculina se vuelve positivo en el transcurso de 4–6 semanas después de la infección (o inyección de bacilos avirulentos). Puede ser negativo en presencia de infección tuberculosa cuando se desarrolla “anergia” debido a una tuberculosis contundente, sarampión, enfermedad de Hodgkin, sarcoidosis, sida o inmunosupresión. Un resultado positivo de la prueba de la tuberculina puede volver ocasionalmente a ser negativo en el tratamiento con isoniazida (INH, *isoniazid*) de un convertidor reciente. Después de la vacunación con el bacilo Calmette-Guérin (BCG, *Bacillus Calmette-Guérin*), los individuos se convierten a un resultado de prueba positivo, pero esto puede durar sólo de 3–7 años. Sólo la eliminación de bacilos tuberculosos viables trae como consecuencia una reversión del resultado de la prueba de tuberculina a negativo. Sin embargo, los individuos que fueron PPD positivos hace años y están sanos pueden no dar un resultado positivo en la prueba cutánea. Cuando estos individuos vuelven a someterse a la prueba 2 semanas después, el resultado de su prueba cutánea de PPD, “reforzado” por la inyección de antígeno reciente, dará nuevamente una medida de induración positiva.

Un resultado positivo de la prueba de tuberculina indica que un individuo ha sido infectado en el pasado. No implica que la enfermedad activa o la inmunidad a la enfermedad estén presentes. Los individuos positivos a la tuberculina corren el riesgo de desarrollar una enfermedad por la reactivación de la infección primaria, pero los individuos negativos a la tuberculina que nunca han sido infectados no están sujetos a ese riesgo, aunque pueden infectarse de una fuente externa.

D. Pruebas de liberación de interferón-gamma para detección de tuberculosis

A veces, los resultados de la prueba cutánea de tuberculina son equívocos, especialmente en personas que han sido vacunadas con BCG o que viven en áreas donde NTM es altamente prevalente en el medio ambiente. En un esfuerzo por mejorar la precisión diagnóstica, se han desarrollado comercialmente pruebas de liberación de interferón-γ en sangre completa (IGRA, *interferon-γ release assays*). Estas pruebas se basan en las respuestas inmunes del hospedero a los antígenos específicos de *M. tuberculosis* ESAT-6 (objetivo antigénico secretor temprano), CFP-10 (proteína 10 del filtrado de cultivo) y TB7.7, las cuales están ausentes en la mayoría de las NTM y BCG. Las pruebas detectan el interferón-γ que liberan los linfocitos TCD4 sensibilizadas en respuesta a estos antígenos. Actualmente están disponibles dos pruebas comerciales en Estados Unidos. La prueba *Quantiferon-Gold In-Tube* (QFT-GIT, Cellestis Limited, Carnegie, Victoria, Australia) es una prueba inmunoabsorbente vinculada a enzimas (ELISA, *enzyme-linked immunorsorbent assay*) que detecta el interferón-γ en la sangre completa. El T-SPOT-TB (Oxford Immunotec, Oxford, Reino Unido) es una prueba ELISA ImmunoSpot que utiliza células mononucleares sanguíneas periféricas purificadas. Los resultados en ambas pruebas se informan como positivos, negativos o indeterminados. Estas pruebas aún están siendo evaluadas extensamente. Son susceptibles a la variación biológica en la respuesta inmune. Sin embargo, varios estudios han demostrado que estos análisis son comparables a la prueba cutánea de tuberculina en la evaluación de una infección latente, particularmente en personas que han recibido BCG. Sin embargo, no deben utilizarse en hospederos con inmunodeficiencia grave ni en niños muy pequeños (<5 años de edad). CDC ha elaborado directrices actualizadas que resumen las recomendaciones sobre el uso de IGRA (véase Mazurek et al., 2010).

Los pacientes que se han convertido recientemente de tener un resultado negativo a positivo por una prueba cutánea o IGRA; así como otros que han tenido un resultado positivo, y cumplen con ciertos criterios de un mayor riesgo de enfermedad activa, si están infectados, generalmente reciben profilaxis con INH todos los días durante 9 meses. Recientemente, CDC ha publicado nuevas recomendaciones para el tratamiento de la tuberculosis latente que acortan significativamente la duración del tratamiento a 12 semanas. El nuevo régimen consiste en un tratamiento una vez a la semana con INH y rifapentina mediante terapia observada directamente. Se demostró que el nuevo régimen era equivalente al tratamiento anterior en tres pruebas controladas aleatorias.

booksmedicos.org

Manifestaciones clínicas

Debido a que el bacilo tuberculoso puede afectar a todos los sistemas de órganos, sus manifestaciones clínicas son variables. Fatiga, debilidad, pérdida de peso, fiebre y sudores nocturnos pueden ser signos de enfermedad tuberculosa. La afectación pulmonar que da lugar a tos crónica y espectorar sangre generalmente se asocia con lesiones muy avanzadas. La meningitis o la afectación de las vías urinarias pueden ocurrir en ausencia de otros signos de tuberculosis. La diseminación al torrente sanguíneo conduce a tuberculosis miliar con lesiones en muchos órganos y una alta tasa de mortalidad.

Pruebas diagnósticas de laboratorio

Un resultado positivo de la prueba de tuberculina no prueba la presencia de una enfermedad activa causada por bacilos tuberculosos. El aislamiento de bacilos tuberculosos proporciona esta prueba.

A. Muestras

Las muestras consisten en esputo fresco, lavados gástricos, orina, líquido pleural, líquido cefalorraquídeo, líquido articular, material de biopsia, sangre u otro material sospechoso.

B. Descontaminación y concentración de muestras

Las muestras de esputo y otros sitios no estériles deben licuarse con *N*-acetil-L-cisteína descontaminada con NaOH (que elimina muchas otras bacterias y hongos), se neutralizan con búfer y se concentran por centrifugación. Las muestras procesadas de esta manera se pueden usar en tinciones ácido-alcohol resistentes y en cultivo. Las muestras de sitios estériles, como el líquido cefalorraquídeo, no necesitan el procedimiento de descontaminación, pero se pueden centrifugar, examinar y cultivar directamente.

C. Frotis

El esputo, el exudado u otro material se examinan en busca de bacilos ácido-alcohol resistente mediante tinción. Las tinciones de los lavados gástricos y la orina generalmente no se recomiendan porque puede haber micobacterias saprofíticas y producir una tinción positiva. La microscopia de fluorescencia con tinción de auramina-rodamina es más sensible que las tinciones ácidas tradicionales, como Ziehl-Neelsen, y es el método preferido cuando se trata del material clínico. Si se encuentran organismos ácido-alcohol resistentes en un espécimen apropiado, esto es una presunta evidencia de infección por micobacterias.

D. Cultivo, identificación y pruebas de susceptibilidad

Las muestras procesadas de sitios no estériles y las muestras centrifugadas de sitios estériles se pueden cultivar directamente en medios selectivos y no selectivos (véase análisis anterior). El cultivo selectivo del caldo a menudo es el método más sensible y proporciona los resultados más rápidamente. Un medio de agar selectivo (p. ej., biplato Löwenstein-Jensen o Middlebrook 7H10/7H11 con antibióticos) debe inocularse en paralelo con los cultivos en medio de caldo. La incubación se realiza a 35–37 °C en 5–10% de CO_2 por hasta 8 semanas. Si los resultados del cultivo son negativos en el establecimiento de una tinción ácido-alcohol positiva o si se sospecha que NTM crece lentamente (véase más adelante), se debe incubar un conjunto de medios inoculados a una temperatura más baja (p. ej., 24–33 °C), y ambos conjuntos, incubados durante 12 semanas.

La sangre destinada al cultivo de micobacterias (generalmente MAC) debe ser anticoagulada y procesada por uno de dos métodos: 1) sistema de centrifugación de lisis comercialmente disponible o 2) inoculación en medios de caldo disponibles comercialmente, específicamente diseñados para hemocultivos. Es médicamente importante caracterizar y separar el complejo de *M. tuberculosis* de todas las otras especies de micobacterias. Las micobacterias aisladas deben identificarse como especies. Los métodos convencionales de la identificación de micobacterias son la observación de la tasa de crecimiento, de la morfología de las colonias, de la pigmentación y los perfiles bioquímicos. Los métodos convencionales a menudo requieren de 6–8 semanas a fin de alcanzar la identificación y están adquiriendo rápidamente interés histórico porque son inadecuados a la hora de identificar el creciente número de especies clínicamente relevantes. La mayoría de los laboratorios han abandonado la confianza en estas pruebas bioquímicas. La tasa de crecimiento separa a los cultivadores rápidos (crecimiento en ≤7 días) de otras micobacterias (cuadro 23–2). Los **fotocromógenos** producen pigmento en la luz, pero no en la oscuridad, los **escotocromógenos** desarrollan pigmento cuando crecen en la oscuridad y los **no cromógenos** (no

booksmedicos.org

fotocromógenos) no están pigmentados ni tienen colonias de color bronceado claro o de color amarillo. Los métodos de sonda molecular están disponibles para cuatro especies (véase más adelante) y son mucho más rápidos que los métodos convencionales. Las sondas se pueden usar en el crecimiento de micobacterias a partir de medios sólidos o de cultivos de caldo. Las sondas de ADN específicas para secuencias de ARN ribosómico (ARNr) del organismo de prueba se utilizan en un procedimiento de hibridación. Hay aproximadamente 10 000 copias del ARNr por célula micobacteriana, lo que proporciona un sistema de amplificación natural que mejora la detección. Los híbridos bicatenarios se separan de las sondas monocatenarias no hibridadas. Las sondas de ADN están relacionadas con sustancias químicas que se activan en los híbridos y se detectan mediante quimioluminiscencia. Los sondeos destinados al complejo de *M. tuberculosis* (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. caprae*, *M. microti*, *M. canettii* y *M. pinnipedii*), MAC (*M. avium*, *M. intracellulare*, micobacterias relacionadas), *M. kansasii* y *Mycobacterium gordonae* están disponibles. El uso de estas sondas ha acortado el tiempo de la identificación de micobacterias clínicamente importantes de varias semanas a tan sólo 1 día.

booksmedicos.org

CUADRO 23–2

Clasificación de micobacterias de Runyon tradicional

Clasificación	Organismo
Complejo tuberculosis	*Mycobacterium tuberculosis* *M. bovis* *M. bovis*, *Bacillus* Calmette-Guérin (BCG) *M. africanum* *M. caprae* *M. microti* *M. canettii* *M. pinnipedii*
Fotocromógenos	*Mycobacterium asiaticum* *M. kansasii* *M. marinum* *M. simiae* *M. szulgai* (cuando son incubados a 25 °C)
Escotocromógenos	*Mycobacterium flavescens* *M. gordonae* *M. scrofulaceum* *M. szulgai* (cuando son incubados a 37 °C)
No cromógenos	Complejo *Mycobacterium avium* *M. celatum* *M. haemophilum* *M. gastri* *M. genavense* *M. malmoense* *M. nonchromogenicum* *M. shimoidei* *M. terrae* *Mycobacterium trivale* *M. ulcerans* *M. xenopi*
Cultivadores rápidos	*Mycobacterium abscessus* Grupo *M. fortuitum* Grupo *M. chelonae* *M. cosmeticum* *M. immunogenum* *M. mucogenicum* *M. phlei* *M. smegmatis* *M. vaccae*

booksmedicos.org

En Estados Unidos, estos cuatro grupos (complejo *M. tuberculosis*, complejo *M. avium*, *M. kansasii* y *M. gordonae*) constituyen 95% o más de los aislados clínicos de micobacterias.

En el caso de las especies que no pueden identificarse mediante sondas de ADN, muchos laboratorios con capacidades moleculares han implementado la secuenciación del gen ARNr 16S a fin de identificar rápidamente especies negativas con sondas o enviar dichos organismos a un laboratorio de referencia con capacidad de secuenciación.

La cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC, *high-performance liquid chromatograhpy*) se ha aplicado a la identificación de micobacterias. El método se basa en el desarrollo de perfiles de ácidos micólicos, que varían de una especie a otra. HPLC está disponible en laboratorios de referencia a fin de lograr la identificación a nivel de especie en la mayoría de las micobacterias.

Otros métodos de identificación a nivel de especie de micobacterias recuperadas del cultivo son la pirosecuenciación y la espectrometría de masas en tiempo de vuelo-desorción/ionización por láser asistida por una matriz (MALDI-TOF MS, *matrix-assisted laser desorption ionization-time*). La prueba de susceptibilidad de las micobacterias es un complemento importante en la selección de fármacos para una terapia eficaz. Se puede usar una técnica estandarizada de cultivo en caldo a fin de evaluar la susceptibilidad a los fármacos de primera línea. La técnica basada en agar convencional compleja y más difícil usualmente se realiza en laboratorios de referencia; los fármacos de primera y segunda líneas se pueden probar con este método. Una modificación de los cultivos de caldo líquido implica la inoculación de micobacterias en una placa de pocillos múltiples con y sin adición de antibióticos (Prueba de susceptibilidad a fármacos de observación microscópica [MODS, *Microscopic Observation Drug Susceptibility*]), y el examen de los cordones que son características del complejo *M. tuberculosis*. Este método se utiliza en gran medida fuera de Estados Unidos.

E. Pruebas de amplificación de ácido nucleico (NAAT)

En el caso de NAAT, estos están disponibles en muestras clínicas a fin de que sean usados en la detección rápida y directa de *M. tuberculosis*. Un paso de avance sobre las pruebas de PCR desarrolladas en el laboratorio y las pruebas comerciales existentes aprobadas por FDA es la prueba GeneXpert MTB/RIF (Cepheid, Sunnyvale, CA), un método de PCR multiplex en tiempo real que identifica el complejo Mtb y también detecta genes que codifican la resistencia a rifampicina. Una de las publicaciones anteriores sobre este método (véase la referencia de Boehme) reportó una sensibilidad en las muestras respiratorias con frotis positivo de 98.2% y en las muestras con frotis negativo, 72.5%. La especificidad global fue de 99.2%. En cuanto a la detección de la resistencia a la rifampicina, la prueba detecta las mutaciones comunes, pero las discrepancias entre los resultados de las pruebas fenotípicas y los resultados genotípicos aún cuestionan la dependencia total de este componente de la prueba. Esta prueba todavía no está ampliamente disponible en Estados Unidos, pero se encuentra disponible en otros países.

La caracterización de cepas específicas de *M. tuberculosis* puede ser importante para fines clínicos y epidemiológicos. Facilita el seguimiento de la transmisión, el análisis de los brotes de tuberculosis y la demostración de reactivación *versus* reinfección en pacientes individuales. La toma de huellas dactilares de ADN se realiza mediante un protocolo estandarizado basado en el polimorfismo de la longitud del fragmento de restricción. Muchas copias de la secuencia de inserción *6110* (IS*6110, insertion sequence 6110*) están presentes en el cromosoma de la mayoría de las cepas de *M. tuberculosis*, y están ubicadas en posiciones variables. Los fragmentos de ADN se generan por digestión con endonucleasas de restricción y se separan por electroforesis. Una sonda contra IS*6110* se utiliza a fin de determinar los genotipos. Otros métodos útiles en la caracterización de cepas incluyen espoligotipado, una técnica basada en PCR que se enfoca en el *locus* de repetición directa de *M. tuberculosis* y micobacterias intercaladas en unidades repetitivas-número de repeticiones en tándem (MIRU-VNTR, *mycobacterial interspersed repetitive units-variable number of tandem repeats*). El último método es ralentizar la sustitución de la tipificación IS6110. La genotipificación se realiza en CDC, en algunos laboratorios del departamento de salud estatal y en laboratorios de investigación.

Tratamiento

El tratamiento primario de la infección micobacteriana es la quimioterapia específica. Los fármacos destinados al tratamiento de la infección por micobacterias se analizan en el capítulo 28. En el capítulo 48 se presentan dos casos de tuberculosis.

Entre uno de cada 10^6 y uno de cada 10^8 bacilos tuberculosos son mutantes espontáneos, resistentes a los fármacos antituberculosos de primera línea. Cuando los fármacos se usan individualmente, los bacilos tuberculosos resistentes emergen rápidamente y se multiplican. Por tanto, los regímenes de tratamiento usan fármacos en combinación a fin de producir tasas de curación superiores a 95%.

Los dos principales fármacos utilizados en el tratamiento de la tuberculosis son **INH** y **RMP**. Los otros fármacos de primera línea son la **pirazinamida**

booksmedicos.org

(**PZA, *pyramizamide***) y el **etambutol** (**EMB, *ethambutol***). Los fármacos de segunda línea son más tóxicos o menos efectivos (o ambos), y deben usarse en la terapia sólo bajo circunstancias atenuantes (p. ej., fracaso del tratamiento y resistencia múltiple a los fármacos). Los fármacos de segunda línea son kanamicina, capreomicina, etionamida, cicloserina, ofloxacina y ciprofloxacina.

Se recomienda un régimen de cuatro fármacos de INH, RMP, PZA y EMB en el caso de las personas en Estados Unidos que tienen un riesgo, de leve a moderado, de infectarse con bacilos tuberculosos resistentes a los fármacos. Los factores de riesgo incluyen la emigración reciente de América Latina o Asia, las personas con infecciones por VIH o que están en riesgo de contraer la infección por VIH y viven en un área con una baja prevalencia de bacilos tuberculosos resistentes a múltiples fármacos, y las personas que fueron tratadas previamente con régimen que no incluyó RMP. Estos cuatro fármacos se continúan durante 2 meses. Si el aislamiento es susceptible a INH y RMP, PZA y EMB puede suspenderse, y el tratamiento restante con INH y RMP se continúa para completar un curso de 6 meses. En pacientes con enfermedad de la cavidad o en los que los resultados del cultivo de esputo aún son positivos después de 2 meses de tratamiento, se deben administrar 3 meses adicionales de tratamiento (duración total del curso de 9 meses) para prevenir la recaída. En pacientes no obedientes con el tratamiento, la observación directa de la terapia es importante.

La resistencia a los fármacos en *M. tuberculosis* es un problema mundial. Se han definido mecanismos que explican el fenómeno de la resistencia para muchas, pero no todas, de las cepas resistentes. La resistencia a INH se ha asociado con deleciones o mutaciones en el gen de la catalasa-peroxidasa (*katG, catalase-peroxidase gene*); estos aislados se vuelven negativos a la catalasa o tienen actividad disminuida de la catalasa. La resistencia a INH también se ha asociado con alteraciones en el gen *inhA*, que codifica una enzima que funciona en la síntesis de ácido micólico. La resistencia a la estreptomicina se ha asociado con mutaciones en los genes que codifican la proteína S12 ribosómico y el ARNr 16S, *rpsL* y *rrs*, respectivamente. La resistencia a RMP se ha asociado con alteraciones en la subunidad B de la ARN polimerasa, el gen *rpoB*. Las mutaciones en el gen de la ADN girasa (*gyrA, DNA gyrase gene*) se han asociado con la resistencia a las fluoroquinolonas. Se debe tener en cuenta la posibilidad de que la resistencia al fármaco esté presente en el aislamiento de *M. tuberculosis* de un paciente cuando se selecciona la terapia.

La *M. tuberculosis* resistente a múltiples fármacos (resistente tanto a INH como a RMP) es un problema importante en el tratamiento y el control de la tuberculosis. Estas cepas prevalecen en ciertas áreas geográficas y ciertas poblaciones (p. ej., hospitales y prisiones). Se han dado muchos brotes de tuberculosis con cepas resistentes a múltiples fármacos. Son particularmente importantes en personas con infecciones por VIH en países de escasos recursos. Las personas infectadas con organismos resistentes a múltiples fármacos o que tienen un alto riesgo de contraer estas infecciones, incluida la exposición a otra persona con una infección de este tipo, deben ser tratadas de acuerdo con los resultados de las pruebas de susceptibilidad con respecto a la cepa infectante. Si los resultados de susceptibilidad no están disponibles, los fármacos deben seleccionarse de acuerdo con el patrón conocido de susceptibilidad en la comunidad y modificarse cuando los resultados de la prueba de susceptibilidad estén disponibles. La terapia debe incluir un mínimo de tres y preferiblemente más de tres fármacos a los que los organismos han demostrado susceptibilidad.

Las cepas extensamente resistentes a los fármacos (XDR, *extensively drug-resistant*) ahora son reconocidas globalmente. Estos están definidos por la Organización Mundial de la Salud (WHO, *World Health Organization*) como aislamientos de *M. tuberculosis* con resistencia a INH y RMP; cualquier fluoroquinolona, y al menos uno de los tres fármacos inyectables de segunda línea, como amikacina, capreomicina o kanamicina. La verdadera prevalencia de la tuberculosis XDR se subestima en los países con recursos limitados debido a la falta de pruebas de diagnóstico y de susceptibilidad disponibles. Los factores que han contribuido a la epidemia mundial incluyen el tratamiento ineficaz de la tuberculosis; falta de pruebas diagnósticas adecuadas, y, lo más importante, las malas prácticas de control de infecciones. Las personas infectadas con tuberculosis XDR tienen un peor resultado clínico y tienen 64% más de probabilidades de morir durante el tratamiento que las personas infectadas con cepas susceptibles. En 2006, el Grupo de Trabajo Global (*Global Task Force*), de WHO sobre XDR-TB, emitió múltiples y exhaustivas recomendaciones integrales a fin de abordar la epidemia de XDR-TB (disponible en http://www.who.int/tb/features_archive/global_taskforce_report/en/).

Epidemiología

La fuente más frecuente de infección son los seres humanos que excretan, en particular de las vías respiratorias, grandes cantidades de bacilos tuberculosos. El contacto cercano (p. ej., en la familia) y la exposición masiva (p. ej., en el personal médico) hacen más probable la transmisión por los núcleos de las gotitas.

La susceptibilidad a la tuberculosis está en función del riesgo de contraer la infección y del riesgo de enfermedad clínica después de que se haya producido la infección. En el caso de los individuos con tuberculina negativa, el riesgo de adquirir bacilos tuberculosos depende de la exposición a fuentes de bacilos infecciosos, principalmente pacientes con esputo positivo. Este riesgo es proporcional a la tasa de infección activa en la población, el hacinamiento, las desventajas socioeconómicas y la insuficiencia de la atención médica.

booksmedicos.org

El desarrollo de la enfermedad clínica, después de la infección, puede tener un componente genético (probado en animales y sugerido en seres humanos a partir de una mayor incidencia de enfermedad en aquellos con antígeno de histocompatibilidad HLA-Bw15). Está influenciado por la edad (alto riesgo en la infancia y en adultos mayores); por desnutrición, y por estado inmunológico, enfermedades coexistentes (p. ej., silicosis, diabetes) y otros factores de resistencia del hospedero individual.

La infección se produce a una edad más temprana en las poblaciones urbanas que en las rurales. La enfermedad se presenta sólo en una pequeña proporción de individuos infectados. En la actualidad, en Estados Unidos, la enfermedad activa tiene varios patrones epidemiológicos en los cuales los individuos tienen un mayor riesgo, incluidas las minorías, predominantemente afroamericanos e hispanos; inmigrantes de países de alta endemicidad; pacientes infectados por VIH; personas sin hogar, y los individuos muy jóvenes y los muy viejos. La incidencia de la tuberculosis es especialmente alta en las minorías con infecciones por VIH. La infección primaria puede producirse en cualquier persona expuesta a una fuente infecciosa. Los pacientes que han tenido tuberculosis pueden infectarse exógenamente por segunda vez. La reactivación endógena de la tuberculosis ocurre con mayor frecuencia entre personas con inmunodepresión de sida y en hombres ancianos desnutridos o alcohólicos indigentes.

Prevención y control

1. El tratamiento rápido y eficaz de los pacientes con tuberculosis activa y el seguimiento cuidadoso de sus contactos con las pruebas de tuberculina, las radiografías y el tratamiento adecuado son los pilares del control de la tuberculosis en la salud pública.

2. El tratamiento farmacológico de las personas positivas a la tuberculina asintomática, en los grupos de edad más propensos a desarrollar complicaciones (p. ej., niños), y en las personas positivas a la tuberculina que deben recibir fármacos inmunosupresores, reduce en gran medida la reactivación de la infección.

3. Los factores inespecíficos pueden reducir la resistencia del hospedero, favoreciendo así la conversión de la infección asintomática en enfermedad. Estos factores incluyen la inanición, la gastrectomía y la supresión de la inmunidad celular por medicamentos (p. ej., corticosteroides) o infección. La infección por VIH es un factor de riesgo importante en la tuberculosis.

4. Se han utilizado diversos bacilos tuberculosos avirulentos vivos, en particular BCG (un organismo bovino atenuado), a fin de inducir cierta resistencia en las personas muy expuestas a la infección. La vacunación con estos organismos es un sustituto de la infección primaria con bacilos tuberculosos virulentos sin el peligro inherente a este último. Las vacunas disponibles son inadecuadas desde muchos puntos de vista técnicos y biológicos. Sin embargo, BCG se administra a niños en muchos países. La evidencia estadística indica que un aumento de la resistencia durante un periodo limitado sigue a la vacunación con BCG.

5. La erradicación de la tuberculosis en el ganado y la pasteurización de la leche han reducido considerablemente las infecciones por *M. bovis*.

Verificación de conceptos

- Las micobacterias son organismos aerobios en forma de bacilo que son positivos a los “ácido-alcohol” debido a la naturaleza compleja de sus paredes celulares que están conformadas, entre otros componentes, por ácidos micólicos.

- Las micobacterias crecen más lentamente que otras bacterias. Se utilizan medios no selectivos y selectivos en forma sólida y líquida a fin de recuperar organismos del material clínico.

- Aunque existen más de 200 especies de micobacterias, el complejo de *M. tuberculosis* de crecimiento lento es de la mayor importancia en el caso de los seres humanos y la salud pública.

- El rasgo distintivo de las infecciones por *M. tuberculosis* son los granulomas. Los granulomas tienen una estructura concéntrica que consiste en un centro necrótico central (necrosis caseosa) rodeado por una zona de células gigantes multinucleadas, monocitos e histocitos y un anillo externo de fibrosis.

- Los seres humanos adquieren tuberculosis por inhalación de núcleos de gotitas infectados.

- La prueba cutánea de tuberculina o la de IGRA se pueden usar a fin de detectar personas con infección latente de tuberculosis.

booksmedicos.org

- El diagnóstico de tuberculosis requiere de frotis y cultivos ácido-alcohol; las pruebas de amplificación de ácido nucleico cuando se realizan en muestras con frotis positivo pueden ser muy útiles.
- El pilar de la terapia es un régimen inicial de cuatro fármacos de INH, RMP, PZA y EMB, seguido de 4 meses de INH y RMP. También están disponibles regímenes alternativos aceptables. La tuberculosis resistente a múltiples fármacos y XDR se han convertido en una crisis mundial de la atención médica.

OTRAS MICOBACTERIAS

Además de los organismos en el complejo de *M. tuberculosis*, en las últimas décadas, se han aislado otras micobacterias de diversos grados de patogenicidad de fuentes humanas. Estas micobacterias no tuberculosas se agruparon inicialmente de acuerdo con la velocidad de crecimiento a diversas temperaturas y la producción de pigmentos (véase análisis anterior). Varias de ellas se identifican actualmente utilizando sondas de ADN o mediante secuenciación de ADN. La mayoría de las micobacterias no tuberculosas se producen en el medio ambiente (p. ej., suelo, agua, plantas y animales), no se transmiten fácilmente de una persona a otra y, por lo general, son patógenos oportunistas (véase cuadro 23–1).

A continuación, se describen las especies o complejos que son causas importantes de la enfermedad.

Complejo *Mycobacterium avium*

El complejo *M. avium* a menudo se denomina complejo MAC o MAI (*M. avium-intracellulare*). Estos organismos crecen de manera óptima a 41 °C y producen colonias lisas, suaves y no pigmentadas. Son ubicuas en el medio ambiente y se han cultivado a partir del agua, el suelo, los alimentos y los animales, incluidas las aves.

Los organismos MAC causan enfermedades con poca frecuencia en seres humanos inmunocompetentes. Sin embargo, en Estados Unidos, la infección por MAC diseminada es una de las infecciones oportunistas más comunes de origen bacteriano en pacientes con sida. El riesgo de desarrollar una infección por MAC diseminada en personas infectadas por el VIH aumenta considerablemente cuando el recuento de linfocitos CD4 positivos desciende a menos de 100/µL. (Véase el caso 17 en el capítulo 48.) El género, la raza, el grupo étnico y los factores de riesgo individuales para la infección por VIH no influyen en el desarrollo de la infección por MAC diseminada, pero la infección previa por *Pneumocystis jirovecii*, la anemia grave y la interrupción de la terapia antirretroviral pueden aumentar el riesgo.

Durante los primeros 15 años de la epidemia de sida, aproximadamente 25%, y tal vez tan alto como 50%, de los pacientes infectados por VIH, desarrollaron bacteriemia por MAC y una infección diseminada durante el curso del sida. Posteriormente, el uso de la terapia antirretroviral de gran actividad (HAART, *higly active antiretroviral therapy*) y el uso de profilaxis con azitromicina o claritromicina, han reducido considerablemente la incidencia de infección por MAC, diseminada en pacientes con sida.

Otros pacientes en riesgo incluyen aquellos con fibrosis quística y proteinosis alveolar pulmonar. La enfermedad pulmonar de MAC también se ha descrito en mujeres de mediana edad a mujeres de edad avanzada en ausencia de enfermedad pulmonar crónica y se ha denominado síndrome de “Lady Windermere”. Esta forma de la enfermedad es indolente y con el tiempo se caracteriza por nódulos en los lóbulos medios y la língula que progresan a la cavitación. La linfadenitis cervical es la presentación más común en niños pequeños (<5 años de edad). La manifestación principal es la adenopatía unilateral y firme; la fiebre está generalmente ausente.

La exposición ambiental puede llevar a la colonización por MAC de las vías respiratorias o gastrointestinales. Se produce bacteriemia transitoria seguida de invasión de tejidos. La bacteriemia persistente y la infiltración extensa de los tejidos producen disfunción orgánica. Cualquier órgano puede estar involucrado. En el pulmón son frecuentes los nódulos, los infiltrados difusos, las cavidades y las lesiones endobronquiales. Otras manifestaciones incluyen pericarditis, abscesos de tejidos blandos, lesiones cutáneas, compromiso de los ganglios linfáticos, infección ósea y lesiones del sistema nervioso central. Los pacientes a menudo presentan síntomas inespecíficos de fiebre, sudores nocturnos, dolor abdominal, diarrea y pérdida de peso. El diagnóstico se realiza mediante el cultivo de organismos MAC a partir de sangre o tejido.

Los organismos de MAC son habitualmente resistentes a los fármacos antituberculosos de primera línea. El tratamiento con claritromicina o azitromicina más EMB es una terapia inicial preferida. Otros fármacos que pueden ser útiles son la rifabutina (ansamicina), clofazimina y fluoroquinolonas. La amikacina y la estreptomicina tienen actividad, pero son menos deseables debido a su toxicidad. A menudo se utilizan en combinación múltiples fármacos. La terapia debe continuarse de por vida. La terapia da como resultado la disminución de los recuentos de

booksmedicos.org

organismos MAC en la sangre y el mejoramiento de los síntomas clínicos.

Mycobacterium kansasii

M. kansasii ocupa el segundo lugar de MAC como causa de enfermedad pulmonar por micobacterias no tuberculosas en Estados Unidos y en muchos otros países. *M. kansasii* produce una enfermedad pulmonar que no se distingue de la tuberculosis; las infecciones extrapulmonares también se han descrito e incluyen linfadenitis cervical en niños, infecciones de la piel y tejidos blandos, y pericarditis. *M. kansasii* rara vez causa una enfermedad diseminada, excepto en pacientes con respuestas inmunes deterioradas (p. ej., sida y trasplantes de órganos sólidos). *M. kansasii* es un fotocromógeno que requiere de medios complejos a fin de crecer a 37 °C. El organismo suele ser susceptible a RMP y las infecciones a menudo se tratan con la combinación de RMP, EMB e INH, y con una buena respuesta clínica. El agua del grifo se ha identificado como el principal reservorio ambiental de *M. kansasii*, que es una presunta fuente de infección en los seres humanos. Sin embargo, no ha habido evidencia de transmisión de *M. kansasii* de persona a persona, hasta la fecha.

Mycobacterium scrofulaceum

Este es un escotocromógeno que se encuentra ocasionalmente en el agua y como un saprófito en adultos con enfermedad pulmonar crónica. Causa linfadenitis cervical crónica en niños y, rara vez, otra enfermedad granulomatosa. La escisión quirúrgica de los ganglios linfáticos cervicales afectados puede ser curativa y la resistencia a los fármacos antituberculosos es común (*M. szulgai* y *M. xenopi* son similares).

Mycobacterium marinum

Mycobacterium marinum causa infecciones granulomatosas en la piel y los tejidos blandos después de un traumatismo en la piel con una exposición posterior al agua contaminada con el organismo. *M. marinum* se asocia con peces de agua dulce y salada, y las infecciones en seres humanos a menudo se deben a una exposición a los tanques de peces de agua dulce contaminados (“granuloma de pecera”) o agua salada. En Estados Unidos, la enfermedad se presenta con mayor frecuencia en las regiones costeras del sur. La presentación clínica típica es la de una pápula o nódulo violeta sencillo y pequeño confinado a una extremidad (p. ej., dedo, dedo del pie, codo o rodilla) que se desarrolla de 2–3 semanas después del traumatismo/exposición. Con el tiempo, estas lesiones pueden llegar a ser verrugosas o ulceradas; ocasionalmente, la infección puede incluso ascender más proximalmente a lo largo de los vasos linfáticos, pareciéndose a una esporotricosis cutánea. También pueden ocurrir otras complicaciones, aunque raras, como tenosinovitis, bursitis y osteomielitis. *M. marinum* es un fotocromógeno y crece mejor a 28–30 °C. No se ha establecido un régimen de tratamiento antimicrobiano específico; sin embargo, además de la escisión quirúrgica, el tratamiento combinado con RMP y EMB ha demostrado ser exitoso. La monoterapia con doxiciclina, minociclina, claritromicina o trimetoprim-sulfametoxazol, administrada durante un periodo de tres meses, también ha demostrado ser eficaz.

Mycobacterium ulcerans

La infección por *M. ulcerans* ha sido subestimada por mucho tiempo; sin embargo, hoy en día, es la tercera infección micobacteriana más común en los seres humanos, después de la tuberculosis y la lepra. El organismo causa infecciones necrosantes de la piel y tejidos blandos, que se caracterizan por la formación de úlceras que aumentan progresivamente con el tiempo, si no se tratan. La enfermedad también puede manifestarse como un nódulo subcutáneo, placa o como una infección edematosa agresiva de los tejidos blandos. *M. ulcerans* está estrechamente relacionada con los humedales tropicales, y se ha propuesto que la transmisión a los seres humanos es probable que ocurra a través de mosquitos y artrópodos acuáticos. *M. ulcerans* es exigente y extremadamente lento en su crecimiento; la temperatura óptima en lo que respecta a su incubación es de 30 °C. Se han desarrollado técnicas moleculares (PCR) dedicadas a la identificación de organismos y estas pueden acelerar el diagnóstico. De acuerdo con las recomendaciones de la WHO, la terapia antimicrobiana para el tratamiento de la infección por *M. ulcerans* es un régimen antibiótico combinado con rifampicina más estreptomicina, rifampicina más claritromicina o rifampicina más moxifloxacina. Estos diferentes tratamientos combinados se administran generalmente durante 8 semanas; las modalidades de tratamiento complementario incluyen el desbridamiento quirúrgico, el injerto de piel y el cuidado de heridas.

Complejo *Mycobacterium fortuitum*

Estos son los saprófitos que se encuentran en el suelo y el agua, que crecen rápidamente (3–6 días) en el cultivo y no producen pigmento. Pueden causar enfermedades superficiales y sistémicas en seres humanos en raras ocasiones. Los organismos suelen ser resistentes a los fármacos

booksmedicos.org

antimicobacterianos, pero pueden responder a la amikacina, la doxiciclina, la cefoxitina, la eritromicina o RMP.

Mycobacterium chelonae-abscessus

Estos cultivadores rápidos deben diferenciarse porque los tipos y la gravedad de la enfermedad son diferentes y debido a que la terapia que trata *M. chelonae* es más fácil, ya que es más susceptible a los agentes antimicrobianos. Ambas especies son capaces de causar infecciones en la piel, tejidos blandos y huesos después de un traumatismo o cirugía, que pueden diseminarse en pacientes inmunocomprometidos. El *M. abscessus* también se obtiene con frecuencia de pacientes con enfermedad respiratoria en Estados Unidos, especialmente en las regiones del sureste. Los individuos más comúnmente infectados son ancianos, blancos, mujeres no fumadoras. Los pacientes con fibrosis quística también están en riesgo y pueden sucumbir a una forma fulminante y rápidamente progresiva de la enfermedad. *M. chelonae* suele ser susceptible a la tobramicina, claritromicina, linezolid e imipenem. La claritromicina, la amikacina y la cefoxitina se usan generalmente para el tratamiento de *M. abscessus*, aunque la resistencia a los fármacos es un problema importante con este organismo.

Otras especies de *Mycobacterium*

El alto riesgo de infección por micobacterias en pacientes con sida, ha dado lugar a una mayor conciencia de las infecciones por micobacterias en general. Las especies consideradas anteriormente como curiosidades y extremadamente poco comunes han sido más ampliamente reconocidas (véase cuadro 23–1). *M. malmoense* ha sido reportado principalmente en el norte de Europa. Causa una enfermedad pulmonar similar a la tuberculosis en adultos y linfadenitis en niños. *M. haemophilum* y *M. genavense* causan enfermedad en pacientes con sida. La importancia de estas dos especies no se entiende completamente.

MYCOBACTERIUM LEPRAE

La lepra, también conocida como enfermedad de Hansen, es causada por *M. leprae*, y se conoce desde la Antigüedad. Aunque este organismo fue descrito por primera vez por Hansen en 1873 (9 años antes del descubrimiento de Koch del bacilo tuberculoso), los esfuerzos a fin de hacer crecer el organismo *in vitro* en agar, y otros medios bacteriológicos, no han tenido éxito. La lepra se produce en una de dos presentaciones clínicas: lepra lepromatosa (multibacilar) o lepra tuberculoide (paucibacilar). Desde la década de 1940, cuando la dapsona fue reconocida como una terapia antimicrobiana efectiva, la carga mundial de la enfermedad se redujo significativamente, debido al uso exitoso de la terapia antimicrobiana y al inicio de los esfuerzos de la campaña de la WHO a fin de eliminar la lepra en 1991. Según la base de datos de la WHO, 136 países notificaron nuevos casos de lepra en 2015. A nivel mundial, la mayoría de los casos se produce en India (60%), Brasil (13%) e Indonesia (9%). En Estados Unidos, la lepra es una enfermedad rara; en 2015 se notificaron 178 casos nuevos, y la mayoría de estos casos se notificaron en los siguientes estados: Arkansas, California, Florida, Hawai, Louisiana, Nueva York y Texas. La epidemiología de la lepra en Estados Unidos refleja de cerca los patrones de inmigración, y la mayoría de los pacientes (aproximadamente 60%) nacieron fuera de Estados Unidos. Los datos detallados están disponibles en los CDC, el Programa Nacional de la Enfermedad de Hansen (*U.S. National Hansen's Disease Program*), de Estados Unidos y de WHO.

En los pacientes con lepra lepromatosa se encuentran regularmente bacilos ácido-alcohol resistentes (por separado, en haces paralelos o en masas globulares) en raspaduras de la piel o en membranas mucosas (particularmente el tabique nasal). Los bacilos a menudo se encuentran dentro de las células endoteliales de los vasos sanguíneos o en las células mononucleares. Cuando los bacilos de la lepra humana (raspados del tejido de la región nasal) se inoculan en las patas de los ratones, se desarrollan lesiones granulomatosas locales con una multiplicación limitada de los bacilos. Los armadillos inoculados desarrollan lepra lepromatosa extensa, y se han encontrado armadillos infectados naturalmente con lepra en Texas y México. *M. leprae* del armadillo o de tejido humano contiene una *o*-difenoloxidasa única, tal vez una enzima característica de los bacilos de la lepra.

Manifestaciones clínicas

El inicio de la lepra es insidioso. Las lesiones afectan a los tejidos más fríos del cuerpo, como la piel, los nervios superficiales, la nariz, la faringe, la laringe, los ojos y los testículos. Las lesiones cutáneas pueden aparecer como lesiones maculares pálidas, anestésicas, de 1–10 cm de diámetro; nódulos infiltrados eritematosos difusos o discretos de 1–5 cm de diámetro, o una infiltración difusa de la piel. Las alteraciones neurológicas se manifiestan por infiltración y engrosamiento de los nervios, con anestesia resultante, neuritis, parestesia, úlceras tróficas y reabsorción ósea y acortamiento de los dedos. La desfiguración causada por la infiltración de la piel y la afectación de los nervios en los casos no tratados puede ser extrema.

booksmedicos.org

La enfermedad se divide en dos tipos principales: lepromatosa y tuberculoide, con varias etapas intermedias (véase el sistema de clasificación de Ridley-Jopling). En el tipo lepromatoso, el curso es progresivo y maligno, con lesiones nodulares de la piel; afectación nerviosa lenta y simétrica; abundantes bacilos ácido-alcohol resistentes en las lesiones cutáneas; bacteriemia continua, y un resultado negativo de la prueba cutánea de lepromina (extracto de tejido lepromatoso). En la lepra lepromatosa, la inmunidad mediada por células es marcadamente deficiente y la piel está infiltrada con linfocitos T supresores. En el tipo tuberculoide, el curso es benigno y no progresivo, con un pequeño número de lesiones cutáneas maculares que contienen pocos bacilos, una afectación nerviosa asimétrica grave de inicio repentino y un resultado positivo en la prueba de la piel con lepromina. En la lepra tuberculoide, la inmunidad mediada por células está intacta, y la piel está infiltrada con linfocitos T colaboradores.

También pueden ocurrir manifestaciones sistémicas de anemia y linfadenopatía. La afectación de los ojos es común. La amiloidosis puede desarrollarse.

Diagnóstico

Los raspados de la piel o mucosa nasal con una hoja de bisturí o de una biopsia de la piel del lóbulo de la oreja se frotan en un portaobjetos y se tiñen con la técnica de Ziehl-Neelsen. La biopsia cutánea o de un nervio engrosado proporciona un cuadro histológico típico. Ninguna prueba serológica es valiosa. Las pruebas serológicas no treponémicas dirigidas a la sífilis suelen dar resultados falsos positivos en los pacientes con lepra.

Tratamiento

Las sulfonas, como la dapsona (véase capítulo 28), son terapias de primera línea en el caso de la lepra tuberculoide y lepromatosa. RMP y/o clofazimina generalmente se incluyen en los regímenes de tratamiento inicial. Otros fármacos activos contra *M. leprae* son minociclina, claritromicina y algunas fluoroquinolonas. Los regímenes recomendados por la WHO son prácticos. A fin de tratar adecuadamente la lepra pueden ser necesarios varios años de terapia.

Epidemiología

Aunque actualmente no se sabe exactamente cómo se propaga *M. leprae* entre las personas, la transmisión de la lepra es más probable que ocurra a través de gotitas respiratorias (p. ej., tos y estornudos) de una persona infectada a una persona sana. Es necesario el contacto prolongado y cercano con individuos infectados a fin de que se logre la transmisión efectiva del organismo; las secreciones nasales son el material infeccioso más probable en el caso de los contactos familiares. El contacto casual (p. ej., estrecharse la mano) con una persona que tiene lepra no representa un riesgo para la transmisión del organismo. El periodo de incubación de la lepra es probablemente de 2–10 años. Sin profilaxis, alrededor de 10% de los niños expuestos pueden adquirir la enfermedad. El tratamiento tiende a reducir y anular la infectividad de los pacientes. En el sur de Estados Unidos (p. ej., Texas) y México, se ha comprobado que algunos armadillos están naturalmente infectados con *M. leprae*. Estudios recientes sugieren que los armadillos pueden ser una fuente de infección humana en el sur de Estados Unidos; sin embargo, el riesgo de transmisión a los seres humanos parece ser bajo, específicamente cuando se toman las precauciones adecuadas cuando se manejan animales potencialmente infectados.

Prevención y control

En Estados Unidos, las recomendaciones actuales dirigidas a la prevención de la lepra son, entre otras, las de realizar un examen exhaustivo de los contactos domésticos y los familiares cercanos. Esto debe incluir un examen completo de la piel y un examen del sistema nervioso periférico. El Programa Nacional de Enfermedades de Hansen del Servicio de Salud Pública de Estados Unidos no recomienda la profilaxis de rutina con dapsona. Una prueba terapéutica puede ser indicada a los pacientes cuyos signos y síntomas sugieren lepra, pero que no tienen un diagnóstico definitivo.

BCG proporciona cierta protección contra la lepra, especialmente entre los individuos con contacto cercano con los pacientes de la enfermedad.

Revisión de conceptos

- Las NTM son un grupo diverso de organismos que se encuentran comúnmente en el ambiente, y el grupo incluye saprófitos y patógenos humanos.
- Las NTM se puede clasificar en los cultivadores rápidos (crecen en <7 días) y los cultivadores lentos. Cada grupo puede subdividirse en función de la producción de pigmentos.

booksmedicos.org

- Los miembros de MAC se encuentran entre aquellas NTM más frecuentemente aisladas. Son responsables de enfermedades significativas en pacientes con sida y en otros con enfermedad pulmonar crónica.
- *M. kansasii* causa infecciones pulmonares que imitan a la tuberculosis. Responde a la terapia con INH, RIF y EMB.
- Los cultivadores rápidos son diversos. Los complejos de *M. fortuitum, M. chelonae* y *M. abscessus* son los más prevalentes. *M. abscessus* causa la enfermedad más grave y, a menudo, es resistente a múltiples fármacos.
- *M. leprae* causa la enfermedad de la lepra. El organismo no es cultivable, por lo que el diagnóstico es difícil. El tratamiento con dapsona, RMP y clofazimina a menudo se prolonga durante muchos años.

REFERENCIAS

Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, et al: Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med* 2010;363:1005–1015. [PubMed: 20825313]

Brown-Elliott BA, Wallece RJ: *Mycobacterium*: Clinical and Laboratory Characteristics of Rapidly Growing Mycobacteria. In Jorgensen JH, Pfaller MA, Carroll KC, et al (editors). *Manual of Clinical Microbiology*, 11th ed.; Washington, DC; ASM Press, 2015.

Brown-Elliott BA, Wallace RJ Jr: Infections due to nontuberculous mycobacteria other than *Mycobacterium avium-intracellulare*. In Bennett JE, Dolin R, Blaser ME (editors). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 8th ed. Philadelphia, Elsevier, 2015.

Centers for Disease Control and Prevention: Recommendations for use of an isoniazid-rifapentine regimen with direct observation to treat latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011;60(48):1650–1653. [PubMed: 22157884]

Cohn DL, O'Brien RJ, Geiter LJ, et al: Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. ATS/CDC Statement Committee on Latent Tuberculosis Infection. *MMWR Recomm Rep* 2000; 49(RR-6):1–51.

Fitzgerald D, Sterling TR, Haas DW: *Mycobacterium tuberculosis*. In Bennett JE, Dolin R, Blaser ME (editors). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 8th ed. Philadelphia; Elsevier, 2015.

Gordon FM, Horsburgh CR Jr: *Mycobacterium avium* complex. In Bennett JE, Dolin R, Blaser ME (editors). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 8th ed. Philadelphia; Elsevier, 2015.

Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al: ATS Mycobacterial Diseases Subcommittee; American Thoracic Society; Infectious Disease Society of America: An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:367–416. [PubMed: 17277290]

Mazurek GH, Jereb J, Vernon A, et al: IGRA Expert Committee; Centers for Disease Control and Prevention: Updated guidelines for using interferon gamma release assays to detect *Mycobacterium tuberculosis* infection—United States, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010;59 (No. RR-5):1–25. [PubMed: 20577159]

O'Brien DP, Jeanne I, Blasdell K, et al: The changing epidemiology worldwide of *Mycobacterium ulcerans*. *Epidemiol Infect* 2018;8:1–8.

Pfyffer GE: *Mycobacterium*: General characteristics, laboratory detection, isolation, and staining procedures. In Jorgensen JH, Pfaller MA, Carroll KC, Funke G, et al (editors). *Manual of Clinical Microbiology*, 11th ed.; Washington, DC; ASM Press, 2015.

Renault CA, Ernst JD: *Mycobacterium leprae*. In Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (editors). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 8th ed. Philadelphia; Elsevier, 2015.

Ridley DS, Jopling WH: Classification of leprosy according to immunity: A five group system. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1966;34:255–273. [PubMed:

5950347]

Simner PJ, Stenger S, Richter E, et al: *Mycobacterium:* Laboratory characteristics of slowly growing mycobacteria. In Jorgensen JH, Pfaller MA, Carroll KC, et al (editors). *Manual of Clinical Microbiology*, 11th ed.; Washington, DC; ASM Press, 2015.

Sharma R, Singh P, Loughry WJ, et al: Zoonotic leprosy in the Southern United States. *Emerg Infect Dis* 2015;21(12):2127–2134. [PubMed: 26583204]

Singh A, Mcbride WJH, Govan B, et al: Potential animal reservoir of *Mycobacterium ulcerans*: a systematic review. *Trop Med Infect Dis* 2018;3(2):E56. [PubMed: 30274452]

Truman RW, Singh P, Sharma R, et al: Probable zoonotic leprosy in the southern United States. *N Engl J Med* 2011;364(17):1626–1633. [PubMed: 21524213]

White C, Franco-Paredes C: Leprosy in the 21st century. *Clin Microbiol Rev* 2015;28(1):80–94. [PubMed: 25567223]

World Health Organization: Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. WHO Press, 2015, available at www.who.int.

Yew WW, Sotgiu G, Migliori GB: Update in tuberculosis and nontuberculous mycobacterial disease 2010. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:180–185. [PubMed: 21765032]

booksmedicos.org

Universidad Mariano Galvez de Guatemala
Access Provided by:
SILVERCHAIR INFORMATION SYSTEMS

CAPÍTULO 24: Espiroquetas: *Treponema, Borrelia* y *Leptospira*

INTRODUCCIÓN

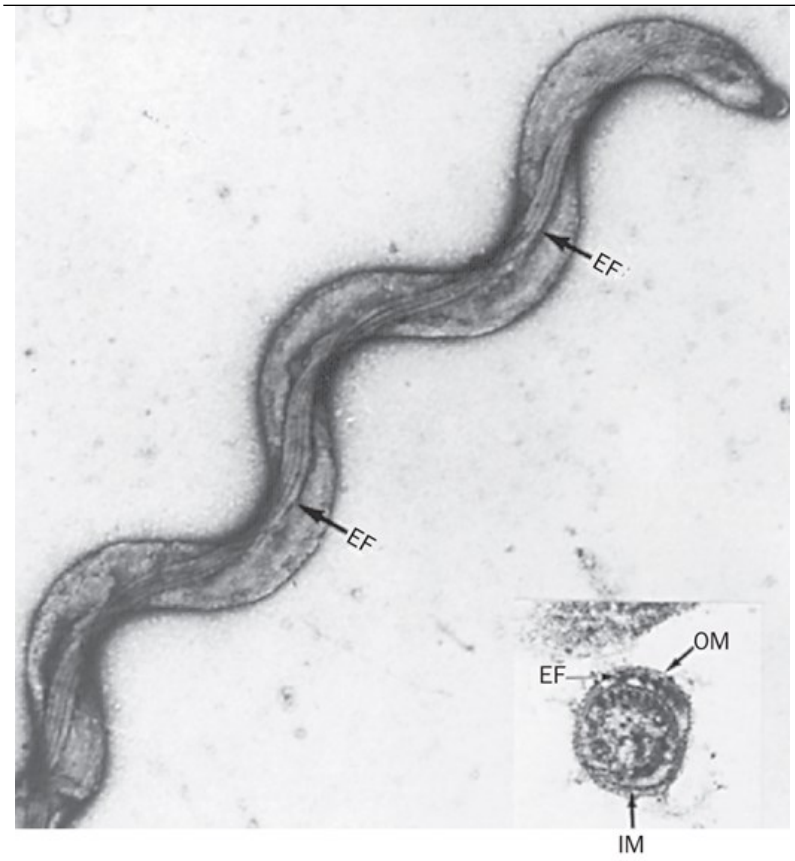
Las espiroquetas son un grupo grande y heterogéneo de bacterias móviles con forma de espiral. Una familia (Spirochaetaceae) del orden Spirochaetales consiste en dos géneros cuyos miembros son patógenos humanos: *Borrelia* y *Treponema*. La otra familia (Leptospiraceae) incluye un género de importancia médica: *Leptospira*.

Las espiroquetas poseen muchas características estructurales en común, como lo ejemplifica *Treponema pallidum* (fig. 24–1). Son bacilos largos, finos, helicoidales, con forma de espiral, o a manera de "sacacorchos". *T. pallidum* posee una **vaina externa** o una cubierta de glucosaminoglucanos. Dentro de la vaina se encuentra la membrana externa, que contiene peptidoglucano y mantiene la integridad estructural de los organismos. Los **endoflagelos** (filamentos axiales) son los organelos semejantes a flagelos en el espacio periplásmico, rodeados por la membrana externa. Los endoflagelos comienzan en cada extremo del microorganismo y describen una curva a su alrededor que se extiende hasta un punto medio, y lo cubren. En el interior de los endoflagelos está la membrana interna (citoplásmica) que confiere estabilidad osmótica y cubre el cilindro protoplásmico. Dentro de la célula, cerca de la membrana interna se encuentra una serie de tubos citoplásmicos (fibrillas corporales). Los treponemas se reproducen por fisión transversal.

FIGURA 24–1

Micrografía electrónica de *T. pallidum*, subespecie *pallidum* en preparación completa. Se identifican fácilmente los endoflagelos. **Recuadro inferior**: Micrografía electrónica de *Treponema pallidum*, en corte fino. Se destaca la posición de los endoflagelos (EF, *endoflagella*) en el espacio periplásmico entre la membrana interna (IM, *inner membrane*) y la externa (OM, *outer membrane*). (Cortesía de E. M. Walker.)

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

TREPONEMA PALLIDUM Y SÍFILIS

Morfología e identificación

A. Organismos típicos

T. pallidum es una espiral delgada que mide aproximadamente 0.2 µm de ancho y 5–15 µm de largo. Las cuerdas en espiral están espaciadas regularmente a una distancia de 1 µm entre sí. Los organismos son activamente móviles, rotan de manera constante alrededor de sus endoflagelos, incluso después de fijarse a las células en sus extremos ahusados. El eje longitudinal del espirilo por lo común es recto, pero a veces está flexionado de modo que forma un círculo completo en algún momento, y vuelve después a su posición normal recta.

Las espiras son tan finas que no se les identifica con facilidad, salvo que se utilice tinción inmunofluorescente o campo oscuro. No captan de manera adecuada la anilina y otros colorantes, pero se les observa en tejidos si se les tiñe con el método de impregnación argéntica.

B. Cultivo

Nunca se ha logrado el cultivo continuo de *T. pallidum* patógeno en medios artificiales, huevos fecundados o cultivos de tejido.

En fluidos de suspensión adecuados y en presencia de sustancias reductoras, *T. pallidum* puede conservar su movilidad durante tres a seis días a 25 °C. En sangre completa o plasma almacenado a 4 °C, los organismos permanecen viables durante al menos 24 horas, ello adquiere importancia potencial en el caso de las transfusiones de sangre.

D. Reacciones a agentes físicos y químicos

La sequedad y el incremento de la temperatura a 42 °C matan con rapidez a las espiroquetas. Los treponemas son rápidamente inmovilizados y

booksmedicos.org

destruidos por arsénico trivalente, mercurio y bismuto (contenidos en fármacos de interés histórico en el tratamiento de la sífilis). La penicilina es treponemicida en pequeñas concentraciones, pero la destrucción es lenta, probablemente debido a la inactividad metabólica y la lentitud de la multiplicación de *T. pallidum* (el tiempo de división estimado es de 30 horas). En la sífilis no se ha demostrado resistencia a la penicilina.

E. Genoma

El genoma de *T. pallidum* es un cromosoma circular que tiene como promedio 1 138 000 pares de bases, lo que es pequeño cuando se trata de una bacteria. La mayoría de las bacterias patógenas tiene elementos transponibles, pero *T. pallidum* no los tiene, lo cual sugiere que el genoma se conserva firmemente y puede explicar su susceptibilidad continua a la penicilina. Son pocos los genes que intervienen en la producción de energía y la síntesis de nutrientes, y ello denota que *T. pallidum* los obtiene del hospedero.

Estructura antigénica

El hecho de que *T. pallidum* no se pueda cultivar *in vitro*, ha frenado considerablemente la definición y la caracterización de sus antígenos. La membrana externa rodea el espacio periplásmico y el complejo de peptidoglucanos-membrana citoplásmica. Están presentes proteínas de membrana que contienen lípidos con uniones covalentes en sus terminaciones amino. Los lípidos al parecer fijan las proteínas a las membranas citoplasmáticas o a la externa y de este modo vuelven inaccesibles las proteínas a los anticuerpos. Los endoflagelos se encuentran en el espacio periplásmico. *T. pallidum* posee hialuronidasa que degrada el ácido hialurónico en la sustancia fundamental del tejido, y posiblemente refuerza la capacidad invasora del organismo. Los endoflagelos están compuestos por tres proteínas centrales que muestran homología con otras proteínas de la flagelina bacteriana más una proteína de la recubierta sin relación alguna. La cardiolipina es un componente importante de los antígenos treponémicos.

Los seres humanos con sífilis terminan por generar anticuerpos capaces de "teñir" *T. pallidum* por inmunofluorescencia indirecta, pues inmovilizan y destruyen a *T. pallidum* inmóviles y vivos y fijan complemento en presencia de una suspensión de los microorganismos o de espiroquetas similares. Las espiroquetas también hacen que surja una sustancia precisa similar a anticuerpos que es la reagina, que confiere positividad a las pruebas de fijación de complemento y floculación, con suspensiones acuosas de cardiolipina extraída de tejidos normales de mamíferos. La reagina y el anticuerpo antitreponémico se pueden utilizar en el diagnóstico serológico de la sífilis.

Patogenia, anatomía patológica y manifestaciones clínicas

A. Sífilis adquirida

La infección natural con *T. pallidum* se limita al hospedero humano. La infección humana por lo general se transmite por contacto sexual, y la lesión infecciosa se encuentra en la piel o las membranas mucosas de los genitales. Sin embargo, en 10 a 20% de los casos, la lesión primaria se localiza en el interior del recto, en el área perianal o en la boca. Puede surgir en cualquier parte del cuerpo. Es probable *T. pallidum* pueda penetrar en las membranas mucosas intactas, o los organismos pueden entrar a través de una ruptura en la epidermis. Sobre la base de experimentos en conejos, tan sólo cuatro a ocho espiroquetas pueden causar la infección.

Las espiroquetas se multiplican localmente en el sitio de penetración, y algunas se propagan a los ganglios linfáticos cercanos y luego llegan al torrente sanguíneo. Luego de dos a diez semanas después de la infección, se desarrolla una pápula en el lugar de la infección y se descompone a fin de formar una úlcera con una base dura y limpia ("chancro duro"). La inflamación se caracteriza por un predominio de linfocitos y células plasmáticas. Dicha "lesión primaria" siempre se cura de forma espontánea, pero de dos a diez semanas más tarde, aparecen las lesiones "secundarias" que consisten en una erupción maculopapular roja en cualquier parte del cuerpo, incluidas las manos y los pies, y pápulas húmedas y pálidas (condilomas) en la región anogenital, las axilas y la boca. El paciente también puede tener meningitis sifilítica, coriorretinitis, hepatitis, nefritis (tipo de complejo inmunitario) o periostitis. Las lesiones secundarias también desaparecen espontáneamente. Las lesiones primarias y secundarias son ricas en espiroquetas y son altamente infecciosas. Las lesiones contagiosas pueden reaparecer en un término de tres a cinco años posteriores a la infección, pero a partir de ese momento el individuo no es infeccioso. La infección sifilítica puede asumir un estado subclínico, y el paciente puede pasar a través de la etapa primaria o secundaria (o ambas) sin síntomas o signos y, sin embargo, desarrollar lesiones terciarias.

En aproximadamente 30% de los casos, la infección sifilítica temprana progresa de manera espontánea a fin de completar la cura sin tratamiento. En otro 30%, la infección no tratada permanece latente (se detecta sobre todo por los resultados positivos de las pruebas serológicas). En el resto de los casos, la enfermedad progresa a la "etapa terciaria" caracterizada por el desarrollo de lesiones granulomatosas (gomas) en la piel, los huesos y el hígado; por cambios degenerativos en el sistema nervioso central (sífilis meningovascular, paresia, tabes); o por lesiones cardiovasculares (aortitis,

booksmedicos.org

aneurisma aórtico, insuficiencia valvular aórtica). En todas las lesiones terciarias, los treponemas son poco frecuentes, y la respuesta tisular demasiado intensa tendría que atribuirse a la hipersensibilidad a los organismos. Sin embargo, en ocasiones los treponemas pueden encontrarse en el ojo o en el sistema nervioso central en la sífilis tardía.

B. Sífilis congénita

Una mujer embarazada con sífilis puede transmitir *T. pallidum* al feto a través de la placenta, a partir de las semanas 10 a 15 de gestación. Algunos de los fetos infectados mueren y son abortados de manera espontánea; otros nacen muertos a término. Otros nacen vivos, pero desarrollan los signos de la sífilis congénita en la infancia, como queratitis intersticial, dientes de Hutchinson, nariz en silla de montar, periostitis y diversas anomalías del sistema nervioso central. El tratamiento adecuado de la madre durante el embarazo previene la sífilis congénita. El título de reagina en la sangre del niño aumenta con la infección activa, pero disminuye con el tiempo si el anticuerpo se transmitió pasivamente de la madre. En la infección congénita, el recién nacido sintetiza un anticuerpo de tipo IgG contra treponemas.

Pruebas diagnósticas de laboratorio

A. Muestras

Las muestras incluyen líquido tisular obtenido a partir de lesiones superficiales tempranas en la demostración de espiroquetas por microscopia de campo oscuro o inmunofluorescencia; dichas muestras también pueden analizarse mediante amplificación de ácido nucleico. Se puede obtener sangre destinada a pruebas serológicas; líquido cefalorraquídeo (CSF, *cerebrospinal fluid*) es útil para el examen VDRL (VDRL, *Venereal Disease Research Laboratory*) (véase la discusión más adelante).

B. Examen de campo oscuro

Se coloca una gota de líquido tisular o exudado en un portaobjetos, y sobre ella se coloca un cubreobjetos a fin de formar una capa delgada. A continuación se examina la preparación con aceite de inmersión antes de los 20 minutos de la colección, con iluminación de campo oscuro para espiroquetas móviles típicas. La microscopia de campo oscuro no debe realizarse en lesiones dentro de la cavidad oral, ya que no es posible diferenciar patógenos de espiroquetas comensales.

Los treponemas desaparecen de las lesiones a las pocas horas del inicio del tratamiento con antibióticos.

C. Inmunofluorescencia

El líquido tisular o el exudado se extienden en un portaobjetos de vidrio, se secan al aire y se envían al laboratorio. Una vez que se fija en el vidrio, se tiñe con un anticuerpo antitreponémico marcado con fluoresceína, y se examina mediante microscopia de inmunofluorescencia en busca de las típicas espiroquetas fluorescentes.

D. Pruebas serológicas para la sífilis

Estas pruebas utilizan antígenos no treponémicos o treponémicos.

1. Pruebas no treponémicas

Las pruebas no treponémicas se utilizan a nivel general como pruebas de detección de sífilis. Las pruebas están ampliamente disponibles, se prestan a la automatización con facilidad de rendimiento en grandes cantidades y tienen un bajo costo. Además de su función como pruebas de detección, se pueden utilizar para vigilar la eficacia del tratamiento. Las desventajas de las pruebas no treponémicas son que estas no son muy sensibles al comienzo de la sífilis, y que los resultados pueden no ser positivos hasta unas pocas semanas después de la infección inicial; pueden ocurrir resultados falsos positivos con muchas otras enfermedades; y puede haber un fenómeno de prozona, en particular en la sífilis secundaria (el exceso de anticuerpos produce un resultado negativo a bajas diluciones de suero, pero resultados positivos a mayores diluciones). Los antígenos en estas pruebas contienen cantidades medidas de cardiolipina, colesterol y lecitina purificada en cantidades suficientes a fin de producir una cantidad estandarizada de reactividad. Históricamente, la cardiolipina se ha extraído del corazón o hígado de reses, con lecitina y colesterol agregados, a fin de mejorar la reacción con anticuerpos sifilíticos “reagínicos”. La reagina es una combinación de anticuerpos IgM e IgG que reaccionan con el complejo

booksmedicos.org

cardiolipina-colesterol-lecitina. Todas las pruebas se basan en el hecho de que las partículas del antígeno lipídico permanecen dispersas en el suero normal, pero floculan cuando se combinan con la reagina. En lo que respecta a la práctica de las pruebas de los **Laboratorios de Investigación de Enfermedades Venéreas** (VDRL, *Venereal Disease Research Laboratory*) y de **reagina sérica sin calentamiento** (USR, *unheated serum reagin*), se necesita del estudio microscópico a la hora de detectar la floculación. Las pruebas de **reagina plasmática rápida** (RPR, *rapid plasma reagin*) y de **suero de toluidina rojo sin calentar** (TRUST, *toluidine red unheated serum test*) tienen partículas de color que quedan atrapadas en la trama del complejo antígeno-anticuerpo, lo que permite leer las pruebas sin aumento microscópico. Los resultados se desarrollan en unos pocos minutos, particularmente si la suspensión se agita.

Los métodos no treponémicos generan resultados cuantitativos si se utilizan de manera seriada diluciones al doble. Una estimación de la cantidad de reagina presente en el suero se puede expresar como el título o como la dilución máxima que genera un resultado positivo. Los resultados cuantitativos son valiosos a la hora de establecer un diagnóstico y evaluar el efecto del tratamiento. Los resultados positivos de la prueba no treponémica se desarrollan después de dos a tres semanas de sífilis no tratada y son positivos en títulos altos en la sífilis secundaria. Los resultados positivos de las pruebas no treponémicas suelen volver a ser negativos, a menudo en 6 a 18 meses y por lo general a los tres años después del tratamiento eficaz de la sífilis. Un resultado positivo de la prueba no treponémica tardío después del tratamiento para la sífilis sugiere un tratamiento ineficaz o una nueva infección.

La prueba VDRL está estandarizada para aplicarla al líquido cefalorraquídeo y el resultado se vuelve positivo en pacientes con neurosífilis. Los anticuerpos de reagina por lo general no alcanzan el líquido cefalorraquídeo desde el torrente sanguíneo, pero probablemente se forman en el sistema nervioso central en respuesta a la infección sifilítica. El diagnóstico serológico de la **neurosífilis** es complejo.

2. Pruebas con anticuerpos treponémicos

Las pruebas treponémicas miden anticuerpos contra antígenos de *T. pallidum*. Estas pruebas se utilizan a la hora de determinar si un resultado positivo obtenido de un método no treponémico realmente lo es, o es falso. Un resultado positivo de una prueba treponémica en una muestra de suero que también es positiva en una prueba no treponémica es una fuerte indicación de infección por *T. pallidum*. Las pruebas treponémicas tradicionales son menos útiles como pruebas de detección porque una vez que son positivas después de la infección sifilítica inicial, las pruebas siguen siendo positivas durante toda la vida, independientemente del tratamiento contra la sífilis. Las diluciones seriadas del suero no se realizan en las pruebas treponémicas, y los resultados se notifican como reactivos o no reactivos (o a veces no concluyentes). Las pruebas con anticuerpos treponémicos tienden a ser más costosas que las pruebas no treponémicas, aspecto importante cuando se seleccionan grandes grupos de personas (p. ej., donantes de sangre).

La prueba de **aglutinación de partículas de *T. pallidum*** (TP-PA, *T. pallidum-particle agglutination*) es quizás la prueba treponémica más utilizada en Estados Unidos. Las partículas de gelatina sensibilizadas con antígenos *T. pallidum* subespecie *pallidum* se agregan a una dilución estándar de suero. Cuando los anticuerpos contra *T. pallidum* (IgG, IgM, o ambas) reaccionan con las partículas sensibilizadas, se forma un conjunto de partículas aglutinadas en el cuenco del equipo de microdilución. Las partículas de gelatina que no están sensibilizadas se analizan con suero diluido para excluir la aglutinación no específica.

Las pruebas de **hemaglutinación de *T. pallidum*** (TPHA, *T. pallidum hemagglutination*) y de **microhemaglutinación de *T. pallidum*** (MHA-TP, *microhemagglutination T. pallidum*) se basan en los mismos principios que la TP-PA pero usan eritrocitos de carnero en lugar de partículas de gelatina y pueden ser más propensos a la aglutinación no específica.

La prueba de **absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes** (FTA-ABS, *fluorescent treponemal antibody absorbed*) es la prueba de detección de anticuerpos treponémicos utilizada durante muchos años. Debido a que es difícil de realizar, la prueba se utiliza sólo en circunstancias seleccionadas. La prueba utiliza inmunofluorescencia indirecta para detectar anticuerpos reactivos, que incluyen *T. pallidum* muertos y el suero del paciente absorbido con espiroquetas de Reiter saprófitas tratadas por ultrasonido más y globulina antihumana marcada con un compuesto fluorescente. La presencia de IgM FTA en la sangre de los recién nacidos es prueba fehaciente de infección en el útero (es decir, sífilis congénita). Un resultado negativo de la prueba FTA-ABS en el líquido cefalorraquídeo tiende a excluir la neurosífilis, pero un resultado positivo de dicha prueba en el líquido cefalorraquídeo puede ocurrir por transferencia de anticuerpos del suero y no es útil en el diagnóstico de la neurosífilis.

Están disponibles múltiples pruebas con anticuerpos treponémicos relativamente similares que utilizan formatos de inmunoensayo enzimático (EIA, *enzyme immunoassay*) o quimioluminiscencia (CIA, *chemiluminescence*) con el propósito de resaltar a *T. pallidum*. Estas pruebas utilizan antígenos obtenidos por sonicación de *T. pallidum* o antígenos recombinantes. Se agrega una porción alícuota de suero a una dilución estándar a un cuenco

booksmedicos.org

sensibilizado de un equipo de microdilución. Después del lavado, de añadir un conjugado marcado con enzimas, y de realizar un lavado adicional, se agrega un sustrato precursor. Un cambio de color o prueba CIA denota que el suero es reactivo. Debido a que algunos de estos ensayos están disponibles como pruebas automatizadas de alto rendimiento, muchos laboratorios han revertido el algoritmo tradicional para la detección. En lugar de realizar la detección con la prueba no treponémica y verificar con una prueba treponémica, el alto rendimiento permite la detección con una prueba treponémica más sensible. La ventaja de este enfoque es que los pacientes con enfermedad temprana o enfermedad latente no tratada tienen más probabilidades de ser detectados (véase discusión anterior).

Han surgido algunas preocupaciones en cuanto a la variabilidad en la realización entre estas metodologías, que originan una cifra mayor de resultados positivos falsos en el caso de estudiar poblaciones con baja prevalencia. Por este motivo, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, *Centers for Disease Control and Prevention*) han recomendado un algoritmo a la hora de confirmar un resultado positivo de la prueba EIA o CIA, con un examen RPR cuantitativo u otra prueba no treponémica. Si el resultado de RPR es positivo, es probable que se presente una infección actual o pasada con sífilis. Si el resultado de RPR es negativo, se recomiendan pruebas adicionales con una prueba treponémica tradicional como la TP-PA. Si el resultado de TP-PA es positivo, es probable la sífilis; si es negativo, la sífilis es poco probable.

Inmunidad

Una persona con sífilis activa o latente parece ser resistente a la sobreinfección con *T. pallidum.* Sin embargo, si la sífilis temprana se trata adecuadamente y la infección se erradica, el individuo vuelve a ser completamente susceptible. Las diversas respuestas inmunitarias, por lo general, no logran erradicar la infección o detener su progresión.

Tratamiento

La penicilina en concentraciones de 0.003 U/mL tiene una actividad treponemicida definida, y la penicilina es el tratamiento de elección. La sífilis de menos de un año de duración se trata con una sola inyección de penicilina G benzatínica en 2.4 millones de unidades por vía intramuscular. En la sífilis de mayor duración o latente, la penicilina G benzatínica por vía intramuscular se administra tres veces a intervalos semanales. En la neurosífilis, el mismo tratamiento es aceptable, pero a veces se recomiendan cantidades mayores de penicilina intravenosa. En ocasiones se sustituye por otros antibióticos (p. ej., tetraciclinas o eritromicina). Se cree que el tratamiento de la gonorrea cura la sífilis de incubación. El seguimiento prolongado es esencial. En la neurosífilis, los treponemas ocasionalmente sobreviven a dicho tratamiento. Se han producido recaídas neurológicas graves de la sífilis tratada en pacientes con sida que están infectados por VIH y *T. pallidum.* Una reacción típica de Jarisch-Herxheimer puede ocurrir pocas horas después de comenzar el tratamiento; causada por la liberación de productos tóxicos de las espiroquetas desvitalizadas o muertas.

Epidemiología, prevención y control

Con las excepciones de la sífilis congénita y de la rara exposición ocupacional del personal médico, la sífilis se adquiere por transmisión sexual. Es común la reinfección en personas tratadas. Una persona infectada puede permanecer contagiosa durante tres a cinco años durante la sífilis "temprana". La sífilis "tardía" de más de cinco años de duración, no suele ser contagiosa. En consecuencia, las medidas de control dependen de 1) el tratamiento oportuno y adecuado de todos los casos descubiertos, 2) el seguimiento de las fuentes de infección y los contactos para que puedan ser tratados y 3) las relaciones sexuales seguras con uso de preservativos. Varias enfermedades de transmisión sexual pueden transmitirse simultáneamente. Por tanto, es importante considerar la posibilidad de sífilis cuando se ha encontrado una enfermedad de transmisión sexual.

Verificación de conceptos

- *T. pallidum* no se puede cultivar en medios artificiales; por tanto, se detecta directamente en tejidos o exudados mediante microscopia de campo oscuro, inmunofluorescencia o pruebas moleculares.
- Las infecciones con *T. pallidum* se limitan a los humanos y se adquieren por contacto sexual directo y, con menos frecuencia, de manera transplacentaria (enfermedad congénita) o por exposición laboral.
- La lesión primaria en el sitio de la inoculación es el "chancro duro" indoloro, un tipo de úlcera genital.
- La infección primaria no tratada puede conducir de forma sistémica a una enfermedad secundaria con diseminación de las espiroquetas; la enfermedad latente se caracteriza por la ausencia de síntomas, pero con un resultado positivo de la prueba serológica. La etapa terciaria implica

booksmedicos.org

enfermedad grave con afectación del sistema nervioso central o manifestaciones cardiacas.

- Además de la detección directa en muestras clínicas, la mayoría de las veces el diagnóstico se realiza mediante pruebas serológicas. El algoritmo tradicional de las pruebas implica la selección usando una prueba no treponémica, seguida de una confirmación con una prueba treponémica como la TP-PA.
- La disponibilidad de pruebas EIA o CIA de alto rendimiento ha dado lugar a la reversión de esta secuencia de pruebas en muchos laboratorios que ofrecen pruebas de detección con una de estas pruebas treponémicas, seguida de una confirmación con la prueba no treponémica. La preocupación por los resultados falsos positivos de la prueba ha llevado a los CDC a recomendar un algoritmo que confirma un resultado negativo de una prueba no treponémica con una de las pruebas tradicionales treponémicas.
- La penicilina es el fármaco de elección en el tratamiento de todas las etapas de la sífilis.

BORRELIA

ESPECIES DE *BORRELIA* Y FIEBRE RECURRENTE

La fiebre recurrente en su forma epidémica es causada por *Borrelia recurrentis*, que se transmite por el piojo del cuerpo humano; no se observa en Estados Unidos. La fiebre recurrente endémica es causada por las borrelias transmitidas por garrapatas del género *Ornithodoros*. El nombre de especie del género *Borrelia* suele ser igual al de la garrapata. *Borrelia hermsii*, la causa de la fiebre recurrente en el oeste de Estados Unidos, se transmite por *Ornithodoros hermsi.* En los últimos años, *Borrelia miyamotoi*, una espiroqueta que provoca fiebre recurrente, ha sido reconocida en Estados Unidos como la causa de una enfermedad febril aguda similar a la enfermedad de Lyme. *B. miyamotoi* se transmite por las mismas garrapatas de cuerpos duros, es decir, *Ixodes scapularis*, que transmite *B. burgdorferi* y otras especies de género *Borrelia* que causan la enfermedad de Lyme (véase discusión más adelante).

Morfología e identificación

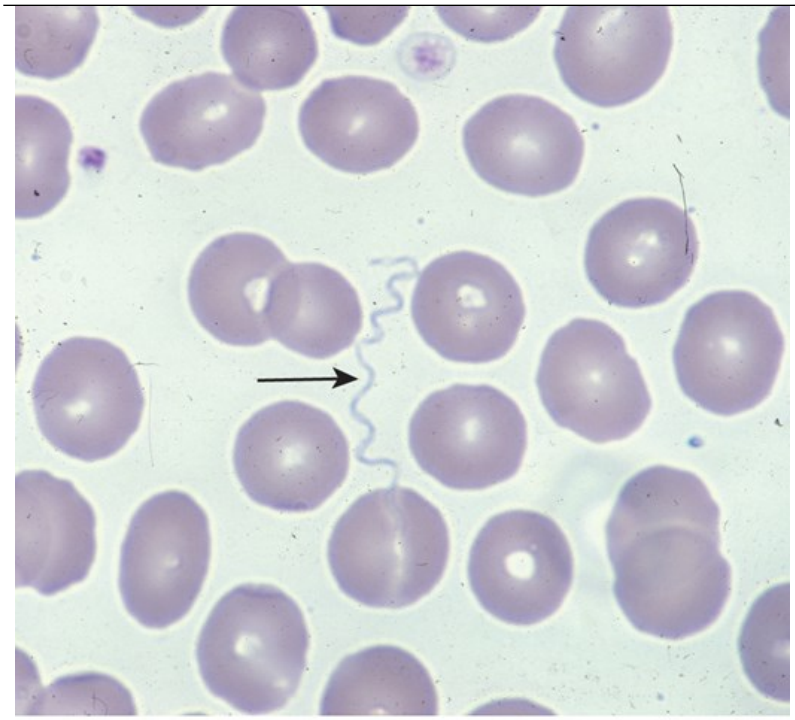
A. Organismos típicos

Las borrelias forman espirales irregulares de 10 a 30 µm de largo y 0.3 µm de ancho. La distancia entre una y otra espira varía de 2 a 4 µm. Los organismos son altamente flexibles y se desplazan tanto por rotación como por torsión. Las borrelias captan fácilmente colorantes bacteriológicos así como colorantes de la sangre como Giemsa y Wright con manchas de sangre como la tinción de Giemsa o la tinción de Wright (fig. 24–2).

FIGURA 24–2

Borrelia (*flecha*) en un frotis de sangre periférica de un paciente con fiebre recurrente. Ampliación original ×1 000.

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

B. Cultivo

El organismo puede cultivarse en medios fluidos que contengan sangre, suero o tejido, pero pierde rápidamente su patogenicidad respecto a los animales cuando se transfiere repetidamente *in vitr*o. La multiplicación es rápida en embriones de pollo cuando la sangre de los pacientes se inocula en la membrana corioalantoidea.

C. Características de crecimiento

Poco se conoce acerca de las necesidades metabólicas o de la actividad de las borrelias. A 4 °C, los organismos sobreviven durante varios meses en sangre infectada o en cultivo. En algunas garrapatas (pero no en los piojos), pasan de una generación a otra.

D. Variación

La única variación significativa de las especies del género *Borrelia* es con respecto a su estructura antigénica.

Estructura antigénica

Los anticuerpos se desarrollan en título alto después de la infección con borrelia. La estructura antigénica de los organismos cambia en el curso de una sola infección. Los anticuerpos producidos inicialmente actúan como un factor selectivo que permite la supervivencia sólo de variantes antigénicamente distintas. El curso recurrente de la enfermedad parece ser causado por la multiplicación de tales variantes antigénicas, contra las cuales el hospedero debe desarrollar nuevos anticuerpos. La recuperación definitiva (después de tres a diez recaídas) se asocia con la presencia de anticuerpos contra varias variantes antigénicas.

Anatomía patológica

Los casos fatales muestran espiroquetas en gran número en el bazo y el hígado, focos necróticos en otros órganos parenquimatosos y lesiones hemorrágicas en los riñones y el tubo digestivo. En ocasiones se ha demostrado la presencia de espiroquetas en el líquido cefalorraquídeo y en el cerebro de personas que han tenido meningitis. En animales de experimentación (cobayos, ratas), el cerebro puede servir como reservorio de borrelias después de que hayan desaparecido de la sangre.

booksmedicos.org

Patogenia y manifestaciones clínicas

El periodo de incubación es de tres a diez días. El inicio es repentino, con escalofríos y un aumento abrupto de la temperatura. Durante este tiempo, las espiroquetas abundan en la sangre. La fiebre persiste durante tres a cinco días y luego disminuye, dejando al paciente débil pero no enfermo. El periodo afebril dura de cuatro a diez días y después hay un segundo ataque de escalofríos, fiebre, dolor de cabeza intenso y malestar. Se suceden de tres a diez de estas recurrencias, por lo general de severidad decreciente. Durante las etapas febriles (en particular cuando aumenta la temperatura), los organismos están presentes en la sangre; durante los periodos afebriles, están ausentes.

Los anticuerpos contra las espiroquetas aparecen durante la etapa febril, y el ataque probablemente termina con sus efectos aglutinantes y líticos. Estos anticuerpos pueden seleccionar variantes distintas desde el punto de vista antigénico que se multiplican y causan una recaída. Se pueden aislar varias variedades antigénicas distintas de borrelias a partir de las recaídas secuenciales de un solo paciente, incluso después de la inoculación experimental con un solo organismo. La infección con el patógeno recién descubierto *B. miyamotoi* se presenta normalmente como una enfermedad febril, con fiebre alta (≥40 °C), fatiga, dolor de cabeza, mialgia, artralgia y náuseas. En algunos pacientes, también se han descrito casos de leucopenia, trombocitopenia y elevación de transaminasas. A diferencia de la enfermedad de Lyme, no hay lesiones cutáneas típicas (eritema migratorio) de infección por *B. miyamotoi*. Los síntomas de infección por lo general se resuelven dentro de la primera semana después de comenzar el tratamiento con antibióticos. En pacientes gravemente inmunocomprometidos, la meningoencefalitis ha sido descrita como una complicación de la infección con *B. miyamotoi*. La infección con *B. miyamotoi* debe considerarse en pacientes con una enfermedad febril aguda después de la exposición a garrapatas *Ixodes* en áreas donde la enfermedad de Lyme también está presente.

Pruebas diagnósticas de laboratorio

A. Muestras

Las muestras de sangre se obtienen durante el aumento de la fiebre por frotis e inoculación animal.

B. Frotis

Los frotis de sangre finos o gruesos teñidos con tinción de Wright o Giemsa revelan espiroquetas grandes y poco enrolladas entre los glóbulos rojos.

C. Inoculación animal

La inoculación de ratones blancos o ratas de poca edad se hace por vía intraperitoneal, con sangre. Dos a cuatro días después se estudian extensiones teñidas de la sangre de la cola, en busca de espiroquetas.

D. Serología

Las espiroquetas obtenidas en cultivos pueden servir de antígenos en la realización de pruebas en líquido cefalorraquídeo, pero la preparación de antígenos satisfactorios es difícil. Los pacientes con fiebre recurrente epidémica (transmitida por piojos) pueden desarrollar un resultado positivo de la prueba VDRL.

E. Otras pruebas

Actualmente no hay pruebas aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, *Food and Drug Administration*) destinadas al diagnóstico de la infección por *B. miyamotoi*. Al presente no se dispone de pruebas serológicas y, en algunos casos, ha sido reportada reactividad cruzada con pruebas serológicas para *B. burgdorferi*. Sin embargo, se han descrito varias pruebas de reacción en cadena de polimerasa (PCR, *polimerase chain reaction*) dedicadas a la detección de *B. miyamotoi* en sangre completa, plasma, líquido cefalorraquídeo y tejido.

Inmunidad

La inmunidad después de la infección suele ser de corta duración.

Tratamiento

booksmedicos.org

La gran variabilidad de las remisiones espontáneas de la fiebre recurrente dificulta la evaluación de la eficacia quimioterapéutica. Se cree que las tetraciclinas, la eritromicina y la penicilina son eficaces. El tratamiento por un solo día puede bastar a la hora de terminar un ataque individual.

Epidemiología, prevención y control

La fiebre recurrente es endémica en muchas partes del mundo. Su principal reservorio es la población de roedores, que sirve como fuente de infección para las garrapatas del género *Ornithodoros.* La distribución de los focos endémicos y la incidencia estacional de la enfermedad están determinadas en gran medida por la ecología de las garrapatas en diferentes áreas. En Estados Unidos, las garrapatas infectadas se encuentran en todo el oeste, sobre todo en áreas montañosas, pero los casos clínicos son raros. En la garrapata, las especies del género *Borrelia* pueden transmitirse por un mecanismo transovárico, de una generación a la siguiente.

Las espiroquetas están presentes en todos los tejidos de la garrapata y pueden transmitirse por la picadura o por aplastamiento de la garrapata. La enfermedad transmitida por la garrapata no es epidémica. Sin embargo, cuando un individuo infectado alberga piojos, los piojos se infectan al chupar la sangre; cuatro a cinco días después; pueden servir como una fuente de infección para otras personas. La infección de los piojos no se transmite a la siguiente generación, y la enfermedad es el resultado de frotar los piojos aplastados en las heridas por mordedura. Pueden ocurrir epidemias severas en poblaciones infectadas por piojos, y la transmisión se ve favorecida por el hacinamiento, la desnutrición y el clima frío.

En áreas endémicas, la infección humana puede ocasionar ocasionalmente el contacto con la sangre y los tejidos de roedores infectados. La tasa de mortalidad de la enfermedad endémica es baja, pero en epidemias, puede alcanzar hasta 30%.

La prevención se basa en evitar la exposición a las garrapatas y los piojos y en las medidas de erradicación (limpieza, y uso de insecticidas).

BORRELIA BURGDORFERI Y ENFERMEDAD DE LYME

La enfermedad de Lyme lleva el nombre de Lyme, un poblado de Connecticut, donde se identificaron grupos de casos en niños. Desde 1992, tres especies del género *Borrelia* han sido asociados con la enfermedad de Lyme: *Borrelia burgdorferi* en un sentido estricto, *Borrelia afzelii*, y *Borrelia garinii.* Las tres especies causan enfermedades en Europa, pero sólo *B. burgdorferi* es responsable de enfermedades en América del Norte. La espiroqueta *B. burgdorferi* se transmite a los humanos por la picadura de una pequeña garrapata de género *Ixodes.* La enfermedad tiene manifestaciones tempranas con una lesión cutánea característica, **eritema migratorio**, síntomas de gripe y manifestaciones tardías, a menudo con artralgia y artritis.

Morfología e identificación

A. Organismos típicos

B. burgdorferi es un organismo espiral de 20 a 30 µm de largo y de 0.2 a 0.3 µm de ancho. La distancia entre vueltas varía de 2 a 4 µm. Los organismos tienen números variables (de 7 a 11) de endoflagelos y son muy móviles. *B. burgdorferi* capta fácilmente los colorantes ácidos o anilinas y es visible con la impregnación argéntica.

B. Características del cultivo y crecimiento

B. burgdorferi prolifera muy fácilmente en un medio líquido complejo, medio de Barbour-Stoenner-Kelly (BSK II, *Barbour-Stoenner-Kelly medium*). Tanto la rifampicina, como la fosfomicina (fosfonomicina), y la anfotericina B se pueden añadir a BSK II a fin de reducir la tasa de contaminación de cultivo por otras bacterias y hongos. *B. burgdorferi* se ha aislado con mucha facilidad de las lesiones cutáneas por eritema migratorio; es difícil detectarlo en otros sitios. También se puede obtener este organismo en cultivos de garrapatas. El cultivo es un método complejo y especializado con un índice pequeño de confirmación diagnóstica y por ello se utiliza poco.

Estructura y variación antigénica

B. burgdorferi tiene un aspecto morfológico similar al de otras espiroquetas. Se ha logrado conocer la secuencia de todo el genoma de *B. burgdorferi* y ello ha permitido anticipar sus innumerables estructuras antigénicas. Posee un cromosoma lineal inusual de aproximadamente 950 kb y múltiples plásmidos circulares y lineales. Hay un gran número de secuencias en función de las lipoproteínas, incluidas las proteínas de la superficie externa

booksmedicos.org

OspA a F. Se cree que la expresión diferencial de estas proteínas ayuda a *B. burgdorferi* a vivir en hospederos muy variados, como garrapatas y mamíferos. Tanto OspA como OspB, junto con la lipoproteína 6.6, se expresan principalmente en garrapatas. Otras proteínas de la superficie externa se regulan al alza durante la alimentación de la garrapata cuando los organismos emigran desde el intestino medio de la garrapata hasta la glándula salival. Esto puede explicar el hecho de que la garrapata deba alimentarse durante 24 a 48 horas antes de transmitir la *B. burgdorferi.*

Patogenia y manifestaciones clínicas

La transmisión de *B. burgdorferi* a los humanos se hace por inyección del organismo en la saliva de la garrapata o por regurgitación del contenido de intestino medio de la garrapata. El organismo se adhiere a los proteoglucanos en las células del hospedero; proceso que está mediado por un receptor de glucosaminoglucano borrelial. Después de la inyección de la garrapata, el organismo migra fuera del sitio, produciendo la lesión cutánea característica. La diseminación se produce desde los vasos linfáticos o la sangre hacia otros sitios de la piel, a sitios musculoesqueléticos y a muchos otros órganos.

La enfermedad de Lyme, de manera similar a otras enfermedades por espiroquetas, ocurre en etapas con manifestaciones tempranas y tardías. Una lesión cutánea única que comienza de tres días a cuatro semanas después de la picadura de una garrapata a menudo marca la etapa 1. La lesión, eritema migratoria, comienza como un área plana enrojecida cerca de la picadura de la garrapata y se expande con lentitud, y su centro se decolora. Con la lesión de la piel, a menudo hay una enfermedad similar a la gripe con fiebre, escalofríos, mialgias y dolor de cabeza. La etapa 2 ocurre semanas o meses después e incluye artralgia y artritis; manifestaciones neurológicas con meningitis, parálisis del nervio facial y radiculopatía dolorosa; y enfermedad cardiaca con defectos de conducción y miopericarditis. La etapa 3 comienza meses o años después con afectación crónica de la piel, el sistema nervioso o las articulaciones. Las espiroquetas se han aislado de todos estos sitios, y es probable que algunas de las manifestaciones tardías sean causadas por la deposición de complejos antígeno-anticuerpo.

Pruebas diagnósticas de laboratorio

En algunos pacientes sintomáticos, el diagnóstico de la enfermedad de Lyme temprana se puede establecer clínicamente mediante la observación de la lesión cutánea única. Cuando esta lesión cutánea no está presente, así como en etapas posteriores de la enfermedad, cuando debe diferenciarse de muchas otras enfermedades, es necesario realizar pruebas diagnósticas de laboratorio. Sin embargo, no hay una sola prueba que sea sensible y específica.

A. Muestras

La sangre se obtiene a fin de destinarse a las pruebas serológicas. Se puede obtener del líquido cefalorraquídeo o sinovial, pero por lo general no se recomienda el cultivo. Estas y otras muestras pueden usarse a la hora de detectar el ADN de *B. burgdorferi* por PCR.

B. Frotis

B. burgdorferi se ha encontrado en secciones de muestras de biopsia, pero el examen de frotis teñidos constituye un método que no es sensible respecto al diagnóstico de la enfermedad de Lyme. En ocasiones se identifica *B. burgdorferi* por medio de anticuerpos y métodos inmunohistoquímicos.

C. Cultivo

En general, el cultivo no se realiza porque tarda de seis a ocho semanas en completarse y carece de sensibilidad.

D. Métodos de amplificación de ácido nucleico

El ensayo de PCR se ha aplicado a la detección del ADN de *B. burgdorferi* en muchos fluidos corporales. Es rápido, sensible y específico, pero no diferencia entre el ADN de *B. burgdorferi* vivo en la enfermedad activa y el ADN de *B. burgdorferi* muerto en la enfermedad tratada o inactiva. Tiene aproximadamente un 85% de sensibilidad cuando se aplica a muestras de líquido sinovial, pero la sensibilidad es mucho menor cuando se aplica a muestras de líquido cefalorraquídeo de pacientes con neuroborreliosis.

E. Serología

booksmedicos.org

La serología ha sido el pilar fundamental en lo que respecta al diagnóstico de la enfermedad de Lyme, pero entre 3 y 5% de las personas normales, así como personas con otras enfermedades (p. ej., artritis reumatoide, muchas enfermedades infecciosas) pueden ser seropositivas mediante un análisis inicial de EIA o en métodos de anticuerpos fluorescentes indirectos (IFA, *indirect fluorescent antibody assay*). Cuando la prevalencia de la enfermedad de Lyme es baja, como en muchas áreas geográficas, existe una probabilidad mucho mayor de que un resultado positivo de la prueba corresponda al de una persona que no tiene la enfermedad de Lyme que al de una persona que sí la tiene (un pronóstico predictivo positivo menor de 10%). Por tanto, la serología dirigida a la enfermedad de Lyme sólo debe realizarse cuando existen manifestaciones clínicas altamente sugerentes. Un diagnóstico de la enfermedad de Lyme no debe basarse en un resultado positivo de EIA o IFA en ausencia de datos clínicos sugestivos. Se recomienda un abordaje en dos etapas en el serodiagnóstico, es decir, practicar EIA o IFA y después un método de inmunotransferencia para medir la reactividad con antígenos específicos de *B. burgdorferi*.

Los métodos iniciales más utilizados a la hora de detectar enfermedad de Lyme son EIA e IFA. Se han comercializado múltiples variaciones de estos ensayos utilizando diferentes preparaciones de antígenos, técnicas y puntos finales. Los resultados de las pruebas iniciales por lo común se informan como positivos, negativos o indeterminados.

El ensayo de inmunotransferencia se realiza por lo común a fin de confirmar los resultados obtenidos por las pruebas EIA. Los antígenos de *B. burgdorferi* obtenidos por técnicas de ingeniería genética (recombinantes) o los antígenos de células completas preparadas por lisis, son separados por medio de electroforesis, transferidos a una membrana de microcelulosa y colocados a fin de reaccionar con el suero del enfermo. La interpretación de la inmunotransferencia se basa en el número y tamaño molecular de las reacciones de los anticuerpos con las proteínas de *B. burgdorferi*. Las transferencias se pueden analizar tanto para IgG como IgM. Las características de las bandas en las técnicas de inmunotransferencia deben interpretarse por medio del cotejo con los resultados conocidos de pacientes en diversas fases de la borreliosis de Lyme, y es importante tener mucho cuidado a fin de evitar la interpretación excesiva de manchas con reactividad mínima.

Inmunidad

La respuesta inmunológica a *B. burgdorferi* evoluciona en forma lenta. Los sueros obtenidos en la etapa 1 son positivos en 20 a 50% de los pacientes. Los sueros obtenidos durante la etapa 2 son positivos en 70 a 90%, empleando IgG reactiva e IgM; la IgG predomina en la infección de larga duración. En la etapa 3, casi el total de los pacientes tiene reacciones IgG con *B. burgdorferi*. La respuesta de anticuerpos puede expandirse de meses a años y parece estar dirigida secuencialmente contra una serie de proteínas de *B. burgdorferi*. El tratamiento antimicrobiano temprano disminuye la respuesta de anticuerpos. Los títulos de anticuerpos disminuyen lentamente después del tratamiento, pero la mayoría de los pacientes con manifestación posterior de la enfermedad de Lyme permanece seropositivo durante años.

Tratamiento

La infección temprana, ya sea local o diseminada, debe tratarse con doxiciclina, amoxicilina o axetil cefuroxima durante 14 a 21 días. El tratamiento alivia los síntomas tempranos y la resolución de las lesiones cutáneas. La doxiciclina puede ser más efectiva que la amoxicilina cuando se trata de prevenir las manifestaciones tardías. La artritis establecida puede responder a la terapia prolongada con doxiciclina o amoxicilina o por vía oral o penicilina G o ceftriaxona por vía intravenosa. En casos refractarios, la ceftriaxona ha sido eficaz. Casi 50% de los pacientes tratados con doxiciclina o amoxicilina al inicio del curso de la enfermedad de Lyme desarrolla complicaciones menores tardías (p. ej., cefalea y dolores articulares).

Epidemiología, prevención y control

B. burgdorferi se transmite por una pequeña garrapata del género *Ixodes*. El vector es *I. scapularis* (también llamado *Ixodes dammini*) en el noreste y el medio oeste e *Ixodes pacificus* en la costa oeste de Estados Unidos. En Europa, el vector es *Ixodes ricinus*, y otros vectores de garrapatas parecen ser importantes en otras áreas del mundo. Las garrapatas *Ixodes* son bastante pequeñas y, a menudo, no se notan cuando se alimentan de la piel. Las larvas son de aproximadamente 1 mm; las ninfas del tamaño de una semilla de amapola o un trozo de pimiento agrietado (~2 mm), y la hembra adulta de 3 a 4 mm. Todas las etapas son más pequeñas por media talla o más que las etapas comparables de la garrapata del perro *Dermacentor variabilis*. En dependencia de la etapa de desarrollo y las especies de *Ixodes*, las garrapatas deben alimentarse durante dos a cuatro días a fin de obtener la sangre que necesitan. La transmisión de *B. burgdorferi* ocurre tarde en el proceso de alimentación. Los ratones y los ciervos constituyen los principales reservorios de animales de *B. burgdorferi*, pero otros roedores y aves también pueden estar infectados. En la zona oriental de Estados Unidos, entre 10 y 50% de las garrapatas están infectadas; en los estados occidentales, la tasa de infección en las garrapatas es mucho más baja, alrededor de 2%.

booksmedicos.org

La mayor parte de las exposiciones son de mayo a julio, cuando la etapa ninfal de las garrapatas es más activa; sin embargo, en la etapa larvaria (agosto y septiembre) y la etapa adulta (primavera y otoño) también se alimentan de seres humanos y pueden transmitir a *B. burgdorferi*.

La prevención se basa en evitar la exposición a las garrapatas. Se recomienda usar mangas largas y pantalones largos metidos dentro de los calcetines. Un examen cuidadoso de la piel, en busca de garrapatas después de estar al aire libre, puede ubicar las garrapatas con el fin de eliminarlas antes de que transmitan a *B. burgdorferi*.

El control ambiental de las garrapatas mediante la aplicación de insecticidas ha proporcionado un éxito modesto en la reducción del número de garrapatas ninfales durante una temporada.

Verificación de conceptos

- Una variedad de las especies de *Borrelia* causan enfermedades, por lo general después de la picadura de un artrópodo u otro vector.
- *B. recurrentis*, transmitida por el piojo del cuerpo humano, causa fiebre recurrente epidémica; la enfermedad endémica se transmite por lo común mediante garrapatas del género *Ornithodoros*. *B. hermsii* es la causa de la fiebre recurrente en el oeste de Estados Unidos.
- La fiebre recurrente se caracteriza por un aumento abrupto de la temperatura que persiste durante tres a cinco días. Después de una breve pausa afebril, ocurre un segundo ataque, por lo general relacionado con variantes antigénicas.
- El diagnóstico de la fiebre recurrente se realiza mejor mediante la obtención de frotis de sangre, gruesos y delgados, y con tinción de Wright o Giemsa.
- El tratamiento requiere de penicilina, tetraciclina o eritromicina.
- *B. burgdorferi* es responsable de la enfermedad de Lyme y se transmite con mayor frecuencia en la etapa ninfal de las garrapatas *Ixodes*.
- La enfermedad de Lyme se produce en etapas. El sello distintivo de la etapa 1 es el eritema migratorio en el sitio de la picadura de la garrapata. Las etapas 2 y 3 se caracterizan por artritis y manifestaciones cardiacas y neurológicas.
- El diagnóstico se basa en un abordaje serológico de dos etapas que comienza con una prueba de EIA o IFA seguida de un ensayo de inmunotransferencia a fin de determinar la reactividad a antígenos específicos si el resultado de la prueba de detección es positivo.
- El tratamiento depende de la etapa de la enfermedad; han sido eficaces la penicilina, la doxiciclina, la cefuroxima y la ceftriaxona parenteral.

LEPTOSPIRA Y LEPTOSPIROSIS

La leptospirosis es una zoonosis de distribución mundial. Es causada por espiroquetas del género *Leptospira*. Existe una especie patógena, *Leptospira interrogans*, pero hay más de 200 variedades serológicas de *L. interrogans*. Estas serovariedades están organizadas en más de dos docenas de serogrupos. Los serogrupos se basan en la antigenicidad compartida y son principalmente destinadas a uso de laboratorio.

Morfología e identificación

A. Microorganismos típicos

Las leptospiras son espiroquetas delgadas y flexibles de 5 a 15 µm de largo, con espirales muy finas de 0.1 a 0.2 µm de ancho; uno de los extremos suele ser angulado y forma una especie de gancho. Muestran movilidad activa, que se advierte mejor con un microscopio de campo oscuro. Las microfotografías electrónicas muestran un fino filamento axial y una delicada membrana. La espiroqueta es tan delicada, que en la vista de campo oscuro, puede parecer sólo como una cadena de pequeñísimos cocos. No capta fácilmente los colorantes, pero se puede impregnar con plata.

B. Cultivo

Las leptospiras crecen mejor en condiciones aeróbicas a 28–30 °C en medio semisólido (p. ej., Ellinghausen-McCullough-Johnson-Harris [EMJH,

booksmedicos.org

Ellinghausen-McCullough-Johnson-Harris medium]) en tubos de ensayo de 10 mL con agar al 0.1% y 5-fluorouracilo (consúltese también la sección Pruebas diagnósticas de laboratorio). Después de una a dos semanas, las leptospiras producen una zona difusa de crecimiento cerca de la parte superior del tubo y luego un anillo de crecimiento a un nivel en el tubo correspondiente al nivel de la tensión óptima de oxígeno para los organismos.

C. Requerimientos para el crecimiento

Las leptospiras obtienen energía de la oxidación de los ácidos grasos de cadena larga y no pueden utilizar aminoácidos o carbohidratos como fuentes de energía principales. Las sales de amonio son una fuente principal de nitrógeno. La leptospira puede sobrevivir durante semanas en agua, particularmente en líquido con pH alcalino.

Estructura antigénica

Las principales cepas ("serovariedades") de *L. interrogans* están serológicamente relacionadas y muestran reactividad cruzada en pruebas serológicas. Esto indica una considerable superposición en la estructura antigénica, y son necesarias pruebas cuantitativas y estudios de absorción de anticuerpos para un diagnóstico serológico específico. La envoltura exterior contiene grandes cantidades de lipopolisacáridos de estructura antigénica que varía de una cepa a otra. Esta variación constituye la base para la clasificación serológica de la especies *Leptospira*. También determina la especificidad de la respuesta inmunitaria humana a la leptospira.

Patogenia y manifestaciones clínicas

La infección humana suele deberse a leptospiras, encontradas por lo común en cúmulos de agua, que entran al cuerpo a través de aberturas en la piel (cortes y abrasiones) y membranas mucosas (boca, nariz, conjuntivas). La ingestión se considera menos importante. Después de un periodo de incubación de una a dos semanas, hay un inicio febril variable durante el cual las espiroquetas están presentes en el torrente sanguíneo. Luego se colocan en los órganos parenquimatosos (en particular el hígado y los riñones), produciendo hemorragia y necrosis del tejido y provocando la disfunción de esos órganos (ictericia, hemorragia, retención de nitrógeno). La enfermedad suele ser bifásica. Después de la mejora inicial, la segunda fase se desarrolla cuando la IgM aumenta la titulación de los anticuerpos. A menudo se manifiesta como "meningitis aséptica" con dolor de cabeza intenso, rigidez nucal y pleocitosis del líquido cefalorraquídeo. La nefritis y la hepatitis también pueden reaparecer, y puede haber lesiones en la piel, los músculos y los ojos. El grado y la distribución de afectación de órganos varían en las diferentes enfermedades producidas por diferentes leptospiras en diversas partes del mundo. Muchas infecciones son leves o subclínicas. La hepatitis es frecuente en pacientes con leptospirosis.

La afectación renal en muchas especies animales es crónica y da lugar a la eliminación de grandes cantidades de leptospira en la orina; esta es probablemente la principal fuente de contaminación ambiental que resulta en la infección de humanos. La orina humana también puede contener espiroquetas en la segunda y tercera semanas de la enfermedad.

Durante la infección se desarrollan anticuerpos aglutinantes, de fijación del complemento y líticos. El suero de pacientes convalecientes protege a los animales de experimentación contra una infección mortal. La inmunidad resultante de la infección en humanos y animales parece ser específica de serovares.

Pruebas diagnósticas de laboratorio

A. Muestras

Las muestras consisten en sangre obtenida por técnicas asépticas en tubos de heparina, líquido cefalorraquídeo o tejidos destinados a examen microscópico y cultivo. La orina debe ser recogida con mucho cuidado a fin de evitar contaminación. El suero se recoge para las pruebas de aglutinación.

B. Examen microscópico

El examen de campo oscuro o los frotis gruesos teñidos con la técnica de Giemsa, en ocasiones muestran leptospira en sangre recién obtenida de infecciones tempranas. Los resultados del examen de campo oscuro de la orina centrifugada también pueden ser positivos. También se pueden usar anticuerpos conjugados con fluoresceína u otras técnicas inmunohistoquímicas.

booksmedicos.org

C. Cultivo

Es posible cultivar estos organismos en un medio semisólido, sangre completa u orina recién obtenida. A causa de las sustancias inhibitorias en la sangre, sólo se deben colocar una o dos gotas en cada uno de los cinco tubos que contienen 5 o 10 mL de medio. Se pueden usar hasta 0.5 mL de líquido cefalorraquídeo. Se puede usar una gota de orina sin diluir, seguida de una gota de orina diez veces diluida en serie, para un total de cuatro tubos. El tejido de aproximadamente 5 mm de diámetro debe triturarse y utilizarse como inóculo. El crecimiento es lento y los cultivos deben mantenerse durante al menos ocho semanas.

D. Serología

El diagnóstico de leptospirosis en la mayoría de los casos se confirma por métodos serológicos. Los anticuerpos aglutinantes aparecen por primera vez de cinco a siete días después de la infección y se desarrollan lentamente, alcanzando un máximo a las cinco a ocho semanas. Se pueden obtener títulos muy altos (por encima de 1:10 000). El estándar de laboratorio de referencia en la detección de anticuerpos leptospirales, utiliza aglutinación microscópica de organismos vivos, lo cual puede ser peligroso. La prueba es altamente sensible, pero es difícil de estandarizar; el punto final es un 50% de aglutinación, que es difícil de determinar. La aglutinación de las suspensiones *in vivo* es más específica respecto a la serovariedad de las leptospiras infectantes. Las pruebas de aglutinación se realizan generalmente sólo en laboratorios de referencia. Los sueros en pares que muestran un cambio significativo en el título o un solo suero con aglutininas de alto título más una enfermedad clínica compatible pueden ser diagnósticos. Debido a la dificultad de realizar las pruebas de aglutinación definitivas, se han desarrollado una variedad de otras pruebas destinadas a su uso principalmente como pruebas de detección.

Inmunidad

Después de la infección persiste la inmunidad específica de las variedades serológicas, pero a veces hay reinfección con otras serovariedades.

Tratamiento

El tratamiento de la leptospirosis leve debe realizarse con doxiciclina oral, ampicilina o amoxicilina. El tratamiento de la enfermedad moderada o grave debe realizarse con penicilina, ampicilina o ceftriaxona por vía intravenosa.

Epidemiología, prevención y control

Las leptospirosis son, esencialmente, infecciones de animales. El contagio humano sólo es accidental, y ocurre después del contacto con agua u otros materiales contaminados con excrementos de los animales hospederos. Las ratas, ratones, roedores silvestres, perros, cerdos y ganado son las principales fuentes de infección humana. Estos excretan leptospira en la orina tanto durante la enfermedad activa como durante el estado de portador asintomático. Las leptospiras permanecen viables en agua estancada durante varias semanas; beber, nadar, bañarse o los alimentos contaminados con esta pueden causar una infección en los humanos. Las personas con mayor probabilidad de entrar en contacto con el agua contaminada por ratas (p. ej., mineros, trabajadores de alcantarillado, granjeros y pescadores) están expuestos a un mayor peligro de infección. Los niños adquieren la infección de los perros con más frecuencia que los adultos. El control consiste en prevenir la exposición a agua potencialmente contaminada y reducir la contaminación por control de roedores. La doxiciclina, 200 mg por vía oral una vez a la semana durante una exposición intensa, es una profilaxis eficaz. Los perros pueden recibir vacunas contra el moquillo, la hepatitis y la leptospirosis.

VERIFICACIÓN DE CONCEPTOS

- La leptospirosis es una zoonosis con distribución mundial, causada por espiroquetas del género *Leptospira interrogans*; la leptospira se mantiene en la naturaleza a través de la infección renal crónica de animales portadores, específicamente roedores.
- Las principales serovariedades de *L. interrogans* están relacionadas serológicamente y muestran reactividad cruzada.
- Las infecciones ocurren generalmente después de la exposición ocupacional o reactiva.
- La *leptospira* puede penetrar las membranas mucosas o la piel intactas a través de pequeños cortes y abrasiones.
- En los seres humanos, las infecciones por *leptospira* pueden presentar enfermedades subclínicas, tales como una enfermedad febril gripal leve, o

booksmedicos.org

como una enfermedad sistémica grave con fallo renal y hepático, vasculitis, y miocarditis.

- El diagnóstico clínico requiere un alto índice de sospecha; el diagnóstico de laboratorio se basa en la serología, pero las pruebas serológicas pueden tener poca sensibilidad durante la primera semana de la enfermedad.
- El tratamiento requiere penicilina, amoxicilina, ampicilina o doxiciclina.
- La prevención de la enfermedad se basa en la reducción del riesgo de exposición al suelo y/o agua contaminada con orina de roedor.

REFERENCIAS

Centers for Disease Control and Prevention: Discordant results from reverse sequence syphilis screening—Five laboratories, United States, 2006–2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011;60:133–137. [PubMed: 21307823]

Haake DA, Levett PN: *Leptospira* species (Leptospirosis). In Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (editors). *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 8th ed. Elsevier, 2015.

Hook EW III: Endemic treponematoses. In Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (editors). *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 8th ed. Elsevier, 2015.

Horton JM: Relapsing fever caused by *Borrelia* species. In Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (editors). *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 8th ed. Elsevier, 2015.

Krause PJ, Fish D, Narasimhan S, et al: *Borrelia miyamotoi* infection in nature and in humans. *Clin Microbiol Infect* 2015;21:631–639. [PubMed: 25700888]

Levett PN: *Leptospira*. In Jorgensen JH, Pfaller MA, Carroll KC, et al (editors). *Manual of Clinical Microbiology*, 11th ed. ASM Press, 2015.

Radolf JD, Tramont EC, Salazar JC: Syphilis (*Treponema pallidum*). In Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (editors). *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 8th ed. Elsevier, 2015.

Schriefer ME: *Borrelia*. In Jorgensen JH, Pfaller MA, Carroll KC, et al (editors). *Manual of Clinical Microbiology*, 11th ed. ASM Press, 2015.

Seña AC, White BL, Sparling PF: Novel *Treponema pallidum* serologic tests: A paradigm shift in syphilis screening for the 21st century. *Clin Infect Dis* 2010;51:700–708. [PubMed: 20687840]

Seña AC, Pillay A, Cox DL, Radolf JD: *Treponema* and *Brachyspira*, human host-associated spirochetes In Jorgensen JH, Pfaller MA, Carroll KC, et al (editors). *Manual of Clinical Microbiology*, 11th ed. ASM Press, 2015.

Steere AC: Lyme disease (Lyme borreliosis) due to *Borrelia burgdorferi*. In Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (editors). *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 8th ed. Elsevier, 2015.

Vijayachari P, Sugunan AP, Shriram AN, et al: Leptospirosis: An emerging global public health problem. *J Biosci* 2008;33:557–569. [PubMed: 19208981]

Wormser GP, Shapiro ED, Fish D: *Borrelia miyamotoi*: An emerging tick-borne pathogen. Am J Med 2019;132(2):136–137.

booksmedicos.org

Universidad Mariano Galvez de Guatemala
Access Provided by:
SILVERCHAIR INFORMATION SYSTEMS

CAPÍTULO 25: Micoplasmas y bacterias con pared defectuosa

MICOPLASMAS

Existen más de 200 especies conocidas en la clase de Mollicutes (bacterias libres de la pared celular). Se cree que al menos 16 de estas especies son de origen humano; otras han sido aisladas de animales y plantas. En los seres humanos hay cuatro especies de importancia fundamental: *Mycoplasma pneumoniae*, causa neumonía y se ha asociado con infecciones de articulaciones y de otra clase. *M. hominis*, a veces causa fiebre posparto y se ha encontrado con otras bacterias en infecciones de las trompas uterinas. *Ureaplasma urealyticum* es una causa de uretritis no gonocócica en hombres, y se asocia con enfermedad pulmonar en bebés prematuros con bajo peso al nacer. *Mycoplasma genitalium* está estrechamente relacionada con *M. pneumoniae* y se ha asociado con infecciones uretrales y con otras infecciones urogenitales. Otros miembros del género *Mycoplasma* son patógenos de las vías respiratorias y urogenitales, así como de las articulaciones de seres humanos y animales.

El genoma más pequeño de los micoplasmas conocidos, *M. genitalium*, es poco más del doble del tamaño del genoma de ciertos virus grandes. Los micoplasmas son los organismos más pequeños que pueden vivir libremente en la naturaleza y autorreplicarse en medios de laboratorio. Tienen las siguientes características: 1) los micoplasmas más pequeños tienen un tamaño de 125–250 nm; 2) son muy pleomórficos debido a que carecen de una pared celular rígida y, en cambio, están limitados por una "membrana unitaria" de tres capas que contiene un esterol (los micoplasmas requieren la adición de suero o colesterol al medio para producir esteroles y proliferen); 3) los micoplasmas son completamente resistentes a la penicilina porque carecen de las estructuras de la pared celular en las que actúa la penicilina, pero están inhibidos por la tetraciclina o la eritromicina; 4) los micoplasmas pueden reproducirse en medios libres de células; en el agar, el centro de toda la colonia está incrustado de manera característica debajo de la superficie; 5) el crecimiento de los micoplasmas está inhibido por un anticuerpo específico, y 6) los micoplasmas tienen una afinidad por las membranas celulares de los mamíferos.

Morfología e identificación

A. Organismos típicos

Los micoplasmas no pueden estudiarse con los métodos bacteriológicos habituales debido al pequeño tamaño de sus colonias y la plasticidad y delicadeza de sus células individuales. El crecimiento en medios fluidos da lugar a muchas formas diferentes. El crecimiento en medios sólidos consiste principalmente en masas protoplásmicas de forma indefinida, que se distorsionan fácilmente. Estas estructuras varían mucho en tamaño, y van desde 50 a 300 nm de diámetro. La morfología parece diferente según el método de examen (p. ej., campo oscuro, inmunofluorescencia, frotis teñidos con Giemsa de medios sólidos o líquidos y fijación con agar).

B. Cultivo

El cultivo de micoplasmas que causan enfermedades en los seres humanos requiere de medios con suero, un sustrato metabólico como la glucosa o la urea y factores de crecimiento como el extracto de levadura. No hay un medio que sea óptimo para todas las especies debido a las diferentes propiedades y requisitos de sustrato. Después de la incubación a 37 °C durante 48–96 horas, puede que no haya turbidez en el caldo de cultivo; sin embargo, las tinciones de Giemsa del sedimento centrifugado muestran las estructuras pleomórficas características, y el subcultivo en medios sólidos apropiados produce colonias diminutas.

Después de dos a seis días en medio bifásico (caldo sobre agar) y medio de agar incubado en una placa de Petri que ha sido sellada a fin de prevenir la evaporación, se pueden detectar las colonias aisladas de micoplasmas de crecimiento más rápido que miden 20–500 µm con una lupa. Estas colonias son redondas, con una superficie granular y un centro oscuro típicamente enterrado en el agar. Se pueden subcultivar al cortar un cuadrado pequeño de agar, que contiene una o más colonias, y rayando este material en una placa nueva o dejándolo caer en un medio líquido.

C. Características de crecimiento

booksmedicos.org

Los micoplasmas son únicos en el campo de la microbiología debido a su 1) falta de una pared celular; 2) tamaño extremadamente pequeño, y 3) crecimiento en medios complejos, acelulares.

Los micoplasmas pasan a través de filtros con un tamaño de poro de 450 nm y, por tanto, son comparables a las clamidias o virus grandes. Sin embargo, los micoplasmas parasitarios crecen en medios libres de células que contienen lipoproteínas y esterol. Este requerimiento del esterol, en lo que respecta al crecimiento y la síntesis de membrana, es único.

Muchos micoplasmas utilizan la glucosa como fuente de energía; los ureaplasmas requieren urea.

Algunos micoplasmas humanos producen peróxidos y hemolizan a los eritrocitos. Tanto en cultivos celulares como *in vivo*, los micoplasmas se observan predominantemente en las superficies celulares. Muchas líneas de cultivo de células humanas y animales establecidas llevan micoplasmas como contaminantes; a menudo los micoplasmas son también intracelulares.

D. Variación

El pleomorfismo extremo de los micoplasmas es una de sus principales características.

Estructura antigénica

Se pueden identificar al menos 16 especies antigénicamente distintas de los humanos, como *M. hominis*, *M. pneumoniae*, *M. genitalium* y *U. urealyticum*. La mayoría de las especies de *Mycoplasma* tienen sistemas altamente evolucionados, destinados a la variación de los antígenos de la membrana externa, presumiblemente con el propósito de evadir la respuesta inmunitaria del hospedero durante la infección.

Las especies están clasificadas según sus características bioquímicas y serológicas. Los antígenos de fijación de complemento (CF) de los micoplasmas son glucolípidos. Los antígenos destinados a las pruebas de inmunoanálisis vinculados a enzimas (ELISA) son proteínas. Algunas especies tienen más de un serotipo.

Patogenia

Muchos micoplasmas patógenos tienen forma de matraz o formas filamentosas y poseen estructuras de punta polar especializadas, que median la adherencia a las células hospederas. Estas estructuras son un grupo complejo de proteínas interactivas, adhesinas (p. ej., la adhesina P1 de *M. pneumoniae* y la adhesina MgPa de *M. genitalium*), y proteínas accesorias de adherencia. Las proteínas son ricas en prolina, lo cual influye en el plegamiento y la unión de las proteínas y son importantes en la adherencia a las células. Los micoplasmas se adhieren a las superficies de las células ciliadas y no ciliadas, probablemente a través de las células de la mucosa sialoglucoconjugadas y de glucolípidos sulfatados. Algunos micoplasmas carecen de las distintas estructuras de la punta, pero utilizan proteínas adhesinas o tienen mecanismos alternativos que les permiten adherirse a las células hospederas. Los eventos subsiguientes en la infección son menos comprendidos, pero en estos pueden incluir varios factores como los siguientes: citotoxicidad directa a través de la generación de peróxido de hidrógeno y radicales superóxido, citólisis mediada por reacciones antígeno-anticuerpo o por quimiotaxis y acción de células mononucleares, así como la competencia por nutrientes y su agotamiento.

Infección por micoplasma

Los micoplasmas se han cultivado a partir de membranas mucosas y tejidos humanos, en particular de las vías genitales, urinarias y respiratorias. Los micoplasmas forman parte de la microbiota normal de la boca y se pueden cultivar a partir de la saliva, las membranas mucosas orales, el esputo o el tejido amigdalino normales. *M. hominis* se encuentra en la orofaringe de menos de 5% en los adultos. *M. pneumoniae* en la orofaringe generalmente se asocia con la enfermedad (véase más adelante).

Algunos micoplasmas son habitantes de las vías genitourinarias, particularmente en mujeres. Tanto en hombres como en mujeres, el transporte genital de micoplasmas está directamente relacionado con el número de parejas sexuales a lo largo de la vida. *M. hominis* puede cultivarse de 1 a 5% de los hombres asintomáticos y de 30–70% de las mujeres asintomáticas; las tasas aumentan a 20% y más de 90% con resultados positivos para hombres y mujeres, respectivamente, en las clínicas de enfermedades de transmisión sexual. *U. urealyticum* se encuentra en las vías genitales de 5–20% de los hombres sexualmente activos y de 40–80% de las mujeres sexualmente activas. Aproximadamente 10% de las mujeres que asisten a las clínicas de enfermedades de transmisión sexual tiene *M. genitalium* en sus vías genitales inferiores. La presencia de *M. genitalium* en la uretra

booksmedicos.org

masculina se asocia típicamente con una enfermedad, un síndrome denominado uretritis no gonocócica. Otros micoplasmas también se producen en las vías genitales inferiores.

Pruebas diagnósticas de laboratorio

A. Muestras

Las muestras consisten en frotis de garganta; esputo; exudados inflamatorios, y secreciones respiratorias, uretrales o genitales.

B. Examen microscópico

El examen directo de una muestra destinada a micoplasmas es inútil. Los cultivos se examinan tal y como se describió anteriormente.

C. Cultivos

El material se inocula en caldo y en medios sólidos especiales según el organismo buscado. Los medios de agar se incuban mejor a 37 °C con 5–10% de CO_2 (en condiciones microaerofílicas o incluso en condiciones anaerobias). Los caldos requieren de incubación a 37 °C bajo condiciones atmosféricas (aerobias). La duración de la incubación varía de dos a cuatro días, en el caso de organismos como *M. hominis* y *U. urealyticum* hasta cuatro semanas, cuando se trata de *M. pneumoniae*.

Una o dos transferencias de medios pueden ser necesarias antes de que aparezca el crecimiento que sea adecuado para el examen microscópico mediante tinción o inmunofluorescencia. Las colonias de *M. hominis* pueden tener una apariencia típica de “huevo frito” en el agar, pero las de *M. pneumoniae* y *M. genitalium* son más pequeñas y pueden carecer de esta apariencia típica.

Las muestras enviadas al diagnóstico de especies de *Ureaplasma* se inoculan generalmente en medio de caldo o agar (p. ej., agar A8) que contiene urea. El crecimiento se indica mediante un cambio de color que indica la hidrólisis de la urea.

D. Serología

Las pruebas de CF se pueden realizar con antígenos glucolípidos extraídos con cloroformo-metanol de micoplasmas cultivados. *M. pneumoniae* y *M. genitalium* son reactivos cruzados serológicamente mediante pruebas de CF. Las pruebas HI se pueden aplicar a los eritrocitos bronceados con antígenos *Mycoplasma* adsorbidos. Puede usarse inmunofluorescencia indirecta. La prueba que mide la inhibición del crecimiento por anticuerpos es bastante específica. Los inmunoensayos enzimáticos (EIA, *enzyme immunoassays*) están disponibles en la mayoría de los laboratorios, pero la sensibilidad y la especificidad son bastante variables según la prueba. En general, los EIA se consideran mejores que la CF. Con todas estas técnicas serológicas, existe una especificidad adecuada para diferentes especies de *Mycoplasma* humano, pero se requiere un título de anticuerpos en aumento por su importancia diagnóstica debido a la alta incidencia de resultados positivos en las pruebas serológicas en individuos normales.

E. Pruebas de ampliación de ácido nucleico

Los métodos moleculares destinados a la detección de micoplasmas humanos y ureaplasma están disponibles en muchos laboratorios de referencia, y se han dado a conocer una variedad de cebadores y sondas. Muy pocas pruebas son aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, *U.S. Food and Drug Administration*) aunque muchas plataformas están en desarrollo y esta situación probablemente mejorará. Las pruebas de ampliación de ácidos nucleicos (NAAT, *nucleic acid amplification tests*) son particularmente útiles cuando se trata de aquellos organismos que son difíciles de cultivar, como *M. pneumoniae* y *M. genitalium*, y menos útiles en el caso de los organismos de crecimiento más rápido. La dificultad surge cuando estos resultados de las pruebas son positivos en ausencia de resultados de pruebas clínicas que los corroboren o de otras pruebas diagnósticas positivas. En este momento, estas pruebas se utilizan mejor en combinación con otros métodos de diagnóstico tradicionales, como la serología, hasta que haya más información clínica disponible.

Tratamiento

Muchas cepas de micoplasmas son inhibidas por una gran variedad de fármacos antimicrobianos, pero la mayoría de las cepas son resistentes a las penicilinas, cefalosporinas y vancomicina. Las tetraciclinas y eritromicinas son eficaces tanto *in vitro* como *in vivo* y son, en la actualidad, los fármacos

booksmedicos.org

de elección en la neumonía por micoplasma. Algunos ureaplasmas son resistentes a la tetraciclina. El tratamiento de la uretritis por *M. genitalium* en los hombres suele ser a través de una dosis única de azitromicina administrada en la clínica. Esto garantiza el cumplimiento y reduce la probabilidad de transmisión sexual a otras parejas.

Epidemiología, prevención y control

M. pneumoniae se comporta como un patógeno respiratorio viral transmisible (véase más adelante) y es capaz de causar infecciones endémicas y epidémicas. Los micoplasmas genitales y el ureaplasma se transmiten por contacto genital u oral-genital y pueden transmitirse junto con otros patógenos adquiridos sexualmente. Las prácticas sexuales seguras deben reducir la propagación. No hay vacunas disponibles que puedan proteger contra cualquiera de estos organismos.

MYCOPLASMA PNEUMONIAE Y NEUMONÍAS ATÍPICAS

M. pneumoniae es una causa importante de neumonía, especialmente en personas de 5–20 años de edad.

Patogenia

M. pneumoniae se transmite de persona a persona por medio de secreciones respiratorias infectadas. La infección se inicia al unir la punta del organismo a un receptor en la superficie de las células epiteliales respiratorias (fig. 25–1). La unión está mediada por una proteína adhesina específica en la estructura terminal diferenciada del organismo. Durante la infección, los organismos permanecen extracelulares.

FIGURA 25–1

Micrografía electrónica de *M. pneumoniae* adherida a células epiteliales respiratorias ciliadas en una muestra de esputo de un paciente con neumonía por *M. pneumoniae* probada en cultivo. Los organismos (M) se ven en el borde luminal unido entre los cilios (C). (Cortesía de A.M. Collier, Departamento de Pediatría, Universidad de Carolina del Norte.)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Manifestaciones clínicas

La neumonía micoplásmica es generalmente una enfermedad leve. El espectro clínico de la infección por *M. pneumoniae* varía de infección asintomática a neumonitis grave, con afectación neurológica y hematológica (como la anemia hemolítica) y una variedad de posibles lesiones cutáneas. La miringitis ampollosa ocurre en casos espontáneos y en voluntarios inoculados experimentalmente.

booksmedicos.org

El periodo de incubación varía de una a tres semanas. El inicio suele ser insidioso, con malestar, fiebre, dolor de cabeza, dolor de garganta y tos. Inicialmente, la tos no es productiva, pero ocasionalmente es paroxística. Más tarde, puede haber esputo hemoptoico y dolor en el pecho. Al inicio del curso de la enfermedad, el paciente parece estar sólo moderadamente enfermo, y los signos físicos de la consolidación pulmonar a menudo son insignificantes en comparación con la sorprendente consolidación observada en las radiografías. Más tarde, cuando la infiltración está en su punto máximo, la enfermedad puede ser grave. La resolución de la infiltración pulmonar y la mejoría clínica ocurren lentamente en el transcurso de una a cuatro semanas. Aunque el curso de la enfermedad es extremadamente variable, la muerte es muy rara y generalmente se atribuye a insuficiencia cardiaca. Las complicaciones son poco frecuentes, pero puede ocurrir anemia hemolítica. Los hallazgos patológicos más comunes en casos complicados son intersticiales con la neumonitis peribronquial y la bronquiolitis necrotizante. Otras enfermedades menos comunes relacionadas con *M. pneumoniae* incluyen eritema multiforme; afectación del sistema nervioso central, que incluye meningitis, meningoencefalitis y mononeuritis y polineuritis; miocarditis; pericarditis; artritis, y pancreatitis.

Las causas más comunes de la neumonía bacteriana extrahospitalaria, además de *M. pneumoniae*, son *Streptococcus pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*. Las presentaciones clínicas de estas infecciones pueden ser muy similares, y el reconocimiento de las sutilezas de los signos y síntomas es importante. Los organismos causantes deben determinarse mediante el examen y cultivo de esputo, hemocultivo y otras pruebas.

Pruebas de laboratorio

El diagnóstico de neumonía por *M. pneumoniae* se debe en gran medida al reconocimiento clínico del síndrome. Las pruebas de laboratorio son de valor secundario. El recuento de leucocitos puede estar levemente elevado. La tinción de Gram en el esputo es valiosa sólo a la hora de identificar un patógeno bacteriano que no es micoplasma (p. ej., *S. pneumoniae*). Los micoplasmas causales se pueden recuperar mediante cultivo de la faringe y del esputo, pero el cultivo es una prueba altamente especializada y casi nunca se realiza a la hora de diagnosticar la infección por *M. pneumoniae*. Las hemaglutininas frías para los eritrocitos humanos del grupo O aparecen en aproximadamente 50% de los pacientes no tratados, en título creciente, con el máximo alcanzado en la tercera o cuarta semana después del inicio. Un título de 1:64 o más apoya el diagnóstico de infección por *M. pneumoniae*. Existe un aumento en los anticuerpos específicos contra *M. pneumoniae* que se puede demostrar con las pruebas de CF; los sueros de fase aguda y convaleciente son necesarios para demostrar un aumento de cuatro veces en los anticuerpos de la CF. El uso de EIA cuando se desea detectar la inmunoglobulina M (IgM) y los anticuerpos IgG, puede ser muy sensible y específico, y en general se considera más sensible que las pruebas de CF. Las pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) de muestras de frotis de garganta u otro material clínico pueden ser diagnósticos (véase discusión anterior).

Tratamiento

Las tetraciclinas, macrólidos o fluoroquinolonas pueden producir una mejoría clínica, pero no siempre erradican *M. pneumoniae*, posiblemente debido a su capacidad de residir tanto intracelularmente como extracelularmente.

Epidemiología, prevención y control

Las infecciones por *M. pneumoniae* son endémicas en todo el mundo. En las poblaciones de niños y adultos jóvenes, donde prevalece el contacto cercano, y en las familias, la tasa de infección puede ser alta (50–90%), pero la incidencia de neumonitis es variable (3–30%). Para cada caso de neumonitis franca, existen varios casos de enfermedades respiratorias más leves. Aparentemente, *M. pneumoniae* se transmite principalmente por contacto directo con secreciones respiratorias. Los segundos ataques son poco frecuentes. La presencia de anticuerpos contra *M. pneumoniae* se ha asociado con resistencia a la infección, pero puede no ser responsable de ella. Se producen reacciones inmunitarias mediadas por células. El proceso neumónico se puede atribuir en parte a una respuesta inmunitaria en lugar de solamente a la infección.

MYCOPLASMA HOMINIS

M. hominis se ha asociado con una variedad de enfermedades, pero es una causa demostrada en sólo algunas de ellas. La evidencia de una relación causal en la enfermedad proviene de estudios serológicos y de cultivo. *M. hominis* puede cultivarse a partir de las vías urinarias superiores en aproximadamente 10% de los pacientes con pielonefritis. *M. hominis* está fuertemente asociada con la infección de las trompas uterinas (salpingitis) y los abscesos tuboováricos; el organismo puede aislarse de las trompas uterinas de aproximadamente 10% de las pacientes con salpingitis, pero no de

booksmedicos.org

mujeres sin signos de enfermedad. Las mujeres con salpingitis tienen anticuerpos contra *M. hominis* con más frecuencia que las mujeres sin enfermedad. *M. hominis* se ha aislado de la sangre de aproximadamente 10% de las mujeres que tienen fiebre posaborto o posparto y, en ocasiones, de cultivos de líquido sinovial de pacientes con artritis.

UREAPLASMA UREALYTICUM

U. urealyticum, como *M. hominis*, se ha asociado con una variedad de enfermedades, pero es una causa demostrada en sólo algunas de ellas. *U. urealyticum*, que requiere 10% de urea para el crecimiento, causa uretritis no clamidiósica y no gonocócica en los hombres. Datos recientes muestran que la uretritis está asociada con biovariedad 2 y no con biovariedad 1 (*Ureaplasma parvum*). *U. urealyticum* es común en las vías genitales femeninas, donde la asociación con la enfermedad es débil. *U. urealyticum* se ha asociado con enfermedad pulmonar en lactantes prematuros de bajo peso al nacer que adquirieron el organismo durante el nacimiento, pero no se ha demostrado claramente un efecto causal. Sin embargo, en un neonato sintomático con anomalías radiográficas en el pulmón y la ausencia de otra causa perceptible de la neumonía, el tratamiento dirigido a las especies de *Ureaplasma* y *M. hominis* parece justificado. La evidencia de que *U. urealyticum* se asocia con infertilidad involuntaria es, en el mejor de los casos, insuficiente.

MYCOPLASMA GENITALIUM

M. genitalium se aisló originalmente a partir de cultivos uretrales de dos hombres con uretritis no gonocócica, pero el cultivo de *M. genitalium* es difícil, y las observaciones subsiguientes se han basado en los datos obtenidos mediante el uso de NAAT y datos serológicos. Los datos sugieren que *M. genitalium* en hombres está asociado con algunos casos de uretritis no gonocócica aguda y crónica. En las mujeres, *M. genitalium* se ha asociado con una variedad de infecciones tales como cervicitis, endometritis, salpingitis e infertilidad.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Los principales patógenos de importancia médica son *M. pneumoniae*, causa de infecciones respiratorias endémicas y epidémicas, y los micoplasmas urogenitales, *M. hominis*, *M. genitalium* y *U. urealyticum*.
- *M. hominis* y *U. urealyticum* son fácilmente cultivables debido al rápido crecimiento y los requerimientos menos estrictos; *M. genitalium* y *M. pneumoniae* requieren de una incubación mucho más larga.
- *M. pneumoniae* es una causa importante de neumonía extrahospitalaria. La infección es insidiosa y a menudo prolongada. El diagnóstico se realiza mejor clínicamente y se confirma por serología (aumento cuádruple de IgG o IgM) o por NAAT o ambos.
- Los micoplasmas urogenitales se han asociado con uretritis no clamidial, no gonocócica en los hombres (*U. urealyticum*). Tanto *M. hominis* como *U. urealyticum* pueden causar fiebre puerperal e infecciones respiratorias en bebés prematuros. *M. hominis* es más frecuente en mujeres con vaginosis bacteriana que en mujeres sanas.
- Las infecciones por *Mycoplasma* y *Ureaplasma* no responden a los antibióticos β lactámicos. Los agentes de elección son las tetraciclinas, los macrólidos y las quinolonas.

REFERENCIAS

Bajantri B, Venkatram S, Diaz-Fuentes: *Mycoplasma pneumoniae*: A potentially severe infection. *J Clin Med Res* 2018; 10:535. [PubMed: 29904437]

Kletzel HH, Rotem R, Barg M, Michaeli J, et al: *Ureaplasma urealyticum*: The role as a pathogen in women's health, a systematic review. *Curr Infect Dis Resp* 2018; 20:33.

Martin DH. Genital Mycoplasmas: *Mycoplasma genitalium, Mycoplasma hominis,* and *Ureaplasma* Species. In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, et al (editors). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 8th ed. Elsevier, 2015.

booksmedicos.org

ACCESS Medicina™
Universidad Mariano Galvez de Guatemala
Access Provided by:
SILVERCHAIR INFORMATION SYSTEMS

CAPÍTULO 26: *Rickettsia* y géneros relacionados

GENERAL

Los patógenos humanos de la familia Rickettsiaceae son pequeñas bacterias de los géneros *Rickettsia* y *Orientia*. Están estrechamente relacionados con los miembros de la familia Anaplasmataceae que incluye a los géneros *Ehrlichia* y *Anaplasma*. Estos organismos son parásitos intracelulares obligados, que son transmitidos a los seres humanos por los artrópodos. Muchas rickettsias se transmiten por vía transovárica en el artrópodo, que sirve como vector y reservorio. Las infecciones por rickettsia, no así las ehrlichiosis, se manifiestan típicamente por fiebre, erupciones y vasculitis. Se agrupan en función de sus características clínicas, aspectos epidemiológicos, y características inmunológicas (cuadro 26–1). *Coxiella burnetii* reside en la familia Coxiellaceae y tiene mayor relación con el género *Legionella*; por conveniencia, se discute al final de este capítulo.

CUADRO 26–1

Rickettsiosis, ehrlichiosis y fiebre Q

Grupo	Microorganismo	Enfermedad	Distribución geográfica	Vector	Reservorio mamífero	Cuadro clínico	Pruebas diagnósticas[a]
Grupo del tifus	*Rickettsia prowazekii* *Rickettsia typhi*	Tifus epidémico (tifus transmitido por piojos), enfermedad de Brill-Zinsser Tifus murino, tifus endémico, tifus transmitido por pulgas	En todo el mundo: Sudamérica, África, Asia, América del Norte En todo el mundo (focos pequeños)	Piojo Pulga	Seres humanos Los roedores	Fiebre, escalofríos, mialgias, cefalea, erupción cutánea (sin escara); enfermedad grave si no se trata Fiebre, cefalea, mialgia, erupción (sin escara); enfermedad más leve que el tifus epidémico	Serología Serología
Grupo del tifus de los matorrales	*Orientia tsutsugamushi*	Tifus de los matorrales	Asia, Pacífico sur, norte de Australia	Ácaro	Roedores	Fiebre, cefalea, exantema (50% tiene escara), linfadenopatía, linfocitos atípicos	
Grupo de la fiebre	*Rickettsia rickettsii*	Fiebre exantemática de las Montañas Rocosas	Hemisferio occidental	Garrapata[c]	Roedores, perros	Fiebre, cefalea, erupción (sin	FA directos de rickettsias en

booksmedicos.org

exantemática[b]	*Rickettsia conorii* *Rickettsia sibirica*	Fiebre botonosa, fiebre exantemática mediterránea, fiebre exantemática israelí, fiebre de la garrapata sudafricana, tifus de la garrapata africana (Kenia), tifus de la garrapata india Tifus de la garrapata siberiana (tifus de la garrapata del norte de Asia)	(Estados Unidos, Sudamérica) Países mediterráneos, África, Oriente Medio, India Siberia, Mongolia	Garrapata[c] Garrapata[c]	Roedores, perros Roedores	escara); muchas manifestaciones sistémicas Fiebre, cefalea, erupción, "mancha negra" (escara) Fiebre, erupción (escara)	los tejidos; serología; PCR FA directos de rickettsias en tejido no sensible; serología Serología
Grupo transicional	*Rickettsia akari* *Rickettsia australis*	Rickettsiosis variceliforme Tifus por garrapata de Queensland	Estados Unidos; Rusia; Corea; Sudáfrica Australia	Ácaro[c] Garrapata[c]	Ratones Roedores, marsupiales	Enfermedad leve, fiebre, cefalea, erupción vesicular (escara) Fiebre, erupción de tronco y extremidades (escara)	Serología Serología
Fiebre Q	*Coxiella burnetii*	Fiebre Q	En todo el mundo	Aérea, fómite, garrapata	Ovejas, vacas, cabras, otros	Cefalea, fiebre, fatiga, neumonía (sin erupción); puede tener complicaciones mayores	CF positivo a los antígenos de fases I, II
Ehrlichias	*Erlichia chaffeensis* *Anaplasma fagocitofilo* *Ehrlichia ewingii*	Ehrlichiosis monocítica humana Anaplasmosis de granulocitos humanos Ewingii ehrlichiosis	Región centro sur, suroriental y occidental de Estados Unidos Regiones Medio Oeste del norte, noroeste y costa oeste de Estados Unidos y Europa Región del Medio Oeste de	Garrapata Garrapata Garrapata	Ciervos, perros, seres humanos Ratones, otros mamíferos Perros	Fiebre, cefalea, leucocitos atípicos Fiebre, cefalea, mialgia Fiebre, cefalea, mialgia	Inclusiones en los monocitos circulantes; FA indirecta para anticuerpos Inclusiones en granulocitos; FA indirecta para anticuerpos Inclusiones en granulocitos;

booksmedicos.org

			Estados Unidos				FA indirecta para anticuerpos

[a] EIA; aglutinación de látex, entre otros, según el género y la especie.

[b] Otras especies de *Rickettsia* en el grupo de la fiebre exantemática que infecta a los humanos que incluyen *Rickettsia africae, Rickettsia japonica, Rickettsia honei* y *Rickettsia slovaca*.

[d] También sirve como reservorio de artrópodos, manteniendo las rickettsias a través de la transmisión transovaria.

FA, prueba de anticuerpos inmunofluorescentes; PCR, reacción en cadena de la polimerasa.

RICKETTSIA ORIENTIA

Propiedades de las rickettsias

Las rickettsias son cocobacilos pleomórficos, con aspecto de bacilos cortos (0.3 × 1–2 µm) o de cocos (0.3 µm de diámetro). No se tiñen bien con tinción de Gram, pero se observan fácilmente bajo el microscopio de luz cuando se tiñen con colorante Giemsa, colorante de Gimenez, naranja acridina, y otras tinciones. Sin embargo, los métodos más útiles a la hora de confirmar un diagnóstico de infecciones por rickettsias son las tinciones inmunohistoquímicas o de inmunofluorescencia realizadas en un laboratorio especializado en diagnósticos de rickettsias.

Las rickettsias crecen fácilmente en sacos vitelinos de huevos con embrión. Las preparaciones puras de rickettsias para uso en pruebas de laboratorio se pueden obtener mediante centrifugación diferencial de las suspensiones de saco vitelino. Muchas cepas de rickettsias también crecen en cultivos celulares, donde el tiempo de generación es de 8 a 10 horas a 34 °C. El cultivo celular ha reemplazado a la inoculación animal (excepto en las especies del género *Orientia*) y el cultivo del saco vitelino para el aislamiento de estos organismos. Por razones de bioseguridad, el aislamiento de las rickettsias se debe realizar sólo en los laboratorios de referencia.

Las rickettsias tienen estructuras de la pared celular gramnegativas con ácido murámico que contiene peptidoglucano y ácido diaminopimélico. El género se divide en varios grupos. El grupo del tifus, el grupo de la fiebre exantemática y el grupo de transición tienen especies que le son patógenas a los seres humanos. Las rickettsias contienen lipopolisacáridos y las proteínas de la pared celular incluyen a las proteínas de superficie OmpA y OmpB. Estas proteínas de superficie son importantes en la adherencia a las células hospederas y en la respuesta inmunitaria humoral y también proporcionan la base de la serotipificación.

Las rickettsias crecen en diferentes partes de la célula. Las del grupo del tifus se encuentran por lo general en el citoplasma, y las del grupo de fiebre exantemática se encuentran por lo común en el núcleo. El crecimiento de las rickettsias aumenta en presencia de sulfonamidas y las enfermedades por estas bacterias son más graves debido a estos fármacos. Las tetraciclinas y el cloranfenicol inhiben el crecimiento de las rickettsias y pueden ser eficaces desde el punto de vista terapéutico.

La mayor parte de las rickettsias sobrevive sólo por periodos cortos fuera del vector o del hospedero. Las rickettsias se destruyen rápidamente por el calor, la desecación y los productos químicos bactericidas. Las heces secas de los piojos infectados pueden contener durante meses la *Rickettsia prowazekii* infecciosa a temperatura ambiente.

Antígenos de rickettsia y serología

La prueba de anticuerpos inmunofluorescentes directos se puede usar para detectar rickettsias en garrapatas y secciones de tejidos. Esta prueba ha sido más útil a la hora de detectar *Rickettsia rickettsii* en muestras de biopsia de la piel a fin de ayudar en el diagnóstico de la fiebre exantemática de las Montañas Rocosas (RMSF, *Rocky Mountain spotted fever*); sin embargo, la prueba se realiza en unos pocos laboratorios de referencia.

La evidencia serológica de infección no ocurre antes de la segunda semana de enfermedad por ninguna de las enfermedades por rickettsias. Por tanto, las pruebas serológicas son útiles sólo a la hora de confirmar el diagnóstico, que se basa en las manifestaciones clínicas (p. ej., fiebre, cefalea y

booksmedicos.org

erupción cutánea) e información epidemiológica (p. ej., picadura de garrapata). La terapia dirigida a enfermedades potencialmente graves, como RMSF y el tifus, debe instituirse antes de que se produzca la seroconversión.

Se han utilizado una variedad de pruebas serológicas a fin de diagnosticar enfermedades por rickettsias. La mayoría de estas pruebas se realiza sólo en laboratorios de referencia. Los antígenos destinados a las pruebas de **inmunofluorescencia indirecta**, aglutinación con látex e inmuoperoxidasa indirecta, y el inmunoanálisis enzimático de RMSF, están disponibles comercialmente. Los reactivos para otras pruebas se preparan sólo en instituciones de salud pública u otros laboratorios de referencia. Quizá el método más utilizado es la técnica indirecta de anticuerpos fluorescentes por la disponibilidad de reactivos y la facilidad con la que se puede llevar a cabo. Esta prueba es relativamente sensible, necesita de pocos antígenos y se utiliza para detectar inmunoglobulina M (IgM) e IgG. Las rickettsias parcialmente purificadas a partir del material del saco vitelino infectado se analizan con diluciones del suero de un paciente. Los anticuerpos reactivos se detectan con anticuerpos contra la globulina humana marcada con fluoresceína. Los resultados indican la presencia de anticuerpos parcialmente específicos de la especie, pero se observan reacciones cruzadas.

Patología

Las rickettsias se multiplican en las células endoteliales de pequeños vasos sanguíneos y producen vasculitis caracterizada por linfocitos que rodean a los vasos sanguíneos. Las células se edematizan y se vuelven necróticas; hay trombosis del vaso, que conduce a la ruptura y a la necrosis. Las lesiones vasculares son prominentes en la piel, pero la vasculitis ocurre en muchos órganos y parece ser la base de las alteraciones hemostáticas. Se puede desarrollar una coagulación intravascular diseminada y oclusión vascular. En el cerebro, varios grupos de linfocitos, leucocitos polimorfonucleares y macrófago se alojan en los vasos sanguíneos de la materia gris y se denominan “nódulos tíficos”. El corazón muestra lesiones similares en los pequeños vasos sanguíneos. También pueden estar involucrados otros órganos.

Inmunidad

En cultivos celulares de macrófagos, las rickettsias se fagocitan y se replican intracelularmente incluso en presencia de anticuerpos. La adición de linfocitos de animales inmunes detiene esta multiplicación *in vitro*. En el ser humano, la infección confiere inmunidad parcial a la reinfección proveniente de una fuente externa, pero se producen recaídas (véase la discusión sobre la enfermedad de Brill-Zinsser).

Manifestaciones clínicas

Las infecciones por rickettsia se caracterizan por fiebre, cefalea, malestar, postración, erupción cutánea y hepatoesplenomegalia.

A Grupo del tifus

1. Epidemia de tifus (*R. prowazekii*)

La enfermedad se transmite por el piojo del cuerpo en un ciclo humano-piojo. En el tifus epidémico, la infección sistémica y la postración son graves y la fiebre dura aproximadamente dos semanas. La enfermedad es más grave y con mayor frecuencia mortal en pacientes mayores de 40 años. Durante las epidemias, la tasa de letalidad fue de 6 a 30%.

2. El tifus endémico o tifus murino (*Rickettsia typhi*)

El método de transmisión incluye el frotamiento de las heces de pulgas infectadas en la picadura. El cuadro clínico del tifus endémico tiene muchas características en común con el tifus epidémico, pero la enfermedad es más leve y rara vez es mortal, excepto en pacientes ancianos.

B. Grupo de fiebre exantemática

El cuadro clínico del grupo de fiebre exantemática se parece al del tifus, pero, a diferencia de la erupción en otras enfermedades por rickettsias, la erupción del grupo de fiebre exantemática aparece por lo general después de tres a cinco días de enfermedad, primero en las extremidades, luego se mueve de forma centrípeta e involucra a las palmas y las plantas de los pies. Algunas enfermedades como la fiebre exantemática brasileña y la RMSF, pueden producir infecciones graves, posiblemente debido a una infección de las células endoteliales que conduce a permeabilidad vascular y, en consecuencia, acarrea complicaciones como edema pulmonar y hemorragias; otras, como la fiebre exantemática mediterránea, son leves. La tasa de

booksmedicos.org

letalidad varía mucho. La RMSF es potencialmente mortal para todos los grupos de edad, pero la mortalidad suele ser mucho mayor en personas de edad avanzada (hasta un 50%) que en adultos jóvenes o niños.

C. Grupo de transición

La **rickettsiosis variceliforme** (*Rickettsia akari*) es una enfermedad leve con una erupción vesicular que se parece a la de la varicela. Aproximadamente una semana antes de la aparición de la fiebre, aparece una pápula roja firme en el sitio de la picadura del ácaro y se convierte en una vesícula profunda que, a su vez, forma una costra negra (véase discusión más adelante).

D. Tifus de los matorrales

Tifus de los matorrales (*Orientia tsutsugamushi*). Desde el punto de vista clínico esta enfermedad es similar al tifus epidémico. Una característica es la costra, la úlcera perforada cubierta con una costra ennegrecida que indica la ubicación de la mordedura de la garrapata. La linfadenopatía generalizada y la linfocitosis son comunes. La enfermedad puede ser grave y la afectación cardiaca y cerebral asociada conduce a la muerte en aproximadamente 30% de los pacientes.

Resultados de laboratorio

El aislamiento de las rickettsias es técnicamente difícil y tiene una utilidad limitada en el diagnóstico. También es peligroso y debe realizarse en un laboratorio de bioseguridad de nivel 3. La inoculación animal ha sido reemplazada por métodos de cultivo celulares para la obtención de la mayor parte de las rickettsias. Las muestras apropiadas incluyen plasma heparinizado, capa leucocítica y lesiones cutáneas. Los microorganismos pueden detectarse en cultivos celulares mediante métodos moleculares o mediante tinción por inmunofluorescencia.

En la RMSF, algunas otras infecciones por rickettsias, y tifus de los matorrales, las biopsias de piel tomadas de pacientes entre los días cuarto y octavo de la enfermedad pueden revelar rickettsias por tinciones inmunohistoquímicas, las cuales están disponibles en laboratorios especializados de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades.

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) se ha utilizado a la hora de ayudar a diagnosticar RMSF, otras enfermedades del grupo de fiebre exantemática, tifus murino y tifus de los matorrales. Los métodos de PCR en tiempo real han mejorado la sensibilidad y permiten el diagnóstico antes de una respuesta serológica. Las muestras apropiadas incluyen muestras de tejidos, plasma, sangre periférica y pelaje. Las técnicas moleculares también se han aplicado a la detección de rickettsias en los vectores. Estos ensayos están disponibles de forma limitada principalmente en laboratorios de referencia.

La serología es la principal vía disponible de los laboratorios clínicos cuando se trata del diagnóstico de infecciones rickettsiales. Las pruebas serológicas más utilizadas son la inmunofluorescencia indirecta y los inmunoensayos enzimáticos (véase antes). La fijación del complemento ya no se usa en la mayoría de los laboratorios. En el curso de la enfermedad debe demostrarse un aumento de anticuerpos. En la RMSF, la respuesta de anticuerpos puede no ocurrir hasta después de la segunda semana de la enfermedad.

Tratamiento

Las tetraciclinas, preferiblemente la doxiciclina, son efectivas, siempre que el tratamiento se inicie de manera temprana. La doxiciclina se administra diariamente por vía oral y se continúa durante tres a cuatro días después de la defervescencia. En pacientes gravemente enfermos, las dosis iniciales pueden administrarse por vía intravenosa. El cloranfenicol también puede ser eficaz.

Las sulfonamidas agravan la enfermedad y están contraindicadas. La experiencia clínica con las fluoroquinolonas es limitada, aunque se ha demostrado que tienen actividad *in vitro*.

Epidemiología

Una variedad de artrópodos, especialmente garrapatas y ácaros, albergan organismos similares a la rickettsia en las células que recubren el aparato digestivo. Muchos de estos organismos no son evidentemente patógenos para los seres humanos.

Los ciclos de vida de las diferentes rickettsias varían. *R. prowazekii* tiene un ciclo de vida en el hombre y en el piojo del ser humano (*pediculus*

booksmedicos.org

humanus corporis y *pediculus humanus capitis*). El piojo adquiere el microorganismo al morder a los seres humanos infectados y transmite el agente por excreción fecal en la superficie de la piel de otra persona. Cada vez que un piojo pica, defeca al mismo tiempo. Rascarse la zona de la mordedura permite que las rickettsias excretadas en las heces penetren en la piel. Como resultado de la infección, el piojo muere, pero los organismos permanecen viables durante algún tiempo en sus heces secas. Las rickettsias no se transmiten de una generación de piojos a otra. La desparasitación de gran parte de la población con insecticidas ha permitido contener la epidemia de tifus.

La enfermedad de Brill-Zinsser es una recrudescencia de una vieja infección por tifus. Las rickettsias pueden persistir durante muchos años en los ganglios linfáticos de una persona sin que se manifiesten síntomas. Las rickettsias aisladas de tales casos se comportan como la *R. prowazekii* clásica; esto sugiere que los seres humanos mismos son el reservorio de las rickettsias del tifus epidémico. Las epidemias de tifus se han asociado con la guerra y la reducción de los estándares de higiene personal, que a su vez han aumentado las oportunidades para que los piojos humanos florezcan. Si esto ocurre en el momento del recrudecimiento de una vieja infección por tifus, se puede desencadenar una epidemia. La enfermedad de Brill-Zinsser ocurre en poblaciones locales de áreas con tifus, así como en personas que migran de esas áreas a lugares donde no existe la enfermedad. Las características serológicas distinguen fácilmente la enfermedad de Brill del tifus epidémico primario. Los anticuerpos surgen antes y corresponden a IgG en lugar de la IgM detectada después de la infección primaria. Alcanzan un máximo a los diez días de la enfermedad. Esta respuesta temprana de anticuerpos IgG y el curso leve de la enfermedad sugieren que la inmunidad parcial todavía está presente a partir de la infección primaria.

En Estados Unidos, *R. prowazekii* tiene un reservorio fuera del hombre en la ardilla voladora del sur, *Glaucomys volans.* En áreas donde las ardillas voladoras del sur son indígenas (desde el sur de Maine a Florida, hasta el centro de Estados Unidos), se han producido infecciones humanas después de las picaduras de ectoparásitos de este roedor. La infección entre humanos ocurre por el piojo del cuerpo humano *Pediculus humanus corporis.* Informes recientes indican que el tifus epidémico puede estar en aumento en algunas áreas; *R. prowazekii* es considerado un agente de tratamiento biológico.

R. typhi tiene su reservorio en la rata, en el que la infección está oculta y es prolongada. Las pulgas de ratas transportan a las rickettsias de una rata a otra y, a veces, de ratas a humanos, que desarrollan tifus endémico. Las pulgas de gato pueden servir de vectores. En el tifus endémico, la pulga no puede transmitir las rickettsias por vía transovárica.

O. tsutsugamushi tiene su verdadero reservorio en los ácaros que infestan roedores. Las rickettsias pueden persistir en ratas durante más de un año después de la infección. Los ácaros transmiten la infección por vía transovárica. En ocasiones, los ácaros infectados o las pulgas de las ratas pican a los humanos, y dan como resultado al tifus. Las rickettsias persisten en el ciclo ácaro-rata-ácaro en el matorral o en la vegetación secundaria de la selva que ha reemplazado a la selva virgen en áreas de cultivo parcial. Tales áreas pueden infestarse con ratas y ácaros trombicúlidos.

R. rickettsii puede encontrarse en garrapatas sanas (*Dermacentor andersoni*) y se transmite por vía transovárica. Las garrapatas infectadas en el oeste de Estados Unidos ocasionalmente pican a vertebrados como roedores, venados y humanos. Para transmitir la enfermedad, la garrapata que transporta a las rickettsias debe estar llena de sangre, puesto que de esta manera aumenta el número de rickettsias en la garrapata. Así, deben transcurrir entre 45 y 90 min entre el momento en el que la garrapata se adhiere y el contagio. En el este de Estados Unidos, la garrapata del perro *Dermacentor variabilis* y las garrapatas *Rhipicephalus sanguineus* transmiten la RMSF. Los perros son hospederos de estas garrapatas y pueden servir como reservorio de la infección de garrapatas. Otro reservorio son los roedores pequeños. La mayoría de los casos de RMSF en Estados Unidos ahora ocurren en las regiones del este y sureste.

R. akari tiene su vector de ácaros hematófagos de especies de *Liponyssoides sanguineus.* Estos ácaros se pueden encontrar en los ratones (*Mus musculus*) atrapados en viviendas en Estados Unidos donde se ha producido la viruela por rickettsias. La transmisión por vía transovárica de las rickettsias se produce en el ácaro. Por tanto, el ácaro puede actuar como un verdadero reservorio, así como un vector. También se ha aislado *R. akari* en Europa del este, Sudáfrica y Corea.

Distribución geográfica

A. Tifus epidémico

Esta infección potencialmente mundial ha desaparecido de Estados Unidos, Gran Bretaña y Escandinavia. Todavía existe en los Balcanes, Asia, África, México y las montañas de los Andes en América del Sur. En vista de su larga duración en seres humanos como una infección latente (enfermedad de Brill-Zinsser), puede surgir y proliferar rápidamente en condiciones ambientales adecuadas, como ocurrió en Europa durante la Segunda Guerra Mundial debido al deterioro de la higiene de la comunidad.

booksmedicos.org

B. Tifus murino endémico

La enfermedad existe en todo el mundo, especialmente en las áreas de alta infestación de ratas. Puede existir en las mismas áreas en que se puede confundir con el tifus epidémico o el tifus de los matorrales.

C. Tifus de los matorrales

La infección se observa en el Lejano Oriente, especialmente en Myanmar (Birmania), India, Sri Lanka, Nueva Guinea, Japón, Australia occidental, Rusia oriental, China y Taiwán. El estadio larvario (nigua) de varios ácaros trombicúlidos sirve como reservorio, a través de la transmisión por vía transovárica, y como un vector para infectar humanos y roedores.

D. Grupo de fiebre exantemática

Estas infecciones se producen en todo el mundo y muestran, en general, algunas diferencias epidemiológicas e inmunológicas en diferentes áreas. La transmisión por una garrapata de la familia Ixodidae es común al grupo. Las enfermedades que se agrupan incluyen RMSF y las fiebres exantemáticas colombiana, brasileña y mexicana; la fiebre mediterránea (botonosa), la garrapata sudafricana y la fiebre de Kenia; el tifus de la garrapata del norte de Queensland, y la rickettsiosis transmitida por garrapatas del norte de Asia.

E. Rickettsiosis variceliforme

La enfermedad humana se ha encontrado entre los habitantes de viviendas en apartamentos en el norte de Estados Unidos. Sin embargo, la infección también ocurre en Rusia, África y Corea.

Frecuencia estacional

El tifus epidémico es más común en los climas fríos, alcanza su punto máximo en invierno y disminuye durante la primavera. Este es probablemente un reflejo del hacinamiento, la falta de combustible y los bajos estándares de higiene personal, que favorecen la infección de piojos.

Las infecciones por rickettsia que deben transmitirse al hospedero humano por vector alcanzan su incidencia máxima en el momento en que el vector es más frecuente: los meses de verano y otoño.

Control

Las labores de contención deben basarse en romper la cadena de la infección, tratar a los pacientes con antibióticos e inmunizar cuando sea posible. Los pacientes con enfermedad por rickettsias que están libres de sitios de ectoparásitos no son contagiosos y no transmiten la infección.

A. Prevención de la transmisión mediante la ruptura de la cadena de infección

1. Tifus epidémico

Desaparición con insecticida.

2. Tifus murino

Acondicionar los edificios para que sean a prueba de ratas y utilizar venenos contra ratas.

3. Tifus de los matorrales

Eliminar en los campamentos la vegetación secundaria de la selva en la que pudieran habitar ratas y ácaros.

4. Fiebre exantemática

Se pueden usar medidas similares a las que se usan contra las fiebres exantemáticas, incluida la limpieza de la tierra infestada, la profilaxis personal

booksmedicos.org

en forma de ropa protectora, como botas altas y calcetines que se usan sobre los pantalones, repelentes de garrapatas y el retiro frecuente de garrapatas adheridas.

5. Rickettsiosis variceliforme

Eliminación roedores y sus parásitos de domicilios humanos.

Verificación de conceptos

- Las rickettsias son cocobacilos pleomorfos que son patógenos intracelulares obligados similares a las bacterias gramnegativas, pero no se tiñen con la tinción de Gram.
- Las rickettsias se pueden cultivar en series de cultivos celulares y en sacos vitelinos, pero habitualmente se utilizan tinciones inmunohistoquímicas o inmunofluorescentes, serología o métodos moleculares para su detección en material clínico.
- El signo característico de la infección con *Rickettsia* es la vasculitis.
- *Rickettsia* se puede dividir en tifus, fiebre exantemática y grupos de transición; *O. tsutsugamushi* causa tifus de los matorrales. Los vectores, las manifestaciones clínicas y las distribuciones geográficas varían según el grupo.
- La enfermedad puede ser leve como en el caso de *rickettsiosis pustulosa* o grave como en la RMSF.
- La doxiciclina es el fármaco de elección.

EHRLICHIA Y *ANAPLASMA*

Las ehrlichias que causan la enfermedad en seres humanos se han clasificado en un número limitado de especies basadas en gran parte en el análisis de secuencia de genes ARNr los patógenos son los siguientes: *Ehrlichia chaffeensis*, que causa la ehrlichiosis monocítica humana (HME, *human monocyte ehrlichiosis*); *Ehrlichia ewingii*, que causa ehrlichiosis por *E. ewingii*, y *Anaplasma phagocytophilum*, que causa anaplasmosis granulocítica humana (HGE, *human granulocyte anaplasmosis*). Los mismos géneros contienen especies adicionales que al parecer infectan a los animales, pero no a los humanos. Los patógenos humanos en el grupo tienen reservorios de animales y también pueden causar enfermedades en los animales.

Los organismos del grupo *Ehrlichia* son bacterias intracelulares obligadas que se agrupan taxonómicamente con las rickettsias. Tienen vectores de garrapatas (véase cuadro 26–1).

Propiedades de Ehrlichia

Las ehrlichias y *Anaplasma* son bacterias gramnegativas pequeñas (0.5 µm), intracelulares estrictas. Infectan a los leucocitos, eritrocitos y plaquetas circulantes, donde se multiplican dentro de las vacuolas fagocíticas, formando grupos con apariencia similar a la de cuerpos de inclusión. Estos aglomerados de ehrlichias se llaman **mórulas**, palabra que se deriva del latín que significa mora. Las ehrlichias y las clamidias (véase el capítulo 27) tienen en común que ambas se encuentran en vacuolas intracelulares. Las ehrlichias, sin embargo, son similares a las rickettsias en que son capaces de sintetizar trifosfato de adenosina (ATP, *adenosine triphosphate*); las clamidias no son capaces de sintetizar ATP.

Manifestaciones clínicas

Los periodos de incubación después de una picadura de garrapata en lo que respecta a HME y HGE pueden variar de cinco a 21 días. Las manifestaciones clínicas de la ehrlichiosis en humanos no son específicas e incluyen fiebre, escalofríos, cefalea, mialgia, náuseas o vómitos, anorexia y pérdida de peso. Estas manifestaciones son muy similares a las de RMSF sin la erupción. *E. chaffeensis* con frecuencia y *A. phagocytophilum* con menos frecuencia causan enfermedades graves o letales. Las complicaciones con HME incluyen meningoencefalitis; insuficiencia renal; miocarditis, y la insuficiencia respiratoria, entre otros síndromes que amenazan la vida, incluido el choque. Los estudios de seroprevalencia sugieren que la ehrlichiosis subclínica ocurre con frecuencia.

Estudios de laboratorio

booksmedicos.org

Las anomalías de laboratorio con HME y HGE son leucopenia, linfopenia, trombocitopenia y enzimas hepáticas elevadas. El diagnóstico se confirma al observar las mórulas típicas en los leucocitos (granulocitos en HGA o *E. ewingii,* y células mononucleares en el caso de HME). La sensibilidad del examen microscópico para las mórulas es mayor durante la primera semana de infección y varía de 25 a 75%.

La prueba de anticuerpos fluorescentes indirectos también se puede usar para confirmar el diagnóstico. Los anticuerpos se miden contra *E. chaffeensis* y *A. phagocytophilum. E. chaffeensis* también se utiliza como sustrato para *E. ewingii* porque las dos especies comparten antígenos. La seroconversión desde menos de 1:64–1:128 o mayor o un aumento de cuatro o más veces en el título confirman el diagnóstico serológico de ehrlichiosis monocitotrópica humana en el paciente con datos clínicos compatibles.

Se han descrito múltiples métodos a fin de detectar por medio de PCR la presencia de ehrlichia en sangre anticoagulada con EDTA [*ethylene diamine tetra-acetic*] (ácido etilendiaminotetracético). También se utiliza el cultivo de tejidos con diversas líneas celulares. La PCR y el cultivo se realizan en laboratorios de referencia con experiencia y en un pequeño número de laboratorios comerciales.

Tratamiento

La tetraciclina, casi siempre en forma de doxiciclina, aniquila las ehrlichias y es el tratamiento de elección. El tratamiento se administra durante cinco a 14 días. Las rifamicinas también son ehrlichicidas. Los datos limitados sugieren que las fluoroquinolonas y el cloranfenicol no son útiles.

Epidemiología y prevención

La incidencia de ehrlichiosis en seres humanos no está bien definida. *E. chaffeensis* se ha encontrado en garrapatas en al menos 14 estados en las regiones del sudeste, centro sur y el Atlántico medio de Estados Unidos, pero se han notificado casos de HME en más de 30 estados. Esta área corresponde al área de distribución de la garrapata estrella solitaria, *Amblyomma americanum.* Los casos de ehrlichiosis monocitotrópica humana en la región occidental de Estados Unidos, en Europa y África sugieren que otras garrapatas son vectores, como *D. variabilis.* En Oklahoma, que tiene la mayor incidencia de RMSF, la ehrlichiosis monocitotrópica humana es la menos común. Más de 90% de los casos ocurren entre mediados de abril y octubre, y más de 80% de los casos son en hombres. La mayoría de los pacientes dan historias de exposición a garrapatas en el mes que precede al inicio de la enfermedad.

Casos de ehrlichiosis granulocitotrópica humana ocurren en los estados de la parte superior del Medio Oeste y la Costa Este y en los estados de la Costa Oeste. Estas áreas corresponden a la distribución de los vectores de garrapatas *Ixodes escapularios* e *Ixodes pacificus*, respectivamente.

Verificación de conceptos

- Los patógenos que causan la ehrlichiosis humana son *E. chaffeensis*, la causa de HME; *E. ewingii*, la causa de Ewingii ehrlichiosis, y *Anaplasma phagocytophilum*, la causa de HGE.
- El grupo *Ehrlichia* consiste en una bacteria intracelular estricta transmitida por vectores de garrapata.
- Las especies de *Ehrlichia* y *Anaplasma* infectan los leucocitos circulantes en los cuales se multiplican dentro de vacuolas fagocíticas y forman mórulas.
- Las manifestaciones clínicas de la ehrlichiosis en humanos no son específicas e incluyen fiebre, escalofríos, cefalea, mialgias, náuseas o vómitos, anorexia y pérdida de peso.
- El diagnóstico se realiza mediante la demostración de mórula dentro de los respectivos leucocitos (relativamente insensibles) y por serología o PCR.
- La doxiciclina es el fármaco de elección para el tratamiento.

COXIELLA BURNETII

Propiedades

booksmedicos.org

C. burnetii es un pequeño microorganismo estricto que tiene una membrana similar a las bacterias gramnegativas. Sin embargo, no se tiñe con la tinción de Gram, pero sí se tiñe con colorante Gimenez. *C. burnetii*, que causa la fiebre Q, es resistente a la desecación. Este organismo puede sobrevivir a la pasteurización a 60 °C durante 30 minutos y puede sobrevivir durante meses en heces secas o en leche. Esto puede ser debido a la formación de estructuras similares a endosporas por *C. burnetii*. Las coxiellas crecen sólo en vacuolas citoplasmáticas.

Antígenos y variación antigénica

Cuando crece en cultivo celular, *C. burnetii* transita por varias fases. Estas fases están asociadas a diferencias de virulencia. La fase I es la forma virulenta, que se encuentra en humanos con fiebre Q y en animales vertebrados infectados. Esta es la forma infecciosa del organismo y el lipopolisacárido, expresado durante esta fase, parece ser un factor clave de virulencia. Las formas de la fase II no son infecciosas y sólo ocurren por pases seriados en cultivos celulares. Los pacientes con enfermedad clínica producen anticuerpos contra los antígenos de fase I y fase II.

Epidemiología

C. burnetii se encuentra en las garrapatas, que transmiten el agente a las ovejas, cabras y vacas, pero la transmisión de las garrapatas a los humanos es poco común. Trabajadores en mataderos y en plantas que procesan pieles de lana y ganado han contraído la enfermedad como resultado del manejo de tejidos de animales infectados. *C. burnetii* se transmite por la vía respiratoria en lugar de a través de la piel. Puede haber una infección crónica de la ubre de la vaca o cabra. En tales casos, las rickettsias se excretan en la leche y rara vez pueden transmitirse a los seres humanos por ingestión de leche sin pasteurizar.

Las ovejas infectadas pueden excretar *C. burnetii* en las heces y en la orina contaminan fuertemente su piel la lana de recubrimiento. Las placentas de insectos, ovejas, cabras y gatos infectados contienen el organismo, y el parto crea aerosoles infecciosos. El suelo puede estar muy contaminado por una de las fuentes anteriores, y la inhalación de polvo infectado provoca la infección de humanos y ganado. Se ha propuesto que las endosporas formadas por *C. burnetii* contribuyen a su persistencia y diseminación. La infección por *Coxiella* está ahora muy extendida entre las ovejas y el ganado en Estados Unidos. *Coxiella* puede causar endocarditis (con un aumento en el título de anticuerpos contra *C. burnetii*, fase I) además de neumonitis y hepatitis.

Manifestaciones clínicas

A. Fiebre Q

Esta enfermedad es reconocida en todo el mundo y se presenta principalmente en personas asociadas con cabras, ovejas, vacas lecheras o gatos parroquiales. Ha llamado la atención debido a los brotes en los centros médicos y veterinarios donde un gran número de personas estuvieron expuestas a animales que difunden especies de *Coxiella.*

Las infecciones pueden ser agudas o crónicas. La enfermedad aguda se asemeja a la influenza, la neumonía no bacteriana (atípica) y la hepatitis. Hay un aumento en el título de anticuerpos específicos contra *C. burnetii*, fase II. La transmisión resulta de la inhalación de polvo contaminado con el organismo de la placenta, las heces secas, la orina o la leche, o de los aerosoles en los mataderos.

La fiebre Q crónica es una infección que dura más de seis meses. La endocarditis infecciosa es la forma más común de enfermedad en esta fase. Los hemocultivos para bacterias son negativos, y existe un alto título de anticuerpos contra *C. burnetii*, fase I. Prácticamente todos los pacientes tienen anormalidades en las válvulas preexistentes o tienen algún tipo de compromiso inmunológico.

Datos de laboratorio

C. burnetii se puede obtener en cultivos celulares, pero esto sólo debe hacerse en laboratorios experimentados con una bioseguridad de nivel 3.

La serología es el método diagnóstico de elección, y la inmunofluorescencia indirecta se considera el mejor método. La PCR ha sido útil en el diagnóstico de endocarditis con cultivo negativo causada por *C. burnetii*.

Tratamiento

La doxiciclina es el fármaco de elección para el tratamiento de la fiebre Q aguda. Los macrólidos más nuevos también han demostrado ser efectivos en

booksmedicos.org

el tratamiento de la neumonía aguda. La fiebre Q crónica requiere un tratamiento prolongado durante 18 meses, o más, con una combinación de doxiciclina e hidroxicloroquina. La duración del tratamiento es tan larga como se mencionó anteriormente y se debe determinar por la disminución en los títulos de anticuerpos. En la endocarditis, la terapia de combinación es necesaria a fin de prevenir la recaída; ocasionalmente, se requiere el reemplazo de la válvula y puede prolongar la supervivencia.

Prevención

Las condiciones actualmente recomendadas de "alta temperatura, de corta duración" pasteurización a 71.5 °C durante 15 segundos son suficientes para destruir especies *Coxiella* viables.

En el caso de *C. burnetii*, hay una vacuna de investigación disponible, en sacos vitelinos de huevo infectados. Esta vacuna se ha utilizado en los trabajadores de laboratorio que manejan *C. burnetii* vivas, pero actualmente sólo está disponible comercialmente en Australia.

Verificación de conceptos

- *C. burnetii* es un microorganismo pequeño que tiene una membrana similar a una bacteria gramnegativa, no se tiñe con la tinción de Gram, se multiplica dentro de las vacuolas y causa la enfermedad fiebre Q.
- *C. burnetii* existe en dos formas antigénicas, llamadas fase I y fase II. La fase I es la forma virulenta que se encuentra en los humanos con fiebre Q y animales vertebrados infectados, y es la forma infecciosa. La fase II es la forma avirulenta.
- *C. burnetii* se encuentra en ovejas, cabras, vacas y una variedad de otros animales, que generalmente son asintomáticos. La transmisión a los seres humanos se realiza mediante la inhalación de suciedad contaminada de las heces de los animales, los productos de la concepción o el polvo de productos de origen animal, como las pieles contaminadas.
- La fiebre Q se caracteriza por infecciones agudas y crónicas. La neumonía aguda y la hepatitis se asocian con anticuerpos a los antígenos de la fase II; la endocarditis es la forma más común de infección crónica y está asociada con anticuerpos contra antígenos de fase I.
- El diagnóstico se sospecha de manera clínica y se confirma en gran parte por la serología o PCR realizada en laboratorios de referencia que han desarrollado y verificado sus propios ensayos.
- La doxiciclina es el fármaco de elección en infecciones tanto agudas como crónicas. En infecciones crónicas, se combina con hidroxicloroquina.

REFERENCIAS

Graves SR, Massung RF: *Coxiella*. In Jorgensen JH, Pfaller MA, Carroll KC, et al (editors). *Manual of Clinical Microbiology*, 11th ed. Washington, DC: ASM Press, 2015.

Million M, Raoult D: Recent advances in the study of Q fever epidemiology, diagnosis, ana management. *J Infect* 2015; 71:52–59.

Ismail N, McBride JW: Tick-borne emerging infections, erlichiosis and anaplasmosis. *Clin Lab Med* 2017; 37:317–340. [PubMed: 28457353]

Reller ME, Dumler JS: *Ehrlichia, Anaplasma*, and related intracellular bacteria. In Jorgensen JH, Pfaller MA, Carroll KC, et al (editors). *Manual of Clinical Microbiology*, 11th ed. Washington, DC: ASM Press, 2015.

Thomas RJ, Dumler JS, Carlyon JA: Current management of human granulocytic anaplasmosis, human monocytic ehrlichiosis, and *Ehrlichia ewingii* ehrlichiosis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2009; 7:709–722. [PubMed: 19681699]

Walker DH, Bouyer DH: *Rickettsia* and *Orientia*. In Jorgensen JH, Pfaller MA, Carroll KC, et al (editors). *Manual of Clinical Microbiology*, 11th ed. Washington, DC: ASM Press, 2015.

booksmedicos.org

Universidad Mariano Galvez de Guatemala
Access Provided by:
SILVERCHAIR

CAPÍTULO 27: *Chlamydia* spp.

INTRODUCCIÓN

Las clamidias que infectan a los humanos se dividen en tres especies, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae* y *Chlamydia psittaci*, sobre la base de la composición antigénica, las inclusiones intracelulares, la susceptibilidad a la sulfadiazina y la producción de enfermedades. La separación del género *Chlamydia* en los géneros *Chlamydia* y *Chlamydophila* sigue siendo controvertida; en este capítulo, se considera que las tres clamidias, que son patógenos de los seres humanos, pertenecen al género *Chlamydia*, en consonancia con las publicaciones que no apoyan la nueva taxonomía. Otras clamidias infectan a los animales, pero rara vez infectan a los seres humanos. Todas las clamidias exhiben características morfológicas similares, comparten un antígeno de grupo común y se multiplican en el citoplasma de sus células hospederas mediante un ciclo de desarrollo distintivo. Las clamidias se pueden ver como bacterias gramnegativas que carecen de mecanismos para la producción de energía metabólica y no pueden sintetizar trifosfato de adenosina (ATP, *adenosine triphosphate*). Esto las restringe a una existencia intracelular, donde la célula hospedera proporciona intermediarios ricos en energía. Por tanto, las clamidias son **patógenos intracelulares obligados**.

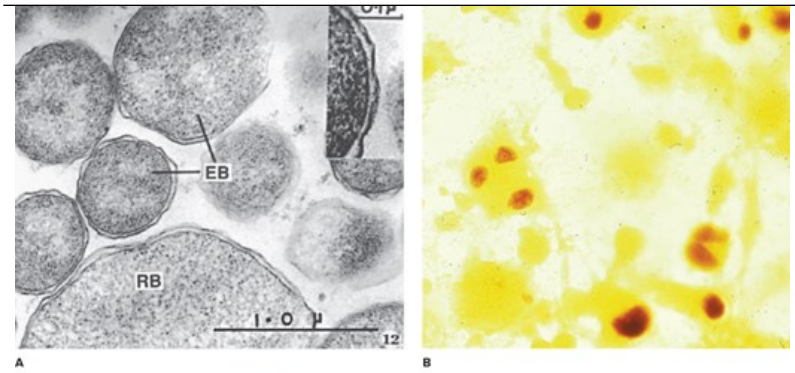
Ciclo de desarrollo

Todas las clamidias comparten un ciclo de desarrollo bifásico común y único. La partícula infecciosa ambientalmente estable (forma transmisible) es una pequeña célula llamada **cuerpo elemental** (EB, *elemental body*). Estas son aproximadamente de 0.3 µm en diámetro (fig. 27–1) con un nucleoide denso en electrones. Las proteínas de membrana EB tienen proteínas de membrana altamente reticuladas. En el caso de EB, estos tienen una alta afinidad por las células epiteliales del hospedero y entran rápidamente en ellas. El primer paso en la entrada implica la interacción entre las proteínas de la membrana externa de EB y el proteoglucano sulfato de heparina de las células hospederas. El segundo paso implica la unión adicional e irreversible a una variedad de otros receptores de la célula hospedera. Parece que hay múltiples adhesinas, como OmcB, la proteína principal de la membrana externa (MOMP, *main outer membrane protein*), MOMP glucosilada y otras proteínas de la superficie. Después de la adherencia, los mecanismos que se cree que median en la entrada en la célula hospedera también varían e involucran la reestructuración del citoesqueleto y la activación de los sistemas de secreción tipo III y otros efectores. Estos EB, generalmente, se ven unidos cerca de la base de las microvellosidades, donde posteriormente son absorbidos por la célula hospedera. Más de un mecanismo parece ser funcional: la endocitosis, mediada por receptores en las fosas recubiertas de clatrina, y la pinocitosis a través de las fosas no recubiertas. Es inhibida la fusión lisosomal, lo que crea un entorno protegido unido a la membrana alrededor de las clamidias. Poco después de la entrada en la célula hospedera, los enlaces disulfuro de las proteínas de la membrana EB se reducen (ya no se entrecruzan), y EB se reorganiza en una estructura más grande llamada **cuerpo reticulado** (**RB**) [**forma replicativa**] que mide aproximadamente 0.5–1 µm (véase fig. 27–1) y carece de un nucleoide denso en electrones. Dentro de la vacuola unida a la membrana, RB crece de tamaño y se divide repetidamente por fisión binaria. Eventualmente, toda la vacuola se llena con EB derivados de los RB formando una **inclusión** citoplásmica. Estos EB recién formados pueden liberarse de la célula hospedera para infectar nuevas células. El ciclo de desarrollo toma de 48 a 72 horas.

FIGURA 27–1

Clamidias. **A.** Micrografía electrónica de sección delgada de clamidias en diversas etapas de desarrollo. EB, partículas del cuerpo elemental con las paredes celulares (*recuadro*); RB, cuerpo reticulado. **B.** *C. trachomatis* creciendo en células de McCoy y teñidas con yodo. Las células de McCoy se tiñen de un amarillo tenue en el fondo. Las inclusiones intracitoplásmicas de *C. trachomatis*, ricas en glucógeno, se tiñen de color marrón oscuro. **C.** Crecimiento similar de *C. trachomatis* en células de McCoy teñidas con un anticuerpo marcado con fluoresceína, contra un antígeno de especie de *C. trachomatis*. Las inclusiones intracitoplásmicas de *C. trachomatis* se tiñen de color amarillo verdoso brillante. Los contornos débiles de las células de McCoy son visibles. (Cortesía de J. Schachter.)

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Estructura y composición química

En las clamidias, la **pared celular** externa se asemeja a la pared celular de las bacterias gramnegativas. Tiene un contenido lípido relativamente alto incluyendo a lipopolisacáridos de actividad endotóxica baja. Es rígida pero no contiene un peptidoglucano bacteriano típico. Como se mencionó anteriormente, otro componente estructural importante se trata de MOMP codificado por *ompA.* Las variantes antigénicas MOMP de *C. trachomatis* están asociadas con diferentes síndromes clínicos. Las proteínas de unión a la penicilina se producen en las clamidias, y la formación de la pared celular de las clamidias es inhibida por las penicilinas y otros fármacos que inhiben la transpeptidación del peptidoglucano bacteriano. La lisozima no tiene efecto sobre las paredes celulares de las clamidias. El ácido *N*-acetilmurámico parece estar ausente de las paredes celulares de las clamidias. Tanto ADN como ARN están presentes en EB y RB. Dichos RB contienen alrededor de cuatro veces más ARN que ADN, mientras que EB contiene iguales cantidades de ARN y ADN. En los EB, la mayor parte del ADN está concentrada en el nucleoide central denso en electrones. La mayor parte del ARN se encuentra en los ribosomas. El genoma circular de la clamidia es de 1.04 megabases de longitud, codifica 900 genes y es uno de los genomas bacterianos más pequeños.

Se han secuenciado múltiples genomas de clamidia, que proporcionan una visión de la biología básica de los organismos. Por ejemplo, las clamidias tienen un sistema de secreción de tipo III, lo que les puede permitir inyectar proteínas efectoras en las células hospederas como parte del proceso infeccioso (véase análisis anterior en "Ciclo de desarrollo").

Propiedades de tinción

Las clamidias tienen propiedades de tinción distintivas (similares a las de las rickettsias). Los cuerpos elementales se tiñen de púrpura con la tinción de Giemsa, en contraste con el azul del citoplasma de la célula hospedera. Aquellos RB más grandes y no infecciosos se tiñen de azul con la tinción de Giemsa. La reacción de Gram de las clamidias es negativa o variable, y no es útil en la identificación de los agentes. Las partículas e inclusiones de clamidia se tiñen brillantemente por inmunofluorescencia, con anticuerpos específicos de grupo, específicos de especie, o específicos de serotipo.

Las inclusiones intracelulares maduras completamente formadas de *C. trachomatis* son masas compactas cerca del núcleo que son de color púrpura oscuro cuando se tiñen con la tinción de Giemsa debido a las partículas maduras densamente cargadas. Si se tiñe con la solución diluida de yodo de Lugol, algunas de las inclusiones de *C. trachomatis* (pero no de *C. pneumoniae* o de *C. psittaci*) aparecen de color marrón debido a la matriz de

booksmedicos.org

glucógeno que rodea las partículas (véase fig. 27–1). En contraste, las inclusiones de *C. psittaci* aparecen como agregados intracitoplásmicos difusos.

Antígenos

Las clamidias poseen un **grupo compartido de antígenos específicos del género**. Estos son lipopolisacáridos estables al calor con ácido 2-ceto-3-desoxioctanoico como componente inmunodominante. El anticuerpo a estos antígenos específicos del género puede detectarse por **fijación del complemento** (CF, *complement fixation*) e inmunofluorescencia. Los antígenos **específicos de especie** o **específicos de serotipo** son principalmente proteínas de la membrana externa. Los antígenos específicos pueden detectarse mejor mediante **inmunofluorescencia**, particularmente utilizando anticuerpos monoclonales. Los antígenos específicos son compartidos sólo por un número limitado de clamidias, pero un organismo dado puede contener varios antígenos específicos. Hay al menos 15 **serotipos** de *C. trachomatis* que se separan en dos biovariantes que causan diferentes síndromes clínicos. El tracoma biotipo incluye serotipos A, B, Ba y C, así como los serotipos de las vías genitales D-K. El biotipo de linfogranuloma venéreo (LGV, *lynphogranuloma venereum*) incluye a serotipos L1, L2 y L3. Se pueden demostrar varios serotipos de *C. psittaci* mediante pruebas de **CF** y **microinmunofluorescencia** (MIF, *microimmunofluorescence*). Sólo se ha descrito a un serotipo de *C. pneumoniae*.

Crecimiento y metabolismo

Las clamidias requieren un hábitat intracelular debido al pequeño tamaño del genoma, lo cual las hace dependientes de las células hospederas en cuanto a su desarrollo y sus requerimientos de energía. Las clamidias crecen en cultivos de una variedad de líneas de células eucariotas. Las células de McCoy tratadas con cicloheximida comúnmente se usan para aislar clamidias; *C. pneumoniae* crece mejor en las células HL o HEp-2. Todos los tipos de clamidias proliferan en los huevos embrionados, particularmente en el saco vitelino.

Algunas clamidias tienen un metabolismo endógeno similar al de otras bacterias. Pueden liberar CO_2 de la glucosa, piruvato y glutamato; también contienen deshidrogenasas. Sin embargo, requieren de intermediarios ricos en energía de la célula hospedera a fin de llevar a cabo sus actividades biosintéticas.

La replicación de las clamidias puede ser inhibida por muchos fármacos antibacterianos. Los inhibidores de la pared celular, como las penicilinas y las cefalosporinas, dan como resultado la producción de formas morfológicamente defectuosas, pero no son eficaces en el tratamiento de enfermedades clínicas. Los inhibidores de la síntesis de proteínas (tetraciclinas, macrólidos) son eficaces en la mayoría de las infecciones clínicas. Las cepas de *C. trachomatis* sintetizan a folatos y son susceptibles a la inhibición por sulfonamidas. Los aminoglucósidos no son inhibidores.

Características de la relación hospedero-parásito

La característica biológica sobresaliente de la infección por clamidias es el equilibrio que a menudo se alcanza entre el hospedero y el parásito, lo que da como resultado una persistencia prolongada de la infección. La infección subclínica es la regla, y la enfermedad manifiesta, la excepción, en los hospederos naturales de estos agentes. La propagación de una especie a otra (p. ej., de las aves a los humanos, como en la psitacosis) con mayor frecuencia conduce a la enfermedad. El hospedero infectado produce regularmente anticuerpos contra varios antígenos de las clamidias. Estos anticuerpos tienen poco efecto protector contra la reinfección. El agente infeccioso comúnmente persiste en presencia de altos títulos de anticuerpos. El tratamiento con fármacos antimicrobianos efectivos (p. ej., tetraciclinas) durante periodos prolongados puede eliminar las clamidias del hospedero infectado. Muy temprano, el tratamiento intensivo puede suprimir la formación de anticuerpos. El tratamiento tardío con fármacos antimicrobianos en dosis moderadas puede suprimir la enfermedad, pero permite la persistencia del agente infeccioso en los tejidos.

La inmunización de los seres humanos ha sido singularmente infructuosa en la protección contra la reinfección. La infección previa o la inmunización a lo sumo tienden a dar como resultado una enfermedad más leve en la reinfección, pero a veces, la hipersensibilización acompañante agrava la inflamación y la cicatrización (p. ej., en el tracoma).

Clasificación

Las clamidias se clasifican de acuerdo con su potencial patógeno, rango de hospedero, diferencias antigénicas y otros métodos. Se han caracterizado tres especies que infectan a los seres humanos (cuadro 27–1).

booksmedicos.org

CUADRO 27–1

Características de las clamidias

	Chlamydia trachomatis	*Chlamydia pneumoniae*	*Chlamydia psittaci*
Morfología de inclusión	Redondo, vacuolar	Redondo, denso	Grande, forma variable, denso
Glucógeno en inclusiones	Sí	No	No
Morfología del cuerpo elemental	Redondo	Forma de pera, redondo	Redondo
Susceptible a las sulfonamidas	Sí	No	No
Plásmido	Sí	No	Sí
Serotipos	15	1	≥4
Hospedero natural	Seres humanos	Seres humanos, animales	Aves
Modo de transmisión	Persona a persona, madre a hijo	Aerotransmitido de persona a persona	Aerotransmitido del excremento de aves a seres humanos
Enfermedades principales	Tracoma, STD, neumonía infantil, LGV	Neumonía, bronquitis, faringitis, sinusitis	Psitacosis, neumonía, fiebre de origen desconocido

STD, (*sexually transmitted disease*), enfermedad de transmisión sexual; LGV, (*lymphogranuloma venereum*), linfogranuloma venéreo.

A. *Chlamydia trachomatis*

Esta especie produce inclusiones intracitoplásmicas compactas que contienen glucógeno; suele ser inhibida por las sulfonamidas. Incluye microorganismos que causan enfermedades en los seres humanos como el tracoma, la conjuntivitis de inclusión, la uretritis no gonocócica, la salpingitis, la cervicitis, la neumonitis de lactantes y LGV.

B. *Chlamydia pneumoniae*

Esta especie produce inclusiones intracitoplásmicas que carecen de glucógeno; suele ser resistente a las sulfonamidas. Causa infecciones de las vías respiratorias en los seres humanos.

C. *Chlamydia psittaci*

Esta especie produce inclusiones intracitoplásmicas difusas que carecen de glucógeno; suele ser resistente a las sulfonamidas. Incluye a agentes de psitacosis en los seres humanos, ornitosis en aves, neumonitis felina y otras enfermedades en animales.

INFECCIONES OCULARES, GENITALES Y RESPIRATORIAS POR *CHLAMYDIA TRACHOMATIS*

Los seres humanos son el hospedero natural de *C. trachomatis*. Los monos y los chimpancés pueden infectarse en los ojos y las vías genitales. *C. trachomatis* también se replica en células en cultivo de tejidos. *C. trachomatis* de diferentes serotipos se replica de manera diferente. Los aislamientos

booksmedicos.org

de tracoma no crecen tan bien como los de LGV o los de las infecciones genitales. La replicación intracitoplásmica da como resultado la formación de inclusiones compactas con una matriz de glucógeno en la que se incrustan los cuerpos elementales (EB).

TRACOMA

El tracoma es una enfermedad ocular antigua, bien descrita en el papiro de Ebers, el cual fue escrito en Egipto hace 3800 años. Es una queratoconjuntivitis crónica que comienza con cambios inflamatorios agudos en la conjuntiva y la córnea y progresa a cicatrización y ceguera. Los serotipos A, B, Ba y C de *C. trachomatis* están asociados con el tracoma clínico.

Manifestaciones clínicas

El periodo de incubación de la infección conjuntival por clamidia es de tres a diez días. En las áreas endémicas, la infección inicial se produce en la primera infancia, y el inicio de la consecuencia a largo plazo, el tracoma, es insidioso. La infección por clamidia a menudo se mezcla con conjuntivitis bacteriana en áreas endémicas, y ambas producen el cuadro clínico. Los síntomas más tempranos del tracoma son lagrimeo, secreción mucopurulenta, hiperemia conjuntival e hipertrofia folicular. El examen microscópico de la córnea revela queratitis epitelial, infiltrados subepiteliales y extensión de los vasos del limbo hacia la córnea (pannus). A medida que el pannus se extiende hacia abajo a través de la córnea, aparecen cicatrices en la conjuntiva, deformidades de los párpados (entropión, triquiasis) y un daño adicional causado por las pestañas que se extienden por la córnea (triquiasis). Con la infección bacteriana secundaria, la pérdida de la visión progresa durante un periodo de años. Sin embargo, no hay síntomas sistémicos ni signos de infección. La Organización Mundial de la Salud tiene un esquema de clasificación para la valoración del tracoma (véase referencia de Batteiger y Tan).

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico de laboratorio de las infecciones por clamidia también se analiza en el capítulo 47.

A. Cultivo

Las inclusiones citoplásmicas típicas se encuentran en las células epiteliales de los raspados conjuntivales teñidos con anticuerpos fluorescentes o por el método de Giemsa. Estas ocurren con mayor frecuencia en las primeras etapas de la enfermedad y en la conjuntiva tarsal superior.

La inoculación de los raspados conjuntivales en cultivos de células de McCoy tratadas con cicloheximida permite el crecimiento de *C. trachomatis* si el número de partículas infecciosas viables es lo suficientemente grande. La centrifugación del inóculo en las células aumenta la sensibilidad del método. En ocasiones, el diagnóstico puede realizarse en el primer cultivo después de dos a tres días de incubación buscando inclusiones por inmunofluorescencia o tinción con yodo o tinción de Giemsa.

B. Serología

Los individuos infectados a menudo desarrollan tanto anticuerpos de grupo como anticuerpos específicos de serotipo en el suero y en las secreciones oculares. La inmunofluorescencia es el método más sensible para su detección. Ni los anticuerpos oculares ni los anticuerpos del suero confieren una resistencia significativa a la reinfección.

C. Métodos moleculares

Los países en desarrollo, donde el tracoma es endémico, generalmente no tienen los recursos necesarios para aplicar la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polimerase chain reaction*) u otros métodos moleculares para el diagnóstico de infecciones oculares por *C. trachomatis*. Los países desarrollados tienen relativamente poco tracoma y poca necesidad de estas pruebas. Así, los métodos moleculares han sido desarrollados para el diagnóstico de infecciones genitales. Sólo los proyectos de investigación han utilizado PCR en estudios de tracoma.

Tratamiento

Las pruebas clínicas en aldeas con tracoma endémico que utilizan tratamiento con azitromicina masiva muestran que la infección y la enfermedad clínica disminuyen considerablemente entre los seis y 12 meses después del tratamiento; esto es cierto incluso con el tratamiento de dosis única. De

booksmedicos.org

este modo, la azitromicina ha reemplazado a la eritromicina y la doxiciclina en el tratamiento masivo del tracoma endémico. El tratamiento tópico tiene poco valor.

Epidemiología y control

Se cree que más de 400 millones de personas en todo el mundo tienen tracoma y que 20 millones están ciegas debido a este padecimiento. La enfermedad es más frecuente en el África subsahariana, Asia y en la cuenca del Mediterráneo, donde las condiciones higiénicas son deficientes y el agua escasea. En estas áreas hiperendémicas, la infección infantil puede ser general, y la enfermedad grave con ceguera (que es el resultado de una superinfección bacteriana frecuente) es común. En Estados Unidos, el tracoma se produce esporádicamente en algunas áreas y persisten los focos endémicos.

La Organización Mundial de la Salud ha iniciado el programa S-A-F-E a fin de eliminar el tracoma cegador, y al menos, reducir notablemente la enfermedad clínicamente activa. El programa S-A-F-E es el siguiente: cirugía (*surgery*) para los párpados deformados, tratamiento periódico con azitromicina (***a****zithromycin*), lavado de la cara (***f****ace*) e higiene, y mejorías ambientales (***e****nviromental*) como la construcción de letrinas y la disminución del número de moscas que se alimentan de exudados conjuntivales. Está claro que las condiciones socioeconómicas mejoradas aumentan la desaparición del tracoma endémico.

INFECCIONES GENITALES POR *CHLAMYDIA TRACHOMATIS* Y CONJUNTIVITIS DE INCLUSIÓN

Los serotipos de *C. trachomatis* D-K causan enfermedades de transmisión sexual, especialmente en países desarrollados, y también pueden producir infección ocular (conjuntivitis de inclusión). En hombres sexualmente activos, *C. trachomatis* causa **uretritis no gonocócica** y, ocasionalmente, **epididimitis**. En las mujeres, *C. trachomatis* causa **uretritis**, **cervicitis** y **enfermedad inflamatoria pélvica**, que pueden conducir a la **esterilidad** y predisponer al **embarazo ectópico**. La proctitis y la proctocolitis pueden ocurrir en hombres y mujeres, aunque estas infecciones parecen ser más frecuentes en hombres que tienen relaciones sexuales con hombres. Cualquiera de estos sitios anatómicos de infección puede dar lugar a síntomas y signos, o la infección puede permanecer asintomática pero contagiosa a las parejas sexuales. Hasta 50% de la uretritis no gonocócica (hombres) o el síndrome uretral (mujeres) se atribuye a las clamidias y produce disuria, secreción no purulenta y frecuencia de micción. Las secreciones genitales de adultos infectados pueden autoinocularse en la conjuntiva, lo que da lugar a una conjuntivitis de inclusión, una infección ocular que se parece mucho al tracoma agudo.

El recién nacido adquiere la infección durante el paso a través de un canal de parto infectado. Probablemente 30–50% de los bebés de madres infectadas contrae la infección, con 15–20% de los bebés infectados que manifiesta síntomas oculares y 10–40% que manifiesta compromiso de las vías respiratorias. La **conjuntivitis de inclusión del recién nacido** comienza como una conjuntivitis mucopurulenta cinco a 12 días después del parto. Tiende a disminuir con el tratamiento con eritromicina o tetraciclina o espontáneamente después de semanas o meses. Ocasionalmente, la conjuntivitis de inclusión persiste como una infección crónica por clamidia con un cuadro clínico indistinguible del tracoma infantil subagudo o crónico en áreas no endémicas y, por lo general, no se asocia con conjuntivitis bacteriana.

Diagnóstico de laboratorio

A. Recolección de muestras

La recolección adecuada de las muestras es clave en el diagnóstico de laboratorio de la infección por clamidia. Debido a que las clamidias son bacterias intracelulares obligadas, es importante que las muestras contengan células humanas infectadas, así como el material extracelular, donde también podrían estar presentes. Las muestras endocervicales deben recogerse después de la eliminación de la descarga y las secreciones del cuello uterino. Se utiliza un hisopo o cepillo de citología con la finalidad de raspar las células epiteliales, de 1 a 2 cm de profundidad, en el endocérvix. Se debe usar dacrón, algodón o rayón en un eje de plástico a fin de recolectar la muestra; algunos otros materiales de hisopos (alginato de calcio) y ejes de madera son tóxicos para las clamidias. Se usa un método similar a fin de recolectar muestras de la vagina, la uretra o la conjuntiva. Las pruebas de diagnóstico de no cultivo comerciales para la clamidia no requieren organismos viables. En general, estas pruebas patentadas incluyen los hisopos de recolección de muestras y los tubos de transporte que han demostrado ser adecuados en lo que respecta a las pruebas específicas. En el caso del cultivo, las muestras de hisopo deben colocarse en un medio de transporte de clamidias, como 2-sacarosa fosfato suplementado con suero bovino y antibióticos que inhiben la microbiota normal, y se deben mantener a temperatura de refrigeración antes de transportarlas al laboratorio.

booksmedicos.org

La orina puede ser analizada a fin de detectar la presencia de ácido nucleico de clamidias. Sólo se deben recolectar los primeros 20 mL del vacío porque un mayor volumen de orina de vejiga diluiría la orina inicial que pasa a través de la uretra; esto podría traer como consecuencia un resultado de prueba negativo debido a la dilución.

B. Detección de ácido nucleico

Las pruebas de amplificación de ácido nucleico (NAAT, *nucleic acid amplification*) son las pruebas de elección en el caso del diagnóstico de infecciones genitales por *C. trachomatis*. Existen por lo menos cinco pruebas aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, *U.S. Food and Drug Administration*). Utilizan una variedad de métodos moleculares que se dirigen al plásmido críptico de *C. trachomatis* o RNAr 23S, incluidos PCR, el desplazamiento de la cadena y la amplificación mediada por transcripción. Estas pruebas se han utilizado ampliamente y han reemplazado a la mayoría de los métodos de no amplificación. Aunque son altamente sensibles y específicos, no son perfectos.

Los tipos de muestras que son apropiados para ser analizados por NAAT incluyen la orina del primer vacío de hombres y mujeres e hisopos vaginales, cervicales y uretrales. Algunas de las empresas comerciales que comercializan estas plataformas están en proceso de validar o han validado fuentes extragenitales como muestras conjuntivales, orofaríngeas y rectales. Las pruebas de detección de ácido nucleico se han adaptado a fin de detectar simultáneamente a *Neisseria gonorrhoeae*.

C. Examen citológico directo (anticuerpo fluorescente directo) e inmunoensayo ligado a enzimas

Las pruebas de anticuerpos fluorescentes directos (DFA, *direct fluorescent antibody*) e inmunoensayos ligados a enzimas (EIA, *enzyme-lynked immunoassay*) disponibles comercialmente para detectar *C. trachomatis* continúan siendo comercializados. La DFA utiliza anticuerpos monoclonales dirigidos contra un antígeno específico de especie en MOMP de clamidia. El EIA detecta la presencia de antígenos específicos de género extraídos de EB en la muestra. DFA sigue siendo útil para la detección de clamidias en muestras extragenitales, tales como hisopos conjuntivales. Debido a su muy baja sensibilidad y la disponibilidad generalizada de NAAT más sensibles, en el caso de los inmunoensayos EIA, estos se están eliminando gradualmente como métodos aceptables para la detección de clamidia y gonorrea.

D. Cultivo

El cultivo de *C. trachomatis* se ha utilizado históricamente a la hora de diagnosticar infecciones por clamidia. El cultivo, sin embargo, es costoso y difícil. Los resultados se demoran en comparación con la puntualidad de NAAT y otras pruebas. El cultivo es generalmente mucho menos sensible que NAAT; el grado de sensibilidad más bajo depende en gran medida del método de cultivo utilizado. El cultivo ahora se hace en un número limitado de laboratorios de referencia. Se pueden usar varias líneas celulares susceptibles, siendo McCoy, HeLa 229 o HEp-2 las más empleadas. Las células se cultivan en monocapas en cubreobjetos en placas o viales con tapa de vidrio. Algunos laboratorios utilizan bandejas de microdilución de fondo plano, pero los cultivos por este método no son tan sensibles como los que se obtienen con el método del vial con tapa de vidrio. Las células se tratan con cicloheximida para inhibir el metabolismo y aumentar la sensibilidad de aislamiento de las clamidias. El inóculo de la muestra de hisopo se centrifuga sobre la monocapa y se incuba a 35–37 °C durante 48–72 horas. Se puede inocular una segunda monocapa, y después de la incubación, se puede aplicar sonicación y pasar a otra monocapa a fin mejorar su sensibilidad. Las monocapas se examinan mediante inmunofluorescencia directa para visualizar las inclusiones citoplásmicas. Los cultivos de clamidia por este método tienen una sensibilidad de 80%, pero una especificidad de 100%.

E. Serología

Debido a la relativamente grande masa antigénica de las clamidias en las infecciones de las vías genitales, los anticuerpos séricos se producen con mucha mayor frecuencia que en el tracoma y son de mayor titulación. Se produce un aumento del título durante y después de una infección aguda por clamidia. Debido a la alta prevalencia de las infecciones de las vías genitales por clamidia, en algunas sociedades, existe un gran antecedente de anticuerpos anticlamidiales en la población; las pruebas serológicas cuando se trata de diagnosticar las infecciones por clamidia de las vías genitales generalmente no son útiles.

En las secreciones genitales (p. ej., cervical), el anticuerpo puede detectarse durante la infección activa y se dirige contra el inmunotipo infectante (serotipo).

Tratamiento

booksmedicos.org

Es esencial que las infecciones por clamidia se traten simultáneamente en ambos compañeros sexuales, y en la descendencia a fin de prevenir la reinfección. Las tetraciclinas (p. ej., doxiciclina) se usan comúnmente en la uretritis no gonocócica y en mujeres infectadas no embarazadas. La azitromicina es eficaz y se puede administrar a mujeres embarazadas. La tetraciclina o la eritromicina tópica se usan en las infecciones neonatales por *N. gonorrhoeae,* pero pueden no prevenir eficazmente la infección neonatal por *C. trachomatis*. La terapia sistémica se debe usar para la conjuntivitis de inclusión, ya que la terapia tópica puede no curar las infecciones oculares o prevenir las enfermedades respiratorias.

Epidemiología y control

La infección genital por clamidia y la conjuntivitis de inclusión son enfermedades de transmisión sexual que se transmiten por contacto con parejas sexuales infectadas. La conjuntivitis de inclusión neonatal se origina en las vías genitales infectadas de la madre. La prevención de la enfermedad ocular neonatal depende del diagnóstico y tratamiento de la mujer embarazada y su pareja sexual. Como en todas las enfermedades de transmisión sexual, debe considerarse la presencia de múltiples agentes etiológicos (p. ej., gonococos, treponemas, tricomoniasis y virus del herpes simple). La instilación de eritromicina o tetraciclina en los ojos del recién nacido no previene el desarrollo de conjuntivitis por clamidia. El control definitivo de esta enfermedad, y de todas las enfermedades de transmisión sexual, depende de las prácticas sexuales seguras y del diagnóstico y tratamiento tempranos de las personas infectadas. A fin de lograr esto último, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, *Centers for Disease Control and Prevention*), recomiendan la valoración anual de todas las mujeres sexualmente activas de 25 años de edad o menos.

CHLAMYDIA TRACHOMATIS Y NEUMONÍA NEONATAL

De los recién nacidos infectados por la madre, 10–20% puede desarrollar compromiso de las vías respiratorias en el transcurso de dos a 12 semanas después del nacimiento, culminando en neumonía. Los recién nacidos afectados tienen obstrucción o secreción nasal, taquipnea sorprendente, una tos paroxística *staccato* característica, ausencia de fiebre y eosinofilia. Los infiltrados intersticiales y la hiperinflación se pueden ver en las radiografías. Se debe sospechar del diagnóstico si la neumonitis se desarrolla en un recién nacido que tiene conjuntivitis de inclusión, y puede establecerse mediante el aislamiento de *C. trachomatis* de las secreciones respiratorias. En esta neumonía neonatal, se considera diagnóstico un título de anticuerpos de inmunoglobulina M (IgM, *immunoglobulin M*) para *C. trachomatis* de 1:32 o más. Se recomienda azitromicina oral durante cinco días; la azitromicina sistémica es un tratamiento eficaz en casos graves.

LINFOGRANULOMA VENÉREO

LGV es una enfermedad transmitida sexualmente causada por *C. trachomatis* y se caracteriza por adenitis inguinal supurativa; es la más común en los climas tropicales.

Propiedades del agente

Las partículas contienen antígenos del grupo de clamidias CF estables al calor que son compartidos con el resto de las clamidias. Estas también contienen uno de tres antígenos de serotipo (L1-L3), el cual puede ser definido por inmunofluorescencia.

Manifestaciones clínicas

Varios días o varias semanas después de la exposición, se desarrolla una pápula o vesícula pequeña evanescente en cualquier parte de los genitales externos, el ano, el recto, o en otra parte. La lesión puede ulcerarse, pero generalmente permanece sin cambios y sana en unos pocos días. Varios días o semanas después, los nódulos linfáticos se agrandan y tienden a ponerse densos y dolorosos. En los hombres, los nódulos inguinales son los más comúnmente involucrados tanto por encima como por debajo del ligamento de Poupart, y la piel que lo recubre con frecuencia se torna purpurina, ya que los nódulos supuran (formación de bubón) y eventualmente segregan pus a través de múltiples conductos sinusales. En las mujeres y en los hombres homosexuales, los nódulos perirrectales están prominentemente involucrados, con proctitis y una secreción anal mucopurulenta sanguinolenta. Durante la etapa de linfadenitis activa, a menudo hay síntomas sistémicos marcados, que incluyen fiebre, dolores de cabeza, meningismo, conjuntivitis, erupciones cutáneas, náuseas y vómitos, y artralgias. La meningitis, la artritis y la pericarditis ocurren raramente. A menos que se administre un tratamiento antimicrobiano efectivo en esa etapa, el proceso inflamatorio crónico evoluciona hacia la fibrosis, la obstrucción linfática y las estenosis rectales. La obstrucción linfática puede conducir a la elefantiasis del pene, el escroto o la vulva. La proctitis crónica de mujeres u hombres homosexuales puede llevar a estenosis rectales progresivas, obstrucción rectosigmoidea y formación de fístulas.

booksmedicos.org

Diagnóstico de laboratorio

A. Frotis

Se pueden teñir pus, bubones o material de biopsia, pero las partículas rara vez se reconocen.

B. Pruebas de amplificación de ácido nucleico

Todas las NAAT comerciales detectan a todos los serotipos de LGV, pero no pueden diferenciarlos de otros serotipos de *C. trachomatis*.

C. Cultivo

El material sospechoso se inocula en cultivos celulares de McCoy. El inóculo se puede tratar con un aminoglucósido (pero no con penicilina) a fin de disminuir la contaminación bacteriana. El agente se identifica por morfología y pruebas serológicas.

D. Serología

Los anticuerpos son comúnmente demostrados por la reacción de la CF. La prueba se vuelve positiva dos a cuatro semanas después del inicio de la enfermedad. En un caso clínicamente compatible, un aumento del nivel de anticuerpos o un título único de más de 1:64 es una buena evidencia de infección activa. Si el tratamiento ha erradicado la infección por LGV, el título de CF disminuye. El diagnóstico serológico de LGV puede usar inmunofluorescencia, pero el anticuerpo es ampliamente reactivo con muchos antígenos de clamidia.

Inmunidad

Las infecciones no tratadas tienden a ser crónicas, con persistencia del agente durante muchos años. Poco se sabe acerca de la inmunidad activa. La coexistencia de infecciones latentes, anticuerpos y reacciones mediadas por células es típica de muchas infecciones por clamidia.

Tratamiento

La doxiciclina y la eritromicina orales durante 21 días son tratamiento efectivo. Algunas personas tratadas con fármacos tienen una marcada disminución en los anticuerpos que fijan el complemento, lo que puede indicar que el agente infeccioso ha sido eliminado del cuerpo. Las etapas tardías requieren cirugía.

Epidemiología y control

Aunque la incidencia más alta de LGV se ha reportado en áreas subtropicales y tropicales, la infección se produce en todo el mundo. La enfermedad se transmite con mayor frecuencia por contacto sexual, pero no exclusivamente. El portal de entrada a veces puede ser el ojo (conjuntivitis con un síndrome oculoglandular). Las vías genitales y los rectos de personas con infección crónica (pero a veces asintomáticas) sirven como reservorios de la infección. El personal de laboratorio expuesto a los aerosoles de serotipos L1-L3 de *C. trachomatis* puede desarrollar una neumonitis por clamidia con adenopatía mediastínica e hiliar. Si se reconoce la infección, el tratamiento con doxiciclina o eritromicina es eficaz.

Las medidas utilizadas en el control de otras enfermedades de transmisión sexual también se aplican al control de LGV. La detección de casos, el tratamiento temprano y el control de las personas infectadas son esenciales.

CHLAMYDIA PNEUMONIAE E INFECCIONES RESPIRATORIAS

La primera cepa de *C. pneumoniae* se obtuvo en la década de 1960 en el cultivo del saco vitelino de embrión de pollo. Después del desarrollo de los métodos de cultivo celular, se pensó que esta cepa inicial era un miembro de la especie *C. psittaci*. Posteriormente, *C. pneumoniae* se estableció firmemente como una nueva especie que causa enfermedades respiratorias en seres humanos y especies no humanas.

Propiedades del agente

C. pneumoniae produce inclusiones redondas, densas, de glucógeno negativo que son resistentes a las sulfonamidas, similares a *C. psittaci* (véase

booksmedicos.org

cuadro 27–1). En el caso de EB, estos a veces tienen una apariencia en forma de pera. La relación genética de los aislamientos de *C. pneumoniae* es superior a 95%. Sólo un serotipo ha sido demostrado.

Manifestaciones clínicas

La mayoría de las infecciones con *C. pneumoniae* son asintomáticas o están asociadas con una enfermedad leve, pero se han reportado casos de enfermedad grave. No se conocen signos ni síntomas que diferencien específicamente las infecciones por *C. pneumoniae* de las causadas por muchos otros agentes. Se producen enfermedades tanto de las vías aéreas superiores como inferiores. La faringitis es común. La sinusitis y la otitis media pueden aparecer y estar acompañadas de una enfermedad de las vías respiratorias inferiores. La enfermedad primaria reconocida es una neumonía atípica similar a la causada por *Mycoplasma pneumoniae*. La proporción de casos de neumonía adquirida en la comunidad causada por *C. pneumoniae* varía en la literatura médica de 0–40%, pero parece ser menor en series más recientes (<5%).

Diagnóstico de laboratorio

A. Frotis

La detección directa de EB en muestras clínicas que utilizan técnicas de anticuerpos fluorescentes no es sensible. Otras tinciones no demuestran el organismo con eficacia.

B. Cultivo

Las muestras de hisopo de la faringe deben colocarse en un medio de transporte de clamidia y colocarse a 4 °C; *C. pneumoniae* se inactiva rápidamente a temperatura ambiente. Crece pobremente en el cultivo celular, formando inclusiones más pequeñas que las formadas por las otras clamidias. *C. pneumoniae* crece mejor en las células HL y HEp-2 que en las células HeLa 229 o células McCoy; las células de McCoy se usan ampliamente a la hora de cultivar *C. trachomatis*. La sensibilidad del cultivo se incrementa por la incorporación de cicloheximida en el medio de cultivo celular a fin de inhibir el metabolismo de las células eucariotas y por centrifugación del inóculo sobre la capa celular. El crecimiento es mejor a 35 °C que a 37 °C. Después de tres días de incubación, las células se fijan y las inclusiones se detectan mediante tinción de anticuerpos fluorescentes con anticuerpos específicos del género o la especie o, preferiblemente, con un anticuerpo monoclonal específico de *C. pneumoniae,* conjugado con fluoresceína. La tinción de Giemsa no es sensible y las inclusiones negativas al glucógeno no se tiñen con yodo. Es moderadamente difícil cultivar *C. pneumoniae*, como lo demuestra el número de aislamientos descritos en comparación con la incidencia de la infección.

C. Serología

La serología con la prueba MIF es el método más sensible en el caso del diagnóstico de la infección por *C. pneumoniae*. La prueba es específica de una especie y puede detectar anticuerpos IgG o IgM utilizando los reactivos apropiados. La infección primaria produce un anticuerpo IgM después de aproximadamente tres semanas, seguido de un anticuerpo IgG a las seis a ocho semanas. En la reinfección, la respuesta de IgM puede estar ausente o ser mínima, y la respuesta de IgG ocurre en una a dos semanas. Se han sugerido los siguientes criterios en cuanto al diagnóstico serológico de la infección por *C. pneumoniae*: un solo título de IgM de 1:16 o mayor, un solo título de IgG de 1:512 o mayor, y un aumento de cuatro veces en los títulos de IgM o IgG.

Se puede usar la prueba de CF, pero reacciona en grupo, no diferencia la infección por *C. pneumoniae* de psitacosis o LGV, y es menos sensible que la prueba MIF.

D. Métodos de amplificación de ácido nucleico

Muchos laboratorios de investigación y referencia han intentado desarrollar pruebas moleculares dirigidas a genes como el gen rRNA 16S y el gen *ompA*, pero el progreso se ha visto obstaculizado por la falta de una prueba de oro en la que se pueda aplicar en todos los casos. Sin embargo, BioFire Diagnostics, Inc. (Salt Lake City, UT) ofrece una PCR múltiplex anidada en un formato cerrado de “laboratorio en una bolsa” a fin de analizar muestras nasofaríngeas. Estas pruebas son necesarias para que se pueda determinar completamente la verdadera contribución de *C. pneumoniae* a la enfermedad clínica.

Inmunidad

booksmedicos.org

Poco se sabe acerca de la inmunidad activa o potencialmente protectora. Las infecciones prolongadas pueden ocurrir con *C. pneumoniae,* y el transporte asintomático puede ser común.

Tratamiento

C. pneumoniae es susceptible a los macrólidos, tetraciclinas y a algunas fluoroquinolonas. El tratamiento con doxiciclina, azitromicina o claritromicina, levofloxacina o moxifloxacina parece beneficiar significativamente a los pacientes con infección por *C. pneumoniae*, pero sólo hay información limitada sobre la eficacia del tratamiento con antibióticos. Los informes indican que los síntomas pueden continuar o reaparecer después de los cursos rutinarios de tratamiento con eritromicina, doxiciclina o tetraciclina, y que estos fármacos deben administrarse en tratamientos de diez a 14 días.

Epidemiología

La infección con *C. pneumoniae* es común. En todo el mundo, entre 30 y 50% de las personas tiene anticuerpos contra *C. pneumoniae*. Pocos niños pequeños tienen anticuerpos, pero después de la edad de seis a ocho años, la prevalencia de anticuerpos aumenta en el transcurso hacia los primeros años de la edad adulta. La infección es endémica y epidémica, con múltiples brotes atribuidos a *C. pneumoniae*. No se conoce ningún reservorio animal, y se presume que la transmisión es de persona a persona, predominantemente por vía aérea.

Las líneas de evidencia que sugieren que *C. pneumoniae* se asocia con arteria coronaria aterosclerótica y enfermedad cerebrovascular consisten en estudios seroepidemiológicos, detección de *C. pneumoniae* en tejidos ateroscleróticos, estudios de cultivos celulares, modelos animales y pruebas de prevención con agentes antibióticos. Sin embargo, otros estudios no han mostrado asociación. El posible vínculo entre la infección por *C. pneumoniae* y la enfermedad arterial coronaria sigue siendo controvertido.

CHLAMYDIA PSITTACI Y PSITACOSIS

El término *psitacosis* se aplica a la enfermedad de *C. psittaci* en seres humanos adquirida por el contacto con las aves y también a la infección de las aves psitácidas (p. ej., loros, periquitos y cacatúas). El término *ornitosis* se aplica a la infección con agentes similares en todo tipo de aves domésticas (p. ej., palomas, gallinas, patos, gansos y pavos) y aves de vida libre (p. ej., gaviotas, garzas y petreles). En los seres humanos, *C. psittaci* produce un espectro de manifestaciones clínicas que van desde la neumonía grave y sepsis con una alta tasa de mortalidad, hasta una leve infección inaparente.

Propiedades del agente

C. psittaci se puede propagar en huevos embrionados, en ratones y otros animales, y en algunos cultivos celulares. El antígeno CF, reactivo en grupo y estable al calor, resiste las enzimas proteolíticas y parece ser un lipopolisacárido. El tratamiento de la infección por *C. psittaci* con desoxicolato y tripsina produce extractos que contienen antígenos de CF reactivos en grupo, pero las paredes celulares retienen el antígeno específico de la especie. Los anticuerpos contra el antígeno específico de la especie son capaces de neutralizar la toxicidad y la infectividad. Los serotipos específicos característicos de ciertas especies de mamíferos y aves se pueden demostrar mediante tipificación por inmunofluorescencia. La neutralización de la infectividad del agente por un anticuerpo específico o la protección cruzada de animales inmunizados también se puede usar en la serotipificación, y los resultados son paralelos a los de la tipificación por inmunofluorescencia.

Patogenia y patología

El agente ingresa a través de las vías respiratorias, se encuentra en la sangre durante las primeras dos semanas de la enfermedad y se puede encontrar en el esputo en el momento en que el pulmón está involucrado.

La psitacosis causa una inflamación irregular de los pulmones en la que las áreas consolidadas están demarcadas con precisión. Los exudados son predominantemente mononucleares. Sólo se producen cambios menores en los bronquiolos grandes y los bronquios. Las lesiones son similares a las encontradas en la neumonitis causada por algunos virus y micoplasmas. El hígado, el bazo, el corazón y el riñón a menudo están agrandados y congestionados.

Manifestaciones clínicas

booksmedicos.org

La aparición repentina de la enfermedad que toma la forma de influenza o neumonía no bacteriana en una persona expuesta a las aves sugiere psitacosis. El periodo de incubación promedia diez días. El inicio suele ser repentino, pero puede ser insidioso, con malestar general, fiebre, anorexia, dolor de garganta, fotofobia y dolor de cabeza intenso. La enfermedad no puede progresar más, y el paciente puede mejorar en unos pocos días. En casos graves, los signos y síntomas de neumonía bronquial aparecen al final de la primera semana de la enfermedad. El cuadro clínico a menudo se parece al de la influenza, al de la neumonía no bacteriana o de la fiebre tifoidea. La tasa de mortalidad puede ser tan alta como 20% en casos no tratados, especialmente en adultos mayores.

Diagnóstico de laboratorio

A. Cultivo

El cultivo de *C. psittaci* puede ser peligroso, y se prefiere la detección del organismo mediante inmunoensayos o PCR. Si es necesario, *C. psittaci* puede cultivarse a partir de sangre o esputo o de tejido pulmonar mediante cultivo en células de cultivo tisular, huevos embrionados o ratones en un laboratorio de bioseguridad de nivel 3 adecuado. El aislamiento de *C. psittaci* se confirma por la transmisión en serie, su demostración microscópica y la identificación serológica.

B. Detección de antígenos de *Chlamydia psittaci*

La detección de antígenos mediante tinción con DFA o mediante inmunoensayo o diagnóstico molecular mediante PCR se realiza en laboratorios de referencia o de investigación.

C. Serología

El diagnóstico de psitacosis generalmente se confirma al demostrar anticuerpos de fijación del complemento o microinmunofluorescentes en muestras de suero. Un caso confirmado es aquel con un resultado de cultivo positivo o asociado con una enfermedad clínica compatible y aumento cuatro veces mayor en la concentración de anticuerpos de al menos 1:32 o una concentración de IgM por MIF de al menos 1:16. Un caso probable es uno que esté asociado con una enfermedad compatible vinculada epidemiológicamente con un caso confirmado o una concentración de al menos 1:32 en una sola muestra. La prueba de CF tiene reactividad cruzada con *C. trachomatis* y *C. pneumoniae*. La prueba MIF es más sensible y específica que la prueba de CF, pero sí ocurren reacciones cruzadas. MIF permite la detección de IgM e IgG. Aunque los anticuerpos generalmente se desarrollan dentro de los diez días, el uso de antibióticos puede retrasar su desarrollo en el lapso de 20–40 días o suprimirlo por completo.

En aves vivas, la infección es sugerida por el resultado positivo de una prueba CF y un agrandamiento del bazo o el hígado. Esto puede ser confirmado mediante la demostración de partículas en frotis o secciones de órganos y a través del paso del agente en ratones y huevos.

D. Métodos moleculares

Se han desarrollado múltiples pruebas de PCR a fin de detectar *C. psittaci* en muestras de las vías respiratorias, tejidos vasculares, suero y células mononucleares de sangre periférica. Estas pruebas se realizan en laboratorios de referencia o investigación.

Inmunidad

La inmunidad en animales y humanos es incompleta. Un estado portador en seres humanos puede persistir durante diez años después de la recuperación. Durante este periodo, el agente puede continuar siendo excretado en el esputo.

Las vacunas vivas o inactivadas sólo inducen a una resistencia parcial en los animales. No han sido utilizadas en los seres humanos.

Tratamiento

Debido a la dificultad a la hora de obtener la confirmación de laboratorio de la infección por *C. psittaci*, la mayoría de las infecciones se trata sólo en función del diagnóstico clínico. La información sobre la eficacia terapéutica proviene de varias pruebas clínicas. La doxiciclina y la tetraciclina son los agentes preferidos para el tratamiento; los macrólidos y las fluoroquinolonas pueden ser alternativas.

booksmedicos.org

Epidemiología y control

Los brotes de enfermedades en seres humanos pueden ocurrir siempre que haya un contacto cercano y continuo entre los seres humanos y las aves infectadas, que excretan o eliminan grandes cantidades de los agentes infecciosos. Las aves se infectan a menudo, al igual que los polluelos en el nido, pueden desarrollar o no una enfermedad diarreica y, a menudo, portan el agente infeccioso durante su vida normal. Cuando se las somete a estrés (p. ej., malnutrición o transporte), las aves pueden enfermarse y morir. El agente está presente en los tejidos (p. ej., el bazo) y con frecuencia se excreta por aves sanas en sus heces. La inhalación de heces secas de aves infectadas es un método común de infección en seres humanos. Otra fuente de infección es el manejo de tejidos infectados (p. ej., en plantas de reproducción de aves de corral) y la inhalación de un aerosol infectado.

Las aves mantenidas como mascotas han sido una fuente importante de infección humana. Entre las más importantes se encuentran las numerosas aves psitácidas importadas. Las infecciones latentes a menudo afloran en estas aves durante el transporte y el hacinamiento, y las aves enfermas excretan cantidades excesivamente grandes de agentes infecciosos. El control del envío de aves, la cuarentena, el análisis de aves importadas a fin de detectar la infección por psitacosis y las tetraciclinas profilácticas administradas a las aves han ayudado a controlar esta fuente. Las palomas criadas para competiciones o como mascotas, o criadas para el consumo de su carne, han sido fuentes importantes de infección. Las palomas que pueblan edificios y vías en muchas ciudades, si están infectadas, arrojan cantidades relativamente pequeñas de agentes.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- *Chlamydiae* son pequeños organismos que se multiplican en el citoplasma de sus células hospederas mediante el uso de ciclos de desarrollo bifásicos únicos.
- EB es la partícula infecciosa que es ambientalmente estable. RB es la forma metabólicamente activa que se divide por fisión binaria, dentro de una vacuola unida a membrana.
- Existen tres especies de *Chlamydia* que causan enfermedades en los humanos: *C. trachomatis*, *C. pneumoniae* y *C. psittaci*.
- *C. trachomatis* es responsable de las enfermedades de transmisión sexual que incluyen cervicitis, enfermedad inflamatoria pélvica, uretritis, epididimitis, LGV y proctitis, y cuando se transmite a bebés de mujeres embarazadas infectadas, conjuntivitis de inclusión infantil y neumonía eosinofílica.
- El diagnóstico de las infecciones urogenitales por *C. trachomatis* se realiza con mayor facilidad mediante NAAT; se requiere cultivo o DFA a fin de diagnosticar los síndromes pediátricos. El tratamiento de las infecciones causadas por *C. trachomatis* requiere doxiciclina o azitromicina.
- *C. pneumoniae* causa una variedad de infecciones respiratorias superiores e inferiores. La faringitis es común y una neumonía atípica que se parece a la de *M. pneumoniae* es responsable de aproximadamente 5% de los casos de neumonía adquirida en la comunidad.
- La serología con MIF es el medio más sensible para diagnosticar *C. pneumoniae*. En el caso de NAAT, estos se encuentran disponibles en laboratorios de investigación y referencia, pero varían en su rendimiento. Hay una prueba comercial aprobada por la FDA que detecta *C. pneumoniae*.
- *C. psittaci* se adquiere por contacto con aves como loros, palomas y varias aves domésticas.
- La psitacosis puede ser inadvertida o leve, pero también se han descrito neumonía grave y sepsis asociada con una alta tasa de mortalidad.
- El diagnóstico se realiza serológicamente; la doxiciclina es usada en el tratamiento.

REFERENCIAS

Batteiger BE, Tan M: Chapter 182, *Chlamydia trachomatis* (trachoma, genital infections, perinatal infections, and lymphogranuloma venereum). In Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (editors). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 8th ed. Elsevier, 2015.

Gaydos C, Essig A: *Chlamydiaceae*. In Jorgensen J, Pfaller M, Carroll KC, et al (editors). *Manual of Clinical Microbiology*, 11th ed. ASM Press, 2015.

booksmedicos.org

Hammerschlag MR, Kohlhoff SA, Gaydos CA: Chapter 184, *Chlamydia pneumoniae*. In Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (editors). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 8th ed. Elsevier, 2015.

Schlossberg D: Chapter 183, Psittacosis (due to *Chlamydia psittaci*). In Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (editors), *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practices of Infectious Diseases*, 8th ed. Elsevier, 2015.

booksmedicos.org

Universidad Mariano Galvez de Guatemala
Access Provided by:
SILVERCHAIR INFORMATION SYSTEMS

CAPÍTULO 28: Quimioterapia antimicrobiana

INTRODUCCIÓN

Desde el siglo XVII se han utilizado fármacos en el tratamiento de enfermedades infecciosas (p. ej., quinina para la malaria y emetina para la amebiasis); sin embargo, la quimioterapia como ciencia comenzó en la primera década del siglo XX, una vez que se conocieron los principios de toxicidad selectiva, las relaciones químicas específicas entre los agentes patógenos microbianos y los fármacos, el desarrollo de la drogorresistencia y el papel de la terapia combinada. Los experimentos del médico y científico alemán Paul Erlich culminaron en la creación de las arsfenaminas, destinadas a la sífilis, que fue el primer régimen quimioterapéutico planificado.

La era actual de la quimioterapia antimicrobiana comenzó en 1935 con el descubrimiento de las sulfonamidas, por el médico y científico alemán Gerhard Domagk. En 1940 se demostró que la penicilina, descubierta en 1929 por el doctor e investigador escocés Sir Alexander Fleming, podría ser una sustancia terapéutica eficaz. Durante los siguientes 25 años, la investigación sobre agentes quimioterapéuticos se centró principalmente en las sustancias de origen microbiano conocidas como antibióticos. Después de aislar, concentrar, purificar y producir en masa la penicilina, se crearon la estreptomicina, las tetraciclinas, el cloranfenicol y muchos otros fármacos. Estas sustancias se aislaron originalmente de medios filtrados en los que habían crecido sus mohos y bacterias filamentosas respectivamente. La modificación sintética de los fármacos antes descritos ha sido prominente en el desarrollo de nuevos agentes antimicrobianos.

En este capítulo se presentan los agentes antimicrobianos, utilizados comúnmente en el tratamiento de pacientes con infecciones bacterianas. La quimioterapia de virus, hongos y parásitos se describe en los capítulos 30, 45 y 46, respectivamente. En el capítulo 47 se puede encontrar información adicional sobre las pruebas de sensibilidad antimicrobiana respecto a las bacterias.

MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS ANTIMICROBIANOS

Los fármacos antimicrobianos actúan de varias maneras: por toxicidad selectiva, por inhibición de la síntesis y función de la membrana celular, por inhibición de la síntesis de proteínas o por inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos.

TOXICIDAD SELECTIVA

Un agente antimicrobiano ideal exhibe una toxicidad selectiva, lo que significa que el medicamento es dañino para un patógeno sin causar daños al hospedero. A menudo, la toxicidad selectiva es relativa en lugar de absoluta; esto implica que un fármaco, a la concentración que tolera el hospedero, es nocivo respecto al microorganismo infeccioso.

La toxicidad selectiva puede ser una función de un receptor específico requerido para la unión del fármaco, o puede depender de la inhibición de acontecimientos bioquímicos que le resultan esenciales al patógeno, pero no al hospedero. Los mecanismos de acción de los medicamentos antimicrobianos se pueden describir bajo cuatro encabezados:

1. Inhibición de la síntesis de la pared celular.
2. Inhibición de la función de la membrana celular.
3. Inhibición de la síntesis de proteínas (es decir, inhibición de la traducción y transcripción de material genético)
4. Inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos

INHIBICIÓN DE LA SÍNTESIS DE LA PARED CELULAR

booksmedicos.org

Las bacterias poseen una capa externa rígida, la pared celular. La pared celular mantiene la forma y el tamaño del microorganismo, que tiene una alta presión osmótica interna. La lesión de la pared celular (p. ej., por una lisozima) o la inhibición de su formación pueden conducir a la lisis de la célula. En un entorno hipertónico (p. ej., sacarosa al 20%), la formación de la pared celular dañada conduce a la formación de "protoplastos" bacterianos esféricos en los microorganismos grampositivos o "esferoplastos" de organismos gramnegativos; estas formas están limitadas por la frágil membrana citoplasmática. Si tales **protoplastos** o **esferoplastos** se colocan en un ambiente con tonicidad ordinaria, captan líquidos rápidamente, se edematizan y explotan. Las muestras obtenidas de pacientes que reciben tratamiento con antibióticos, que actúan sobre la pared celular, a menudo exhiben bacterias edematosas o con formas raras.

La pared celular, un polímero complejo y distinto desde el punto de vista químico, que es un "mucopéptido" ("peptidoglucano") que consiste en polisacáridos y un polipéptido con numerosos enlaces cruzados. Los polisacáridos contienen normalmente los aminoglucósidos *N*-acetilglucosamina y ácido *N*-acetilmurámico. Este último se encuentra sólo en las bacterias. Los aminoglucósidos se unen a cadenas peptídicas cortas. La rigidez final de la pared celular depende de los enlaces cruzados de las cadenas peptídicas (p. ej., a través de enlaces de pentaglicina) como resultado de las reacciones de transpeptidación llevadas a cabo por varias enzimas. La capa de peptidoglucano es mucho más gruesa en la pared celular de bacterias grampositivas que en las gramnegativas.

Todos los fármacos β lactámicos son inhibidores selectivos de la síntesis de la pared celular bacteriana y, por tanto, son activos contra el crecimiento de la bacteria. Esta inhibición es sólo una de las diversas actividades de estos medicamentos, pero es la que mejor se conoce. El paso inicial en la acción farmacológica consiste en la unión del fármaco a los receptores celulares (**proteínas de unión a la penicilina [PBP**, ***penicillin-binding proteins***]). Existen al menos seis PBP diferentes (peso molecular [MW, *molecular weight*], 40–120 kilodaltons [kD]), algunos de los cuales son enzimas de transpeptidación. Los diversos receptores tienen distintas afinidades por los fármacos, y cada uno puede mediar un efecto diferente. Por ejemplo, la unión de penicilina a una PBP provoca principalmente un alargamiento anormal de la célula, pero la unión a otra PBP puede provocar un defecto en la periferia de la pared celular, que resulta en la lisis celular. El conjunto de PBP se encuentra bajo regulación cromosómica, y las mutaciones alteran su número o su afinidad por los β lactámicos.

Una vez que un β lactámico se ha adherido a uno o más receptores, se inhibe la reacción de transpeptidación y se bloquea la síntesis de peptidoglucano. El siguiente paso quizás comprende la eliminación o inactivación de un inhibidor de enzimas autolíticas en la pared celular. Esto activa la enzima lítica y produce lisis si el ambiente es isotónico. En un ambiente marcadamente hipertónico, los microbios se transforman en protoplastos o esferoplastos, que se encuentran cubiertos únicamente por la membrana celular frágil. En estas células, la síntesis de proteínas y ácidos nucleicos puede continuar durante cierto tiempo.

La inhibición de las enzimas de la transpeptidación por penicilinas y cefalosporinas puede atribuirse a una similitud estructural de estos fármacos con la acil-D-alanil-D-alanina. La reacción de transpeptidación implica la pérdida de una D-alanina del pentapéptido.

La notable falta de toxicidad de los medicamentos β lactámicos hacia las células de mamíferos debe atribuirse a la ausencia en las células animales de una pared celular de tipo bacteriano con su respectivo peptidoglucano. La diferencia en la susceptibilidad de las bacterias grampositivas y gramnegativas a varias penicilinas o cefalosporinas probablemente depende de las diferencias estructurales en sus paredes celulares (p. ej., cantidad de peptidoglucano, presencia de receptores y lípidos, naturaleza de los enlaces cruzados y actividad de enzimas autolíticas) que determinan la penetración, el enlace y actividad de los fármacos.

La resistencia a las penicilinas puede determinarse por la producción de enzimas que destruyen la penicilina (β lactamasas). Las α **lactamasas** abren el anillo β lactámico de las penicilinas y cefalosporinas y anulan su actividad antimicrobiana. Se han descrito β lactamasas en muchas especies de bacterias grampositivas y gramnegativas. Algunas β lactamasas son mediadas por plásmidos (p. ej., penicilinasa *Staphylococcus aureus),* y otras son mediadas por cromosomas (p. ej., muchas especies de bacterias gramnegativas). Todas las β lactamasas mediadas por plásmidos son producidas de manera constitutiva y tienen una gran tendencia a desplazarse de una especie de bacteria a otra (p. ej., *Neisseria gonorrhoeae* productora de β lactamasa, *Haemophilus influenzae* y enterococos). Las β lactamasas mediadas por cromosomas pueden producirse de manera constitutiva (p. ej., especies de *Bacteroides* y *Acinetobacter*), o pueden ser inducidas (p. ej., especies de *Enterobacter, Citrobacter* y *Pseudomonas*).

Existe un grupo de β lactamasas que se encuentra en ocasiones en ciertas especies de bacilos gramnegativos, como *Klebsiella pneumoniae*. Estas enzimas se denominan α **lactamasas de amplio espectro** (**ESBL**, ***extended-spectrum α-lactamases***) porque confieren a las bacterias la capacidad adicional de hidrolizar los anillos β lactámicos de cefotaxima, ceftazidima o aztreonam.

La clasificación de las β lactamasas es compleja; según la genética, las propiedades bioquímicas y la afinidad del sustrato por un inhibidor de la β

booksmedicos.org

lactamasa (ácido clavulánico) (el cuadro 28–1 tiene los dos sistemas de clasificación principales). El ácido clavulánico, el sulbactam y el tazobactam son inhibidores de la β lactamasa que tienen una alta afinidad y se unen irreversiblemente a algunas β lactamasas (p. ej., penicilinasa de *S. aureus*) pero no son hidrolizados por la β lactamasa. Estos inhibidores protegen simultáneamente las penicilinas hidrolizables (p. ej., ampicilina, amoxicilina y piperacilina) de la destrucción. Ciertas penicilinas (p. ej., cloxacilina) también tienen una alta afinidad por las β lactamasas.

CUADRO 28–1

Clasificación de las β lactamasas

Sistema por grupos de Bush-Jacoby Medeiros	Tipo de enzima	Inhibición por medio de clavulanato	Sistema Ambler	Atributos principales
1	Cefalosporinasa	No	C	Cromosómica; resistente a todos los β lactámicos excepto carbapenémicos
2a	Penicilinasa	Sí	A (serina)	Penicilinasa estafilocócica; *Bacillus cereus*
2b	Amplio espectro	Sí	A	TEM-1, TEM-2, SHV-1
2be	Espectro extendido	Sí	A (serina)	Variantes de TEM y SHV; derivado de CTX-M; GES-1, 2; VEB-1, 2
2br	Resistente a inhibidores	Disminuido	A	TEM-30 resistente a los inhibidores
2c	Carbenicilinasa	Sí	A	Hidroliza carbenicilina
2d	Cloxaciclinasa	Sí	D* o A	Hidroliza oxacilina (OXA)
2e	Cefalosporinasa	Sí	A	Cefalosporinasas
2f	Carbapenemasa	Sí	A	Carbapenemasas inhibidas por el clavulanato (p. ej., IMI, KPC, SME-1)
3	Metaloenzimas	No	B (Zn^{2+})	Carbapenemasas dependientes de zinc (p. ej., IMP, VIM, NDM-1, GIM, SPM, SIM)
4	Penicilinasa	No	No clasificado	Enzimas varias

AMP: ampicilina; CTX: cefotaxima; GES: Guyana; GIM: imipenemasa alemana; IMI: imipenem; IMP: imipenem; KPC: carbapenamasa de *Klebsiella pneumoniae*; OXA: oxacilina; SIM: imipenemasa de Seúl; SHV: sulfhidrilo variable; SME: β lactamasa de espectro extendido *Serratia marcescens*; SPM: metalo-β lactamasa de São Paulo; TEM: TEMoniera; VEB: metalo-β lactamasa codificada por integrinas de Verona; VIM: integrinas de Verona codificada.

* Incluye a la familia OXA de amplio espectro en *Pseudomonas aeruginosa*, las carbapenemasas derivadas de OXA que se encuentran en *Acinetobacter* y las enzimas derivadas de OXA de espectro extendido producidas por *P. aeruginosa*.

Modificado con autorización de Opal SM, Pop-Vicas A. Molecular mechanisms of antibiotic resistance in bacteria. En Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. Elsevier, p. 240;2015. Copyright Elsevier.

Poco después de su primera descripción hace casi tres décadas, las ESBL más comunes eran de los tipos mediados por plásmidos de clase A TEM y SHV

booksmedicos.org

(consúltese el cuadro 28–1). En la actualidad, las **enzimas CTX-M** son mucho más frecuentes en gran parte del mundo. Estas enzimas son más activas contra la cefotaxima y la ceftriaxona que la ceftazidima, y parecen ser inhibidas más fácilmente por el tazobactam que por los otros inhibidores de la β lactamasa. Lo más preocupante es la aparición de las **carbapenemasas** de ***K. pneumoniae*** (**KPC**, ***K. pneumoniae carbapenemases***), que son enzimas de tipo ESBL que confieren resistencia a las cefalosporinas de tercera y cuarta generaciones y a los carbapenémicos. Este mecanismo de resistencia es mediado por plásmidos, y se ha propagado nosocomialmente por varios hospitales en Estados Unidos y otros países.

Aunque se descubrieron a mediados de la década de 1960, la propagación global de genes que codifican metalo-β lactamasas ha facilitado la difusión de estas enzimas resistentes a los inhibidores de amplio rango entre muchos patógenos gramnegativos. Esto ha dado paso a una era de diseminación generalizada de enterobacterias resistentes a carbapenem que poseen el tipo VIM (metalo-β lactamasa codificada con integrinas de Verona [*Verona integron-encoded metallo-β-lactamase*]) y el tipo NDM (metalo-β lactamasa de Nueva Delhi [*New Delhi metallo-β-lactamase*]) de estas enzimas. Las enzimas de tipo VIM aparecieron por primera vez en *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*, pero se han diseminado en las enterobacterias. Existen más de 20 tipos, y son los más frecuentes en Europa, el Medio Oriente y Asia. NDM-1 fue descrito por primera vez en Suecia, en una cepa de *K. pneumoniae* de un paciente que había viajado a la India. Además de propagarse a otras enterobacterias, han aparecido *A. baumannii* productoras de NDM-1. Debido a que estos organismos a menudo contienen genes que codifican resistencia a otras clases de antimicrobianos, como fluoroquinolonas y aminoglucósidos, las opciones destinadas al tratamiento están muy limitadas a agentes como la colistina. Por tanto, estos pacientes a menudo se colocan en las precauciones máximas de control de infecciones, a fin de evitar la propagación a otros pacientes en entornos hospitalarios.

Una gran fuente de preocupación ha sido la aparición y la propagación global de los **determinantes de la resistencia a la colistina movilizados** (***mcr*, *mobilized colistin resistance determinants***). Estos mcr confieren resistencia a la colistina y a la polimixina B, al reducir la carga neta negativa del resto de lípido A del LPS. Descubierta por primera vez en el sur de China a fines de 2015, las enterobacterias que albergan plásmidos que transportan *mcr-1* se han extendido a más de 40 países que cubren cinco de los siete continentes. Es sólo una cuestión de tiempo antes de que haya infecciones causadas por las β lactamasas que producen enterobacterias, que son en esencia intratables.

Hay otros dos tipos de mecanismos de resistencia. Uno es causado por la ausencia de algunos PBP y se produce como resultado de una mutación cromosómica; el otro resulta del fracaso del fármaco β lactámico a fin de activar las enzimas autolíticas en la pared celular. Como resultado, el organismo es inhibido, pero no eliminado. Dicha **tolerancia** se ha observado especialmente con estafilococos y ciertos estreptococos.

Algunos ejemplos de agentes que actúan en la inhibición de la síntesis de la pared celular son los medicamentos β lactámicos, como las penicilinas, las cefalosporinas, los carbapenems; el monobactam aztreonam; antibióticos glucopeptídicos como vancomicina y teicoplanina, y lipoglucopéptidos como oritavancina, telavancina y dalbavancina. Varios otros medicamentos, entre ellos la fosfomicina, la bacitracina, la cicloserina y la novobiocina, inhiben los primeros pasos en la biosíntesis del peptidoglucano. Debido a que las primeras etapas de la síntesis tienen lugar dentro de la membrana citoplasmática, estos fármacos deben penetrar la membrana para que sean efectivos.

INHIBICIÓN/ALTERACIÓN DE LA FUNCIÓN DE MEMBRANA CELULAR

Los citoplasmas de todas las células vitales están limitados por la membrana citoplasmática, que sirve como barrera selectiva de permeabilidad y lleva a cabo funciones de transporte activo y, por tanto, regula la composición interna de la célula. Si la integridad funcional de la membrana citoplasmática se altera, las macromoléculas y los iones salen de la célula, y la célula se daña o muere. La membrana citoplasmática de bacterias y hongos tiene una estructura distinta a la de las células animales, y puede dañarse con más facilidad mediante ciertos agentes. En consecuencia, es posible la quimioterapia selectiva.

Los detergentes, que contienen grupos lipófilos e hidrófilos, rompen las membranas citoplasmáticas y matan a la célula (véase capítulo 4). Una clase de antibióticos, las polimixinas, consiste en péptidos cíclicos similares a detergentes que dañan selectivamente las membranas que contienen fosfatidiletanolamina, un componente principal de las membranas bacterianas. La daptomicina es un antibiótico lipopeptídico cíclico de 13 miembros que es rápidamente bactericida mediante la unión a la membrana celular de una manera dependiente de los iones de calcio, causando la despolarización del potencial de membrana bacteriana. Esto conduce a la liberación intracelular de potasio que causa la muerte celular. Actualmente, este agente está aprobado para su uso en el tratamiento de infecciones por *S. aureus* en el torrente sanguíneo e infecciones de la piel y tejidos blandos causadas por bacterias grampositivas, en particular organismos que son altamente resistentes a los agentes β lactámicos y la vancomicina.

INHIBICIÓN DE LA SÍNTESIS DE PROTEÍNAS

booksmedicos.org

Se conoce que los macrólidos, las lincosamidas, las tetraciclinas, las glicilciclinas, los aminoglucósidos y el cloranfenicol pueden inhibir la síntesis de proteínas en las bacterias. Los mecanismos precisos de acción son diferentes en cada una de estas clases de fármacos.

Mientras que las bacterias tienen ribosomas 70S, las células de mamíferos tienen ribosomas 80S. Las subunidades de cada tipo de ribosoma, su composición química y sus especificidades funcionales son suficientemente diferentes a la hora de explicar la razón por la cual los fármacos antimicrobianos pueden inhibir la síntesis de proteínas en los ribosomas bacterianos, sin tener un efecto importante en los ribosomas de los mamíferos.

En la síntesis de proteínas microbianas normales, el mensaje de ARNm se "lee" simultáneamente por varios ribosomas que se extienden a lo largo de la cadena de ARNm. Estos se denominan **polisomas**.

Aminoglucósidos

El modo de acción de la estreptomicina se ha estudiado con mucha más profundidad que el de otros aminoglucósidos, pero todos actúan de manera similar. El primer paso es la unión del aminoglucósido a una proteína receptora específica (P 12 en el caso de la estreptomicina) en la subunidad 30S del ribosoma microbiano. En segundo lugar, el aminoglucósido bloquea la actividad normal del "complejo de iniciación" para la formación de péptidos (ARNm + formilmetionina + ARNt). En tercer lugar, el mensaje de ARNm se lee mal en la "región de reconocimiento" del ribosoma; en consecuencia, el aminoácido incorrecto está en el péptido, resultando en una proteína no funcional. Cuarto, la unión de los aminoglucósidos da como resultado la ruptura de los polisomas y su separación en **monosomas** incapaces de la síntesis de proteínas. Estas actividades ocurren más o menos de forma simultánea, y el efecto global suele ser un evento irreversible: la muerte de la bacteria.

La resistencia cromosómica de los microbios a los aminoglucósidos depende principalmente de la falta de un receptor de proteína específico (modificación del sitio objetivo causado por mutaciones) en la subunidad 30S del ribosoma. La resistencia dependiente del plásmido a los aminoglucósidos depende de la producción por parte del microorganismo de enzimas adenilatorias, fosforiladoras o acetiladas que destruyen los fármacos (mecanismo más común). Un tercer tipo de resistencia consiste en un "defecto de permeabilidad", un cambio en la membrana externa que reduce el transporte activo del aminoglucósido a la célula, de modo que el medicamento no puede llegar al ribosoma. Con frecuencia este proceso es intermediado por plásmidos.

Macrólidos y cetólidos

Estos fármacos (eritromicina, azitromicina, claritromicina, fidaxomicina además del cetólido telitromicina) se unen a la subunidad 50S del ribosoma, y el sitio de unión es el dominio V del ARNr 23S. Estos pueden interferir con la formación de complejos de iniciación para la síntesis de la cadena peptídica o con las reacciones de translocación de aminoacilo. Algunas bacterias resistentes a macrólidos carecen del receptor adecuado en el ribosoma (a través de la metilación del sitio diana del ARNr 23S). Los genes *erm* (metilación del ribosoma de la eritromicina, *erythromycin ribosome methylation*) que codifican este mecanismo es regulado por plásmidos o cromosomas. Pueden expresarse de forma constitutiva o pueden inducirse por concentraciones subinhibitorias de macrólidos. Otros mecanismos menos comunes de resistencia incluyen la producción de enzimas de inactivación o el flujo de salida codificado por *mef* y *msr*. La resistencia mediada por el flujo de salida no afecta la susceptibilidad a los cetólidos.

Lincosamidas

La clindamicina y la lincomicina se unen a la subunidad 50S del ribosoma microbiano y se parecen a los macrólidos en el sitio de unión, la actividad antibacteriana y el modo de acción. Los mutantes cromosómicos son resistentes porque carecen del sitio de unión adecuado en la subunidad 50S.

Tetraciclinas

Las tetraciclinas se unen de forma reversible a la subunidad 30S de los ribosomas microbianos. Inhiben la síntesis de proteínas mediante el bloqueo de la unión de aminoacil-ARNt cargado. Por tanto, impiden la introducción de nuevos aminoácidos a la cadena peptídica naciente. La acción suele ser inhibitoria y reversible al retirar el medicamento. La resistencia a las tetraciclinas se produce por múltiples mecanismos: flujo, proteínas de protección ribosómica y modificación química, entre otros.

Los dos primeros son los más importantes y se producen de la siguiente manera: las bombas de flujo de salida, ubicadas en la membrana citoplasmática de las células bacterianas, son responsables de expulsar el medicamento de la célula. Los productos del gen *tet* son responsables de

booksmedicos.org

proteger el ribosoma, probablemente a través de mecanismos que inducen cambios conformacionales. Estos cambios en la conformación impiden la unión de las tetraciclinas, o causan su disociación del ribosoma. Esto es a menudo controlado por plásmidos. Las células de mamífero no concentran de manera activa a las tetraciclinas.

Glicilciclinas

Las glicilciclinas son análogos sintéticos de las tetraciclinas. El agente, que está disponible para su uso en Estados Unidos y Europa, es la tigeciclina, un derivado de la minociclina. Las glicilciclinas inhiben la síntesis de proteínas de manera similar a las tetraciclinas, pero demuestran una unión más ávida al ribosoma. La tigeciclina es activa contra una amplia gama de bacterias grampositivas y gramnegativas, que incluyen cepas resistentes a las tetraciclinas típicas. Se han aprobado las indicaciones de este medicamento en el tratamiento de infecciones de la piel y la estructura cutánea, en infecciones intraabdominales y para el tratamiento de la neumonía extrahospitalaria, en particular las causadas por patógenos bacterianos resistentes a una variedad de otros agentes antimicrobianos. Además, el uso de este medicamento en el tratamiento de infecciones asociadas con la atención de salud resistentes a múltiples fármacos (excepto *P. aeruginosa*) ha aumentado sustancialmente. En 2013, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, *Food and Drug Administration*) emitió una advertencia basada en un análisis de 13 ensayos clínicos que demostraron un mayor riesgo de muerte con tigeciclina (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021821s026s031lbl.pdf). Se sugiere que este medicamento se reserve para situaciones donde otros agentes no están disponibles o no se pueden usar debido a la resistencia.

Cloranfenicol

El cloranfenicol se une a la subunidad 50S del ribosoma bacteriano 70S. Interfiere con la unión de nuevos aminoácidos en la cadena peptídica naciente, en gran parte porque cloranfenicol inhibe la peptidiltransferasa. El cloranfenicol es básicamente bacteriostático y el crecimiento de microorganismos se reanuda cuando se retira el fármaco. Los microorganismos resistentes al cloranfenicol generalmente producen la enzima acetiltransferasa de cloranfenicol, que destruyen la actividad de los medicamentos. La producción de esta enzima generalmente está bajo el control de genes de resistencia mediados por plásmidos llamados genes *cat*. Otros mecanismos de resistencia incluyen bombas de flujo de salida y disminución de la permeabilidad de la membrana.

Estreptograminas

La quinupristina-dalfopristina es una combinación de dos derivados de la pristinamicina. Estos dos agentes actúan de forma sinérgica a fin de lograr una actividad bactericida contra las bacterias grampositivas que no se observan cuando se utilizan en forma aislada. El mecanismo de acción parece ser la unión irreversible a diferentes sitios en las subunidades 50S de los ribosomas bacterianos 70S. La resistencia puede ocurrir a partir de cambios conformacionales en el objetivo, el flujo de salida y la inactivación enzimática.

Oxazolidinonas

Las oxazolidinonas poseen un mecanismo único de inhibición de la síntesis de proteínas principalmente en bacterias grampositivas. Estos compuestos interfieren con la traducción al inhibir la formación de *N*-formilmetionil-ARNt, el complejo de iniciación en el ribosoma 23S. Linezolid fue el primer agente disponible comercialmente y se ha generalizado su uso en el tratamiento de una variedad de infecciones grampositivas graves, incluidas las causadas por enterococos resistentes a la vancomicina e incluso infecciones por micobacterias. La segunda oxazolidinona disponible fue el fosfato de tedizolida, la tedizolida es similar en su espectro de actividad, mecanismo de acción y farmacología al linezolid.

INHIBICIÓN DE LA SÍNTESIS DEL ÁCIDO NUCLEICO

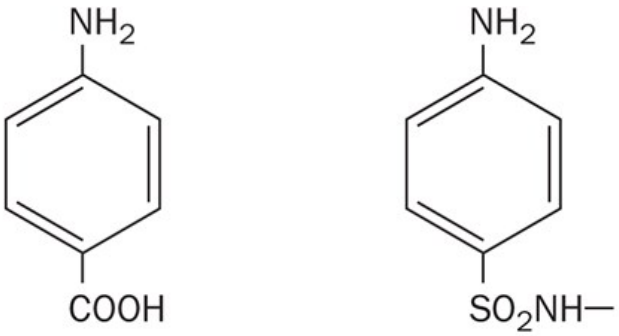
Algunos ejemplos de fármacos que actúan por inhibición de la síntesis de ácido nucleico son las quinolonas, pirimetamina, rifampicina, sulfonamidas, trimetoprim y trimetrexato. La rifampicina inhibe el crecimiento bacteriano al unirse fuertemente a la ARN polimerasa, dependiente de ADN de las bacterias. Por tanto, inhibe la síntesis de ARN bacteriano. La resistencia a la rifampicina se debe a un cambio en la ARN polimerasa debido a una mutación cromosómica que ocurre con alta frecuencia.

Todas las quinolonas y las fluoroquinolonas inhiben la síntesis de ADN microbiano al bloquear las girasas del ADN, las enzimas topoisomerasas, que desempeñan un papel clave en la replicación y reparación del ADN.

Para muchos microorganismos, el ácido *p*-aminobenzoico (PABA, *p-aminobenzoic acid*) es un metabolito esencial. El modo específico de acción de

booksmedicos.org

PABA implica una condensación dependiente de trifosfato de adenosina (ATP, *adenosine triphosphate*) de una pteridina en PABA a fin de producir ácido dihidroperoico, que posteriormente se convierte en ácido fólico. PABA participa en la síntesis de ácido fólico, un importante precursor de la síntesis de ácidos nucleicos. Las sulfonamidas son análogos estructurales de PABA e inhiben la dihidropteroato sintetasa.



Ácido *p*-aminobenzoico (PABA, *p-aminobenzoic acid*) **Estructura con forma de anillo de las sulfonamidas**

Las sulfonamidas pueden entrar en la reacción en lugar de PABA y competir por el centro activo de la enzima. Como resultado, se forman análogos no funcionales de ácido fólico, lo que evita un mayor crecimiento de la célula bacteriana. La acción inhibidora de las sulfonamidas sobre el crecimiento bacteriano puede ser contrarrestada por un exceso de PABA en el ambiente (inhibición competitiva). Las células animales no pueden sintetizar ácido fólico y deben depender de fuentes exógenas. Algunas bacterias, similares a las células animales, no son inhibidas por las sulfonamidas. Sin embargo, muchas otras bacterias sintetizan el ácido fólico, como antes se mencionó, y en consecuencia son susceptibles a la acción de las sulfonamidas.

El trimetoprim (3,4,5-trimetoxibencilpirimidina) inhibe su ácido dihidrofólico reductasa 50 000 veces más eficiente en las bacterias que en las células de mamíferos. Esta enzima reduce el ácido dihidrofólico a tetrahidrofólico, una etapa en la secuencia que conduce a la síntesis de purinas y, en última instancia, de ADN. Las sulfonamidas y el trimetoprim se pueden usar solas para inhibir el crecimiento bacteriano. Si se usan juntas, producen un bloqueo secuencial, con lo que su acción se acentúa (sinergia). Dichas mezclas de sulfonamida (cinco partes) más trimetoprima (una parte) se han utilizado en el tratamiento de la neumonía por *Neumocystis*, la malaria, la enteritis por shigela, infecciones sistémicas por salmonela, infecciones urinarias y muchas otras.

La pirimetamina también inhibe la dihidrofolato reductasa, pero es más activa contra la enzima en las células de los mamíferos y, por tanto, es más tóxica que la trimetoprima. En la actualidad el tratamiento de elección para la toxoplasmosis y algunas otras infecciones por protozoos es la combinación de pirimetamina con sulfonamida o lindamicina.

RESISTENCIA A LOS FÁRMACOS ANTIMICROBIANOS

Hay muchos mecanismos diferentes por los cuales los microorganismos pueden manifestar resistencia a las drogas.

1. Los microorganismos producen enzimas que destruyen el fármaco activo. ***Ejemplos:*** los estafilococos resistentes a la penicilina G producen una β lactamasa que destruye al medicamento. Otras β lactamasas son producidas por bacilos gramnegativos (véase cuadro 28–1). Las bacterias gramnegativas resistentes a los aminoglucósidos (en virtud de un plásmido) producen enzimas de adenilación, fosforilación o acetilación que destruyen el medicamento.

2. Los microorganismos cambian su permeabilidad al fármaco. ***Ejemplos:*** las tetraciclinas se acumulan en bacterias sensibles pero no en las resistentes. La resistencia a polimixinas también se asocia con un cambio en la permeabilidad de los fármacos. Los estreptococos tienen una barrera de permeabilidad natural a los aminoglucósidos. Esta característica se puede vencer parcialmente por la presencia simultánea de un fármaco activo en la pared celular, como la penicilina. La resistencia a la amikacina y a algunos otros aminoglucósidos puede depender de la falta de permeabilidad a los medicamentos causada por un cambio de membrana externa que perjudica el transporte activo hacia la célula.

3. Los microorganismos forman un sitio de acción estructural modificado para el fármaco (véase también el mecanismo 5). ***Ejemplos:*** los

booksmedicos.org

organismos resistentes a la eritromicina tienen un receptor alterado en la subunidad 50S del ribosómico, que resulta de la metilación de un ARN ribosomal 23S. La resistencia a algunas penicilinas y cefalosporinas pueden ser una función de la pérdida o alteración de PBP. La resistencia a la penicilina en *Streptococcus pneumoniae* y enterococos se le atribuye a PBP alteradas.

4. Los microorganismos desarrollan una vía metabólica alterada que evita la reacción inhibida por el fármaco. ***Ejemplo:*** algunas bacterias resistentes a la sulfonamida no necesitan PABA extracelular, pero al igual que las células de mamíferos, pueden usar ácido fólico preformado.

5. Los microorganismos desarrollan una enzima alterada que aún puede realizar su función metabólica, pero que está mucho menos afectada por el medicamento. ***Ejemplo:*** en las bacterias resistentes al trimetoprim, la reducción de ácido dihidrofólico se inhibe de manera mucho menos eficiente que en las bacterias sensibles al trimetoprim.

6. Los microorganismos pueden desarrollar bombas de flujo de salida que transportan los antibióticos fuera de la célula. Muchos organismos grampositivos y especialmente gramnegativos han desarrollado este mecanismo para la tetraciclina (común), los macrólidos, las fluoroquinolonas e incluso los agentes β lactámicos.

ORIGEN DE LA RESISTENCIA A LOS FÁRMACOS

Origen no genético de la resistencia a los fármacos

La replicación activa de bacterias es necesaria para la mayor parte de las acciones de los fármacos antibacterianos. En consecuencia, los microorganismos que son metabólicamente inactivos (no se multiplican) pueden ser fenotípicamente resistentes a los fármacos. Sin embargo, sus descendientes son totalmente susceptibles. ***Ejemplo:*** las micobacterias a menudo sobreviven en los tejidos durante muchos años después de la infección, pero las defensas del hospedero las reprimen y no se multiplican. Tales organismos "persistentes" tienen resistencia al tratamiento y no se pueden erradicar con medicamentos. Sin embargo, si comienzan a multiplicarse (p. ej., después de la supresión de la inmunidad celular en el paciente) son completamente susceptibles a los mismos fármacos.

Los microorganismos pueden perder la estructura específica de un medicamento durante varias generaciones y, por tanto, ser resistentes. ***Ejemplo:*** los organismos susceptibles a la penicilina pueden cambiar a formas L con deficiencia de la pared celular durante la administración de penicilina. Al carecer de paredes celulares, son resistentes a los fármacos inhibidores de la pared celular (penicilinas, cefalosporinas) y pueden permanecer así durante varias generaciones. Cuando estos organismos vuelven a sus formas bacterianas parentales al reanudar la producción de la pared celular, nuevamente son susceptibles a la penicilina.

Los microorganismos pueden infectar al hospedero en sitios donde los antimicrobianos no penetran o no son activos. ***Ejemplos:*** los aminoglucósidos como la gentamicina no son efectivos en el tratamiento de las fiebres entéricas de *Salmonella* porque las salmonelas son intracelulares y los aminoglucósidos no entran en las células. De manera similar, sólo los medicamentos que entran a las células son efectivos para tratar la enfermedad por legionelas debido a la ubicación intracelular de *Legionella pneumophila*.

Origen genético de la resistencia a los fármacos

La mayor parte de los microbios resistentes a los medicamentos surgen como resultado del cambio genético y los procesos de selección subsiguientes de los medicamentos antimicrobianos.

A. Resistencia cromosómica

Esta se desarrolla como resultado de la mutación espontánea en un lugar que controla la susceptibilidad a un medicamento antimicrobiano dado. La presencia del medicamento antimicrobiano sirve como un mecanismo de selección a fin de suprimir los organismos susceptibles, y favorecer el crecimiento de mutantes resistentes a los medicamentos. La mutación espontánea ocurre con una frecuencia de 10^{-12} a 10^{-7} y, por tanto, es una causa poco frecuente de la aparición de resistencia clínica a un fármaco en un paciente determinado. Sin embargo, los mutantes cromosómicos resistentes a la rifampicina se producen con alta frecuencia (~10^{-7} a –10^{5}). En consecuencia, a menudo falla el tratamiento de infecciones bacterianas con rifampicina como único fármaco. Los mutantes cromosómicos suelen ser resistentes en virtud de un cambio en un receptor estructural para un fármaco. Así, la proteína P 12 en la subunidad 30S del ribosoma bacteriano sirve como un receptor para la unión de estreptomicina. La mutación en el gen que regula a esa proteína estructural provoca resistencia a la estreptomicina. La mutación también puede ocasionar la pérdida de PBP, lo que

booksmedicos.org

hace que estos mutantes sean resistentes a los medicamentos β lactámicos.

B. Resistencia extracromosómica

Con frecuencia, las bacterias contienen elementos genéticos extracromosómicos llamados plásmidos. Sus características se describen en el capítulo 7.

Algunos plásmidos transportan genes de resistencia a uno y, con frecuencia, a varios medicamentos antimicrobianos. Los genes de plásmidos destinados a la resistencia antimicrobiana a menudo controlan la formación de enzimas, capaces de destruir los fármacos antimicrobianos. Por tanto, los plásmidos determinan la resistencia a las penicilinas y cefalosporinas portadoras de genes para la formación de β lactamasas. Los plásmidos codifican enzimas que acetilan, adenilan o fosforilan varios aminoglucósidos; para enzimas que determinan el transporte activo de tetraciclinas a través de la membrana celular, y para otras.

El material genético y los plásmidos se pueden transferir por transducción, transformación y conjugación. Estos procesos se discuten en el capítulo 7.

RESISTENCIA CRUZADA

Los microorganismos resistentes a cierto medicamento también pueden ser resistentes a otros medicamentos que comparten el mismo mecanismo de acción. Estas relaciones existen principalmente entre agentes con similitud química (p. ej., diferentes aminoglucósidos) o que tienen un modo de enlace o acción similar (p. ej., macrólidos y lincosamidas). En ciertas clases de medicamentos, el núcleo activo de la sustancia química es tan similar entre muchos congéneres (p. ej., tetraciclinas), que es de esperarse una resistencia cruzada extensa.

LIMITACIÓN DE LA RESISTENCIA A LOS FÁRMACOS

La aparición de resistencia al fármaco en las infecciones puede minimizarse de las siguientes maneras: 1) manteniendo niveles suficientemente altos del fármaco en los valores para inhibir tanto a la población original como a los mutantes de primer paso; 2) administrando al mismo tiempo dos medicamentos que no proporcionan resistencia cruzada, cada uno de los cuales retrasa la aparición de mutantes resistentes al otro (p. ej., rifampicina e isoniazida [INH, *isoniazid*] en el tratamiento de la tuberculosis), y 3) al evitar la exposición de microorganismos a un medicamento particularmente valioso al limitar su uso, sobre todo en hospitales.

IMPLICACIONES CLÍNICAS DE LA RESISTENCIA A LOS FÁRMACOS

Con unos cuantos ejemplos se ilustrará el impacto de la aparición de organismos resistentes a los medicamentos y su selección mediante el uso generalizado de medicamentos antimicrobianos.

Gonococos

Cuando las sulfonamidas se usaron por primera vez a fines de la década de 1930 para el tratamiento de la gonorrea, casi todas las cepas de gonococos eran susceptibles y la mayor parte de las infecciones se curaron. Unos años más tarde, la mayoría de las cepas se habían vuelto resistentes a las sulfonamidas, y la gonorrea rara vez se podía tratar con estos fármacos. La mayoría de los gonococos eran aún sensibles a la penicilina. Durante las siguientes décadas, hubo un aumento gradual en la resistencia a la penicilina, pero una dosis elevada de ese medicamento aún era curativa. En la década de 1970, aparecieron los gonococos productores de β lactamasa, primero en Filipinas, luego en África occidental, y se diseminó en todo el mundo para formar focos endémicos. Dichas infecciones no pudieron tratarse eficazmente con penicilina, pero se trataron con espectinomicina. Ya apareció resistencia a la espectinomicina. Se recomendaron cefalosporinas o quinolonas de tercera generación a fin de tratar la gonorrea. Sin embargo, la aparición posterior de resistencia a la quinolona en algunas ubicaciones geográficas ha limitado su empleo, y ya no se recomienda como tratamiento de primera línea. De mayor preocupación son las observaciones recientes con respecto a los fracasos del tratamiento con cefalosporinas orales de tercera generación debido al aumento de las concentraciones mínimas inhibitorias (MIC, *minimum inhibitory concentrations*) entre las *N. gonorrhoeae*. Las cefalosporinas parenterales de tercera generación siguen siendo los agentes de elección para la gonorrea. Sin embargo, en casos de recaída aparente, los cultivos destinados a *N. gonorrhoeae* seguido de las pruebas de sensibilidad se recomienda monitorear la tendencia de la resistencia a la cefalosporina emergente.

Meningococos

booksmedicos.org

Hasta el año 1962, todos los meningococos eran susceptibles a las sulfonamidas, y estos medicamentos eran efectivos tanto para la profilaxis como para la terapia. Posteriormente, los meningococos resistentes a las sulfonamidas se diseminaron ampliamente y las sulfonamidas han perdido su utilidad contra la infección meningocócica. Las penicilinas siguen siendo eficaces para el tratamiento y, hasta hace poco, se utilizaba la rifampicina para la profilaxis. Sin embargo, han surgido meningococos resistentes a la rifampicina (hasta 27% de los aislamientos), que pueden causar infecciones invasivas. Las fluoroquinolonas han reemplazado ampliamente a la rifampicina destinada a la profilaxis.

Estafilococos

En 1944, la mayor parte de los estafilococos eran susceptibles a la penicilina G, aunque se habían observado algunas cepas resistentes. Después del uso masivo de penicilina, entre 65 y 85% de los estafilococos aislados en hospitales en 1948 eran productores de β lactamasa y, por tanto, resistentes a la penicilina G. La aparición de penicilinas resistentes a la lactamasa (p. ej., nafcilina, meticilina y oxacilina) ofreció una tregua temporal, pero ahora son frecuentes las infecciones causadas por estafilococo *S. aureus* resistente a la meticilina (MRSA, *methicillin-resistant S. aureus*). En la actualidad, los estafilococos resistentes a la penicilina incluyen no sólo los adquiridos en hospitales sino también a 80 a 90% de los que se obtienen en la población. Estos organismos también tienden a ser resistentes a otros medicamentos (p. ej., tetraciclinas). Del mismo modo, los casos de MRSA son comunes tanto en infecciones causadas por clones circulantes, como sucede con el estafilococo USA 300, así como en infecciones hospitalarias. Las infecciones asociadas al cuidado de la salud pueden ser causadas por las cepas comunitarias más susceptibles o por los clones típicos resistentes a múltiples fármacos adquiridos en los hospitales. La vancomicina ha sido el principal fármaco utilizado para el tratamiento de las infecciones por MRSA, pero la recuperación de aislados con resistencia intermedia y los informes de varios casos de resistencia de alto nivel a la vancomicina han estimulado la búsqueda de nuevos agentes. Algunos de los fármacos nuevos con actividad contra MRSA son la daptomicina; la linezolida, la quinupristina-dalfopristina; y un nuevo agente de cefalosporina, la ceftarolina.

Neumococos

Todos los organismos *S. pneumoniae* eran sensibles a la penicilina G hasta 1963, cuando se encontraron cepas relativamente resistentes a la penicilina en Nueva Guinea. Posteriormente se encontraron neumococos resistentes a la penicilina en Sudáfrica, Japón, España y, más tarde, en todo el mundo. En Estados Unidos, aproximadamente 10% de los neumococos son resistentes a la penicilina G (concentración mínima inhibidora [MIC, *minimum inhibitory concentrations*] >2 μg/mL) y aproximadamente 18% tiene una resistencia intermedia (MIC de 0.1 a 1 μg/mL). Se atribuye la resistencia a la penicilina a las PBP modificadas. La resistencia a la penicilina en neumococos tiende a ser clonal. Los neumococos con frecuencia también son resistentes al trimetoprim-sulfametoxazol, eritromicina y tetraciclina. También está empezando a surgir la resistencia a las quinolonas debido al aumento de uso, lo cual es causado por mutaciones en la ADN topoisomerasa IV o GyrA o GyrB de la girasa de ADN.

Enterococos

Los enterococos tienen resistencia intrínseca a múltiples antimicrobianos, incluyendo penicilina G y la ampicilina con MIC elevadas, cefalosporinas con MIC elevadas, bajo nivel de resistencia a los aminoglucósidos y resistencia a trimetoprim-sulfametoxazol *in vivo.* Los enterococos también han mostrado resistencia adquirida a casi todos los demás antimicrobianos de la siguiente manera: PBP alteradas y resistencia a las β lactamasas; resistencia de alto nivel a los aminoglucósidos, y resistencia a fluoroquinolonas, macrólidos, azólidos y tetraciclinas. Algunos enterococos han adquirido un plásmido que codifica β lactamasas que los vuelve muy resistentes a la penicilina y a la ampicilina. De mayor importancia es el desarrollo de resistencia a la vancomicina, que se ha vuelto común en Europa y América del Norte, aunque existe una variación geográfica en los porcentajes de enterococos que son resistentes a la vancomicina. *Enterococcus faecium* es la especie que es resistente a la vancomicina con más frecuencia. En los brotes de infecciones causadas por enterococos resistentes a la vancomicina (VRE, *vancomycin-resistant enterococci*), las cepas aisladas difieren desde el punto de vista clonal o genético. En enterococos también se produce resistencia a las estreptograminas (quinupristina-dalfopristina). El aumento de la resistencia a los fármacos activos que se destinan al tratamiento de VRE, como la linezolid, es una preocupación importante.

Bacterias entéricas gramnegativas

La mayor parte de la resistencia a los medicamentos en las bacterias entéricas se puede atribuir a la transmisión generalizada de los plásmidos de resistencia entre diferentes géneros. Alrededor de la mitad de las cepas de las especies de *Shigella,* en muchas partes del mundo, son ahora resistentes a múltiples fármacos.

Las salmonelas transportadas por animales también han desarrollado resistencia, en particular a los medicamentos (sobre todo a las tetraciclinas)

booksmedicos.org

incorporados en los alimentos para animales. La práctica de incorporar medicamentos en los alimentos para consumo animal hace que los animales de granja crezcan con mayor rapidez, pero se asocia con un aumento de organismos entéricos resistentes a los medicamentos en la microbiota fecal de los trabajadores agrícolas. Un incremento concomitante de infecciones por salmonela resistente a fármacos en Gran Bretaña provocó que se limitaran los antibióticos en los alimentos de los animales. En Estados Unidos, la adición continua de tetraciclinas a los alimentos de los animales, quizá contribuya a la propagación de resistencia a plasmidios y de salmonela resistente a los fármacos. A finales de la década de 1990 surgió un clon de *Salmonella,* el serotipo Typhimurium phage tipo DT104 y se extendió por todo el mundo. Esta cepa individual es resistente a la ampicilina, al cloranfenicol, la estreptomicina, las sulfonamidas y la tetraciclina.

Los plásmidos que transportan genes de resistencia a los medicamentos aparecen en muchas bacterias gramnegativas de la microbiota intestinal normal. El uso excesivo de antimicrobianos (en especial en los pacientes hospitalizados) provoca la supresión de los microorganismos sensibles al fármaco en la microbiota intestinal y favorece la persistencia y proliferación de bacterias resistentes a fármacos, incluidas las especies de los géneros *Enterobacter, Klebsiella, Proteus, Pseudomonas* y *Serratia*, y los hongos. Tales organismos generan problemas particularmente difíciles en pacientes granulocitopénicos e inmunocomprometidos. Los ambientes cerrados de los hospitales favorecen la transmisión de tales organismos resistentes a través del personal y los fómites, así como por contacto directo.

Mycobacterium tuberculosis

La resistencia primaria al fármaco en *M. tuberculosis* se produce en aproximadamente 10% de las cepas aisladas, sobre todo a INH y a la estreptomicina. La resistencia a la rifampicina o al etambutol es menos común. INH y rifampicina son los principales medicamentos utilizados en la mayor parte de los regímenes terapéuticos tradicionales; otros fármacos de primera línea son la pirazinamida y el etambutol. La resistencia a la INH y a la rifampicina se considera como resistencia a múltiples fármacos. En Estados Unidos, la resistencia a múltiples fármacos de *M. tuberculosis* (MDR-TB, *multiple drug resistance of M. tuberculosis*) ha disminuido de manera significativa. A nivel mundial, las tasas más altas de MDR-TB se han registrado en los países de Europa oriental, especialmente entre los países de la antigua Unión Soviética. La falta de cumplimiento con el tratamiento farmacológico es un factor importante en el desarrollo de la resistencia farmacológica durante la terapia. El control de la MDR-TB es un problema importante en todo el mundo. Recientemente la aparición de la tuberculosis extensamente resistente a los medicamentos (XDR-TB, *extensively drug-resistant TB*) presenta un desafío importante para el control global de esta enfermedad. Además de la resistencia a INH y rifampicina, estos organismos también son resistentes a quinolonas y medicamentos inyectables, como los aminoglucósidos o capreomicina (agentes de segunda línea).

ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA *IN VITRO*

La actividad antimicrobiana se mide *in vitro* a fin de determinar: 1) la potencia de un agente antibacteriano en solución; 2) su concentración en fluidos corporales o tejidos, y 3) la susceptibilidad de un microorganismo dado a concentraciones conocidas de fármaco.

FACTORES QUE AFECTAN LA ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA

De los numerosos factores que modifican la actividad antimicrobiana *in vitro* es importante tomar en consideración los siguientes, puesto que repercuten enormemente en los resultados de las pruebas:

pH del medio ambiente

Algunos medicamentos son más activos a un pH ácido (p. ej., nitrofurantoína); otros son más activos a un pH alcalino (p. ej., aminoglucósidos y sulfonamidas).

Componentes del medio

El polianetolsulfonato de sodio (en medios de hemocultivo) y otros detergentes aniónicos inhiben los aminoglucósidos. El ácido *p*-aminobenzoico (PABA) en los extractos de tejidos antagoniza con las sulfonamidas. Las proteínas séricas se unen a las penicilinas en diversos grados, que van desde 40%, en la meticilina, hasta 98%, para la dicloxacilina. La adición de NaCl al medio mejora la detección de la resistencia de *S. aureus* a la meticilina.

Estabilidad del fármaco

A temperatura de la incubadora, varios agentes antimicrobianos pierden su actividad. Las penicilinas se inactivan lentamente, mientras los

booksmedicos.org

aminoglucósidos y ciprofloxacina son bastante estables durante largos periodos.

Tamaño del inóculo

En general, cuanto más grande es el inóculo bacteriano, menor es la aparente "susceptibilidad" del organismo. Las grandes poblaciones bacterianas se inhiben de forma menos rápida y completa que las pequeñas. Además, es mucho más probable que surja un mutante resistente en las poblaciones grandes.

Intervalo de incubación

En muchos casos, los microorganismos no se eliminan, sino que sólo se inhiben con la exposición corta a agentes antimicrobianos. Mientras más larga sea la incubación, mayor será la posibilidad de que surjan mutantes resistentes o de que los miembros menos sensibles de la población antimicrobiana empiecen a multiplicarse a medida que el fármaco se degrada.

Actividad metabólica de los microorganismos

En general, los organismos de crecimiento activo y rápido son más sensibles a la acción del fármaco que aquellos que se encuentran en la fase de reposo. Los organismos metabólicamente inactivos, que sobreviven a la exposición prolongada a un medicamento, pueden tener descendientes que son totalmente susceptibles al mismo medicamento.

MEDICIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA

La determinación de la sensiblidad de un patógeno bacteriano a los medicamentos antimicrobianos se puede realizar mediante uno de los dos métodos principales: dilución o difusión. Es importante utilizar un método estandarizado que controle todos los factores que afectan la actividad antimicrobiana. En Estados Unidos, las pruebas se realizan según los métodos del Instituto de estándares clínicos y de laboratorio (CLSI, *Clinical and Laboratory Standards Institute*). Estas pruebas también se discuten en el capítulo 47.

Utilizando el organismo correcto en la prueba estándar y una muestra conocida de medicamento, para ser comparado, estos métodos pueden usarse a fin de estimar la potencia del antibiótico en la muestra, o la susceptibilidad del microorganismo.

Método de dilución

En este método, ampliamente utilizado, se incorporan cantidades escalonadas de antimicrobianos a un medio bacteriológico líquido o sólido. Por lo común, se usan diluciones dobles (log_2) de los agentes antimicrobianos. Los medios se inoculan posteriormente con bacterias de prueba y se incuban.

El criterio de valoración se corresponde a la cantidad de sustancia antimicrobiana necesaria para inhibir la proliferación de la bacteria de prueba o su aniquilación. Las pruebas de susceptibilidad por dilución en agar requieren de mucho tiempo, y su aplicación se limita a circunstancias especiales. Las pruebas de dilución en caldo eran engorrosas y se usaban poco cuando era necesario hacer diluciones en tubos de ensayo; sin embargo, la llegada de series preparadas de dilución en caldo destinados a diversos fármacos en placas de microdilución (p. ej., el instrumento Vitek 2 y bioMerieux, Inc.) ha mejorado y simplificado considerablemente este método. La ventaja de las pruebas de dilución en caldo es que permiten informar un resultado cuantitativo, que indica la cantidad de un medicamento dado necesario a la hora de inhibir (concentración inhibitoria mínima [MIC, *minimum inhibitory concentration*]) o matar (concentración bactericida mínima [MBC, *minimum bactericidal concentration*]) a los microorganismos analizados.

Método de difusión

Un método ampliamente utilizado en laboratorios pequeños es la prueba de difusión en discos. Un disco de papel de filtro que contiene una cantidad medida de un medicamento se coloca en la superficie de un medio sólido en el cual se ha sembrado el microorganismo investigado. Después de la incubación, se mide el diámetro de la zona transparente de inhibición que rodea al disco como medida del poder inhibitorio que tiene el fármaco contra el microorganismo investigado. Este método está sujeto a muchos factores físicos y químicos, además de la interacción simple entre el fármaco y los organismos (p. ej., la naturaleza del medio y la difusibilidad, el tamaño molecular y la estabilidad del fármaco). Sin embargo, la estandarización de las condiciones permite determinar la sensibilidad del organismo.

La interpretación de los resultados de las pruebas de difusión debe basarse en las comparaciones entre los métodos de dilución y difusión. Tales

booksmedicos.org

comparaciones han llevado al establecimiento de estándares de referencia. Las líneas de regresión lineal pueden expresar la relación entre el registro de concentración inhibitoria mínima en las pruebas de dilución, y el diámetro de las zonas de inhibición en las pruebas de difusión.

El uso de un solo disco para cada antibiótico con una estandarización cuidadosa de las condiciones de prueba, permite el informe de sensibilidad o resistencia respecto a un microorganismo, al comparar el tamaño de la zona de inhibición con un estándar del mismo medicamento. La inhibición alrededor de un disco que contiene una cierta cantidad de medicamento antimicrobiano no implica susceptibilidad a la misma concentración de medicamento por mililitro de medio, sangre u orina.

Una alternativa al uso de discos son las tiras de plástico con un gradiente predefinido de antibióticos que cubren un rango de concentración continua. Impreso en la tira hay una escala con valores que corresponden a la concentración de antibiótico que forma el gradiente. Cuando se coloca en un plato de agar inoculado con un campo de cultivo de las bacterias investigadas, el antibiótico se difunde fuera de una manera dependiente de la concentración de la tira de plástico y el crecimiento es inhibido. En lugar de producir una zona circular de inhibición, se forma una elipse, de ahí el nombre de la prueba, una **prueba de Epsilometer** (o Etest, *Epsilometer test*). El valor de MIC se lee de la escala en términos de µg/mL donde el borde de la elipse corta la tira.

ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA *IN VIVO*

El análisis de la actividad de los agentes antimicrobianos *in vivo* es mucho más complejo que las circunstancias *in vitro*. La actividad involucra no sólo al medicamento y al organismo, sino también un tercer factor, el hospedero. Las relaciones entre medicamentos y organismos patógenos y entre hospedero y organismos patógenos se discuten en los siguientes párrafos. Las relaciones entre el hospedero y el fármaco (absorción, excreción, distribución, metabolismo y toxicidad) se tratan principalmente en textos de farmacología.

RELACIONES ENTRE FÁRMACOS Y ORGANISMOS PATÓGENOS

Varias interacciones importantes entre el fármaco y el organismo patógeno se han discutido en las páginas anteriores. A continuación, se resumen otros factores importantes *in vivo*.

Ambiente

En el hospedero, las influencias ambientales variables afectan a los microorganismos ubicados en distintos tejidos y en diferentes partes del cuerpo, en contraste con el tubo de ensayo o la placa de Petri, donde el ambiente es constante para todas las bacterias de una población microbiana. Por tanto, la respuesta de la población microbiana es mucho menos uniforme dentro del hospedero que en el tubo de ensayo.

A. Estado de actividad metabólica

En el cuerpo, el estado de la actividad metabólica es diverso; sin duda, muchos organismos existen en un nivel bajo de actividad biosintética y, por tanto, son relativamente poco sensibles a la acción del fármaco. Estos microorganismos “latentes” frecuentemente sobreviven a la exposición a altas concentraciones de medicamentos y, posteriormente, pueden producir una recaída clínica de la infección. Las bacterias que forman biopelículas a menudo se vuelven metabólicamente menos activas (o inactivas) cuando están integradas en una matriz de biopelículas, lo que las hace más difíciles de erradicar con los antibióticos que a los organismos planctónicos.

B. Distribución del fármaco

En el cuerpo, el agente antimicrobiano se distribuye de forma desigual en los tejidos y líquidos. Muchos fármacos no llegan al sistema nervioso central (CNS, *central nervous system*) o al hueso de manera efectiva. La concentración en la orina suele ser mucho mayor que la concentración en la sangre u otro tejido. La respuesta tisular inducida por el microorganismo puede protegerlo del fármaco. El tejido necrótico o el pus pueden absorber el medicamento y, por tanto, evitar su contacto con las bacterias.

C. Ubicación de los organismos

En el cuerpo, los microorganismos a menudo están localizados dentro de estas células. Los fármacos entran en las células del tejido a diferentes ritmos. Algunas (p. ej., las tetraciclinas) alcanzan aproximadamente la misma concentración dentro de los monocitos que en el fluido extracelular. Con

booksmedicos.org

otros (p. ej., gentamicina), el medicamento probablemente no ingresa a las células hospedero. Esta situación contrasta con la del tubo de ensayo, donde los microorganismos tienen contacto directo con el fármaco.

D. Sustancias que interferen

El ambiente bioquímico de los microorganismos en el cuerpo es muy complejo y con la acción del fármaco resulta en una importante interferencia. El fármaco puede estar unido por proteínas y fosfolípidos de la sangre y los tejidos; también puede reaccionar con los ácidos nucleicos en el pus y puede ser absorbido físicamente en exudados, células y desechos necróticos. En el tejido necrótico, el pH puede ser muy ácido y, por tanto, desfavorable respecto a la acción del fármaco (p. ej., aminoglucósidos).

Concentración

En el cuerpo, los microorganismos no están expuestos a una concentración constante del fármaco; en el tubo de ensayo, sí lo están.

A. Absorción

La absorción de fármacos, a través del aparato digestivo (si se da por la vía oral) o de los tejidos (si se inyecta), es irregular. Además, el fármaco se excreta y desactiva continuamente. En consecuencia, los niveles de fármaco en los compartimentos corporales fluctúan continuamente, y los microorganismos están expuestos a concentraciones variables del agente antimicrobiano.

B. Distribución

La distribución de los fármacos varía mucho con diferentes tejidos. Algunos medicamentos penetran muy poco en ciertos tejidos (p. ej., sistema nervioso central, próstata y hueso). Por tanto, las concentraciones de fármacos, después de la administración sistémica, pueden ser inadecuadas para un tratamiento eficaz. En las heridas superficiales o membranas mucosas como la conjuntiva, la aplicación local (tópica) de fármacos poco absorbidos permite concentraciones locales altamente efectivas sin efectos secundarios tóxicos. Alternativamente, algunos fármacos que se aplican tópicamente en las heridas superficiales se absorben bien. Las concentraciones de fármacos en la orina son a menudo mucho más altas que en la sangre.

C. Variabilidad de la concentración

Es indispensable mantener una concentración efectiva de un medicamento en los lugares donde proliferan los microorganismos infectantes. Esta concentración debe mantenerse durante un periodo suficiente para erradicar los microorganismos. Debido a que el medicamento se administra de forma intermitente y se absorbe y excreta de manera irregular, los niveles fluctúan constantemente en el sitio de la infección. A fin de mantener una concentración suficiente del medicamento durante el tiempo necesario se debe tomar en cuenta la relación tiempo-dosis. Cuanto mayor sea la dosis de cada fármaco individual, mayor será el intervalo permisible entre las dosis. Cuanto menor sea la dosis individual, más corto será el intervalo que asegurará los niveles adecuados de fármaco.

D. Efecto posantibiótico

El efecto posantibiótico es la proliferación tardía de las bacterias después de haber sido expuestas a los antimicrobianos. Es una propiedad de la mayoría de los antimicrobianos, excepto que la mayoría de los β lactámicos no muestran el efecto posantibiótico con los bacilos gramnegativos. Los carbapenémicos tienen un efecto posantibiótico con los bacilos gramnegativos. Los aminoglucósidos y las fluoroquinolonas tienen efectos posantibióticos *in vitro* prolongados (hasta de varias horas) contra los bacilos gramnegativos.

RELACIONES ENTRE HOSPEDERO Y ORGANISMO PATÓGENO

Los antimicrobianos pueden alterar las relaciones entre hospedero y organismo patógeno de varias maneras.

Alteración de la respuesta tisular

La respuesta inflamatoria del tejido a las infecciones puede verse alterada si el medicamento supera la multiplicación de microorganismos, pero no los elimina del cuerpo. De este modo, un proceso agudo puede transformarse en uno crónico. A la inversa, la supresión de las reacciones inflamatorias en los tejidos por el deterioro de la inmunidad, mediada por células, en receptores de trasplantes de tejidos, o tratamiento

booksmedicos.org

antineoplásico, o pacientes inmunodeprimidos por alguna enfermedad (p. ej., el sida) causa una mayor sensibilidad a la infección y una menor capacidad de respuesta a los antimicrobianos.

Modificación de la respuesta inmune

Cuando una infección es modificada por un antimicrobiano, en ocasiones también se modifica la respuesta inmunitaria del hospedero. El siguiente ejemplo ilustra dicho fenómeno: después de una infección faríngea por estreptococo β hemolítico del grupo A, a menudo aparecen anticuerpos antiestreptocócicos y, en presencia de una respuesta hiperinmune, el paciente padece de fiebre reumática. Cuando el proceso infeccioso se interrumpe de manera oportuna y completa, con un antimicrobiano, es posible prevenir la respuesta inmune y la fiebre reumática (al parecer, esto es posible al eliminar rápidamente el antígeno). Los fármacos y las dosis que erradican con rapidez al estreptococo patógeno (p. ej., penicilina) son más efectivos a la hora de prevenir la fiebre reumática, que aquellos que únicamente suprimen al microorganismo en forma temporal (p. ej., tetraciclinas).

Modificación de la microbiota normal

Los medicamentos antimicrobianos no sólo afectan a los microorganismos que causan enfermedades, sino también a miembros susceptibles de la microbiota normal. De esta manera se crea un desequilibrio que en ocasiones causa una enfermedad. Los ejemplos siguientes son de interés:

1. En pacientes hospitalizados que reciben antimicrobianos, se suprime la microbiota normal. Esto crea un vacío parcial que es llenado por los organismos más prevalentes en el ambiente, particularmente las bacterias aerobias gramnegativas resistentes a los medicamentos (p. ej., pseudomonas, estafilococos). Posteriormente estos microorganismos producen superinfecciones graves resistentes a fármacos.

2. En mujeres que toman antibióticos por vía oral, se puede suprimir la microbiota vaginal normal, lo que permite un marcado crecimiento excesivo de *Candida*. Esto conduce a una inflamación local desagradable (vulvovaginitis) y picazón, ambas son difíciles de controlar.

3. En presencia de obstrucción del sistema urinario, la tendencia a la infección de la vejiga es grande. Cuando dicha infección del sistema urinario debido a un microorganismo sensible (p. ej., *E. coli*) se trata con un medicamento apropiado, el organismo puede ser erradicado. Sin embargo, a menudo ocurre que la reinfección causada por otro bacilo gramnegativo resistente a los medicamentos ocurre después de que se eliminan los microorganismos sensibles a los medicamentos. Un proceso similar explica las sobreinfecciones del sistema respiratorio en pacientes que reciben antimicrobianos para la bronquitis crónica.

4. En las personas que reciben antibióticos durante varios días se suprimen algunas porciones de la microbiota intestinal normal. Ciertos microorganismos resistentes a los fármacos se establecen en el intestino precipitando una enterocolitis grave (p. ej., diarrea asociada a antibióticos causada por *Clostridium difficile*).

APLICACIÓN CLÍNICA DE LOS ANTIBIÓTICOS

SELECCIÓN DE ANTIBIÓTICOS

La selección racional de los medicamentos antimicrobianos depende de las siguientes consideraciones.

Diagnóstico

La “mejor suposición” de un organismo causante se basa en las siguientes consideraciones, entre otras: 1) el sitio de la infección (p. ej., neumonía o infección del sistema urinario), 2) la edad del paciente (p. ej., meningitis: neonato, niño pequeño, adulto), 3) el lugar donde se adquirió la infección (infecciones hospital *versus* comunidad), 4) factores predisponentes mecánicos (catéter vascular permanente, sonda urinaria, respirador, exposición al vector) y 5) factores predisponentes del hospedero (inmunodeficiencia, corticosteroides, trasplante, quimioterapia contra el cáncer).

En la mayoría de las infecciones, la relación entre el agente causal y el cuadro clínico no es constante. Por tanto, es importante obtener muestras adecuadas, destinadas a la identificación bacteriológica del agente causal. Tan pronto como se hayan obtenido tales muestras, la terapia con antibióticos empíricos puede iniciarse sobre la base de la “mejor suposición”. En general, la terapia antibiótica empírica consiste en un medicamento de amplio espectro que cubrirá los organismos que con mayor probabilidad causen la infección. A fin de ayudar a tomar decisiones correctas, basadas en la evidencia, sobre qué antibióticos elegir, los hospitales y otras organizaciones de atención de la salud publicarán antibiogramas, tablas de

booksmedicos.org

patógenos frecuentes (>10 aislamientos de diferentes pacientes) con el porcentaje de aislamientos observados por el laboratorio de microbiología clínica, los cuales son susceptibles al antibiótico recibido. Algunos antibiogramas irán más allá y ofrecerán sugerencias para regímenes de tratamiento basados en métodos anteriores exitosos, costos y lo que está disponible en el formulario del hospital. Después de que se haya identificado el agente causal, el laboratorio proporcionará un perfil de susceptibilidad, y la terapia empírica de amplio espectro se debe adaptar a un régimen antibiótico más definido con agentes de un espectro más estrecho.

Pruebas de sensibilidad

Las pruebas de laboratorio para la sensibilidad a los antibióticos están indicadas en las circunstancias siguientes: 1) cuando el microorganismo recuperado es de un tipo que a menudo es resistente a los fármacos antimicrobianos (p. ej., bacterias entéricas gramnegativas); 2) cuando es probable que un proceso infeccioso sea fatal a menos que se trate específicamente (p. ej., meningitis o septicemia), y 3) en ciertas infecciones donde la erradicación de los organismos infecciosos requiere el uso de fármacos que sean rápidamente bactericidas, no meramente bacteriostáticos (p. ej., endocarditis infecciosa). Los principios básicos de las pruebas de sensibilidad antimicrobiana se presentaron antes en este capítulo. En el capítulo 47 se discuten otros aspectos de las pruebas de laboratorio sobre sensibilidad a los antimicrobianos.

RIESGOS DEL USO INDISCRIMINADO

Las indicaciones dirigidas a la administración de antibióticos algunas veces se deben facultar por las siguientes inquietudes:

1. Sensibilización generalizada de la población, con hipersensibilidad resultante, anafilaxis, erupciones cutáneas, fiebre, trastornos de la sangre, hepatitis colestásica y quizás enfermedades vasculares del colágeno.
2. Cambios en la microbiota normal del cuerpo, con una enfermedad resultante de la “sobreinfección”, causada por el crecimiento excesivo de organismos resistentes a los medicamentos.
3. Enmascarar una infección grave sin erradicarla (p. ej., se pueden suprimir las manifestaciones clínicas de un absceso, mientras continúa el proceso infeccioso).
4. La toxicidad del fármaco directo (p. ej., granulocitopenia o trombocitopenia con cefalosporinas y penicilinas, y daño renal o daño del nervio auditivo de aminoglucósidos).
5. Desarrollo de resistencia a los medicamentos en poblaciones microbianas, principalmente a través de la eliminación de microorganismos susceptibles a los medicamentos de ambientes saturados de antibióticos (p. ej., hospitales) y su reemplazo por microorganismos resistentes a los medicamentos.

FÁRMACOS ANTIMICROBIANOS USADOS EN COMBINACIÓN

Indicaciones

Las posibles razones para usar dos o más antimicrobianos simultáneamente en lugar de un solo medicamento son las siguientes:

1. A fin de dar un tratamiento rápido a pacientes con enfermedades agravadas, bajo sospecha de tener infecciones microbianas graves. Es necesario hacer buena suposición, por lo general basada en los datos de antibiograma disponibles, sobre los dos o tres patógenos más probables, y los medicamentos más idóneos en el tratamiento de estos organismos. Antes de comenzar este tratamiento, es esencial que se obtengan muestras adecuadas a fin de identificar el agente etiológico en el laboratorio. La sospecha de sepsis gramnegativa o estafilocócica, en pacientes inmunocomprometidos, y de meningitis bacteriana, en niños, son las principales indicaciones en esta categoría.
2. Con el propósito de retrasar la aparición de mutantes microbianos resistentes a un fármaco en infecciones crónicas mediante el uso de un segundo o tercer fármaco sin reacción cruzada. El ejemplo más importante es el tratamiento de la tuberculosis activa.
3. Para tratar infecciones mixtas, en particular aquellas después de un trauma masivo o aquellas que involucran estructuras vasculares. Cada fármaco está dirigido a un importante microorganismo patógeno.
4. A fin de lograr una sinergia bactericida o para proporcionar una acción bactericida (véase discusión más adelante). En algunas infecciones, como la

booksmedicos.org

sepsis enterocócica, es más probable que una combinación de medicamentos erradique la infección que cualquiera de los medicamentos que se usan de manera individual. Este tipo de sinergia se puede pronosticar sólo parcialmente, y un par de medicamentos dado puede ser sinérgico con respecto a una sola cepa microbiana. En ocasiones, el uso simultáneo de dos fármacos permite una reducción significativa de la dosis y, por tanto, evita la toxicidad, y a pesar de esto, dicho empleo proporciona una acción antimicrobiana satisfactoria.

Desventajas

Las siguientes desventajas del uso de medicamentos antimicrobianos combinados siempre deben considerarse:

1. El médico puede creer que, debido a que ya se están administrando varios medicamentos, se ha hecho todo lo posible por el paciente, lo que lleva a la relajación del esfuerzo a la hora de establecer un diagnóstico específico. Además, puede dar una falsa sensación de seguridad.
2. Entre más medicamentos se administran, mayor será la posibilidad de que ocurran reacciones a los medicamentos, o de que el paciente se sensibilice a estos.
3. El costo se vuelve innecesariamente elevado.
4. Las combinaciones de antimicrobianos generalmente no logran más que un solo fármaco efectivo.
5. En raras ocasiones, un medicamento puede antagonizar con un segundo medicamento administrado simultáneamente (véase más adelante).

Mecanismos

Cuando dos agentes antimicrobianos actúan simultáneamente sobre una población microbiana homogénea, el efecto puede ser uno de los siguientes: 1) indiferencia (es decir, la acción combinada no es mayor que la del agente más eficaz cuando se usa solo), 2) aditivo (es decir, la acción combinada es equivalente a la suma de las acciones de cada medicamento cuando se usa en solitario), 3) sinergia (es decir, la acción combinada es significativamente mayor que la suma de ambos efectos) o 4) antagonismo (es decir, la acción combinada es menor que la del agente más eficaz cuando se usa sin acompañantes). Todos estos efectos pueden observarse *in vitro* (particularmente en términos de índice bactericida) e *in vivo*.

Los efectos que pueden lograrse con combinaciones de medicamentos antimicrobianos varían según las diferentes combinaciones, y son específicos respecto a cada cepa de microorganismo. Por tanto, ninguna combinación es sinérgica de manera uniforme.

La terapia combinada no debe usarse indiscriminadamente; se debe hacer todo lo posible a fin de usar únicamente el antibiótico de elección. En infecciones resistentes, un estudio de laboratorio detallado a veces puede definir combinaciones de medicamentos sinérgicos, que pueden ser esenciales a la hora de erradicar los microorganismos.

La **sinergia antimicrobiana** puede ocurrir en varios tipos de situaciones.

1. Dos fármacos pueden bloquear secuencialmente una vía metabólica microbiana. Las sulfonamidas inhiben el uso de PABA extracelular por parte de algunos microbios, a fin de propiciar la síntesis de ácido fólico. El trimetoprim o pirimetamina inhiben la siguiente etapa metabólica, la reducción de ácido dihidro a tetrahidrofólico. El uso simultáneo de una sulfonamida y del trimetoprim es eficaz en algunas bacterias (shigelosis, salmonelosis, especies de *Serratia*) y en otras infecciones (neumoquistosis, malaria). La pirimetamina más una sulfonamida o clindamicina se utiliza en la toxoplasmosis.
2. Un fármaco como un inhibidor de la pared celular (una penicilina o cefalosporina) puede aumentar la entrada de un aminoglucósido en bacterias y, por tanto, produce efectos sinérgicos. Las penicilinas aumentan la ingesta de gentamicina o estreptomicina mediante enterococos. Por tanto, la ampicilina más gentamicina puede ser esencial para la erradicación de *Enterococcus faecalis*, particularmente en la endocarditis. De manera similar, la piperacilina sumada a tobramicina resulta en una combinación sinérgica contra algunas cepas de especies de *Pseudomonas*.
3. Un medicamento puede afectar a la membrana celular y facilitar la entrada del segundo medicamento. El efecto combinado puede ser mayor que la suma de sus partes. Por ejemplo, la anfotericina es sinérgica con flucitosina contra ciertos hongos (p. ej., especies de *Cryptococcus* y *Candida*).
4. Un medicamento puede prevenir la inactivación de un segundo medicamento por las enzimas microbianas. Por tanto, los inhibidores de la β lactamasa (p. ej., ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam) pueden proteger a la amoxicilina, piperacilina y otros agentes β lactámicos de la

booksmedicos.org

inactivación por las β lactamasas. En tales circunstancias, se produce una forma de sinergismo.

El **antagonismo antimicrobiano** está muy limitado por las relaciones entre tiempo y dosis y, por tanto, constituye un acontecimiento raro en la terapia antimicrobiana clínica. El antagonismo que provoca un mayor índice de morbilidad y mortalidad se ha demostrado con mayor claridad en la meningitis bacteriana. Ocurrió cuando se administró un fármaco bacteriostático (que inhibía la síntesis de proteínas en bacterias), como el cloranfenicol o la tetraciclina, con un fármaco bactericida, como una penicilina o un aminoglucósido. El antagonismo se produjo principalmente si el fármaco bacteriostático alcanzó el sitio de la infección antes del fármaco bactericida, si la muerte de la bacteria era esencial para lograr la curación, y si sólo estaban presentes dosis mínimas efectivas de cualquiera de los dos fármacos en el par. Otro ejemplo es la combinación de medicamentos β lactámicos en el tratamiento de infecciones por *P. aeruginosa* (p. ej., imipenem y piperacilina donde el imipenem es un inductor potente de la β lactamasa y esta degrada a la piperacilina que es menos estable).

QUIMIOPROFILAXIS ANTIMICROBIANA

La quimioprofilaxis antiinfecciosa implica la administración de medicamentos antimicrobianos a fin de prevenir la infección. En un sentido más amplio, también incluye el uso de medicamentos antimicrobianos poco después de la adquisición de microorganismos patógenos (p. ej., después de una fractura del compuesto) pero antes del desarrollo de signos de infección.

La quimioprofilaxis útil se limita a la acción de un medicamento específico sobre un organismo específico. Un esfuerzo por evitar que todos los tipos de microorganismos en el ambiente se establezcan sólo selecciona los organismos más resistentes a los medicamentos como la causa de una infección posterior. En todas las aplicaciones propuestas de los antimicrobianos profilácticos, el riesgo del paciente de contraer una infección se debe comparar con la toxicidad, costo, inconveniencias y el incremento del riesgo de superinfección resultante del fármaco profiláctico.

Profilaxis en las personas de sensibilidad normal expuestas a un organismo patógeno específico

En esta categoría se aborda la idea de que un fármaco específico es administrado para prevenir una infección específica. Algunos ejemplos puntuales son la inyección de penicilina G benzatínica por vía intramuscular, una vez cada 3 a 4 semanas, para prevenir la reinfección con el estreptococo hemolítico del grupo A en pacientes reumáticos; la prevención de la meningitis mediante la erradicación del estado de portador meningocócico con rifampicina o ciprofloxacina; la prevención de la sífilis mediante la inyección de penicilina G benzatínica; la prevención de la neumonía infecciosa mediante la administración oral de tetraciclina en personas expuestas a gotitas infectadas; la prevención de la leptospirosis con administración oral de doxiciclina en un entorno hiperendémico, y la prevención de la malaria en viajeros a áreas endémicas del mundo con diversos agentes como Malarone.

El tratamiento temprano de una infección asintomática es algunas veces denominado *profilaxis*. Por tanto, la administración de INH, 6–10 mg/kg/día (máximo, 300 mg/día) por vía oral durante 6 meses, a una persona asintomática que convierte el resultado de la prueba cutánea de tuberculina de negativo a positivo, puede prevenir posteriormente la tuberculosis clínicamente activa.

Profilaxis en personas de mayor sensibilidad

Ciertas anomalías anatómicas o funcionales predisponen a infecciones graves. Puede ser factible prevenir o abortar dichas infecciones administrando un medicamento específico por periodos cortos. Algunos ejemplos importantes se enumeran aquí.

A. Enfermedades cardiovasculares

Las personas con anomalías en las válvulas cardiacas o con prótesis valvulares cardiacas son inusualmente susceptibles a la implantación de microorganismos que circulan en el torrente sanguíneo. Por tanto, a veces se puede evitar la endocarditis infecciosa si el fármaco correcto se emplea durante periodos de bacteriemia. Un gran número de estreptococos viridans entran en la circulación durante procedimientos dentales y operaciones en la boca o garganta. En esos momentos, el aumento del riesgo justifica el uso de un fármaco antimicrobiano profiláctico contra este organismo. Por ejemplo, la dosis de amoxicilina tomada por vía oral antes del procedimiento y dos horas después puede ser efectiva. Las personas alérgicas a la penicilina pueden recurrir a la eritromicina por vía oral. Las recomendaciones en cuanto a la profilaxis después de procedimientos no dentales varían según el tipo de anomalía valvular. Por ejemplo, la profilaxis ya no se recomienda después de los procedimientos gastrointestinales o genitourinarios en pacientes con enfermedad valvular reumática, pero aún puede estar indicada en pacientes con cardiopatías congénitas o en pacientes con prótesis. El lector puede consultar las directrices más recientes de la Asociación Americana del Corazón (AHA, *American Heart Association*) (www.heart.org)

booksmedicos.org

para obtener las recomendaciones más recientes.

B. Enfermedad de las vías respiratorias

El trimetoprim-sulfametoxazol por vía oral o pentamidina por aerosol se usa para la profilaxis de la neumonía por neumocistis en pacientes con sida.

C. Infección urinaria recurrente

En algunas mujeres que sufren infecciones urinarias recurrentes y frecuentes, la administración oral de nitrofurantoína o trimetoprim-sulfametoxazol, ya sea diariamente o tres veces por semana, reduce considerablemente la frecuencia de las recurrencias sintomáticas durante periodos prolongados.

Algunas mujeres tienden a desarrollar síntomas de cistitis después de las relaciones sexuales. La ingestión de una dosis única de fármaco antimicrobiano (p. ej., nitrofurantoína o trimetoprim-sulfametoxazol) puede prevenir la cistitis poscoital, mediante la inhibición temprana del crecimiento de bacterias que se desplazan desde el introito hacia la uretra o vejiga proximal, durante las relaciones sexuales.

D. Infecciones oportunistas en granulocitopenia grave

Los pacientes inmunocomprometidos que reciben trasplantes de órganos o quimioterapia antineoplásica manifiestan leucopenia pronunciada. Cuando el recuento de neutrófilos desciende por debajo de 1 000/μL, se vuelven inusualmente sensibles a las infecciones oportunistas, por lo general septicemia por organismos gramnegativos. A estas personas a veces se les administra una fluoroquinolona, una cefalosporina o una combinación de medicamentos (p. ej., vacomicina, gentamicina y cefalosporina) contra los oportunistas más prevalentes al primer signo, o incluso sin evidencia clínica de infección. Esto se continúa durante varios días hasta que el recuento de granulocitos vuelve a aumentar. Diversos estudios sugieren que el tratamiento empírico es favorable. Los dos casos clínicos, trasplantes de hígado y médula ósea, presentados en el capítulo 48, ilustran las infecciones que ocurren en estos pacientes y los antimicrobianos utilizados en la profilaxis y el tratamiento.

Profilaxis en la cirugía

Una parte importante de todos los medicamentos antimicrobianos utilizados en los hospitales se utiliza en los servicios quirúrgicos y su supuesto objetivo es la profilaxis.

Varias características generales de la profilaxis quirúrgica merecen consideración:

1. Se ha establecido el beneficio de los agentes antimicrobianos profilácticos para la cirugía limpia.
2. El tipo de agente antimicrobiano que se elija depende de varios factores: el tipo de cirugía y el conocimiento de la microbiota endógena; tipos de patógenos que causan infecciones de la herida y sus patrones de resistencia en una institución particular; alergias de pacientes; penetración del agente en el sitio quirúrgico; costo, y otras consideraciones.
3. Las cefalosporinas, más comúnmente la cefazolina, son los agentes preferidos.

   El objetivo con la administración de agentes profilácticos es asegurar niveles adecuados en los tejidos del fármaco durante todo el procedimiento operatorio. Esto puede requerir una nueva elección durante los procedimientos largos (consúltese la lista de recomendaciones para agentes y programas de dosificación en Bratzler *et al.*).
4. La dosis inicial de antibiótico profiláctico sistémico debe administrarse dentro de los 60 minutos posteriores a la incisión, o dentro de los 120 minutos, si se usa vancomicina o fluoroquinolona.
5. La administración prolongada de medicamentos antimicrobianos tiende a alterar la microbiota normal de los sistemas de órganos, suprimiendo los microorganismos susceptibles y favoreciendo la implantación de medicamentos resistentes a los medicamentos. Por tanto, la profilaxis antimicrobiana por lo general debe continuar por no más de 24 horas después del procedimiento, y lo ideal es limitarla al momento de la cirugía.
6. Los niveles sistémicos de medicamentos antimicrobianos generalmente no previenen la infección de la herida, la neumonía o la infección urinaria si existen anomalías fisiológicas o cuerpos extraños.

booksmedicos.org

La utilidad de los antimicrobianos tópicos en cuanto a la profilaxis (p. ej., el sitio del catéter intravenoso, el drenaje urinario cerrado, dentro de una herida quirúrgica y el cemento óseo de acrílico) es de una utilidad limitada.

Los estudios han demostrado un aumento de la morbilidad y la mortalidad con las infecciones posquirúrgicas de la herida por *S. aureus*, particularmente si la infección es causada por una cepa resistente a la meticilina (MRSA, *methicillin-resistant S. aureus*). En muchos hospitales se realizan pruebas de detección en las narinas antes de la cirugía en busca de MRSA por medio de cultivo o detección de ácidos nucleicos. Los pacientes colonizados reciben tratamiento con pomada de mupirocina en las narinas durante tres a cinco días y clorhexidina para limpieza a fin de eliminar la colonización antes del procedimiento. Algunos investigadores recomiendan la adición de vancomicina a una cefalosporina destinada a la profilaxis intraoperatoria en pacientes que se sabe que son portadores de MRSA.

Desinfectantes

Los desinfectantes y los antisépticos difieren de los antimicrobianos sistémicamente activos en que poseen poca toxicidad selectiva. Son tóxicos no sólo para los patógenos microbianos sino también para las células del hospedero. Por tanto, sólo se pueden utilizar a fin de inactivar microorganismos en el entorno inanimado o, en un grado limitado, en superficies cutáneas. No pueden administrarse sistémicamente.

La acción antimicrobiana de los desinfectantes está determinada por la concentración, el tiempo y la temperatura, y, por tanto, la evaluación de su efecto puede ser compleja. En el cuadro 28–2 se enumeran algunos ejemplos de desinfectantes que se usan en medicina o salud pública.

CUADRO 28–2

Desinfectantes químicos, antisépticos y agentes antimicrobianos tópicos

Desinfección del ambiente inanimado	
Mesas, instrumentos	Lysol y otros compuestos fenólicos Formaldehído Glutaraldehído acuoso Compuestos de amonio cuaternario
Excretas, apósitos, cómodos	Hipoclorito de sodio Lysol u otro compuesto fenólico
Aire	Propilenglicol pulverizado o en aerosol Vapor de formaldehído
Instrumentos termosensibles	Gas de óxido de etileno (ácidos nucleicos alquilatos; el gas residual debe eliminarse por aireación)
Desinfección de piel o heridas	Lavar con agua y jabón Jabones o detergentes que contengan hexaclorofeno o triclorocarbanilida o clorhexidina Tintura de yodo Alcohol etílico; alcohol isopropílico Yodo-povidona (soluble en agua) Perácidos (peróxido de hidrógeno, ácido peracético) Solución o gel de nitrofurazona
Fármacos tópicos para la piel o membranas mucosas	
En la candidiasis	Crema de nistatina Ungüento de candicidina Cremas de miconazol

booksmedicos.org

En quemaduras	Crema de acetato de mafenida Sulfadiazina de plata
En dermatofitosis	Ácido undecilénico en polvo o crema Crema de tolnaftato Crema de azoles
En pioderma	Ungüento de bacitracina-neomicina-polimixina Permanganato de potasio
En pediculosis	Loción de malatión o permetrina
En la descolonización nasal	Mupirocina
Aplicación tópica de fármacos a los ojos	
Para la profilaxis de la gonorrea	Eritromicina o pomada de tetraciclina
Para la conjuntivitis bacteriana	Ungüento de sulfacetamida Ungüento de gentamicina o tobramicina Ungüento de ciprofloxacina Solución oftálmica de moxifloxacina Solución de gatifloxacina Solución de levofloxacina

MEDICAMENTOS ANTIMICROBIANOS PARA LA ADMINISTRACIÓN SISTÉMICA

Consúltese el cuadro 28–3 a fin de obtener una lista de los organismos infectantes y sus respectivas opciones de medicamentos primarios y alternativos.

CUADRO 28–3

Fármacos de elección para patógenos microbianos sospechosos o comprobados

Agente etiológico sospechado o comprobado	Fármaco(s) de primera elección	Fármaco(s) alternativo(s)
Cocos gramnegativos		
Moraxella catarrhalis	Cefuroxima, una fluoroquinolona[a]	TMP-SMZ,[b] cefotaxima, ceftizoxima, cefpodoxima, eritromicina,[c] doxiciclina,[d] azitromicina, amoxicilina-ácido clavulánico, claritromicina
Neisseria gonorrhoeae (gonococo)	Ceftriaxona más azitromicina o doxiciclina	Cefixima más azitromicina o doxiciclina
Neisseria meningitides (meningococos)	Penicilina G[e]	Cefotaxima, ceftizoxima, ceftriaxona, cloranfenicol, una fluoroquinolona

booksmedicos.org

Cocos grampositivos		
Streptococcus pneumoniae (neumococo)[g]	Penicilina G[e] o V; amoxicilina	Una eritromicina,[c] cefalosporina,[f] vancomicina, TMP-SMZ,[b] clindamicina, azitromicina, claritromicina, tetraciclina,[d] imipenem, meropenem, doripenem, ertapenem, quinupristina-dalfopristina, ciertas fluoroquinolonas,[a] linezolid
Estreptococos, hemolíticos, grupos A, B, C, G	Penicilina G[e] o V; ampicilina	Una eritromicina,[c] cefalosporina,[f] vancomicina, clindamicina, azitromicina, claritromicina, linezolid, daptomicina, telavancina
Estreptococos viridans	Penicilina G[e] ± gentamicina	Una cefalosporina,[f] vancomicina, telavancina
Estafilococo, resistente a la meticilina	Vancomicina ± gentamicina ± rifampina	TMP-SMZ,[b] doxiciclina, una fluoroquinolona,[a] un linezolid, quinupristina-dalfopristina, daptomicina, tigeciclina, ceftarolina, lipoglucopéptidos novedosos
Estafilococo, no productor de penicilinasa	Penicilina[e]	Una cefalosporina,[g] vancomicina, imipenem, meropenem, una fluoroquinolona,[a] una clindamicina
Estafilococo, productor de penicilinasa, sensible a la meticilina	Penicilina resistente a la penicilinasa[h]	Vancomicina, una cefalosporina,[f] clindamicina, amoxicilina-ácido clavulánico, ampicilina-sulbactam, piperacilina-tazobactam, imipenem, meropenem, una fluoroquinolona,[a] TMP-SMZ,[b] daptomicina, linezolid, telavancina
Enterococcus faecalis	Ampicilina + gentamicina[j]	Vancomicina + gentamicina o estreptomicina; linezolid, daptomicina, quinupristina-dalfopristina, telavancina, tigeciclina, lipoglucopéptidos novedosos
Enterococcus faecium (sensible a la vancomicina) *Enterococcus faecium* (resistente a la vancomicina)	Vancomicina + gentamicina[i] Linezolid o quinupristina-dalfopristina	Quinupristina-dalfopristina, linezolid; daptomicina Daptomicina + aminoglucósido; doxiciclina
Bacilos gramnegativos		
Especies de *Acinetobacter*	Imipenem o meropenem	Doxiciclina, TMP-SMZ,[b] doxiciclina, aminoglucósidos,[j] ceftazidima, ciprofloxacina,[a] piperacilina-tazobactam, sulbactam, colistina, tigeciclina
Prevotella, cepas orofaríngeas	Clindamicina	Penicilina,[e] metronidazol, cefoxitina, cefotetán
Especies *Bacteroides*	Metronidazol	Imipenem, meropenem, ertapenem, ampicilina-sulbactam, piperacilina-tazobactam; amoxicilina-clavulanato
Especies de *Brucella*	Tetraciclina + rifampicina[d]	TMP-SMZ[b] ± gentamicina; cloranfenicol ± gentamicina; doxiciclina + gentamicina; ciprofloxacina + rifampicina
Campylobacter jejuni	Eritromicina[c] o azitromicina	Una fluoroquinolona,[a] tetraciclina[d]
Especies de *Enterobacter*	Imipenem, meropenem o	Aminoglucósido, ciprofloxacina, piperacilina-tazobactam, TMP-SMZ,[b] aztreonam,

booksmedicos.org

	cefepima	cefalosporina de tercera generación, tigeciclina, aztreonam
Escherichia coli (sepsis)	Cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima, cefepima	Imipenem, meropenem, doripenem o ertapenem, aminoglucósidos,[j] una fluoroquinolona,[a] una piperacilina-tazobactam
E. coli (infección urinaria no complicada)	TMP-SMZ,[b] nitrofurantoína	Fluoroquinolona[a] oral, cefalosporina, fosfomicina
Haemophilus (meningitis y otras infecciones graves)	Cefotaxima, ceftriaxona	Cloranfenicol, meropenem
Haemophilus (infecciones respiratorias, otitis)	Amoxicilina-clavulanato	Ampicilina, amoxicilina, doxiciclina, azitromicina, claritromicina, cefotaxima, ceftizoxima, ceftriaxona, cefuroxima, cefuroxima axetil, una fluoroquinolona, una tetraciclina, TMP-SMZ[b]
Helicobacter pylori	Inhibidor de la bomba de protones + claritromicina + amoxicilina o metronidazol	Subsalicilato de bismuto + metronidazol + tetraciclina HCl + inhibidor de la bomba de protones o bloqueador H_2
Klebsiella pneumoniae	Cefotaxima, ceftriaxona, cefepima o ceftazidima	TMP-SMZ,[b] aminoglucósido,[j] imipenem, meropenem, doripenem o ertapenem, una fluoroquinolona,[a] una piperacilina-tazobactam, aztreonam, tigeciclina
Especies de *legionella* (neumonía)	Azitromicina o fluoroquinolona[a] ± rifampicina	TMP-SMZ,[b] doxiciclina ± rifampicina, eritromicina
Proteus mirabilis	Ampicilina	Un aminoglucósido,[j] TMP-SMZ,[b] una fluoroquinolona,[a] cefalosporina, imipenem, meropenem, doripenem o ertapenem, piperacilina-tazobactam; cloranfenicol
Proteus vulgaris y otras especies *(Morganella, Providencia)*	Cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima, cefepima	Aminoglucósido,[j] TMP-SMZ,[b] fluoroquinolona, imipenem, meropenem, doripenem, ertapenem, aztreonam, piperacilina-tazobactam, ampicilina-sulbactam, amoxicilina-clavulánico
Pseudomonas aeruginosa	Aminoglucósidos[j] + una penicilina[k] antipseudomona	Ceftazidima ± aminoglucósido; imipenem, meropenem o doripenem ± aminoglucósido; aztreonam ± aminoglucósido; ciprofloxacina; cefepima
Burkholderia pseudomallei (melioidosis)	Ceftazidima, imipenem	Cloranfenicol + tetraciclina,[d] TMP-SMZ,[b] amoxicilina-ácido clavulánico, meropenem
Burkholderia mallei (muermo)	Estreptomicina + una tetraciclina[d]	Cloranfenicol + estreptomicina; imipenem
Salmonella (bacteriemia)	Cefotaxima, ceftriaxona o una fluoroquinolona[a]	TMP-SMZ,[b] ampicilina, cloranfenicol
Especies del género *Serratia*	Imipenem o meropenem	TMP-SMZ,[b] aminoglucósidos,[j] una fluoroquinolona,[a] ceftriaxona, cefotaxima, ceftizoxima, ceftazidima, cefepima

booksmedicos.org

Shigella	Una fluoroquinolona[a]	Ampicilina, TMP-SMZ,[b] ceftriaxona, azitromicina
Vibrio (cólera, sepsis)	Azitromicina o eritromicina, tetraciclina[d]	TMP-SMZ,[b] una fluoroquinolona[a]
Yersinia enterocolitica	Tetraciclina, TMP-SMX	Una fluoroquinolona, un aminoglucósido, cefotaxima
Yersinia pestis (plaga)	Estreptomicina o gentamicina ± doxiciclina	Tetraciclina, cloranfenicol, TMP-SMZ,[b] ciprofloxacina, levofloxacina
Bacilos grampositivos		
Actinomyces	Penicilina[e]	Doxicicina,[d] clindamicina, eritromicina
Bacilus (incluido el ántrax)	Penicilina[e] (ciprofloxacina o doxiciclina para el ántrax)	Eritromicina,[c] tetraciclina,[d] una fluoroquinolona[a]
Bacillus anthracis	Ciprofloxacina, una tetraciclina	Penicilina G, amoxicilina, eritromicina, imipenem, clindamicina, levofloxacina
Bacillus cereus (subtilis)	Vancomicina	Imipenem o meropenem, clindamicina
Clostridium (p. ej., gangrena gaseosa, tétanos)	Penicilina G,[e] clindamicina	Metronidazol, cloranfenicol, imipenem, meropenem, doripenem o ertapenem
Corynebacterium diphtheriae	Eritromicina[c]	Penicilina G[e]
Corynebacterium jeikeium	Vancomicina	Penicilina G + gentamicina, eritromicina
Listeria monocytogenes	Ampicilina ± aminoglucósido[j]	TMP-SMZ[b]
Bacilos acidorresistentes		
Mycobacterium tuberculosis[l]	INH + rifampicina + pirazinamida ± etambutol	Una fluoroquinolona; cicloserina; capreomicina o kanamicina o amikacina; etionamida; PAS
Mycobacterium leprae	Dapsona + rifampina ± clofazimina	Minociclina; ofloxacina; claritromicina
Mycobacterium kansasii	INH + rifampina ± etambutol	Etionamida; cicloserina; claritromicina o azitromicina
Complejo *Mycobacterium avium*	Claritromicina o azitromicina + uno o más de los siguientes: etambutol ± rifabutina	Amikacina, ciprofloxacina
Mycobacterium fortuitum-chelonae	Amikacina + claritromicina	Cefoxitina, sulfonamida, doxiciclina, linezolid, rifampicina, etambutol

booksmedicos.org

Nocardia	TMP-SMZ[b]	Imipenem o meropenem, sulfisoxazol, linezolid, una tetraciclina, amikacina; ceftriaxona; cicloserina
Espiroquetas		
Borrelia burgdorferi (enfermedad de Lyme)	Doxiciclina, amoxicilina, acetil cefuroxima	Ceftriaxona, cefotaxima, penicilina G, azitromicina, claritromicina
Borrelia recurrentis (fiebre recurrente)	Doxiciclina[d] u otra tetraciclina	Penicilina G,[e] eritromicina
Leptospira	Penicilina G[e]	Doxiciclina,[d] ceftriaxona
Treponema pallidum (sífilis)	Penicilina G[e]	Doxiciclina, ceftriaxona
Treponema pertenue (pian)	Penicilina G[e]	Doxiciclina[d]
Micoplasmas	Eritromicina[c] o doxiciclina; claritromicina; azitromicina	Una fluoroquinolona[a]
Clamidias		
Clamidia psittaci	Una tetraciclina	Cloranfenicol
Chlamydia trachomatis (uretritis o enfermedad inflamatoria pélvica)	Doxiciclina o azitromicina	Levofloxacina; eritromicina; amoxicilina
C. trachomatis (LGV)	Doxiciclina	Eritromicina
Chlamydia pneumoniae	Una tetraciclina, eritromicina,[c] claritromicina, azitromicina	Una fluoroquinolona[a,m]
Rickettsias	Doxiciclina	Cloranfenicol, una fluoroquinolona[a]

INH: isoniacida; PAS: ácido para-aminosalicílico; TMP-SMZ: trimetoprim-sulfametoxazol.

[a] Las fluoroquinolonas incluyen: ciprofloxacina, ofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina y otras (véase el texto). La gemifloxacina, la levofloxacina y la moxifloxacina tienen la mejor actividad contra los organismos grampositivos, incluyendo *S. pneumoniae* resistente a la penicilina y *S. aureus* sensible a la meticilina. Su actividad contra enterococos y *S. epidermidis* es variable. La ciprofloxacina tiene la mejor actividad contra *P. aeruginosa*.

[b] TMP-SMZ es una mezcla de una parte de trimetoprim y cinco partes de sulfametoxazol.

[c] El estolato de eritromicina se absorbe mejor por vía oral, pero conlleva el más alto riesgo de hepatitis; también están disponibles el estearato de eritromicina y el etilsuccinato de eritromicina.

[d] Todas las tetraciclinas tienen una actividad similar contra la mayoría de los microorganismos. La minociclina (y su derivado, la tigeciclina) y la doxiciclina han aumentado la actividad contra *S. aureus*. La dosificación está determinada por las tasas de absorción y excreción de diversas preparaciones. Estos medicamentos no

booksmedicos.org

se recomiendan para mujeres embarazadas o niños menores de 8 años.

[e] La penicilina G se prefiere para la inyección parenteral; la penicilina V, para administración oral: destinada a un uso exclusivo en el tratamiento de infecciones, causadas por organismos altamente sensibles.

[f] La mayoría de las cefalosporinas intravenosas (con excepción de la ceftazidima) tiene buena actividad contra los cocos grampositivos.

[g] Se han descrito resistencias de nivel intermedio y alto a la penicilina. Las infecciones causadas por cepas con resistencia intermedia pueden responder a dosis altas de penicilina, cefotaxima o ceftriaxona. Las infecciones causadas por cepas altamente resistentes deben tratarse con vancomicina ± rifampina o linezolid, quinupristina-dalfopristina o telavancina. Muchas cepas de neumococos resistentes a la penicilina son resistentes a la eritromicina, los macrólidos, la TMP-SMZ y el cloranfenicol.

[h] Nafcilina u oxacilina parenteral; dicloxacilina oral, cloxacilina u oxacilina.

[i] La adición de gentamicina está indicada sólo en el caso de las infecciones enterocócicas graves (p. ej., endocarditis, meningitis).

[j] Los aminoglucósidos (gentamicina, tobramicina, amikacina, netilmicina) deben elegirse según los patrones locales de susceptibilidad.

[k] Penicilinas antipseudomonales: piperacilina.

[l] La resistencia puede ser un problema y se deben realizar pruebas de susceptibilidad.

[m] La ciprofloxacina tiene una actividad anticlamidia inferior en comparación con las fluoroquinolonas novedosas.

Modificado con autorización de las *Treatment Guidelines frome The Medical Letter.* 2010;8(94):43. www.medicalletter.org. Datos de *Treatment Guidelines from The Medical Letter*, 2013;11(131):65–74.

PENICILINAS

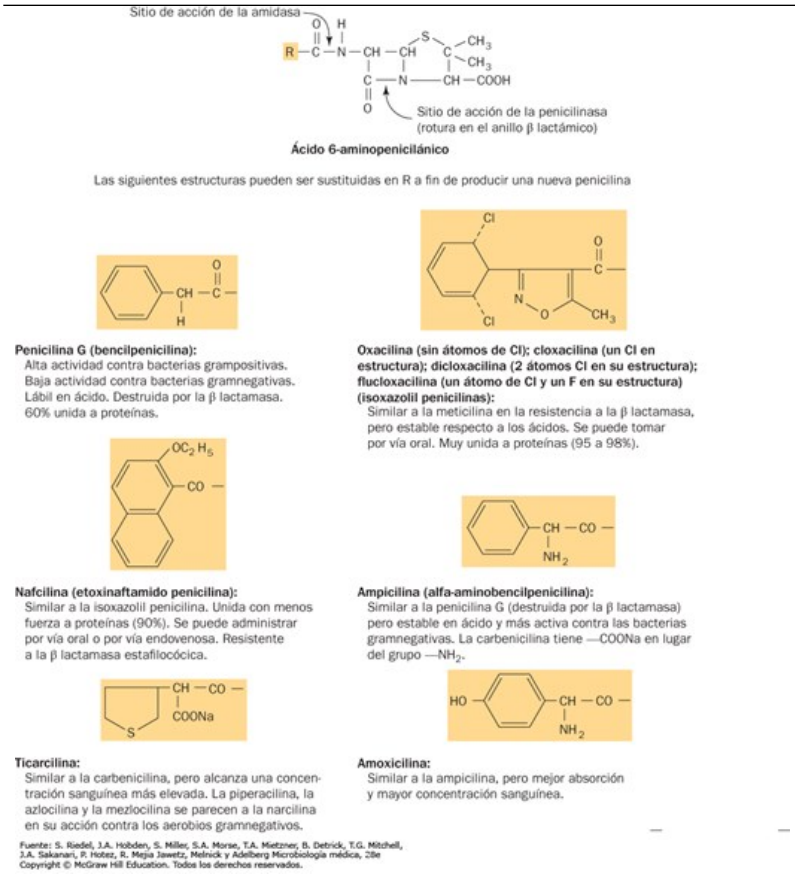
Las penicilinas se derivan de mohos del género *Penicillium* (p. ej., *Penicillium notatum*). La penicilina natural más utilizada es la penicilina G. Se ha logrado aislar ácido 6-aminopenicilánico a gran escala a partir de infusiones fermentadas de *Penicillium*. Esto hace posible sintetizar una variedad casi ilimitada de compuestos de penicilina mediante el acoplamiento del grupo amino libre del ácido penicilánico a grupos carboxilo libres de diferentes radicales.

Todas las penicilinas comparten la misma estructura básica (véase ácido 6-aminopenicilánico en la fig. 28–1). Un anillo de tiazolidina está unido a un anillo de β lactamasa que lleva un grupo amino libre. Los radicales ácidos, unidos al grupo amino, pueden dividirse por bacterias y otras amidasas. La integridad estructural del núcleo del ácido 6-aminopenicilánico es esencial para la actividad biológica de los compuestos. Si el anillo de β lactamasa se divide enzimáticamente por las β lactamasas (penicilinasas), el producto resultante, el ácido peniciloico, carece de actividad antibacteriana. Sin embargo, lleva un determinante antigénico de las penicilinas y actúa como un hapteno sensibilizante cuando se une a proteínas transportadoras.

FIGURA 28–1

Estructuras de algunas penicilinas. R, cadena lateral.

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Las cadenas del lado diferente, adheridas al ácido aminopenicilánico, determinan las propiedades farmacológicas esenciales de los fármacos resultantes. Las penicilinas más importantes en medicina pertenecen a cuatro grupos principales: 1) mayor actividad contra microorganismos grampositivos, espiroquetas y otros, pero propensa a la hidrólisis, a través de β lactamasas, y lábiles en medio ácido (p. ej., penicilina G); 2) resistencia relativa a las β lactamasas pero menor actividad frente a los organismos grampositivos e inactividad frente a los organismos gramnegativos (p. ej., nafcilina, meticilina y oxacilina); 3) las aminopenicilinas tienen una actividad relativamente alta contra los organismos grampositivos y gramnegativos, pero son destruidas por las β lactamasas (p. ej., ampicilina y amoxicilina); 4) ureidopenicilinas que tienen actividad contra especies de *Pseudomonas* y otros bacilos gramnegativos resistentes (piperacilina), y 5) carboxipenicilina, que ya no está disponible en Estados Unidos (p. ej., carbenicilina y ticarcilina). La mayoría de las penicilinas se dispensan como sales de sodio o potasio del ácido libre. La penicilina G potásica contiene aproximadamente 1.7 mEq de K^+ por millón de unidades (2.8 mEq/g). Las sales procaínicas y benzatínicas de la penicilina ofrecen presentaciones de depósito para inyección intramuscular. En su presentación seca las penicilinas son estables, pero las soluciones pierden rápidamente su actividad, por lo que se deben preparar inmediatamente antes de su administración.

Actividad antimicrobiana

El paso inicial en la acción de la penicilina es la unión del fármaco a los receptores celulares. Estos receptores son PBP, al menos algunos de los cuales son enzimas involucradas en las reacciones de transpeptidación. De tres a seis (o más) PBP por célula pueden estar presentes. Después de que las moléculas de penicilina se hayan unido a los receptores, se inhibe la síntesis de peptidoglucano y se bloquea la transpeptidación final. El último acontecimiento bactericida es la eliminación o inactivación de un inhibidor de las enzimas autolíticas en la pared celular. Esto activa a las enzimas autolíticas provocando lisis celular. De esta manera, los β lactámicos inhiben a los microorganismos con una función defectuosa de autolisina, que los inhibe, pero no los mata y, por tanto, se dice que son “tolerantes”.

Puesto que la acción de la penicilina requiere de una síntesis activa de la pared celular, los microorganismos sin actividad metabólica no son sensibles.

La penicilina G y la penicilina V a menudo se miden en unidades (1 millón de unidades = 0.6 g), pero las penicilinas semisintéticas se miden en gramos. Si bien 0.002 a 1 µg/mL de penicilina G es mortal para la mayor parte de los microorganismos grampositivos sensibles, se necesitan entre 10 y 100 veces más a la hora de matar a las bacterias gramnegativas (con excepción de *Neisseria*).

booksmedicos.org

Resistencia

La resistencia a las penicilinas puede ser de diversas categorías:

1. Producción de β lactamasas por estafilococos, bacterias gramnegativas, *Haemophilus* sp., gonococos y otros. Se conocen más de 50 β lactamasas diferentes, la mayoría de ellas producidas bajo el control de plásmidos bacterianos. Algunas β lactamasas son inducidas por las cefalosporinas más nuevas.
2. La falta de PBP o PBP alteradas (p. ej., neumococos y enterococos) o la inaccesibilidad de las PBP debido a las barreras de permeabilidad de las membranas externas bacterianas (más comunes en las bacterias gramnegativas). A menudo éstas se encuentran bajo control cromosómico.
3. Salida del fármaco fuera de la célula. Los genes que codifican estas bombas son comunes en bacterias gramnegativas (p. ej., *OprD* en *P. aeruginosa*).
4. Ausencia de síntesis de peptidoglucanos, por ejemplo, en micoplasmas, formas L o bacterias sin actividad metabólica.

Absorción, distribución y excreción

Después de la administración intramuscular o intravenosa, la absorción de la mayoría de las penicilinas es rápida y completa. Después de la administración oral, la absorción es variable y varía de 15 a 80%, lo que depende de su estabilidad en el ambiente ácido, su fijación a los alimentos, la presencia de amortiguadores, etc. La amoxicilina se absorbe bien. Después de la absorción, las penicilinas se distribuyen ampliamente en tejidos y fluidos corporales.

Se han diseñado formas de dosificación especiales a fin de que la absorción tardía produzca niveles de fármaco durante largos periodos. Después de una sola dosis intramuscular de penicilina benzatínica, 1.5 g (2.4 millones de unidades), la concentración sérica de 0.03 unidad/mL se mantiene durante 10 días y la concentración de 0.005 unidad/mL durante 3 semanas. La penicilina procaínica administrada por vía intramuscular produce niveles terapéuticos durante 24 horas.

En muchos tejidos, las concentraciones de penicilina son similares a las del suero. Se producen niveles más bajos en los ojos, la próstata y el sistema nervioso central. Sin embargo, en la meningitis, la penetración es mayor y los niveles de 0.5–5 μg/mL se producen en líquido cefalorraquídeo con una dosis parenteral diaria de 12 gramos.

La mayor parte de las penicilinas se excretan rápidamente a través del riñón. Alrededor de 10% de la excreción renal es por filtración glomerular y 90% por secreción tubular. Esta última puede ser parcialmente bloqueada por probenecid para lograr niveles sistémicos y de líquido cefalorraquídeo más altos. En recién nacidos y en pacientes con insuficiencia renal, la excreción de penicilina se reduce y los niveles sistémicos permanecen elevados por más tiempo. Algunas penicilinas (p. ej., la nafcilina) se eliminan principalmente por mecanismos no renales.

Usos clínicos

Las penicilinas son los antibióticos más utilizados, particularmente en las siguientes áreas.

La penicilina G es el fármaco de elección en la mayoría de las infecciones causadas por estreptococos, neumococos sensibles, meningococos, espiroquetas, clostridios, bacilos grampositivos aerobios, estafilococos no productores de penicilinasa y actinomicetos.

La penicilina G es inhibitoria para los enterococos (*E. faecalis*), pero en el caso de los efectos bactericidas (p. ej., en la endocarditis por enterococos) se debe agregar un aminoglucósido. La penicilina G en dosis ordinarias se excreta en la orina en concentraciones suficientemente altas, a fin de inhibir algunos organismos gramnegativos a menos que produzcan una gran cantidad de β lactamasas.

La penicilina G benzatínica es una sal muy poco soluble, administrada por vía intramuscular para niveles bajos pero prolongados de fármacos. Una sola inyección de 1.2 millones de unidades (0.7 g) es un tratamiento satisfactorio para la faringitis estreptocócica del grupo A y la sífilis primaria. La misma inyección cada 3 a 4 semanas es una profilaxis satisfactoria contra la reinfección por estreptococos del grupo A en pacientes con fiebre reumática.

booksmedicos.org

La infección con estafilococos productores de β lactamasa es la única indicación para el uso de penicilinas resistentes a la penicilinasa (p. ej., nafcilina y oxacilina). Puede administrarse cloxacilina o dicloxacilina por vía oral para la infección de estafilococos más leves. Los estafilococos resistentes a la oxacilina y la nafcilina tienen el gen *mecA* y forman una proteína de unión a penicilina de baja afinidad, 2a (consúltese el cuadro 28–1).

La amoxicilina oral se absorbe mejor que la ampicilina y la concentración que alcanza es más elevada. La amoxicilina administrada junto con el ácido clavulánico es activa contra *H. influenzae* productora de β lactamasa. La piperacilina es más efectiva contra los bacilos gramnegativos aeróbicos, especialmente las pseudomonas. La piperacilina combinada con el inhibidor de la β lactamasa tazobactam ha aumentado la actividad contra algunos bacilos gramnegativos productores de β lactamasa. Sin embargo, la combinación piperacilina-tazobactam no es más activa contra *P. aeruginosa* que la piperacilina sola.

Efectos secundarios

Las penicilinas poseen menos toxicidad directa que los demás medicamentos antimicrobianos. Los efectos secundarios más graves son causados por la hipersensibilidad.

Todas las penicilinas son de sensibilización cruzada y de reacción cruzada. Cualquier material (incluida la leche y los cosméticos) que contenga penicilina puede inducir sensibilización. Los antígenos responsables son productos de degradación (p. ej., ácido peniciloico) unidos a las proteínas del hospedero. Las pruebas cutáneas con penicilina-polilisina, con productos de hidrólisis alcalina y con penicilina no degradada, identifican a muchas personas hipersensibles. Entre los reactores positivos a las pruebas cutáneas, la incidencia de reacciones alérgicas inmediatas importantes es alta. Tales reacciones están asociadas con anticuerpos de inmunoglobulina E (IgE) unida a células. Los anticuerpos IgG contra las penicilinas son frecuentes y no se relacionan con otras reacciones alérgicas fuera de algunos casos de anemia hemolítica. El historial de una reacción a la penicilina en el pasado no es confiable, pero el medicamento debe administrarse con precaución a tales personas, o se debe elegir un medicamento sustituto.

Las reacciones alérgicas pueden ocurrir en la forma de un choque anafiláctico típico; de enfermedad del suero típica (urticaria, inflamación de las articulaciones, edema angioneurótico, prurito, dificultad respiratoria durante los primeros 7 a 12 días después de administrarse penicilina), y de diversos eritemas cutáneos, fiebre, eosinofilia, nefritis, vasculitis, etc. La incidencia de hipersensibilidad a la penicilina es insignificante en niños, pero puede ser de 1 a 5% entre los adultos en Estados Unidos. Las reacciones anafilácticas agudas que amenazan la vida son muy raras (0.5%). Los corticosteroides a veces pueden suprimir las manifestaciones alérgicas a las penicilinas.

Las dosis muy altas pueden producir concentraciones de CNS que son irritantes. En pacientes con insuficiencia renal, dosis más pequeñas pueden producir encefalopatía, delirio y convulsiones. Con tales dosis, también puede ocurrir una toxicidad directa de los cationes (K^+). La nafcilina en ocasiones causa granulocitopenia. Las penicilinas orales pueden causar diarrea. Las dosis altas de penicilinas pueden causar una tendencia a la hemorragia. Algunas penicilinas se han vuelto obsoletas debido a su mayor toxicidad. La meticilina causa nefritis intersticial con demasiada frecuencia. La carbenicilina muy frecuentemente disminuye la agregación plaquetaria normal, lo que puede conducir a un sangrado clínicamente significativo.

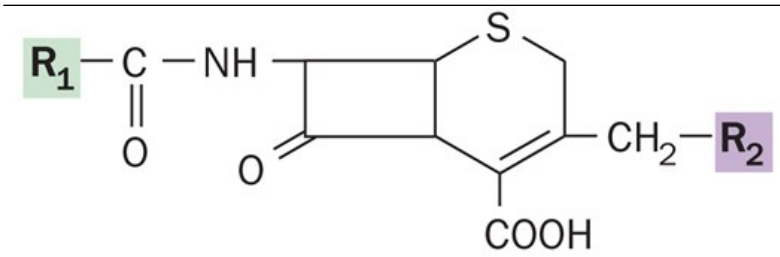
CEFALOSPORINAS

Algunos hongos del género *Cephalosporium* producen sustancias antimicrobianas llamadas cefalosporinas. Estos son compuestos β lactámicos con un núcleo de ácido 7-aminocefalosporánico (fig. 28–2) en lugar del ácido 6-aminopenicilánico de las penicilinas. Las cefalosporinas naturales tienen una actividad antibacteriana baja, pero la unión de varios grupos laterales R ha provocado la proliferación de una gran cantidad de fármacos, cada uno con diversas propiedades farmacológicas y espectros de actividades antimicrobianas. Las cefamicinas son similares a las cefalosporinas, pero se derivan de los actinomicetos.

FIGURA 28–2

Estructura básica de las cefalosporinas. R, cadena lateral. Se pueden agregar varias estructuras en R1 y R2 a fin de crear los derivados nombrados.

booksmedicos.org



Núcleo de ácido 7-aminocefalosporánico.

Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

El mecanismo de acción de las cefalosporinas es análogo al de las penicilinas: 1) la unión a PBP específicas que sirven como receptores de fármacos en las bacterias; 2) inhibir la síntesis de la pared celular mediante el bloqueo de la transpeptidación de peptidoglucano, y 3) activar enzimas autolíticas en la pared celular, que pueden producir lesiones que causan la muerte bacteriana. La resistencia a las cefalosporinas se puede atribuir a 1) la permeabilidad deficiente de bacterias por parte del medicamento; 2) la falta de PBP para un medicamento específico o la alteración de una PBP que disminuye la afinidad por el medicamento; 3) la degradación del fármaco por las β lactamasas, de las cuales existe un gran número, y 4) mecanismos de salida. Ciertas cefalosporinas de segunda y tercera generaciones pueden inducir a β lactamasas especiales en las bacterias gramnegativas. En general, sin embargo, las cefalosporinas tienden a ser resistentes a las β lactamasas producidas por los estafilococos y las bacterias gramnegativas comunes que hidrolizan e inactivan muchas penicilinas.

Para facilitar la labor de referencia, las cefalosporinas se han organizado en grupos principales o “raciones genéticas”, que se analizan en los párrafos siguientes (cuadro 28–4). Muchas cefalosporinas se excretan principalmente por el riñón y pueden acumularse e inducir toxicidad en pacientes con insuficiencia renal.

CUADRO 28–4

Principales grupos de cefalosporinas

booksmedicos.org

Primera generación
Cefalotina[+]
Cefapirina[+]
Cefazolina
Cefalexina[a]
Cefaradina[a,+]
Cefadroxila[a]
Segunda generación
Cefamandol[+]
Cefuroxima
Cefonicid[+]
Cefaclor[a,+]
Cefoxitin[b]
Cefotetan[b]
Cefprozil[a]
Cefuroxima axetil[a]
Cefmetazol[b]
Loracarbef[+]
Tercera generación
Cefotaxima
Ceftizoxima[+]
Ceftriaxona
Ceftazidima
Cefoperazona[+]
Moxalactam[+]
Cefixima[a]
Cefpodoxima proxetil[a]
Ceftibuten[a]
Cefdinir[a]
Cefditoren[a]
Cuarta generación
Cefepima
Cefpirome[+]
MRSA activo
Ceftarolina
Ceftobiprol[+]

[+] No comercializado en Estados Unidos.

[a] Agentes orales.

booksmedicos.org

[b] Estas son las cefamicinas, y tienen una actividad anaerobia mejorada, pero por lo demás son similares en espectro a las cefalosporinas de segunda generación.

Modificado con autorización de Craig WA, Andes DR. Cephalosporins. In Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. *Mandel, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 8th ed., Elsevier; 2015, p. 280. Copyright Elsevier.

Cefalosporinas de primera generación

Las cefalosporinas de primera generación son muy activas contra los cocos grampositivos, excepto los enterococos y MRSA, y son moderadamente activas nuevamente en algunos bacilos gramnegativos, principalmente *E. coli, Proteus* y *Klebsiella*. Los cocos anaeróbicos son a menudo sensibles, pero *Bacteroides fragilis* no lo es.

La cefalexina, el cefadroxilo y la cefradina (que ya no están disponibles en Estados Unidos) se absorben desde el intestino en forma variable y se pueden usar a la hora de tratar infecciones no complicadas del sistema urinario y la faringitis estreptocócica. Otras cefalosporinas de primera generación deben ser inyectadas a fin de obtener niveles adecuados en la sangre y los tejidos. La cefazolina es una opción para la profilaxis quirúrgica porque proporciona los niveles más altos (90 a 120 µg/mL) con cada dosis, espaciadas en 8 horas. La cefalotina, la cefapirina y la cefradina (estos agentes ya no están disponibles en Estados Unidos) en la misma dosis dan niveles más bajos. Ninguno de los medicamentos de primera generación penetra en el sistema nervioso central, y no son medicamentos de primera elección para infección alguna.

Cefalosporinas de segunda generación

Las cefalosporinas de segunda generación son un grupo heterogéneo. Todas son activas contra los organismos cubiertos por los medicamentos de primera generación, pero tienen una cobertura extendida contra bacilos gramnegativos, incluyendo a *Klebsiella* y *Proteus*, pero no a *P. aeruginosa*.

Algunas (no todas) cefalosporinas orales de segunda generación se pueden utilizar a la hora de tratar la sinusitis y la otitis media, causadas por *H. influenzae*, incluidas las cepas productoras de β lactamasa.

La cefoxitina y el cefotetan se utilizan en las infecciones anaeróbicas mixtas, como la peritonitis y la enfermedad inflamatoria pélvica. Sin embargo, la resistencia a estos agentes dentro del grupo de *B. fragilis* ha aumentado sustancialmente.

Cefalosporinas de tercera generación

Las cefalosporinas de tercera generación tienen una actividad disminuida contra los cocos grampositivos excepto por *S. pneumoniae*; los enterococos son intrínsecamente resistentes a las cefalosporinas y con frecuencia producen superinfecciones durante su uso. La mayoría de las cefalosporinas de tercera generación son activas contra los estafilococos susceptibles a la meticilina, pero la ceftazidima es sólo débilmente activa. Una de las principales ventajas de los medicamentos de tercera generación es su mayor actividad contra los bacilos gramnegativos. Cuando los medicamentos de segunda generación tienden a fallar contra *P. aeruginosa*, la ceftazidima o la cefoperazona pueden tener éxito. Así, los fármacos de tercera generación son muy útiles en el tratamiento de la bacteriemia hospitalaria gramnegativa. La ceftazidima incluso puede convertirse en una cura imprescindible en los casos de melioidosis grave (infección por *Burkholderia pseudomallei*).

Otra característica distintiva e importante de varios medicamentos de tercera generación —excepto la cefoperazona— es la capacidad de alcanzar el sistema nervioso central, y de aparecer en el líquido cefalorraquídeo en concentraciones suficientes para tratar la meningitis, causada por bacilos gramnegativos. La cefotaxima, la ceftriaxona o la ceftizoxima administradas por vía intravenosa pueden usarse para el tratamiento de la septicemia bacteriana por gramnegativos y la meningitis.

Cefalosporinas de cuarta generación

La cefepima es la única cefalosporina de cuarta generación que se utiliza actualmente en Estados Unidos. Posee una actividad reforzada contra especies de *Enterobacter* y *Citrobacter* que son resistentes a las cefalosporinas de tercera generación. La actividad de la cefepima es similar a la ceftazidima contra *P. aeruginosa*. Su actividad contra los estreptococos y estafilococos sensibles a la meticilina es mayor que la de la ceftazidima y similar a la de otros compuestos de tercera generación. La cefpiroma es una cefalosporina de cuarta generación que se encuentra disponible fuera de Estados Unidos.

booksmedicos.org

Varios nuevos agentes han sido aprobados recientemente en Estados Unidos. Cefditoren es una cefalosporina oral de tercera generación con excelente actividad contra muchas especies grampositivas y gramnegativas. Este agente tiene actividad bactericida y estabilidad contra muchas enzimas β lactamasas. Cefditoren es la cefalosporina administrada por vía oral más potente contra *S. pneumoniae*. Dos agentes, la ceftarolina y el ceftobiprol, tienen actividad contra el MRSA. La ceftarolina ha mejorado la actividad contra los grampositivos, incluyendo a MRSA, *E. faecalis* sensible a la ampicilina y a los neumococos no sensibles a la penicilina. Está indicada para el tratamiento de infecciones bacterianas agudas de la piel y de la estructura de la piel, así como para la neumonía adquirida en la comunidad. Hay informes anecdóticos de su uso exitoso en infecciones más graves, como infecciones bacterianas causadas por MRSA. El ceftobiprol tiene un espectro de actividad similar al de otras cefalosporinas, pero además es activo contra MRSA, *E. faecalis* sensible a la ampicilina y *S. pneumoniae* resistente a la penicilina. En la actualidad no se comercializa en Estados Unidos. Estos dos últimos agentes se han denominado "cefalosporinas MRSA activas". Sin embargo, es importante tener en cuenta que estos agentes no tienen una buena actividad contra *P. aeruginosa,* las especies de *Acinetobacter* o las enterobacterias productoras de ESBL.

Debido al creciente número de β lactamasas, algunas cefalosporinas se combinan con inhibidores de la β lactamasa. Los más prometedores hasta la fecha son la ceftazidima y la ceftarolina combinadas con avibactam, un nuevo inhibidor de la β lactamasa. Estas combinaciones tienen un espectro de actividad similar a los carbapenems. Una nueva cefalosporina con actividad mejorada contra *P. aeruginosa* ceftolozana se ha combinado con tazobactam en ensayos clínicos a la hora de tratar a *Enterobacter* y a KPC hiperproductoras de AmpC. Tanto la ceftazidima-avibactam como el ceftolozan-tazobactam han sido aprobados por la FDA.

Efectos secundarios de las cefalosporinas

Las cefalosporinas son sensibilizadoras y pueden provocar una variedad de reacciones de hipersensibilidad, como anafilaxis, fiebre, erupciones cutáneas, nefritis, granulocitopenia y anemia hemolítica. La frecuencia de alergia cruzada entre cefalosporinas y penicilinas es aproximadamente de 5%. Los pacientes con alergia menor a penicilina por lo general pueden tolerar las cefalosporinas, pero aquellos con antecedentes de anafilaxia no pueden.

La tromboflebitis puede ocurrir después de la inyección intravenosa. La hipoprotrombinemia es frecuente con las cefalosporinas que tienen un grupo metiltiotetrazol (p. ej., cefamandol, cefmetazol, cefotetan y cefoperazona). La administración oral de vitamina K (10 mg dos veces por semana) puede prevenir esta complicación. Estos mismos fármacos también pueden causar reacciones graves de disulfiram, y debe evitarse el consumo de alcohol.

Los efectos secundarios gastrointestinales, principalmente diarrea, ocurren con poca frecuencia. La pseudolitiasis biliar reversible se ha descrito con la administración de dosis altas de ceftriaxona.

Debido a que muchas cefalosporinas de segunda, tercera y cuarta generaciones tienen poca actividad contra los organismos grampositivos, particularmente los enterococos, puede producirse una sobreinfección con estos organismos y con los hongos.

OTROS FÁRMACOS β LACTÁMICOS

Monobactámicos

Los monobactámicos tienen un anillo de β lactámico monocíclico y son resistentes a las β lactamasas. Son activos contra los bacilos gramnegativos principalmente a través de la unión a PBP3, pero no contra bacterias grampositivas o anaerobios. El primer medicamento de este tipo que estuvo disponible fue el aztreonam, que se parece a la actividad de los aminoglucósidos y se administra por vía intravenosa o intramuscular cada 8 o 12 horas. Los pacientes con alergia a la penicilina mediada por IgE lo toleran sin demostrar reacciones y (fuera de algunos eritemas cutáneos y alteraciones menores de la aminotransferasa) no se han publicado efectos adversos importantes. Algunas veces aparecen superinfecciones por estafilococos o enterococos.

Carbapenémicos

Estos fármacos están estructuralmente relacionados con los antibióticos β lactámicos. El imipenem, el primer fármaco de este tipo, tiene buena actividad contra muchos bacilos gramnegativos, organismos grampositivos y anaerobios. Es resistente a las β lactamasas, pero se inactiva por las deshidropeptidasas en los túbulos renales. En consecuencia, se administra junto con un inhibidor de la peptidasa, la cilastatina.

El imipenem penetra bien en los tejidos y fluidos corporales, incluido el líquido cefalorraquídeo. El medicamento se administra por vía intravenosa

booksmedicos.org

cada 6 a 8 horas y en dosis reducidas en la insuficiencia renal. El imipenem puede estar indicado para infecciones causadas por organismos resistentes a otros medicamentos. En comparación con los otros carbapenémicos, el imipenem puede tener una mejor cobertura grampositiva. El meropenem y el doripenem tienen mejor cobertura gramnegativa.

Los efectos adversos del imipenem incluyen vómitos, diarrea, erupciones cutáneas y reacciones en los sitios de infusión. Los niveles excesivos en pacientes con insuficiencia renal pueden conducir a convulsiones. Los pacientes alérgicos a las penicilinas también pueden ser alérgicos al imipenem.

El meropenem es similar al imipenem en cuanto a farmacología y espectro de actividad antimicrobiana. Sin embargo, no está inactivado por las dipeptidasas y es menos probable que cause convulsiones que el imipenem.

El ertapenem tiene una semivida prolongada adecuada para la administración una vez al día. Es útil en el tratamiento de infecciones complicadas que no involucran patógenos hospitalarios. Tiene poca actividad contra las especies de *Enterococcus* y *P. aeruginosa* y otros bacilos gramnegativos que no fermentan glucosa.

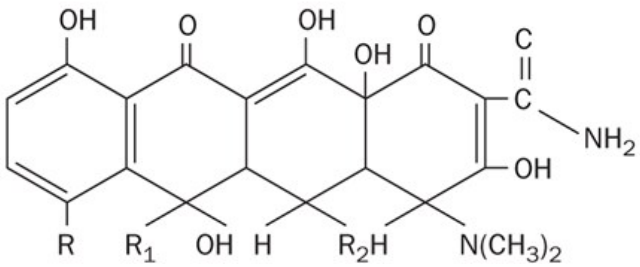
El doripenem es el carbapenémico que ha sido aprobado más recientemente en Estados Unidos. El grupo sulfamoilamimoetil-pirrolidiniltio en su cadena lateral en la posición 2 aumenta su actividad contra los bacilos gramnegativos que no fermentan glucosa. Se ha informado que este medicamento tiene una fuerte afinidad por las PBP que son específicas de la especie. Por ejemplo, doripenem tiene afinidad por PBP3 en *P. aeruginosa*. Se ha informado de que doripenem es más activo contra *P. aeruginosa* que el imipenem, pero tiene la misma actividad del meropenem. Ninguno de los carbapenems tiene actividad contra *Stenotrophomonas maltophilia*.

TETRACICLINAS

Las tetraciclinas son un grupo de medicamentos que difieren en sus características físicas y farmacológicas, pero tienen propiedades antimicrobianas virtualmente idénticas y proporcionan una resistencia cruzada completa. Todas las tetraciclinas se absorben fácilmente en el aparato digestivo y se distribuyen ampliamente en los tejidos, pero penetran poco en el líquido cefalorraquídeo (excepto en la doxiciclina). Algunos también pueden ser administrados por vía intramuscular o intravenosa. Se excretan en las heces y en la bilis y la orina en tasas variables. Con dosis de clorhidrato de tetraciclina, 2 g/día por vía oral, los niveles en sangre alcanzan 8 µg/mL. La minociclina y la doxiciclina se excretan más lentamente y, por tanto, se administran a intervalos más largos.

Las tetraciclinas tienen la estructura básica que se muestra a continuación.

	R	R_1	R_2	Depuración renal (mL/min)
Tetraciclina	—H	$-CH_3$	—H	65
Doxiciclina	—H	$-CH_3$	—OH	16
Minociclina	$-N(CH_3)_2$	—H	—H	<10



Actividad antimicrobiana

Las tetraciclinas se concentran por bacterias susceptibles e inhiben la síntesis de proteínas al inhibir el enlace aminoacil-ARNt a la unidad 30S de los ribosomas bacterianos. Las bacterias resistentes no logran concentrar estos fármacos. Esta resistencia está bajo el control de los plásmidos transmisibles.

booksmedicos.org

Las tetraciclinas son principalmente agentes bacteriostáticos. Inhiben el crecimiento de bacterias grampositivas y gramnegativas susceptibles (inhibidas por 0.1–10 µg/mL) y son fármacos de elección en las infecciones causadas por rickettsias, *Anaplasma, Bartonella*, clamidias y *Mycoplasma pneumoniae.* Las tetraciclinas se utilizan en el cólera para acortar la excreción de vibrios. El clorhidrato de tetraciclina o la doxiciclina, suministrada por vía oral durante 7 días, es eficaz contra la infección genital por clamidia. Las tetraciclinas a veces se usan en combinación con estreptomicina a la hora de tratar a las infecciones por *Brucella, Yersinia* y *Francisella*. La minociclina a menudo es activa contra infecciones por *Nocardia* y puede erradicar el estado portador meningocócico. Se administran dosis bajas de tetraciclina durante muchos meses para que el acné suprima las bacterias de la piel y sus lipasas, lo que promueve cambios inflamatorios.

Las tetraciclinas no inhiben a los hongos. Suprimen temporalmente una parte de la microbiota intestinal normal y pueden ocurrir superinfecciones, en especial por *Pseudomonas*, estafilococos y levaduras resistentes a las tetraciclinas.

Efectos secundarios

Las tetraciclinas producen diversos grados de trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea), erupciones cutáneas, lesiones de la membrana mucosa y fiebre en muchos pacientes, especialmente cuando la administración es prolongada y la dosis es alta. La fotosensibilidad que resulta en una erupción en áreas expuestas al sol también es común. El reemplazo de la microbiota bacteriana (véase antes) ocurre comúnmente. El crecimiento excesivo de levaduras en las membranas mucosas anales y vaginales durante la administración de tetraciclina conduce a la inflamación y el prurito. El crecimiento excesivo de organismos en el intestino puede conducir a la enterocolitis.

Las tetraciclinas se depositan en las estructuras óseas y dientes, especialmente en los fetos, y durante los primeros 6 años de vida. La decoloración y la fluorescencia de los dientes se manifiestan en los recién nacidos si las mujeres embarazadas toman tetraciclinas durante periodos prolongados. También este consumo les puede causar daño hepático. La minociclina puede causar alteraciones vestibulares marcadas.

Examen bacteriológico

Los organismos que son sensibles a la tetraciclina también se consideran sensibles a la doxiciclina y la minociclina. Sin embargo, la resistencia a la tetraciclina no se puede utilizar para predecir la resistencia a los otros agentes.

GLICILCICLINAS

Las glicilciclinas son análogos sintéticos de las tetraciclinas. Sólo un agente, tigeciclina, está actualmente disponible para su uso. La tigeciclina es el derivado 9-*tert*-butilglicilamida de la minociclina. La tigeciclina comparte el mismo sitio de unión en el ribosoma que las tetraciclinas. Se une con más avidez a los ribosomas, y este enlace firme probablemente es el encargado de la actividad reforzada contra los microorganismos resistentes a las tetraciclinas. La tigeciclina es activa contra un amplio espectro de microorganismos patógenos tanto grampositivos como gramnegativos. Comparado con las tetraciclinas, es más activo contra MRSA y *S. epidermidis*, *S. pneumoniae* sensible y resistente al fármaco y enterococos. En cuanto a los aerobios gramnegativos, además del espectro de las otras tetraciclinas, la tigeciclina ha mejorado la actividad contra varias enterobacterias, incluidas las especies de *Salmonella* y *Shigella*, y las especies de *Acinetobacter*. No tiene buena actividad contra *P. aeruginosa, S. maltophilia* o *Burkholderia cepacia.* La tigeciclina también tiene una buena actividad contra muchas bacterias anaeróbicas, incluyendo *B. fragilis.*

Actualmente, la tigeciclina está disponible sólo como agente parenteral debido a su baja biodisponibilidad. El fármaco tiene una amplia y rápida distribución en los tejidos. La unión a proteínas oscila entre 73 y 79%. La tigeciclina no se metaboliza a metabolitos farmacológicamente activos. La semivida es prolongada, aproximadamente 40 horas. La vía principal de eliminación es a través de las vías biliares y las heces; la depuración renal es una vía de eliminación secundaria. Actualmente, la tigeciclina está aprobada en Estados Unidos para el tratamiento de las infecciones cutáneas y de los tejidos blandos no complicados, para las infecciones intraabdominales complicadas y neumonía extrahospitalaria. En 2013, la FDA emitió una advertencia sobre el mayor riesgo de muerte en los pacientes que toman este medicamento en comparación con otros agentes antimicrobianos. Se sugiere que este medicamento se reserve para situaciones donde otros agentes no están disponibles o no se pueden usar debido a la resistencia.

CLORANFENICOL

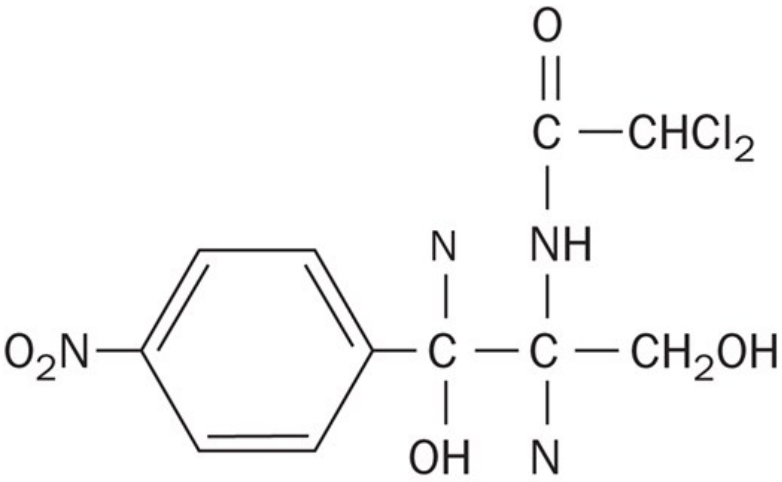
El cloranfenicol es una sustancia producida originalmente a partir de cultivos de *Streptomyces venezuelae,* pero ahora se fabrica sintéticamente.

El cloranfenicol cristalino es un compuesto estable que se absorbe rápidamente por el aparato digestivo y se distribuye ampliamente en los tejidos y

booksmedicos.org

fluidos corporales, incluidos el sistema nervioso central (CNS) y el líquido cefalorraquídeo (CSF), y penetra bien en las células. La mayor parte del fármaco se inactiva en el hígado por conjugación con ácido glucurónico o por reducción a arilaminas inactivas.

La excreción se produce principalmente en la orina, 90% en forma inactiva. Aunque el cloranfenicol generalmente se administra por vía oral, el succinato se puede inyectar por vía intravenosa en dosis similares.



Cloranfenicol

El cloranfenicol es un potente inhibidor de la síntesis de proteínas en microorganismos. Bloquea la unión de aminoácidos a la cadena peptídica naciente en la unidad 50S de los ribosomas al interferir con la acción de la peptidil transferasa. El cloranfenicol es principalmente bacteriostático, y su especificación, dosis y niveles en sangre son similares a los de las tetraciclinas. El cloranfenicol se ha usado para tratar muchos tipos de infección (p. ej., de salmonelas, meningococos y *H. influenzae*), pero ya no es el fármaco de elección para ninguna infección.

La resistencia al cloranfenicol es causada por la destrucción del fármaco por una enzima (cloranfenicol acetiltransferasa) que está bajo el control del plásmido.

El cloranfenicol con frecuencia causa trastornos gastrointestinales. Sin embargo, la administración de más de 3 g/día en forma regular induce alteraciones en la maduración de las células sanguíneas, la elevación del hierro sérico y la anemia. Estos cambios son reversibles al suspender el medicamento. En raras ocasiones, algunas personas exhiben idiosincrasia aparente al cloranfenicol y manifiestan anemia aplásica pronunciada o mortal que difiere del efecto reversible sujeto a la dosis descrita antes. Por estas razones, el uso de cloranfenicol está generalmente restringido a infecciones en las que es claramente el fármaco más efectivo por prueba de laboratorio o experiencia.

En bebés prematuros y recién nacidos, el cloranfenicol puede inducir al colapso (“síndrome gris”), ya que en ellos el mecanismo normal de desintoxicación (conjugación de glucurónido en el hígado) aún no está desarrollado.

MACRÓLIDOS

La eritromicina se obtiene de *Streptomyces erythreus* y tiene la fórmula química $C_{37}H_{67}NO_{13}$. Los fármacos relacionados con la eritromicina son la claritromicina, la azitromicina y otros medicamentos. Los macrólidos se unen a un receptor (ARNr 23S) en la subunidad 50S del ribosoma bacteriano. Inhiben la síntesis de proteínas al interferir con las reacciones de translocación y la formación de complejos de iniciación. La resistencia a los macrólidos resulta de una alteración (metilación) del receptor de ARNr. Esto está bajo el control de un plásmido transmisible. Otros mecanismos incluyen la inactivación de enzimas y el flujo activo de fármacos codificados por los genes *mef* y *msr*. La actividad de las eritromicinas aumenta considerablemente en un pH alcalino.

Los macrólidos en concentraciones de 0.1 a 2 µg/mL son activos contra las bacterias grampositivas, incluidos los neumococos, estreptococos y corinebacterias. *Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia trachomatis, Legionella pneumophila* y *Campylobacter jejuni* también son susceptibles. Las variantes resistentes ocurren en las poblaciones microbianas susceptibles y tienden a emerger durante el tratamiento, especialmente en infecciones

booksmedicos.org

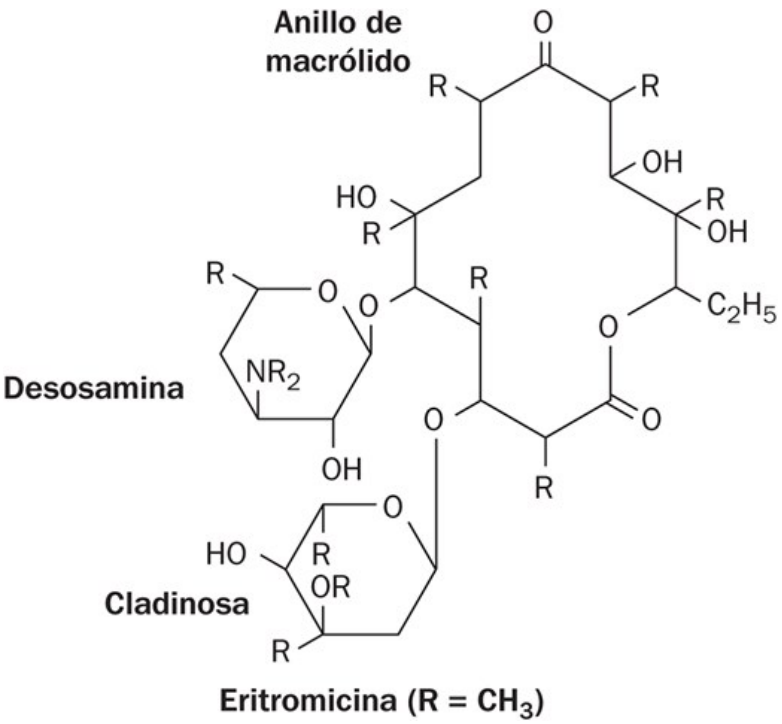
estafilocócicas.

Las eritromicinas pueden ser los fármacos de elección en las infecciones causadas por los organismos enumerados y son sustitutos de las penicilinas en personas hipersensibles a estas últimas. El estearato, succinato o estolato de eritromicina por vía oral administrado cada 6 h alcanza una concentración sérica de 0.5 a 2 µg/mL. Las demás presentaciones se administran por vía intravenosa.

Algunos de sus efectos indeseables son fiebre, molestias digestivas leves y hepatitis colestásica como reacción de hipersensibilidad, en especial al estolato. Los efectos hepatotóxicos son más pronunciados durante el embarazo. Se han descrito arritmias cardiacas, en particular taquicardia ventricular con prolongación del intervalo QT, con eritromicina oral e intravenosa. La administración conjunta de inhibidores de CYP3A aumenta notablemente el riesgo de que esto ocurra. La eritromicina tiende a incrementar la concentración de los anticoagulantes, la ciclosporina y otros fármacos que se administran simultáneamente al reducir las enzimas microsómicas.

La claritromicina y la azitromicina son azálidas que están relacionadas químicamente con la eritromicina. Similar a la eritromicina, tanto la claritromicina como la azitromicina son activas contra estafilococos y estreptococos. La claritromicina ha mejorado la actividad contra *L. pneumophila, Helicobacter pylori, Moraxella catarrhalis, C. trachomatis* y *Borrelia burgdorferi*. La azitromicina tiene una actividad mejorada contra *C. jejuni, H. influenzae, M. pneumoniae, M. catarrhalis, N. gonorrhoeae* y *B. burgdorferi*. Ambos fármacos son activos contra el complejo *Mycobacterium avium*, y ambos fármacos inhiben la mayoría de las cepas de *Mycobacterium chelonei* y *Mycobacterium fortuitum*. Las bacterias resistentes a la eritromicina también son resistentes a la claritromicina y la azitromicina. Las modificaciones químicas impiden el metabolismo de la claritromicina y la azitromicina a formas inactivas, y los medicamentos se administran dos veces al día (claritromicina) o una vez al día (azitromicina). Ambos fármacos se asocian con una incidencia mucho menor de efectos secundarios gastrointestinales que la eritromicina.

Los cetólidos son derivados semisintéticos de la eritromicina. Son más activos que los macrólidos, en particular contra algunas bacterias resistentes a los macrólidos, y tienen una farmacocinética mejorada. La telitromicina es el agente actualmente aprobado para su uso en Estados Unidos. Se administra por vía oral para el tratamiento de infecciones agudas de las vías respiratorias superiores e inferiores. Su mecanismo de acción y perfil de efectos secundarios son similares a los de los macrólidos. Los informes poco frecuentes de hepatotoxicidad grave han limitado su uso en Estados Unidos.



CLINDAMICINA Y LINCOMICINA

La lincomicina (derivada de *Streptomyces lincolnensis*) y la clindamicina (un derivado sustituido con cloro) se parecen a las eritromicinas en el modo

booksmedicos.org

de acción, el espectro antibacteriano y el sitio del receptor ribosómico, pero son químicamente diferentes. La clindamicina es activa contra las especies de *Bacteroides* y otros anaerobios, aunque la resistencia entre el grupo de *B. fragilis* ha aumentado.

Los fármacos son estables a los ácidos y pueden administrarse por vía oral o por vía intravenosa. Están ampliamente distribuidos en los tejidos excepto en el sistema nervioso central. La excreción es principalmente a través del hígado, la bilis y la orina.

Probablemente la indicación más importante que se da a la clindamicina intravenosa es el tratamiento de pacientes con infecciones anaeróbicas graves. Se ha registrado un tratamiento eficaz de infecciones por estafilococos del hueso con lincomicinas. La clindamicina se ha utilizado recientemente en el tratamiento de infecciones de la piel y de la estructura cutánea causadas por MRSA extrahospitalarias. Las lincomicinas no deben usarse contra la meningitis. La clindamicina ha sido prominente como causa de colitis asociada a antibióticos causada por *C. difficile*; sin embargo, la mayoría de los antimicrobianos se han asociado con la colitis por *C. difficile*.

GLUCOPÉPTIDOS, LIPOPÉPTIDOS, LIPOGLUCOPÉPTIDOS

Vancomicina

La vancomicina es producida por *Streptomyces orientalis*. Se absorbe poco en el intestino.

La vancomicina es marcadamente bactericida hacia los estafilococos, algunos clostridios y algunos bacilos. El fármaco inhibe a las cepas tempranas que no emergen rápidamente. La vancomicina se administra por vía intravenosa a fin de tratar infecciones estafilocócicas sistémicas graves, incluida la endocarditis, especialmente si es resistente a la nafcilina. Respecto a la sepsis enterocócica o endocarditis epidémica, la vancomicina puede ser efectiva si se combina con un aminoglucósido. La vancomicina oral está indicada en la colitis pseudomembranosa asociada a antibióticos.

El desarrollo de resistencia a la vancomicina en enterococos ha tenido un gran impacto en el tratamiento de infecciones enterocócicas severas resistentes a múltiples fármacos. Véase la sección "Implicaciones clínicas de la resistencia a los fármacos", aparecida anteriormente en este capítulo y en el capítulo 14.

S. aureus de susceptibilidad intermedia a vancomicina *in vitro* se ha aislado de pacientes en varios países, incluido Estados Unidos. Estos pacientes tienden a adquirir enfermedades complejas que incluían a la terapia a largo plazo con vancomicina. En algunos casos, las infecciones parecían haber fallado en la terapia con vancomicina.

La resistencia a la vancomicina de alto nivel en *S. aureus* es una de las principales preocupaciones a nivel mundial. El mecanismo es el mismo o similar a la resistencia a la vancomicina mediada por transposones en enterococos (adquisición de genes *vanA* [véase capítulo 14]). Tales aislamientos se han cultivado de varios pacientes y pueden ocurrir en más pacientes en el futuro.

Los efectos secundarios indeseables son la tromboflebitis, las erupciones cutáneas, la sordera nerviosa, la leucopenia y, posiblemente, la presencia de daño renal cuando se usa en combinación con un aminoglucósido.

Teicoplanina

La teicoplanina tiene una estructura similar a la de la vancomicina. Es activa contra los estafilococos (incluidas las cepas resistentes a la meticilina), los estreptococos, los enterococos y muchas otras bacterias grampositivas. Los enterococos con *VanA* resistentes a la vancomicina también son resistentes a la teicoplanina, pero los enterococos con *VanB* resistentes a la vancomicina son sensibles a la teicoplanina. El fármaco tiene una semivida larga y se administra una vez al día. Los efectos adversos incluyen irritación localizada en los sitios de inyección, hipersensibilidad y el potencial de ototoxicidad y nefrotoxicidad. La teicoplanina está disponible en Europa y Asia, pero no en Estados Unidos.

Daptomicina

La daptomicina es un lipopéptido cíclico de origen natural producido por *Streptomyces roseosporus*. Estructuralmente, tiene un anillo de aminoácidos de 10 miembros, un ácido decanoico de 10 carbonos unido a un L-triptófano terminal. Es bactericida al causar la despolarización de la membrana bacteriana de una manera dependiente del calcio. Está disponible en forma parenteral administrada una vez al día. Es altamente unida a proteínas y se excreta en los riñones como fármaco principal. Se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 30 mL/min.

booksmedicos.org

Un efecto adverso importante de la daptomicina es la miopatía reversible. Este efecto secundario parece ocurrir más a menudo con la dosis más alta (6 mg/kg/día) que se utiliza para el tratamiento de bacteriemia por *S. aureus*. El seguimiento semanal de la fosfocinasa (CPK, *creatine phosphokinase*) se recomienda, y el medicamento debe suspenderse cuando los niveles alcanzan cinco veces el nivel normal. Actualmente, la daptomicina está aprobada para su uso en Estados Unidos como parte del tratamiento de infecciones de la piel y tejidos blandos, causadas por cocos grampositivos sensibles y resistentes, y para la bacteriemia por *S. aureus*. La sinergia *in vitro* se observa cuando la daptomicina se combina con gentamicina y se está explorando la terapia de combinación con otros agentes como la rifampicina y los antibióticos β lactámicos.

Telavancina, dalbavancina y oritavancina

Algunos lipoglucopéptidos novedosos con sustituyentes hidrófobos tienen mecanismos de acción duales. La cadena lateral lipófila entre este grupo de agentes prolonga la semivida. Inhiben la transglucosilación de la síntesis de peptidoglucanos de la pared celular formando un complejo con los residuos de D-alanil-D-alanina, y también despolarizan la membrana de la célula bacteriana. La telavancina, el primer agente de este grupo en obtener aprobación en Estados Unidos, destinado al tratamiento de infecciones bacterianas agudas en la piel y la estructura cutánea, así como para el tratamiento de la neumonía nosocomial refractaria por *S. aureus*, tiene una semivida prolongada de 7 a 9 horas y tiene una buena penetración en los tejidos. Se excreta principalmente por los riñones.

La dalbavancina fue aprobada recientemente por FDA y su semivida de 8.5 días permite una administración semanal. Su indicación es similar a la de telavancina. La oritavancina fue aprobada en el verano de 2014.

Estos lipoglucopéptidos son más activos contra una amplia gama de patógenos grampositivos, incluyendo a cepas de MRSA, *S. aureus,* vancomicina intermedia (VISA, *vancomycin-intermediate S. aureus*) y *S. aureus* resistente a vancomicina (VRSA, *vancomycin-resistant S. aureus*), en comparación con la vancomicina. Tienen actividad contra algunos organismos grampositivos que pueden ser resistentes a linezolid y daptomicina. Las reacciones adversas comunes son alteraciones del gusto, náuseas, vómitos y disfunción renal reversible.

ESTREPTOGRAMINAS

La quinupristina-dalfopristina es un antibiótico estreptogramina inyectable que consiste en una mezcla 30:70 de dos derivados semisintéticos de pristinamicina (una estreptogramina del grupo B) y dalfopristina (una estreptogramina del grupo A). Los dos componentes actúan de forma sinérgica a fin de inhibir un amplio espectro de bacterias grampositivas, incluyendo a los estafilococos resistentes a meticilina, VRE, y neumococos resistentes a la penicilina. La quinupristina-dalfopristina es activa contra algunos anaerobios y ciertas bacterias gramnegativas (p. ej., *N. gonorrhoeae* y *H. influenzae*) pero no contra enterobacterias, *P. aeruginosa* o especies de *Acinetobacter*. Puede haber resistencia de VRE a la quinupristina-dalfopristina, pero es infrecuente. Los principales eventos adversos son flebitis, artralgias y mialgias.

OXAZOLIDINONAS

Las oxazolidinonas son una clase de antimicrobianos sintéticos descubiertos en 1987. El linezolid fue el primer agente disponible comercialmente. Su espectro antimicrobiano es similar al de los glucopéptidos. El mecanismo de acción del linezolid se observa temprano en la síntesis de proteínas: interferencia con la traducción al inhibir la formación de *N*-formilmetionil-ARNt, el complejo de iniciación en el ribosoma 30S. El linezolid está totalmente biodisponible y es superior a la vancomicina, ya que posee una excelente penetración en las secreciones respiratorias. También se difunde bien en los huesos, la grasa y la orina. El linezolid se usa con más frecuencia a la hora de tratar la neumonía, la bacteriemia y las infecciones de la piel y tejidos blandos causadas por estafilococos resistentes a los glucopéptidos y los enterococos. Su principal efecto secundario es la trombocitopenia reversible. El tedizolid fue aprobado en el verano de 2014 para el tratamiento de infecciones bacterianas agudas de la piel y de la estructura cutánea causadas por organismos grampositivos sensibles. El tedizolid está disponible como un medicamento intravenoso u oral administrado una vez al día. Su espectro de actividad es similar al de linezolid, aunque algunos cocos grampositivos resistentes a linezolid pueden ser susceptibles a tedizolid. Los mayores eventos adversos son gastrointestinales e incluyen náuseas, vómitos y diarrea; también puede ocurrir dolor de cabeza y mareos. La trombocitopenia puede ser menos grave que la que puede ocurrir con linezolid.

BACITRACINA

La bacitracina es un polipéptido obtenido de una cepa (Tracy) de *Bacillus subtilis*. Es estable y mal absorbida por el aparato digestivo. Su único uso se da en la aplicación tópica en la piel, heridas o membranas mucosas.

booksmedicos.org

La bacitracina es principalmente bactericida para las bacterias grampositivas, incluidos los estafilococos resistentes a la penicilina. Cuando se usa tópicamente, se utilizan concentraciones de 500 a 2 000 unidades/mL de solución o gramos de pomada. En combinación con polimixina B o neomicina, la bacitracina es útil para la supresión de la microbiota bacteriana mixta en lesiones superficiales.

La bacitracina es tóxica a los riñones y causa proteinuria, hematuria y retención de nitrógeno. Por este motivo, no tiene cabida en la terapia sistémica. Se dice que la bacitracina no induce fácilmente la hipersensibilidad.

POLIMIXINAS

Las polimixinas son polipéptidos catiónicos básicos que son nefrotóxicos y neurotóxicos. Las polimixinas pueden ser bactericidas para muchos bacilos aerobios gramnegativos, incluyendo *Pseudomonas* y *Serratia*, mediante la unión a membranas celulares ricas en fosfatidiletanolamina y la destrucción de las funciones de la membrana del transporte activo y la barrera de permeabilidad. Hasta hace poco, debido a su toxicidad y mala distribución en los tejidos, las polimixinas se utilizaban principalmente de forma tópica y, en pocas ocasiones, para infecciones sistémicas. La polimixina E (colistina) tiene una presentación parenteral en forma de colistimetato de sodio y ha despertado gran interés además de que se ha utilizado más como opción para el tratamiento de las infecciones por *A. baumannii* y *P. aeruginosa* y como terapia de rescate para las infecciones por *Klebsiella* resistentes a la carbapenemasa. La colistina es bactericida contra estos organismos gramnegativos. Cuando se usa sabiamente, la toxicidad observada ha sido menor que la descrita anteriormente.

AMINOGLUCÓSIDOS

Los aminoglucósidos son un grupo de medicamentos que comparten características químicas, antimicrobianas, farmacológicas y tóxicas. En la actualidad, el grupo está conformado por estreptomicina, neomicina, kanamicina, amikacina, gentamicina, tobramicina, sisomicina, netilmicina, arbekacina y dibekacina. La sisomicina, la arbekacina y la dibekacina están disponibles fuera de Estados Unidos. Todas ellas inhiben la síntesis proteínica de las bacterias al adherirse a la subunidad 30S del ribosoma bacteriano inhibiendo su función. La resistencia se basa en 1) una deficiencia del receptor ribosómico (mutación o metilación del sitio de unión del ARNr 16S), 2) destrucción enzimática del medicamento (resistencia transmisible mediada por plásmidos de importancia clínica) o 3) falta de capacidad de permeabilidad a la molécula del fármaco y la falta de transporte activo en la célula o bombas de flujo activo. Las bacterias anaerobias por lo general son resistentes a los aminoglucósidos porque el transporte a través de la membrana celular es un proceso que requiere energía que es dependiente de oxígeno.

Todos los aminoglucósidos son más activos en pH alcalino que en pH ácido. Todos son potencialmente ototóxicos y nefrotóxicos, aunque en diferentes grados. Todos pueden acumularse en la insuficiencia renal; por tanto, deben realizarse ajustes marcados de la dosis cuando se produce la retención de nitrógeno. Los aminoglucósidos se usan más ampliamente contra las bacterias entéricas gramnegativas o cuando existe sospecha de sepsis. En el tratamiento de bacteriemia o endocarditis causada por estreptococos, enterococos o algunas bacterias gramnegativas, el aminoglucósido se administra junto con una penicilina que facilita la penetración del aminoglucósido. Los aminoglucósidos se seleccionan de acuerdo a los resultados de las pruebas de susceptibilidad realizadas recientemente en un área u hospital, y el aislamiento específico del germen, cuando esté disponible. La utilidad clínica de los aminoglucósidos ha disminuido con el advenimiento de las cefalosporinas y las quinolonas, pero se siguen utilizando en combinación (p. ej., con cefalosporinas para las bacteriemias gramnegativas resistentes a múltiples fármacos). Todos los aminoglucósidos con carga positiva son inhibidos en los hemocultivos por el polianetolsulfonato de sodio y otros detergentes polianiónicos. Ciertos aminoglucósidos (en especial, la estreptomicina) son de utilidad como antimicobacterianos.

Neomicina y kanamicina

La kanamicina está vinculada a la neomicina y tanto su actividad como su resistencia cruzada completa son similares. La paromomicina también está relacionada en forma estrecha y se utiliza en la amebiosis. Estos medicamentos son estables y se absorben poco en el aparato digestivo y otras superficies. Ninguno se utiliza por vía sistémica debido a sus efectos ototóxicos y neurotóxicos. Las dosis orales, tanto de neomicina como de kanamicina, se utilizan cuando se desea reducir la microbiota intestinal antes de la cirugía de intestino grueso, a menudo en combinación con eritiquina. De lo contrario, estos medicamentos se limitan principalmente a la aplicación tópica en superficies infectadas (piel y heridas).

Amikacina

La amikacina es un derivado semisintético de la kanamicina. Es relativamente resistente a muchas de las enzimas que inactivan a la gentamicina y la

booksmedicos.org

tobramicina y, por tanto, se puede utilizar contra algunos microorganismos que son resistentes a estos fármacos. No obstante, la resistencia bacteriana por impermeabilidad a la amikacina está aumentando en forma gradual. Muchas bacterias entéricas gramnegativas son inhibidas por la amikacina en concentraciones obtenidas después de la inyección. Las infecciones del sistema nervioso central requieren inyección intratecal o intraventricular.

De manera similar a todos los aminoglucósidos, la amikacina es nefrotóxica y ototóxica (particularmente para la porción auditiva del octavo nervio craneal). Su nivel debe ser monitorizado en pacientes con insuficiencia renal.

Gentamicina

En concentraciones de 0.5 a 5 µg/mL, la gentamicina es bactericida respecto a muchas bacterias grampositivas y gramnegativas, incluidas muchas cepas de *Proteus, Serratia* y *Pseudomonas*. La gentamicina no es eficaz contra las especies de estreptococos y *Bacteroides*.

La gentamicina se ha usado en infecciones graves causadas por bacterias gramnegativas compatibles con otros medicamentos. En ocasiones las penicilinas precipitan a la gentamicina *in vitro* (por lo que no se debe mezclar), pero *in viv*o facilitan la penetración del aminoglucósido en los estreptococos y bacilos gramnegativos, con la sinergia bactericida resultante que es útil a la hora de tratar la septicemia y la endocarditis.

La gentamicina es tóxica, particularmente en presencia de una función renal alterada. El sulfato de gentamicina, 0.1%, se ha utilizado en forma tópica en cremas o soluciones para las quemaduras infectadas o lesiones de la piel. Estas cremas tienden a seleccionar bacterias resistentes a la gentamicina.

Tobramicina

Este aminoglucósido se parece mucho a la gentamicina, y existe cierta resistencia cruzada entre ellos. Conviene realizar pruebas de sensibilidad separadas. La tobramicina tiene una actividad ligeramente mayor contra *P. aeruginosa* en comparación con la gentamicina. Las formulaciones inhaladas del fármaco se han utilizado a la hora de tratar infecciones crónicas por pseudomonas en pacientes con fibrosis quística.

Las propiedades farmacológicas de la tobramicina son casi idénticas a las de la gentamicina. La mayor parte del fármaco se excreta por filtración glomerular. En la insuficiencia renal, la dosis del fármaco debe reducirse, y se debe vigilar su concentración sanguínea.

Al igual que otros aminoglucósidos, la tobramicina es ototóxica, pero quizás menos nefrotóxica que la gentamicina. No debe usarse simultáneamente con otros medicamentos que tengan efectos adversos similares o con diuréticos, los cuales tienden a elevar la concentración del aminoglucósido en los tejidos.

Netilmicina

La netilmicina comparte muchas características con la gentamicina y la tobramicina, pero no es inactivada por algunas bacterias que son resistentes a los otros medicamentos.

La principal indicación de la netilmicina puede ser infecciones iatrogénicas en pacientes inmunocomprometidos y gravemente enfermos con un riesgo muy alto de sepsis bacteriana gramnegativa intrahospitalaria.

La netilmicina es un poco menos ototóxica y nefrotóxica que otros aminoglucósidos.

Estreptomicina

La estreptomicina fue el primer aminoglucósido, se descubrió en la década de 1940 como producto de *Streptomyces griseus*. Se estudió con gran detalle y se convirtió en el prototipo de esta clase de fármacos. Es por esta razón que sus propiedades se enumeran a continuación, pero la resistencia extendida, que ha surgido entre los microorganismos, redujo considerablemente su utilidad clínica.

Después de su inyección intramuscular, la estreptomicina se absorbe rápidamente y se distribuye en los tejidos, con excepción del sistema nervioso central. Sólo 5% de la concentración extracelular de estreptomicina alcanza el interior de la célula. La estreptomicina absorbida es excretada por filtración glomerular hacia la orina. Después de su administración por vía oral, se absorbe poco en el intestino; la mayor parte se excreta en las heces fecales.

booksmedicos.org

La estreptomicina puede ser bactericida para los enterococos (p. ej., en la endocarditis) cuando se combina con una penicilina. En la tularemia y la peste se puede administrar con una tetraciclina. En la tuberculosis se usa en combinación con otros fármacos antituberculosos (INH, rifampicina). La estreptomicina no debe usarse sola a la hora de tratar cualquier infección.

La eficacia terapéutica de la estreptomicina está limitada por el surgimiento inmediato de mutantes resistentes. Todas las cepas microbianas producen mutantes cromosómicos resistentes a la estreptomicina con una frecuencia relativamente elevada. Los mutantes cromosómicos tienen una modificación en el receptor P 12 en la subunidad 30S del ribosoma. La resistencia gobernada por plásmidos provoca la destrucción enzimática del fármaco. Los enterococos que son resistentes a una concentración elevada de estreptomicina (2 000 µg/mL) o gentamicina (500 µg/mL) son resistentes a las acciones sinérgicas de estos fármacos con la penicilina.

La hipersensibilidad a la estreptomicina se manifiesta a través de fiebre, eritemas cutáneos y otras manifestaciones alérgicas. Este fenómeno es más frecuente cuando el contacto con el fármaco ha sido prolongado, en los pacientes que reciben un régimen largo de tratamiento (p. ej., por tuberculosis) o en el personal que prepara y maneja el fármaco. (El personal que prepare las soluciones debe usar guantes.)

La estreptomicina es muy tóxica para la porción vestibular del octavo par craneal, y causa acúfenos, vértigo y ataxia, que a menudo son irreversibles. Es moderadamente nefrotóxica.

Espectinomicina

La espectinomicina es un antibiótico aminociclitol (relacionado con los aminoglucósidos) para la administración intramuscular. Su única aplicación fue en el tratamiento de una sola dosis de la gonorrea causada por gonococos productores de β lactamasa o en individuos hipersensibles a la penicilina. Alrededor de 5 a 10% de los gonococos son probablemente resistentes. Por lo general se presenta dolor en el lugar de la inyección, y el paciente puede tener náuseas y fiebre. Sin embargo, no se producen nefrotoxicidad y ototoxicidad. Este medicamento ya no está disponible en Estados Unidos.

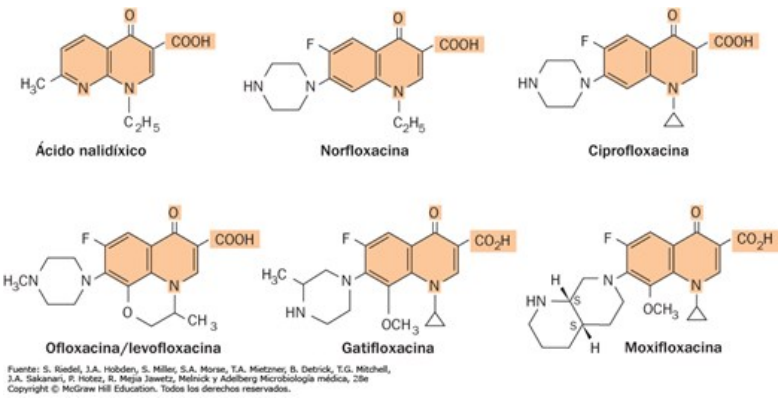
QUINOLONAS

Las quinolonas son análogos sintéticos del ácido nalidíxico. El modo de acción de todas las quinolonas implica la inhibición de la síntesis bacteriana de ADN al bloquear la ADN girasa y la topoisomerasa IV.

Las quinolonas anteriores (ácido nalidíxico, ácido oxolínico y cinoxacina) no alcanzaron niveles antibacterianos sistémicos después de la ingesta oral y, por tanto, fueron útiles sólo como antisépticos urinarios (véase discusión más adelante). Los derivados fluorados (p. ej., ciprofloxacina, norfloxacina y otros; véase fig. 28–3) tienen una mayor actividad antibacteriana, baja toxicidad y logran niveles clínicamente útiles en la sangre y tejidos.

FIGURA 28–3

Estructuras de algunas fluoroquinolonas.



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Actividad antimicrobiana

booksmedicos.org

Las fluoroquinolonas inhiben muchos tipos de bacterias, pero el espectro de actividad varía de un medicamento a otro. Los fármacos son altamente activos contra las enterobacterias, incluidas las resistentes a las cefalosporinas de tercera generación, las especies de *Haemophilus*, las neisseria, las clamidias y otras. *P. aeruginosa* y legionelas están inhibidas por cantidades algo mayores de estos medicamentos. Las quinolonas varían en su actividad contra patógenos grampositivos. Algunos son activos contra *S. pneumoniae* resistente a múltiples fármacos. Pueden ser activos contra estafilococos susceptibles a la meticilina y *E. faecalis.* Los VRE suelen ser resistentes a las quinolonas. Las nuevas fluoroquinolonas tienen una mayor actividad contra las bacterias anaeróbicas, lo que les permite ser utilizadas como monoterapia en el tratamiento de infecciones mixtas aeróbicas y anaeróbicas.

Las fluoroquinolonas también pueden tener actividad contra *M. tuberculosis, M. fortuitum, Mycobacterium kansasii* y algunas veces *M. chelonei.*

Durante la terapia con fluoroquinolona se ha observado la aparición de resistencia a pseudomonas, estafilococos y otros patógenos. Por lo menos se han descrito dos mecanismos principales de resistencia a la quinolona. La resistencia cromosómica se desarrolla por mutación y consiste en una alteración, ya sea en el A o B de la subunidad de la enzima blanca, el ADN girasa, o mutaciones en ParC o ParE de la topoisomerasa IV. Un cambio en la permeabilidad de la membrana externa da como resultado una disminución de la acumulación de fármaco en la bacteria. Finalmente, también se han descrito bombas de flujo de salida codificadas por plásmidos, como QepA y OqxAB.

Absorción y excreción

Después de la administración oral, las fluoroquinolonas representativas se absorben bien y se distribuyen ampliamente en los fluidos y tejidos corporales en diversos grados, pero no alcanzan el sistema nervioso central en un grado significativo. La semivida sérica es variable (3 a 8 horas) y puede prolongarse en su defecto dependiendo del fármaco específico utilizado.

Las fluoroquinolonas se excretan principalmente en la orina a través de los riñones, pero parte de la dosis puede metabolizarse en el hígado.

Aplicaciones clínicas

Las fluoroquinolonas por lo general son efectivas en las infecciones del tracto urinario, y varias de ellas benefician a los pacientes con prostatitis. Algunas fluoroquinolonas son valiosas en el tratamiento de enfermedades de transmisión sexual causadas por *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis,* pero no tienen efecto sobre *Treponema pallidum.* El desarrollo de resistencia, sin embargo, impide su uso como tratamiento de primera línea de la gonorrea. Estos medicamentos pueden controlar las infecciones de las vías respiratorias inferiores causadas por la infección con *H. influenzae* (pero es posible que no sean medicamentos de elección) y la enteritis causada por salmonelas, shigelas o campilobacter. Las fluoroquinolonas pueden ser adecuadas para el tratamiento de infecciones ginecológicas y bacterianas de tejidos blandos importantes y para la osteomielitis de origen gramnegativo. Aunque pueden beneficiar algunas exacerbaciones de la fibrosis quística causada por pseudomonas, aproximadamente un tercio de estos organismos mucoides son resistentes a los medicamentos. Se aumentó el uso de fluoroquinolonas en el tratamiento de infecciones micobacterianas, incluida *M. tuberculosis* resistente a múltiples fármacos.

Efectos secundarios

Los efectos adversos más importantes son náuseas, insomnio, dolor de cabeza y mareos. En ocasiones se producen otras alteraciones gastrointestinales, insuficiencia hepática, erupciones cutáneas y sobreinfecciones, particularmente con enterococos y estafilococos. En los pequeños, la administración prolongada de las fluoroquinolonas produce daño en las articulaciones, y por esa razón, rara vez se prescriben a los niños, pero se utilizan según sea necesario en los pacientes con fibrosis quística. La organización FDA emitió una advertencia de seguridad de medicamentos con respecto a la aparición de tendinitis en adultos, enfermedad que provocó la ruptura de tendones, con mayor frecuencia del tendón de Aquiles. Otros eventos adversos más serios incluyen la prolongación del intervalo QTc. Se han reportado alteraciones de la glucosa en la sangre que conducen a una hipoglucemia inflamatoria significativa con agentes novedosos, como gatifloxacina, que causan su uso discontinuo en Estados Unidos. Se cree que el uso extensivo de fluoroquinolonas es responsable del aumento global de la colitis por *C. difficile.*

SULFONAMIDAS Y TRIMETOPRIM

Las sulfonamidas son un grupo de compuestos con la fórmula básica mostrada anteriormente en este capítulo. Al sustituir varios radicales R, se obtiene una serie de compuestos con propiedades físicas, farmacológicas y antibacterianas. El mecanismo de acción básico de todos estos

booksmedicos.org

compuestos es la inhibición competitiva de la utilización de PABA. El uso simultáneo de sulfonamidas con trimetoprim resulta en la inhibición de pasos metabólicos secuenciales y un posible sinergismo antibacteriano.

Las sulfonamidas son bacteriostáticas con respecto a algunas bacterias gramnegativas y grampositivas, clamidias, nocardia y protozoarios.

Las sulfonamidas "solubles" (p. ej., trisulfapirimidinas y sulfisoxazol) se absorben fácilmente por el aparato digestivo después de la administración oral y se distribuyen en todos los tejidos y fluidos corporales. La mayoría de las sulfonamidas se excretan rápidamente en la orina. Algunos (p. ej., la sulfametoxipiridazina) se excretan muy lentamente y, por tanto, tienden a ser tóxicos. En la actualidad, las sulfonamidas son particularmente útiles en el tratamiento de nocardiosis y primeros ataques de infecciones del tracto urinario causadas por coliformes bacterianos. Por el contrario, muchos meningococos, shigela, estreptococos del grupo A y organismos que causan infecciones recurrentes del sistema urinario ahora son resistentes. Una mezcla de cinco partes de sulfametoxazol más una parte de trimetoprim se usa ampliamente en infecciones del sistema urinario, shigelosis y salmonelosis y reinfecciones bacterianas gramnegativas y en neumonía por neumocistis.

El trimetoprim solo puede ser un tratamiento eficaz para las infecciones urinarias no complicadas.

Resistencia

Los microorganismos que no usan PABA extracelular, pero son similares a las células de mamíferos, pueden usar ácido fólico preformado, y son resistentes a las sulfonamidas. En algunos mutantes resistentes a las sulfonamidas, la sintetasa del ácido tetrahidropteroico tiene una afinidad mucho mayor por PABA que por las sulfonamidas. Lo opuesto ocurre con los microorganismos sensibles a la sulfonamida.

Efectos secundarios

Las sulfonamidas solubles pueden producir efectos secundarios que se clasifican en dos categorías: alergia y toxicidad. Muchas personas desarrollan hipersensibilidad a las sulfonamidas después del contacto inicial con estos medicamentos y, al tener contacto de nuevo, pueden desarrollar fiebre, urticaria, erupciones cutáneas y enfermedades vasculares crónicas como la poliarteritis nudosa. Los efectos tóxicos se manifiestan por fiebre, erupciones cutáneas, trastornos gastrointestinales, depresión de la médula ósea que conduce a anemia o agranulocitosis, anemia hemolítica y anomalías de la función hepática y renal. La toxicidad es particularmente frecuente en los pacientes con sida.

OTROS FÁRMACOS CON APLICACIONES ESPECIALIZADAS

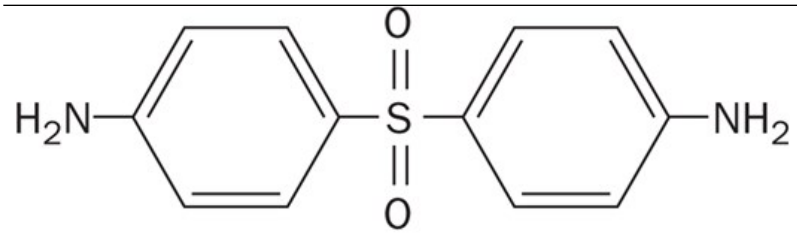
Trimetrexato

El trimetrexato es un análogo del ácido folínico cuyo mecanismo de acción es la inhibición de la dihidrofolato reductasa. El uso principal del trimetrexato es en el tratamiento de las infecciones por *Pneumocystis jirovecii* en pacientes con sida que son intolerantes o refractarios al trimetoprim-sulfametoxazol y a pentamidina. Debido a que el trimetrexato es lipófilo, se difunde de manera pasiva a través de las membranas de las células del hospedero con la toxicidad asociada, principalmente la supresión de la médula ósea. Por tanto, debe ser administrado con leucovorina cálcica, una coenzima reducida en folato, que se transporta a las células hospederas y las protege, pero no a *P. jirovecii*.

Dapsona

La dapsona es una sulfona estrechamente relacionada con las sulfonamidas. La terapia combinada con dapsona y rifampicina a menudo se administra en la terapia inicial de la lepra. La dapsona también se puede usar para tratar la neumonía por neumocistis en pacientes con sida. La dapsona se absorbe bien en el aparato gastrointestinal y es ampliamente distribuida en los tejidos. Los efectos secundarios son comunes, entre ellos la anemia hemolítica, intolerancia gastrointestinal, fiebre, picazón y erupciones.

booksmedicos.org



Dapsona

Metronidazol

El metronidazol es un fármaco antiprotozoario utilizado en el tratamiento de tricomonas, *Giardia* e infecciones amebianas. También tiene efectos notables en las infecciones bacterianas anaeróbicas, como las causadas por las especies de *Bacteroides*, y en la vaginosis bacteriana. Parece ser eficaz para la preparación preoperatoria del colon y en la diarrea asociada a antibióticos causada por *C. difficile* toxigénico. Sus efectos adversos son estomatitis, diarrea y náuseas.

Antisépticos urinarios

Estos son medicamentos con efectos antibacterianos limitados a la orina. No producen niveles significativos en los tejidos y, por tanto, no tienen ningún efecto sobre las infecciones sistémicas. Sin embargo, efectivamente reducen el recuento de bacterias en la orina y, por tanto, disminuyen en gran medida los síntomas de la infección del sistema urinario inferior. Se utilizan únicamente en el tratamiento de infecciones del sistema urinario.

Los siguientes son los antisépticos urinarios de uso común: nitrofurantoína, fosfomicina, ácido nalidíxico, mandelato de metenamina e hipurato de metenamina. La nitrofurantoína es activa contra muchas bacterias, pero puede causar trastornos gastrointestinales. La fosfomicina es un derivado de ácido fosfónico y se utiliza principalmente en Estados Unidos como una dosis única en la terapia para infecciones del sistema urinario causadas por *E. coli* y otras enterobacterias y enterococos. El ácido nalidíxico, una quinolona, es eficaz sólo en la orina, pero las bacterias resistentes pueden aparecer rápidamente en la orina. Tanto el mandelato de metenamina como el hipurato de metenamina acidifican la orina y en esta liberan formaldehído. Otras sustancias que acidifican la orina (p. ej., la metionina y el jugo de arándano) pueden provocar bacteriostasis en la orina.

Los fármacos orales de absorción sistémica que se excretan en altas concentraciones en la orina generalmente se prefieren en las infecciones agudas del sistema urinario. Entre estos se encuentran la ampicilina, amoxicilina, sulfonamidas, quinolonas y otros.

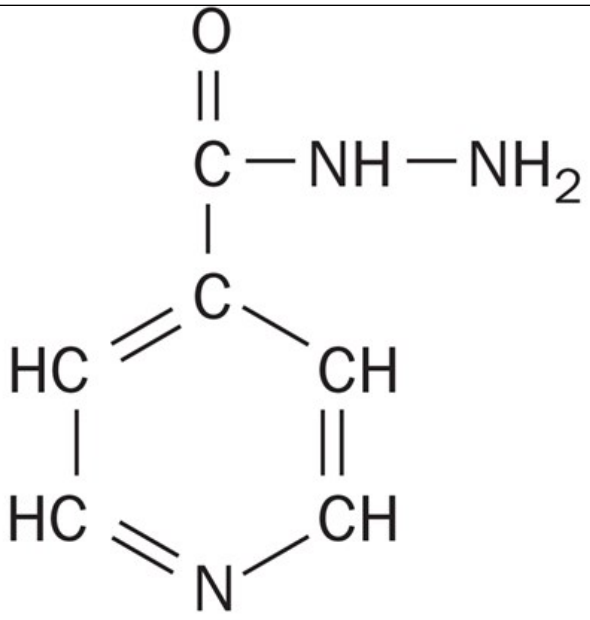
FÁRMACOS UTILIZADOS PRINCIPALMENTE PARA TRATAR LAS INFECCIONES POR MICOBACTERIAS

Isoniacida

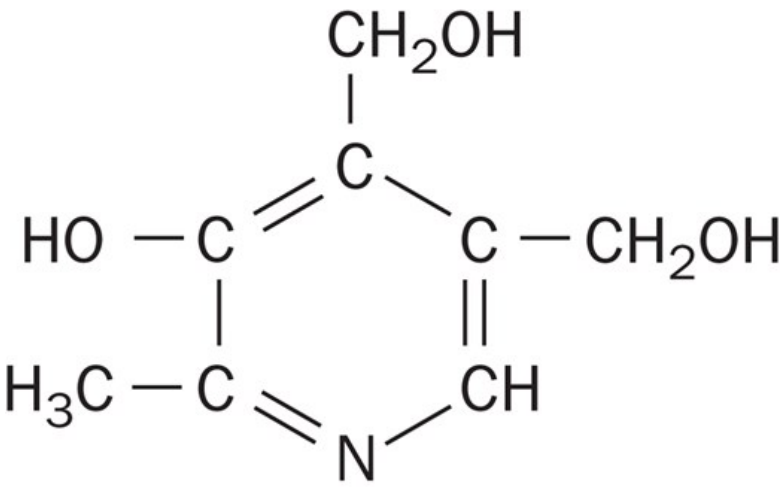
La isoniacida tiene poco efecto en la mayor parte de las bacterias, pero es muy activa contra las micobacterias, especialmente *M. tuberculosis*. La mayoría de los bacilos tuberculosos son inhibidos y eliminados *in vitro* por 0.1–1 µg/mL de INH, pero las poblaciones grandes de bacilos tuberculosos generalmente contienen algunos organismos resistentes a INH. Por esta razón, el fármaco se usa en combinación con otros agentes antimicobacterianos (especialmente etambutol o rifampicina) a fin de reducir la aparición de bacilos tuberculosos resistentes. El INH actúa sobre la micobacteria al inhibir la síntesis de ácidos micólicos, y también al inhibir la enzima catalasa-peroxidasa. La isoniacida y la piridoxina son análogos estructurales. Los pacientes que reciben INH excretan piridoxina en cantidades excesivas, lo que resulta en una neuritis periférica. Esto se puede prevenir mediante la administración conjunta de piridoxina, que no interfiere con la acción antituberculosa de INH.

La isoniacida se absorbe rápida y completamente por el aparato digestivo, en parte se acetila y en parte se excreta en la orina. Con las dosis habituales, las manifestaciones tóxicas (p. ej., hepatitis) son poco frecuentes. INH se difunde libremente en los fluidos tisulares, incluido el líquido cefalorraquídeo.

booksmedicos.org



Isoniacida



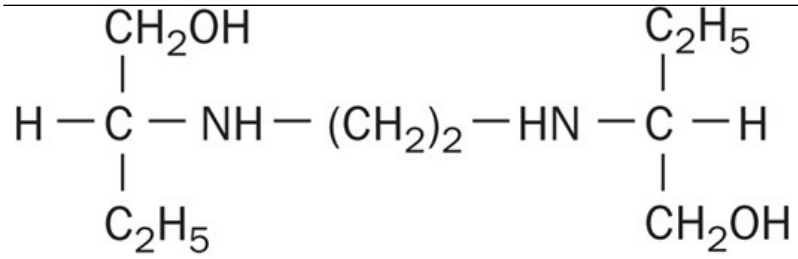
Piridoxina

Si el resultado negativo de la prueba de la tuberculina se torna positivo, la isoniacida se puede utilizar como profilaxis.

Etambutol

El etambutol es un isómero D sintético, soluble en agua y estable al calor, de la estructura que se muestra a continuación.

booksmedicos.org



Etambutol

Muchas cepas de *M. tuberculosis* y de micobacterias "atípicas" se inhiben *in vitro* por 1–5 µg/mL de etambutol.

El etambutol se absorbe bien en el intestino. Alrededor de 20% del fármaco se excreta en las heces y 50% en la orina sin cambios. La excreción se retrasa en la insuficiencia renal. En la meningitis, el etambutol aparece en el líquido cefalorraquídeo.

La resistencia al etambutol surge con bastante rapidez entre las micobacterias cuando el medicamento se usa solo. Por tanto, el etambutol siempre se administra en combinación con otros medicamentos antituberculosos.

Por lo general, el etambutol se administra como una única dosis diaria por la vía oral. La hipersensibilidad al etambutol ocurre con poca frecuencia. Sus efectos secundarios más frecuentes son alteraciones visuales, pero son raras a las dosis tradicionales: menor agudeza visual, neuritis óptica y quizá lesión retiniana en algunos pacientes que reciben dosis elevadas durante varios meses. La mayor parte de estos cambios al parecer sufren de regresión al suspender el etambutol. No obstante, durante el tratamiento es necesario realizar pruebas periódicas de agudeza visual. Si se utiliza una dosis baja, los trastornos visuales son muy raros.

Rifamicinas

La rifampina es un derivado semisintético de la rifamicina, un antibiótico producido por *Streptomyces mediterranei*. Es activa *in vitro* contra algunos cocos grampositivos y gramnegativos, algunas bacterias entéricas, micobacterias, clamidias y poxvirus. Aunque muchos meningococos y micobacterias están inhibidos por menos de 1 µg/mL, los mutantes altamente resistentes ocurren en todas las poblaciones microbianas en una frecuencia de 10^{-6}–10^{-5}. La administración prolongada de rifampicina como un solo fármaco permite la aparición de estos mutantes altamente resistentes. No existe una resistencia cruzada a otros medicamentos antimicrobianos.

La rifampicina se fija con fuerza a la polimerasa de ARN dependiente de ADN; por tanto, inhibe la síntesis bacteriana de ARN. Bloquea una de las últimas fases en el ensamblaje del poxvirus. La rifampicina penetra bastante bien en los fagocitos y aniquila a los microorganismos intracelulares. Los mutantes resistentes a la rifampina presentan una ARN polimerasa alterada.

La rifampicina se absorbe bien después de la administración oral, se distribuye ampliamente en los tejidos y se excreta principalmente a través del hígado y, en menor medida, en la orina.

En el tratamiento de la tuberculosis, se administra una sola dosis oral junto con etambutol, INH u otro medicamento antituberculoso a fin de retrasar la aparición de micobacterias resistentes a la rifampicina. Un régimen similar puede aplicarse a las micobacterias no tuberculosas. En los programas de tratamiento a corto plazo para la tuberculosis, la rifampicina se administra por vía oral, al principio diariamente (junto con INH), y luego dos o tres veces por semana durante 6 a 9 meses. Sin embargo, no se deben administrar menos de dos dosis semanales para evitar el "síndrome semejante a influenza" y la anemia. La rifampicina utilizada en combinación con una sulfona es efectiva en el tratamiento de la lepra.

La rifampicina oral puede eliminar la mayor parte de los meningococos de los portadores. Desafortunadamente, este procedimiento selecciona algunas cepas de meningococos altamente resistentes. Las personas que tienen contacto cercano con niños con infecciones por *H. influenzae* (p. ej., en la familia o en la guardería) pueden recibir rifampicina como profilaxis. En las infecciones urinarias y bronquitis crónica la rifampicina carece de utilidad por el surgimiento inmediato de resistencia.

La rifampina confiere un color naranja inocuo a la orina, al sudor y a las lentes de contacto. Los efectos adversos ocasionales incluyen erupciones cutáneas, trombocitopenia, proteinuria de cadena ligera y deterioro de la función hepática. La rifampina induce enzimas microsómicas (p. ej.,

booksmedicos.org

citocromo P450).

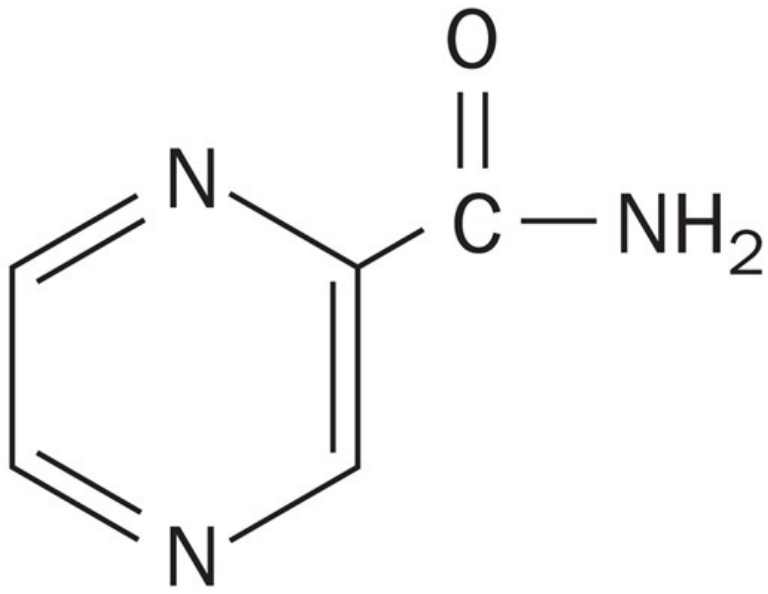
La **rifabutina** es un fármaco antimicobacteriano relacionado que es activo en la prevención de la infección causada por el complejo *M. avium*.

La **rifaximina** es un derivado de la rifampicina que posee un anillo de piridoimidazol adicional. Es un agente oral no absorbido que resulta útil en el tratamiento de la diarrea del viajero y en la terapia de rescate para la enfermedad recurrente *C. difficile*.

La **rifapentina** se usa para el tratamiento de la tuberculosis, y debido a que actúa durante más tiempo, es útil en regímenes que la administran una o dos veces por semana. La ingestión de alimentos incrementa la absorción.

Pirazinamida

La pirazinamida está relacionada con la nicotinamida. Se absorbe fácilmente desde el aparato digestivo y se distribuye ampliamente en los tejidos. *M. tuberculosis* desarrolla fácilmente resistencia a la pirazinamida, pero no hay resistencia cruzada con INH u otros fármacos antituberculosos. Los principales efectos adversos de la pirazinamida son hepatotoxicidad (1 a 5%), náuseas, vómitos, hipersensibilidad e hiperuricemia.



Pirazinamida (PZA)

REFERENCIAS

Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, et al: Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health Syst Pharm* 2013;70:195–283. [PubMed: 23327981]

Opal SM, Pop-Vicas A: Molecular mechanisms of antibiotic resistance in bacteria. In Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (editors). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 8th ed. Philadelphia: Elsevier, 2015, pp. 235–251.

Pillai SK, Eliopoulis GM, Moellering RC: Principles of anti-infective therapy. In Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (editors). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 8th ed. Elsevier, 2015.

REFERENCIAS ELECTRÓNICAS

booksmedicos.org

Con la llegada de los teléfonos inteligentes y las tabletas, hay versiones electrónicas de dos guías conocidas sobre terapia antimicrobiana, la Guía de antibióticos de Johns Hopkins (https://www.unboundmedicine.com/), la Guía de Sanford para la terapia antimicrobiana (https://www.sanfordguide.com/), disponibles como aplicaciones. Estos son servicios de suscripción y ofrecen actualizaciones frecuentes.

booksmedicos.org

Universidad Mariano Galvez de Guatemala
Access Provided by:
SILVERCHAIR INFORMATION SYSTEMS

CAPÍTULO 29: Propiedades generales de los virus

INTRODUCCIÓN

Los virus son los agentes infecciosos más pequeños (de aproximadamente 20 a 300 nm de diámetro) y contienen sólo un tipo de ácido nucleico (ARN o ADN) como su genoma. El ácido nucleico está encerrado en una cubierta de proteína, que puede estar rodeada por una membrana que contiene lípidos. La unidad infecciosa entera se denomina *virión*. Los virus son parásitos a nivel genético, se replican sólo en las células vivas y son inertes en el ambiente extracelular. El ácido nucleico viral contiene la información necesaria para hacer que la célula hospedera infectada sintetice macromoléculas específicas del virus necesarias en la producción de la descendencia viral. Durante el ciclo replicativo, se producen numerosas copias de ácido nucleico viral y proteínas de la cubierta. Las proteínas de la cubierta se unen para formar la cápside, que encierra y estabiliza el ácido nucleico viral contra el entorno extracelular facilitando la unión y la penetración del virus en contacto con nuevas células susceptibles. La infección por el virus puede tener poco o ningún efecto en la célula hospedera o bien puede ocasionar daño celular o muerte.

El espectro de los virus es rico en diversidad. Los virus varían mucho en estructura, organización y expresión del genoma, y en estrategias de replicación y transmisión. El rango del hospedero respecto a un virus dado puede ser amplio o extremadamente limitado. Se sabe que los virus infectan organismos unicelulares, como micoplasmas, bacterias y algas, y todas las plantas y animales superiores. Los efectos generales de la infección viral en el hospedero se consideran en el capítulo 30.

Se ha obtenido mucha información sobre las relaciones virus-hospedero a partir de estudios sobre bacteriófagos: los virus que atacan a las bacterias. Este tema se analiza en el capítulo 7. Las propiedades de los virus individuales se explican en los capítulos 31 a 44.

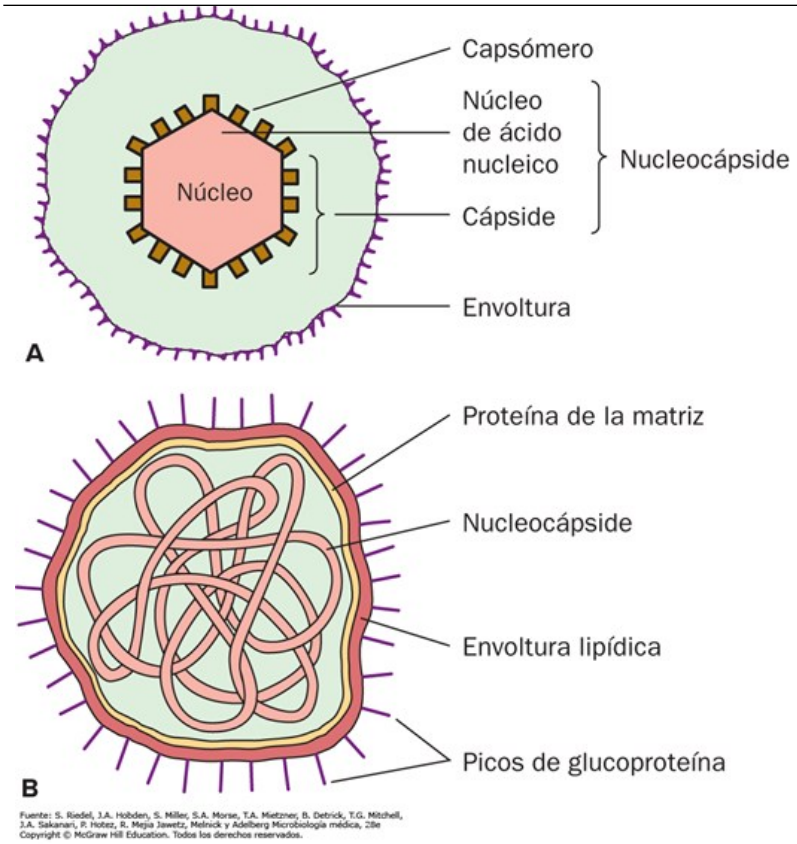
TÉRMINOS Y DEFINICIONES EMPLEADOS EN VIROLOGÍA

En la figura 29–1 se muestran diagramas esquemáticos de virus con simetría icosaédrica y helicoidal. Los componentes virales indicados son descritos a continuación.

FIGURA 29–1

Diagrama esquemático que ilustra los componentes de la partícula de virus completa (el virión). **A.** Virus envuelto con simetría icosaédrica. No todos los virus icosaédricos tienen envolturas. **B.** Virus con simetría helicoidal.

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Cápside: Cubierta de la proteína, o capa, que encierra el genoma del ácido nucleico.

Capsómeros: Unidades morfológicas observadas en el microscopio electrónico sobre la superficie de las partículas virales icosaédricas. Los capsómeros representan grupos de polipéptidos, pero las unidades morfológicas no se corresponden necesariamente con las unidades estructurales definidas químicamente.

Envoltura: Membrana que contiene lípidos que rodea a algunas partículas de los virus. Se adquiere durante la maduración viral mediante un proceso de brote a través de una membrana celular (véase fig. 29–3). Las glucoproteínas codificadas por virus se exponen en la superficie de la envoltura. Estas proyecciones se denominan **peplómeros**.

Nucleocápside: Complejo proteína-ácido nucleico que representa la forma empaquetada del genoma viral. El término se usa comúnmente en los casos en que la nucleocápside es una subestructura de una partícula de virus más compleja.

Subunidad: Una sola cadena polipeptídica viral plegada.

Unidades estructurales: Las proteínas básicas conforman la estructura de la capa. Por lo general, son una colección de más de una subunidad de proteínas no idénticas. La unidad estructural se refiere a menudo como un **protómero**.

Virión: Partícula de virus completa. En algunos casos (p. ej., papilomavirus y picornavirus), el virión es idéntico a la nucleocápside. En viriones más complejos (herpesvirus, ortomixovirus), este incluye la nucleocápside más una envoltura circundante. Esta estructura, el virión, sirve para transferir el ácido nucleico viral de una célula a otra.

Virus defectuoso: Partícula de virus que es funcionalmente deficiente en algún aspecto de la replicación.

ORIGEN EVOLUTIVO DE LOS VIRUS

El origen de los virus no se conoce. Existen profundas diferencias entre los virus de ADN, los virus de ARN y los virus que utilizan tanto el ADN como el ARN como material genético durante las diferentes etapas de su ciclo de vida. Es posible que diferentes tipos de agentes sean de diferentes orígenes.

booksmedicos.org

Hay dos teorías de origen viral que se pueden resumir de la siguiente manera:

1. Los virus pueden derivarse de los componentes de ácido nucleico de ADN o ARN de las células hospederas que pueden replicarse de manera autónoma y evolucionar independientemente. Se parecen a los genes que han adquirido la capacidad de existir independientemente de la célula. Algunas secuencias virales están relacionadas con porciones de genes celulares, que codifican dominios funcionales de proteínas. Parece probable que al menos algunos virus hayan evolucionado de esta manera.

2. Los virus pueden ser formas degeneradas de parásitos intracelulares. No hay evidencia de que los virus evolucionaron a partir de bacterias, aunque otros organismos intracelulares obligados (p. ej., rickettsias y clamidias) probablemente lo hicieron. Sin embargo, los poxvirus son tan grandes y complejos que podrían tratarse del producto evolutivo de algún ancestro celular.

CLASIFICACIÓN DE LOS VIRUS

Bases de la clasificación

Las siguientes propiedades se han utilizado como base para la clasificación de los virus. La cantidad de información disponible en cada categoría no es la misma para todos los virus. La secuenciación del genoma a menudo se realiza a principios de la identificación de virus, y las comparaciones con bases de datos proporcionan información detallada sobre la clasificación viral, la composición de proteínas pronosticadas y la relación taxonómica con otros virus.

1. Morfología del virión, clasificación que incluye el tamaño, forma, tipo de simetría, presencia o ausencia de peplómeros y presencia o ausencia de membranas.

2. Propiedades del genoma del virus, incluido el tipo de ácido nucleico (ADN o ARN), tamaño del genoma, cadena (simple o doble), ya sea lineal o circular, sentido (positivo, negativo, en los dos sentidos), segmentos (número, tamaño), secuencia de nucleótidos, porcentaje de contenido de GC y presencia de características especiales [elementos repetitivos, isomerización, capa 5′-terminal, proteína unida covalentemente a 5′-terminal, tracto 3′-terminal múltiple (A)].

3. Organización y replicación del genoma, o sea, el orden de los genes, el número y la posición de los marcos de lectura abiertos, la estrategia de replicación (patrones de transcripción, traducción) y los sitios celulares (acumulación de proteínas, ensamblaje de viriones, liberación de viriones).

4. Propiedades de la proteína del virus, refiriéndose al número, tamaño, secuencia de aminoácidos, modificaciones (glucosilación, fosforilación, miristoilación) y actividades funcionales de proteínas estructurales y no estructurales (transcriptasa, transcriptasa inversa, neuraminidasa, actividades de fusión).

5. Propiedades antigénicas, particularmente en sus reacciones a diversos antisueros.

6. Propiedades fisicoquímicas del virión, incluida la masa molecular, la densidad flotante, la estabilidad del pH, la estabilidad térmica y la susceptibilidad a los agentes físicos y químicos, especialmente a los agentes solubilizantes y detergentes.

7. Propiedades biológicas, estando entre ellas el rango natural del hospedero, el modo de transmisión, las relaciones vectoriales, la patogenicidad, los tropismos hísticos y la patología.

Sistema universal de taxonomía de los virus

Se ha establecido un sistema en el que los virus están separados en grupos principales, denominados **familias**, sobre la base de la morfología del virión, la estructura del genoma y las estrategias de replicación. Los nombres de las familias de virus tienen el sufijo *-viridae*. El cuadro 29–1 presenta un esquema conveniente utilizado para la clasificación. Los diagramas de familias de virus animales se muestran en la figura 29–2.

CUADRO 29–1

Familias de virus animales que contienen miembros capaces de infectar a los seres humanos

booksmedicos.org

Ácido nucleico principal	Simetría de la cápside	Virión: envuelto o desnudo	Sensibilidad al éter	Número de capsómeros	Tamaño de partícula del virus (nm)[a]	Tamaño del ácido nucleico en el virión (kb/kbp)	Tipo físico del ácido nucleico[b]	Familia de virus
ADN	Icosaédrica	Desnudo	Resistente	32	18–26	5.6	ss	Parvoviridae
				12	30	2–3.9	ss circular	Aneloviridae
				72	45	5	ds circular	Polyomaviridae
				72	55	8	ds circular	Papilomaviridae
				252	70–90	26–45	ds	Adenoviridae
		Envuelto	Sensible	180	40–48	3.2	ds circular[c]	Hepadnaviridae
				162	150–200	125–240	ds	Herpesviridae
	Complejo	Cubiertas complejas	Resistente[d]		230 × 400	130–375	ds	Poxviridae
ARN	Icosaédrica	Desnudo	Resistente	32	28–30	7.2–8.4	ss	Picornaviridae
				32	28–30	6.4–7.4	ss	Astroviridae
				32	27–40	7.4–8.3	ss	Caliciviridae
				180	27–34	7.2	ss	Hepeviridae
				12	35–40	4	ds segmentado	Picornaviridae
				32	60–80	16–27	ds segmentado	Reoviridae
		Envuelto	Sensible	42	50–70	9.7–11.8	ss	Togaviridae
	Desconocido o complejo	Envuelto	Sensible		40–60	9.5–12.5	ss segmentado	Flaviviridae
					50–300	10–14	ss	Arenaviridae
					120–160	27–32	ss	Coronaviridae
					80–110	7–11[e]	ss diploide	Retroviridae
	Helicoidal	Envuelto	Sensible		80–120	10–13.6	ss segmentado	Orthomixoviridae
					80–120	11–21	ss	Bunyaviridae

booksmedicos.org

Universidad Mariano Galvez de Guatemala
Access Provided by:
SILVERCHAIR INFORMATION SYSTEMS

							segmentado	
					80–125	8.5–10.5	ss	Bornaviridae
					75 × 180	13–16	ss	Rabdoviridae
					150–300	16–20	ss	Paramyxoviridae
					80 × 1 000[f]	19.1	ss	Filoviridae

[a] Diámetro o diámetro × longitud.

[b] ds: cadena doble; ss: cadena simple.

[c] La cadena de sentido negativo tiene una longitud constante 3.2 kb; la otra varía en longitud, dejando una brecha grande en la cadena única.

[d] El género *Orthopoxvirus*, que incluye los poxvirus mejor estudiados (p. ej., vaccinia), es resistente al éter; algunos de los poxvirus pertenecientes a otros géneros son sensibles al éter.

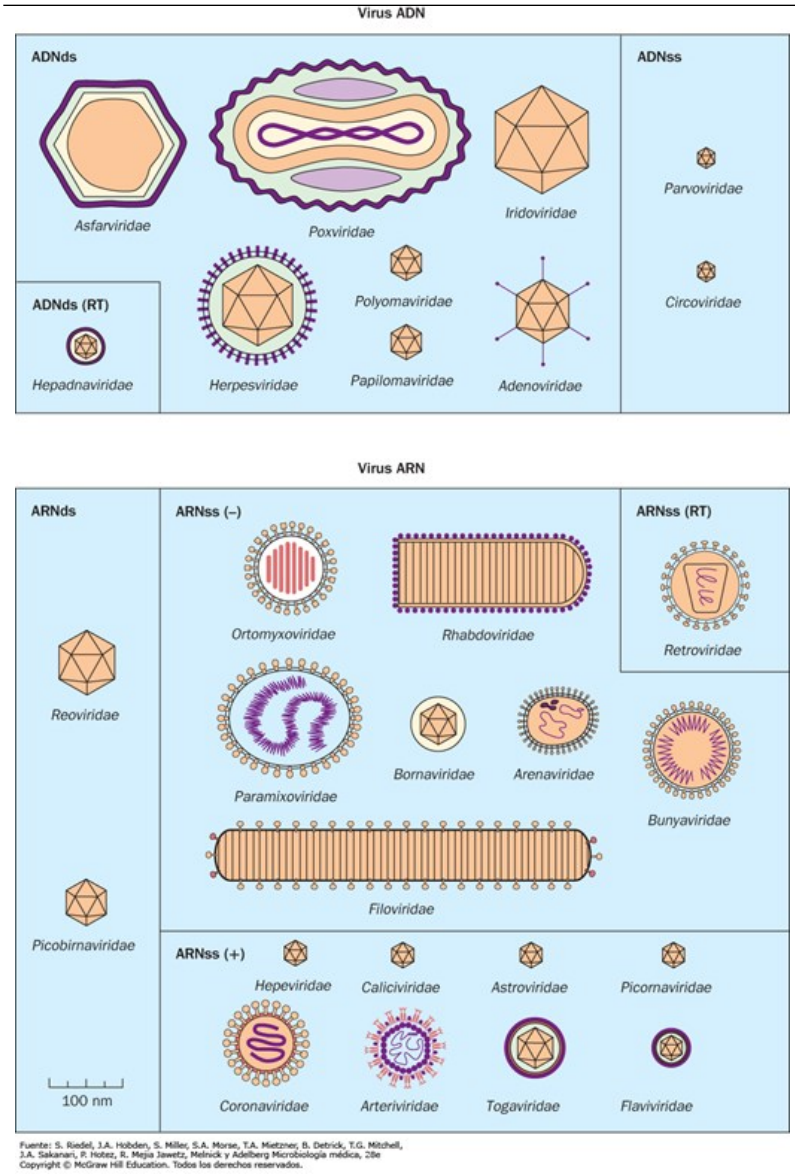
[e] Tamaño del monómero.

[f] Las formas filamentosas varían grandemente en longitud.

FIGURA 29–2

Formas y tamaños relativos de familias de virus de animales que infectan a los vertebrados. En algunos diagramas, se representan ciertas estructuras internas de las partículas. Solamente aquellas familias que contienen a patógenos en seres humanos, están relacionadas en el cuadro 29–1 y descritas en el texto. (Reproducido con permiso de Van Regenmortel MHV, Fauquet CM, Bishop DHL, *et al*., eds. *Virus Taxonomy: Classification and Nomenclature of Viruses. Seventh Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses.* Academic Press; 2000.)

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Dentro de cada familia, las subdivisiones denominadas **géneros** se basan generalmente en diferencias biológicas, genómicas, fisicoquímicas o serológicas. Los criterios utilizados para definir los géneros varían de familia a familia. Los nombres de género llevan el sufijo *-virus*. En varias familias (Herpesviridae, Paramyxoviridae, Parvoviridae, Poxviridae, Reoviridae, Retroviridae) se ha definido una agrupación más grande llamada **subfamilias**, que refleja la complejidad de las relaciones entre los virus miembros. Las órdenes de virus se pueden usar a fin de agrupar familias de virus que comparten características comunes. Por ejemplo, el orden Mononegavirales abarca las familias Bornaviridae, Filoviridae, Paramyxoviridae y Rhabdoviridae. Hasta 2017, el Comité Internacional sobre Taxonomía de Virus (*International Committee on Taxonomy of Viruses*) había organizado a más de 4 400 especies de virus en 122 familias y 735 géneros.

Las propiedades de las principales familias de virus animales que contienen miembros importantes en enfermedades en seres humanos se resumen en el cuadro 29–1. Se explican brevemente a continuación en el orden que se muestra en el cuadro 29–1 y se consideran con mayor detalle en los capítulos que siguen.

Estudio de las familias de virus que contienen ADN

A. Parvoviridae

Los parvovirus (del latín *parvus* que significa pequeño) son virus muy pequeños con un tamaño de partícula de aproximadamente 18–26 nm. Las

booksmedicos.org

partículas tienen simetría cúbica, con 32 capsómeros, pero no tienen envoltura. El genoma es lineal, el ADN monocatenario, con un tamaño promedio de 5 kb. La replicación ocurre sólo en células en división activa; el ensamblaje de la cápside tiene lugar en el núcleo de la célula infectada. El parvovirus del ser humano B19 se replica en células eritroides inmaduras y causa varias consecuencias adversas, entre ellas crisis aplásicas, eritrema infeccioso y muerte fetal (véase capítulo 31).

B. Anelloviridae

Los anelovirus (del latín *anello* que significa anillo) son viriones pequeños (~30 nm de diámetro), icosaédricos que carecen de una envoltura. El genoma viral es de sentido negativo, circular, de ADN monocatenario, de 2–4 kb de tamaño. Los anelovirus incluyen los virus torque teno y se distribuyen globalmente en la población humana y en muchas especies animales. No se han comprobado asociaciones específicas de enfermedades.

C. Polyomaviridae

Los poliomavirus son virus pequeños (45 nm), no envueltos, termoestables, resistentes a la solubilización y que exhiben simetría cúbica, con 72 capsómeros. El nombre deriva del griego *poly-* (muchos) y *–oma* (tumor) y se refiere a la capacidad de algunos de estos virus para producir tumores en hospederos infectados. El genoma es circular, con ADN bicatenario, de aproximadamente 5 kb de tamaño. Estos agentes tienen un ciclo de crecimiento lento, estimulan la síntesis de ADN celular y se replican dentro del núcleo. Los poliomavirus más conocidos en seres humanos son el virus JC, el agente causante de la leucoencefalopatía multifocal progresiva; el virus BK, asociado con nefropatía en receptores de trasplante, y el virus de células de Merkel, que se encuentra asociado con la mayoría de los carcinomas de piel de células de Merkel. SV40, un virus de primate, también puede infectar a los seres humanos. La mayoría de las especies animales albergan infecciones crónicas con uno o más poliomavirus (véase capítulo 43).

D. Papillomaviridae

Los papilomavirus son similares a los poliomavirus en algunos aspectos, pero con un genoma más grande (8 kb) y un tamaño de partícula (55–60 nm). El nombre hace referencia al vocablo latino *papilla* (pezón) y al término griego *-oma* (tumor) y describe lesiones similares a verrugas producidas por estas infecciones virales. Hay muchos tipos de virus del papiloma humano, y ciertos tipos de alto riesgo son agentes causantes de cánceres genitales en los seres humanos (véase capítulo 43).

E. Adenoviridae

Los adenovirus (del latín *adenos* que significa glándula) son virus no envueltos de tamaño mediano (70–90 nm) que exhiben simetría cúbica, con picos de fibra que sobresalen de los capsómeros favoreciendo la unión al hospedero. El genoma es lineal, de ADN bicatenario, con un tamaño de 26–48 kb. La replicación se produce en el núcleo. Los patrones complejos de empalme producen ARNm. Al menos 67 tipos infectan a los seres humanos, especialmente en las membranas mucosas, y algunos tipos pueden persistir en el tejido linfoide. Los adenovirus pueden causar enfermedades respiratorias agudas, conjuntivitis y gastroenteritis. Algunos adenovirus de los seres humanos pueden inducir tumores en hámsters recién nacidos. Muchos serotipos infectan a los animales (véanse capítulos 32 y 43).

F. Hepadnaviridae

Los hepadnavirus (del latín *hepa* que significa hígado) son virus pequeños (40–48 nm) envueltos que contienen moléculas de ADN circulares, parcialmente bicatenarias, que tienen un tamaño de aproximadamente 3.2 kbp. La replicación implica la reparación de la brecha monocatenaria en el ADN, la transcripción de ARN y la transcripción inversa de ARN, produciendo ADN genómico. El virus consiste en una cápsula icosaédrica del nucleosoma de 27 nm dentro de una envoltura, estrechamente adherida, que contiene lípidos y el antígeno de superficie viral. La proteína de la superficie se produce en exceso de manera característica, durante la replicación del virus, que tiene lugar en el hígado y se vierte en el torrente sanguíneo. Los hepadnavirus como el virus de la hepatitis B pueden causar hepatitis aguda y crónica; las infecciones persistentes se asocian con un alto riesgo de desarrollar cáncer de hígado. Se conocen tipos virales que infectan a los mamíferos y a los patos (véase capítulo 35).

G. Herpesviridae

Los herpesvirus son una familia de virus grandes de 150–200 nm de diámetro. El nombre hace referencia al término latino *herpes* (invadir), que describe la naturaleza invasiva de las lesiones cutáneas causadas por estos virus. La nucleocápside tiene un diámetro de 100 nm, con simetría cúbica y

booksmedicos.org

162 capsómeros, rodeada por una envoltura que contiene lípidos. El genoma es lineal, de ADN bicatenario, con un tamaño de 120–240 kb. Las infecciones latentes pueden durar toda la vida del hospedero, generalmente en células gangliales o linfoblastoides. Los herpesvirus en seres humanos incluyen herpes simple tipos 1 y 2 (lesiones orales y genitales), virus varicela zóster (varicela y culebrilla), citomegalovirus, virus de Epstein-Barr (mononucleosis infecciosa y asociación con neoplasia humanos), herpesvirus humanos 6 y 7 (célula T linfotrópica) y herpesvirus humano 8 (asociado con sarcoma de Kaposi). Otros herpesvirus ocurren en muchos animales (véanse los capítulos 33 y 43).

H. Poxviridae

Los poxvirus son virus grandes con forma de ladrillo u ovoides de 220–450 nm de largo × 140–260 nm de ancho × 140–260 nm de espesor. La estructura de la partícula es compleja, con una envoltura que contiene lípidos. El nombre deriva del término anglosajón *pokkes*, que significa bolsa, en referencia a sus características lesiones cutáneas vesiculares. El genoma es lineal, covalentemente cerrado, con ADN bicatenario, con un tamaño de 130–375 kb. Las partículas de poxvirus contienen aproximadamente 100 proteínas, incluidas muchas con actividades enzimáticas, como un ARN polimerasa dependiente de ADN. La replicación ocurre enteramente dentro del citoplasma celular. Algunos son patógenos para los seres humanos (viruela, vaccinia, molusco contagioso); otros que son patógenos para los animales pueden infectar a los seres humanos (viruela vacuna, viruela de los simios) (véase capítulo 34).

Estudio de virus que contienen ARN

A. Picornaviridae

Los picornavirus son virus pequeños (28–30 nm) resistentes al éter que exhiben simetría cúbica. El genoma de su ARN es monocatenario y tiene un sentido positivo (es decir, puede servir como un ARNm) y tiene un tamaño de 7.2 a 8.4 kb. Los grupos que infectan a los seres humanos son enterovirus (poliovirus, coxsackievirus, echovirus, parecovirus y rinovirus [más de 100 serotipos que causan resfriados comunes]) y hepatovirus (hepatitis A). Los rinovirus son ácidos lábiles y tienen una alta densidad; otros enterovirus son generalmente estables al ácido y tienen una densidad más baja. Los picornavirus que infectan a los animales incluyen la enfermedad de pies y boca del ganado y la encefalomiocarditis de roedores (véase capítulo 36).

B. Astroviridae

Los astrovirus son similares en tamaño a los picornavirus (28–30 nm), pero las partículas muestran un contorno distintivo en forma de estrella en sus superficies. El genoma es lineal, de sentido positivo, ARN monocatenario, con un tamaño de 6.8 a 7 kb. Estos agentes están asociados con gastroenteritis en los seres humanos y con enfermedades neurológicas en algunos animales (véase capítulo 37).

C. Caliciviridae

Los calicivirus son similares a los picornavirus, pero son un poco más grandes (27–40 nm). Las partículas parecen tener depresiones en forma de copa en sus superficies. El genoma es un ARN de sentido positivo monocatenario, con un tamaño de 7.3–8.3 kb; el virión no tiene envoltura. Los patógenos importantes en seres humanos son los norovirus (p. ej., virus de Norwalk), la causa de la gastroenteritis aguda epidémica. Otros agentes infectan a los gatos y los leones marinos, así como a los primates (véase el capítulo 37).

D. Hepeviridae

Los hepevirus son similares a los calicivirus. Las partículas son pequeñas (32–34 nm) y resistentes al éter. El genoma es un ARN de sentido positivo, monocatenario, de 7.2 kb de tamaño. Carece de una proteína genómica de unión (VPg, *genome-linked protein*). El virus de la hepatitis E de los seres humanos pertenece a este grupo (véase capítulo 35).

E. Picobirnaviridae

Los picobirnavirus son virus pequeños (35–40 nm) no envueltos con estructura icosaédrica. El genoma es lineal, bicatenario, ARN segmentado (bipartito) (dos segmentos), totalizando aproximadamente 4 kb. Las asociaciones con enfermedades que afectan a seres humanos continúan sin esclarecerse.

F. Reoviridae

booksmedicos.org

Los reovirus son virus no envueltos, resistentes al éter, de tamaño mediano (60–80 nm) que tienen simetría icosaédrica. Las partículas tienen dos o tres capas de proteínas con canales que se extienden desde la superficie hasta el centro; proyecciones cortas que se extienden desde la superficie del virión. El genoma es lineal, bicatenario, ARN segmentado (10–12 segmentos), con un tamaño total de 18–30 kbp. Los segmentos de ARN individuales varían en tamaño desde 200 hasta 3 000 pb. La replicación ocurre en el citoplasma; el reordenamiento del segmento del genoma se produce fácilmente. Los reovirus de los seres humanos incluyen los rotavirus, que tienen una apariencia distintiva en forma de rueda y causan gastroenteritis. Los reovirus antigénicamente similares infectan a muchos animales. El género *Coltivirus* incluye el virus de la fiebre de la garrapata de Colorado en seres humanos (véase capítulo 37).

G. Arbovirus y virus transmitidos por roedores

Los arbovirus y los virus transmitidos por roedores son agrupaciones ecológicas (no una familia de virus) de virus con diversas propiedades físicas y químicas. Los arbovirus (hay más de 350 de ellos) tienen un ciclo complejo que involucra a artrópodos como vectores, que transmiten los virus a los hospederos vertebrados a través de su mordedura. La replicación viral no parece dañar al artrópodo infectado. Los arbovirus infectan a los seres humanos, mamíferos, aves y reptiles, y utilizan a mosquitos y garrapatas como vectores. Los patógenos en los seres humanos incluyen el dengue, la fiebre amarilla, la fiebre del Nilo Occidental y los virus de la encefalitis. Los virus transmitidos por roedores establecen infecciones persistentes en los roedores y se transmiten sin un artrópodo vector. Las enfermedades en seres humanos incluyen infecciones por hantavirus y fiebre de Lassa. Los virus en estas agrupaciones ecológicas pertenecen a varias familias de virus, incluyendo arenaviridae, bunyaviridae, flaviviridae, reoviridae, rhabdoviridae y togaviridae (véase capítulo 38).

H. Togaviridae

Muchos arbovirus que son los principales patógenos humanos, llamados **alfavirus**, así como el virus de la rubeola, pertenecen a este grupo. Tienen una envoltura que contiene lípidos y son sensibles al éter, y su genoma es ARN monocatenario, de sentido positivo, con un tamaño de 9.7–11.8 kb. El virión envuelto mide 65–70 nm. Las partículas del virus maduran al brotar de las membranas de la célula hospedera. Un ejemplo es el virus de la encefalitis equina oriental. El virus de la rubeola no tiene un artrópodo vector (véanse capítulos 38 y 40).

I. Flaviviridae

Los flavivirus son virus envueltos, de 40–60 nm de diámetro, que contienen ARN monocatenario, de sentido positivo. Los tamaños del genoma varían de 9.5 a 12 kb. Los viriones maduros se acumulan dentro de las cisternas del retículo endoplásmico. Este grupo de arbovirus incluye virus de fiebre amarilla y virus del dengue. La mayoría de los miembros son transmitidos por artrópodos succionadores de sangre. El virus de la hepatitis C es un flavivirus sin vector conocido (véanse capítulos 35 y 38).

J. Arenaviridae

Los arenavirus son virus envueltos, pleomórficos que varían en tamaño de 60 a 300 nm (media, 110–130 nm). El genoma es un ARN segmentado, circular, monocatenario, de sentido negativo y en ambos sentidos, con un tamaño total de 10–14 kb. La replicación ocurre en el citoplasma con el ensamblaje a través de brotes en la membrana plasmática. Los viriones incorporan ribosomas de la célula hospedera durante la maduración, lo cual les da a las partículas una apariencia “arenosa”. La mayoría de los miembros de esta familia son exclusivos de la América tropical (es decir, el complejo Tacaribe). Los arenavirus patógenos de los seres humanos causan infecciones crónicas en los roedores. El virus de la fiebre de Lassa en África es un ejemplo. Estos virus requieren de condiciones máximas de contención en el laboratorio (véase capítulo 38).

K. Coronaviridae

Los coronavirus son partículas envueltas de 120 a 160 nm que contienen un genoma no segmentado de ARN monocatenario, de sentido positivo, de 27–32 kb de tamaño. Los coronavirus se asemejan a los ortomixovirus, pero tienen proyecciones de superficie en forma de pétalo dispuestas en una franja, similar a una corona solar. Las nucleocápsides del coronavirus se desarrollan en el citoplasma y maduran al brotar en vesículas citoplásmicas. Estos virus tienen rangos estrechos de hospederos. Clásicamente, los coronavirus en seres humanos causan enfermedades de leves a agudas de las vías respiratorias superiores (“resfriados”), pero los coronavirus descubiertos más recientemente causan el síndrome respiratorio agudo severo (SARS, *severe acute respiratory syndrome*) y el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS, *Middle East respiratory syndrome*). Los torovirus, que

booksmedicos.org

causan gastroenteritis, forman un género distinto. Los coronavirus de los animales establecen fácilmente infecciones persistentes, y entre ellos se encuentran el virus de la hepatitis del ratón y el virus de la bronquitis infecciosa aviar (véase capítulo 41).

L. Retroviridae

Los retrovirus son virus envueltos esféricos (de 80–110 nm de diámetro) cuyo genoma contiene dos copias de ARN de cadena simple, de sentido positivo y lineal. Cada monómero ARN tiene un tamaño de 7–11 kb. Las partículas contienen una nucleocápside helicoidal dentro de una cápside icosaédrica. La replicación es única; el virión contiene una enzima transcriptasa inversa que produce una copia de ADN del genoma de ARN. Este ADN se hace circularizado e integrado en el ADN cromosómico del hospedero. Luego, el virus se replica a partir de la copia de ADN "provirus" integrada. El ensamblaje del virión se produce por el brote de las membranas plasmáticas. Los hospederos permanecen infectados crónicamente. Los retrovirus están ampliamente distribuidos; también hay provirus endógenos, resultantes de infecciones antiguas de células germinales transmitidas como genes heredados en la mayoría de las especies. Los virus de la leucemia y el sarcoma de animales y seres humanos (véase capítulo 43), virus espumosos de primates, y lentivirus (virus de inmunodeficiencia humana; visna de las ovejas) (véanse capítulos 42 y 44) están incluidos en este grupo. Los retrovirus causan el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) (véase capítulo 44) y hacen posible la identificación de oncogenes celulares (véase capítulo 43).

M. Orthomyxoviridae

Los ortomixovirus son virus envueltos de tamaño mediano, de 80–120 nm que exhiben simetría helicoidal. Las partículas son redondas o filamentosas, con proyecciones de superficie que contienen hemaglutinina o actividad neuraminidasa. El genoma es lineal, segmentado, de sentido negativo, ARN monocatenario, con un tamaño total de 10–13.6 kb. Los segmentos van desde 890–2 350 nucleótidos cada uno. El virus madura al brotar en la membrana celular. Entre los ortomixovirus se encuentran el virus de influenza que infectan a seres humanos o animales. La naturaleza segmentada del genoma viral permite una reestructuración genética cuando dos virus de influenza infectan la misma célula, lo que presumiblemente fomenta la alta tasa de variación natural entre los virus de influenza. Se cree que la redistribución viral y la transmisión de otras especies explican la aparición de nuevas cepas pandémicas en seres humanos de virus de influenza A (véase capítulo 39).

N. Bunyaviridae

Los bunyavirus son partículas envueltas esféricas o pleomorfas, de 80–120 nm. El genoma está formado por un ARN de segmentación triple, monocatenario, de sentido negativo o ambisentido, de 11–19 kb de tamaño total. Las partículas de virión contienen tres nucleocápsides circulares simétricas helicoidales de aproximadamente 2.5 nm de diámetro y 200–3 000 nm de longitud. La replicación se produce en el citoplasma, y se adquiere una envoltura que brota en el aparato de Golgi. La mayoría de estos virus se transmiten a los vertebrados a través de artrópodos (arbovirus). Los hantavirus se transmiten no por artrópodos sino por roedores persistentemente infectados a través de aerosoles de excretas contaminadas. Provocan fiebres hemorrágicas y nefropatías, así como un síndrome pulmonar grave (véase capítulo 38).

O. Bornaviridae

Los bornavirus son virus envueltos, esféricos (70–130 nm). El genoma es un ARN lineal, monocatenario, no segmentado, de sentido negativo, de 8.5–10.5 kb de tamaño. Único entre los virus de ARN de sentido negativo no segmentados, la replicación y la transcripción del genoma viral ocurren en el núcleo. El virus de la enfermedad de Borna es neurotrópico en animales; no se ha demostrado una asociación establecida con trastornos neuropsiquiátricos en seres humanos (véase capítulo 42).

P. Rhabdoviridae

Los rabdovirus son viriones envueltos que se asemejan a una bala, planas en un extremo y redondas en el otro, que miden aproximadamente 75 × 180 nm. La envoltura tiene espículas de 10 nm. El genoma es un ARN lineal, monocatenario, no segmentado, de sentido negativo, con un tamaño de 11–15 kb. Las partículas se forman brotando de la membrana celular. Los virus tienen amplios rangos de hospedero. El virus de la rabia es un miembro de este grupo (véase capítulo 42).

Q. Paramyxoviridae

booksmedicos.org

Los paramixovirus son similares a los ortomixovirus, pero son más grandes (150–300 nm). Las partículas son pleomórficas. La nucleocápside interna mide 13–18 nm, y el ARN lineal, monocatenario, no segmentado y de sentido negativo tiene un tamaño de 16–20 kb. Tanto la nucleocápside como la hemaglutinina se forman en el citoplasma. Aquellos que infectan a los seres humanos incluyen las paperas, el sarampión, la parainfluenza, el metapneumovirus y los virus sincitiales respiratorios. Estos virus tienen rangos de hospedero estrechos. A diferencia de los virus de la influenza, los paramixovirus son genéticamente estables (véase capítulo 40).

R. Filoviridae

Los filovirus son virus envueltos, pleomórficos que pueden parecer muy largos y en forma de hilo. Normalmente tienen 80 nm de ancho y aproximadamente 1 000 nm de largo. La envoltura contiene peplómeros grandes. El genoma es un ARN lineal, de sentido negativo, monocatenario, con un tamaño de 18–19 kb. Los virus de Marburg y ébola causan fiebre hemorrágica severa en África. Estos virus requieren condiciones de contención máximas (Nivel de Bioseguridad 4) para su manejo (véase capítulo 38).

S. Virus emergentes

Con mayor frecuencia están siendo descubiertos nuevos virus; la mayoría pertenecen a familias existentes, pero rara vez los agentes no son clasificables. Algunos de estos están asociados con enfermedades en seres humanos, mientras que muchos afectan a otras especies (véase capítulo 48).

T. Viroides

Los viroides son pequeños agentes infecciosos que causan enfermedades en las plantas. Los viroides son agentes que no se ajustan a la definición de los virus clásicos. Son moléculas de ácido nucleico sin una cubierta proteica. Los viroides de la planta son moléculas de ARN circulares cerradas covalentemente, monocatenario, que constan de aproximadamente 360 nucleótidos y con una estructura similar a una barra de pares de bases. Los viroides se replican por un mecanismo completamente novedoso. Su ARN viroide no codifica ningún producto proteico; las devastadoras enfermedades de las plantas inducidas por los viroides ocurren por un mecanismo desconocido. El virus de la hepatitis D en los seres humanos tiene propiedades similares a las de los viroides.

U. Priones

Los priones son partículas infecciosas compuestas únicamente de proteínas sin ácido nucleico detectable. Son altamente resistentes a la inactivación por el calor, el formaldehído y la luz ultravioleta que desactiva a los virus. La proteína priónica infecciosa está mal plegada y puede cambiar la conformación de la proteína priónica nativa que está codificada por un solo gen celular. Las enfermedades priónicas, llamadas “encefalopatías espongiformes transmisibles”, incluyen la tembladera en las ovejas, la enfermedad de las vacas locas en el ganado, y la enfermedad de Kuru y Creutzfeldt-Jakob, en los seres humanos (véase capítulo 42).

PRINCIPIOS DE LA ESTRUCTURA DEL VIRUS

Los virus tienen muchas formas y tamaños. La información estructural es necesaria para la clasificación de virus y a fin de establecer las relaciones estructura-función de las proteínas virales. Las características estructurales particulares de cada familia de virus están determinadas por las funciones del virión: morfogénesis y liberación de células infectadas; transmisión a nuevos hospederos, y la fijación, penetración y destrucción del revestimiento de las nuevas células infectadas. El conocimiento de la estructura del virus fomenta nuestra comprensión de los mecanismos de ciertos procesos, como la interacción de las partículas del virus con los receptores de la superficie celular y los anticuerpos neutralizantes. También puede llevar al diseño racional de fármacos antivirales capaces de bloquear la unión viral, la destrucción del revestimiento o el ensamblaje en células susceptibles.

Tipos de simetría de las partículas virales

La microscopia electrónica, la microscopia crioelectrónica y las técnicas de difracción de rayos X han permitido resolver diferencias sutiles en la morfología básica de los virus. El estudio de la simetría viral mediante microscopia electrónica estándar requiere el uso de tinciones de metales pesados (p. ej., fosfotungstato de potasio) a fin de enfatizar la estructura de la superficie. El metal pesado se absorbe a las partículas de virus y resalta la estructura de la superficie de los virus en virtud de la “tinción negativa”. El nivel típico de resolución es de 3–4 nm. (El tamaño de una doble hélice de

booksmedicos.org

ADN es de 2 nm.) Sin embargo, los métodos convencionales de preparación de muestras, a menudo causan distorsiones y cambios en la morfología de las partículas. La microscopia crioelectrónica utiliza muestras de virus rápidamente congeladas en hielo vítreo, en las que se conservan características estructurales sutiles y se evita el uso de tintes negativos. La información estructural tridimensional se puede obtener mediante el uso de procedimientos de procesamiento de imágenes computarizadas. Los ejemplos de reconstrucciones de imágenes de partículas de virus se muestran en los siguientes capítulos (véanse capítulos 32 y 37).

La cristalografía de rayos X puede proporcionar información de resolución atómica, generalmente a un nivel de 0.2–0.3 nm. La muestra debe ser cristalina, y esto sólo se ha logrado con pequeños virus, no envueltos. Sin embargo, es posible obtener información estructural de alta resolución en subestructuras bien definidas preparadas a partir de virus más complejos.

La economía genética requiere que una estructura viral esté formada por muchas moléculas idénticas de una o unas pocas proteínas. La arquitectura viral se puede agrupar en tres tipos según la estructuración de subunidades morfológicas: 1) simetría cúbica (p. ej., adenovirus), 2) simetría helicoidal (p. ej., ortomixovirus) y 3) estructuras complejas (p. ej., poxvirus).

A. Simetría cúbica

Toda simetría cúbica observada con virus animales es de patrón icosaédrico, la estructuración más eficiente para las subunidades en una vaina cerrada. El icosaedro tiene 20 caras (cada una de ellas un triángulo equilátero), 12 vértices y ejes de simetría rotacional que son quíntuples, triples y dobles. Las unidades de vértice tienen cinco vecinos (pentavalente), y todas las demás tienen seis (hexavalente).

Hay 60 subunidades idénticas en la superficie de un icosaedro. A fin de construir un tamaño de partícula adecuado para encapsidar genomas virales, las vainas virales a menudo se componen de múltiplos de 60 unidades estructurales. Las estructuras de la cápside más grandes se forman en algunos casos para adaptarse al tamaño del genoma viral con la asociación de subunidades de proteínas adicionales.

La mayoría de los virus que tienen simetría icosaédrica, no tienen una forma icosaédrica, más bien, el aspecto físico de la partícula es esférico.

El ácido nucleico viral se condensa dentro de las partículas isométricas; las proteínas del centro codificadas por virus (o, en el caso de los poliomavirus y los virus de papiloma, las histonas celulares) están involucradas en la condensación del ácido nucleico en una forma adecuada para el empaquetamiento. Las “secuencias de empaquetamiento” en el ácido nucleico viral están involucradas en el ensamblaje en partículas de virus. Hay restricciones de tamaño en las moléculas de ácido nucleico que pueden empaquetarse en una cápside icosaédrica dada. Las cápsides icosaédricas se forman independientemente del ácido nucleico. La mayoría de las preparaciones de virus isométricos contienen algunas partículas “vacías” desprovistas de ácido nucleico viral. La expresión de proteínas de la cápside a partir de genes clonados, a menudo da como resultado un autoensamblaje y la formación de “partículas similares a virus” vacías. Tanto los grupos virales de ADN como los de ARN exhiben ejemplos de simetría cúbica.

B. Simetría helicoidal

En los casos de simetría helicoidal, las subunidades de proteínas se unen de forma periódica al ácido nucleico viral y lo enrollan en una hélice. El complejo filamentoso viral de ácido nucleico-proteína (nucleocápside) se enrolla luego dentro de una envoltura que contiene lípidos. Por tanto, como no es el caso de las estructuras icosaédricas, existe una interacción regular y periódica entre la proteína de la cápside y el ácido nucleico en los virus con simetría helicoidal. No es posible que se formen partículas helicoidales “vacías”.

Todos los ejemplos conocidos de virus animales con simetría helicoidal contienen genomas de ARN y, con la excepción de los rabdovirus, tienen nucleocápsides flexibles que se enrollan en una bola dentro de envolturas (véanse figs. 29–1B, 29–2 y 42–1).

C. Estructuras complejas

Algunas partículas de virus no presentan simetría cúbica o helicoidal simple, sino que tienen una estructura más complicada. Por ejemplo, los poxvirus tienen forma de ladrillo, con crestas en la superficie externa, y un núcleo y cuerpos laterales en su interior (véanse figs. 29–2 y 34–1).

Medición de los tamaños de virus

El tamaño pequeño y la capacidad de pasar a través de filtros que retienen las bacterias, son atributos clásicos de los virus. Sin embargo, debido a que

booksmedicos.org

algunas bacterias pueden ser más pequeñas que los virus más grandes, la capacidad de filtrado no se considera como una característica única de los virus.

La observación directa en el microscopio electrónico es el método más utilizado a la hora de estimar el tamaño de partícula. Los virus pueden visualizarse en preparaciones a partir de extractos de tejidos y en secciones ultrafinas de células infectadas. Otro método que puede utilizarse es la sedimentación en la ultracentrífuga. La relación entre el tamaño y la forma de una partícula y su velocidad de sedimentación permite la determinación de la densidad de la partícula.

A. Mediciones comparativas

Los virus varían en diámetro desde aproximadamente 20 a 300 nm (véase cuadro 29–1). Para fines de comparación, deben recordarse los siguientes datos: 1) Las especies de *Staphylococcus* tienen un diámetro de aproximadamente 1 000 nm (1 µm). 2) Los virus bacterianos (bacteriófagos) varían en tamaño (10–100 nm). Algunos son esféricos o hexagonales y tienen colas cortas o largas. 3) Las moléculas proteicas representativas varían en diámetro desde la albúmina sérica (5 nm) y la globulina (7 nm), hasta ciertas hemocianinas (23 nm). 4) Los ribosomas eucariotas tienen un tamaño de aproximadamente 25–30 nm, y las mitocondrias son mucho más grandes (1–10 µm). 5) Los eritrocitos tienen un diámetro de aproximadamente 6–8 µm. 6) El ancho de un cabello humano es de unos 100 µm.

Los tamaños relativos y la morfología de varias familias de virus se muestran en la figura 29–2. Las partículas con una diferencia de diámetro doble tienen una diferencia de volumen ocho veces mayor. Por tanto, la masa de un poxvirus es aproximadamente 1 000 veces mayor que la de la partícula de poliovirus, y la masa de una pequeña bacteria es 50 000 veces mayor respecto a esta.

COMPOSICIÓN QUÍMICA DE LOS VIRUS

Proteína viral

Las proteínas estructurales de los virus tienen varias funciones importantes. Su principal objetivo es facilitar la transferencia del ácido nucleico viral de una célula hospedera a otra. Sirven para proteger el genoma viral contra la inactivación por las nucleasas, participar en la unión de la partícula del virus a una célula susceptible y proporcionar la simetría estructural de la partícula del virus.

Las proteínas determinan las características antigénicas del virus. La respuesta inmune protectora del hospedero se dirige contra determinantes antigénicos de proteínas o glucoproteínas expuestas en la superficie de la partícula del virus. Algunas proteínas de la superficie también pueden mostrar actividades específicas (p. ej., la hemaglutinina del virus de la influenza aglutina a los eritrocitos).

Algunos virus transportan enzimas proteicas dentro de los viriones. Las enzimas están presentes en cantidades muy pequeñas y probablemente no son importantes en la estructura de las partículas de virus; sin embargo, son esenciales para el inicio del ciclo replicativo viral cuando el virión entra en una célula hospedera. Los ejemplos incluyen un ARN polimerasa transmitido por virus con genomas de ARN de sentido negativo (p. ej., ortomixovirus y rabdovirus) que se necesitan a la hora de copiar los primeros ARNm y la transcriptasa inversa, una enzima en los retrovirus, que hace una copia de ADN del ARN viral, un paso esencial en la replicación y transformación. Al extremo, en este sentido, están los poxvirus, cuyos centros contienen un sistema transcripcional; muchas enzimas diferentes se empaquetan en partículas de poxvirus.

Ácido nucleico viral

Los virus contienen un solo tipo de ácido nucleico, ya sea ADN o ARN, que codifica la información genética necesaria para la replicación del virus. El genoma puede ser de cadena simple o doble, circular o lineal, y segmentado o no segmentado. El tipo de ácido nucleico, su polaridad y su tamaño son las principales características utilizadas para clasificar los virus en familias (véase cuadro 29–1).

El tamaño del genoma del ADN viral varía de 3.2 kbp (hepadnavirus) a 375 kbp (poxvirus). El tamaño del genoma del ARN viral varía de aproximadamente 4 kb (picobirnavirus) a 32 kb (coronavirus).

Todos los grupos virales de ADN principales en el cuadro 29–1 tienen genomas que son moléculas individuales de ADN y tienen una configuración lineal o circular.

Los ARN virales existen en varias formas. El ARN puede ser una sola molécula lineal (p. ej., picornavirus). En el caso de otros virus (p. ej., ortomixovirus),

booksmedicos.org

el genoma consiste en varios segmentos de ARN que pueden estar asociados de manera flexible dentro del virión. El ARN aislado de virus con genomas de sentido positivo (es decir, picornavirus, togavirus) es infeccioso y la molécula funciona como un ARNm dentro de la célula infectada. El ARN aislado de los virus de ARN de sentido negativo, como los rabdovirus y los ortomixovirus, no es infeccioso. Para estas familias virales, los viriones llevan una ARN polimerasa, que en la célula transcribe las moléculas de ARN genómicas en varias moléculas de ARN complementarias, cada una de las cuales puede servir como una plantilla de ARNm.

La secuencia y la composición de los nucleótidos de cada ácido nucleico viral son distintivas. Muchos genomas virales han sido secuenciados. Las secuencias pueden revelar relaciones genéticas entre aislamientos, incluidas relaciones inesperadas entre virus que no se cree que estén estrechamente relacionados. El número de genes en un virus se puede estimar a partir de los marcos de lectura abiertos deducidos de la secuencia de ácido nucleico.

Las técnicas moleculares, como las pruebas de reacción en cadena de la polimerasa y la secuenciación de ácidos nucleicos, permiten el estudio de la transcripción del genoma viral dentro de la célula infectada, así como la comparación de la relación de los diferentes virus. El ácido nucleico viral se puede caracterizar por su contenido de GC, su perfil basado en el uso de endonucleasas de restricción, enzimas que escinden el ADN en secuencias de nucleótidos específicas y la secuencia del genoma. La comparación con las bases de datos de secuencias de ácidos nucleicos o proteínas se puede usar a la hora de clasificar los agentes virales.

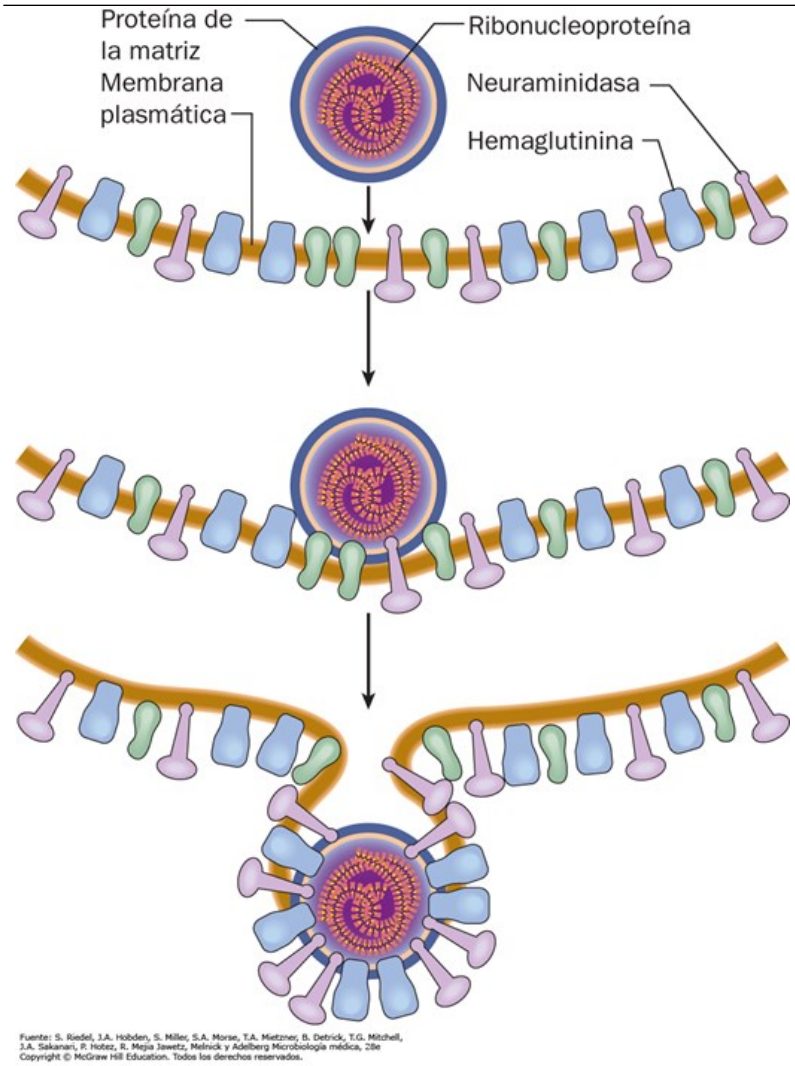
Envolturas lipídicas virales

Varios virus diferentes contienen envolturas lipídicas como parte de su estructura. El lípido se adquiere cuando la nucleocápside viral brota a través de una membrana celular durante la maduración. El brote se produce sólo en sitios donde se han insertado proteínas específicas del virus en la membrana de la célula hospedera. Este proceso varía notablemente según la estrategia de replicación del virus y la estructura de la nucleocápside. El proceso de brote del virus de la influenza se muestra en la figura 29–3.

FIGURA 29–3

Liberación del virus de la influenza por brotación de la membrana plasmática. Primero, las proteínas de la envoltura viral (hemaglutinina y neuraminidasa) se insertan en la membrana plasmática del hospedero. Luego, la nucleocápside se acerca a la superficie interna de la membrana y se une a ella. Al mismo tiempo, las proteínas virales se acumulan en el sitio y se excluyen las proteínas de la membrana del hospedero. Finalmente, las yemas de la membrana plasmática forman simultáneamente la envoltura viral y liberan el virión maduro. (Reproducido con permiso de Willey JM, Sherwood LM, Woolverton CJ. *Prescott, Harley, and Klein's Microbiology*, 7th ed. McGraw-Hill; 2008. © McGraw-Hill Education.)

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

La composición de fosfolípidos de una envoltura de virión está determinada por el tipo específico de membrana celular involucrada en el proceso de brotación. Por ejemplo, los herpesvirus brotan a través de la membrana nuclear de la célula hospedera, y la composición de fosfolípidos del virus purificado refleja a los lípidos de la membrana nuclear. La adquisición de una membrana que contiene lípidos es un paso integral en la morfogénesis del virión en algunos grupos virales (véase Replicación de virus).

Los virus que contienen lípidos son sensibles al tratamiento con éter y otros solventes orgánicos (véase cuadro 29–1), lo que indica que la interrupción o la pérdida de lípidos da como resultado la pérdida de infectividad. Los virus que no contienen lípidos son generalmente resistentes al éter y a los detergentes.

Glucoproteínas virales

Las envolturas virales contienen glucoproteínas. En contraste con los lípidos en las membranas virales, los cuales se derivan de la célula hospedera, las glucoproteínas de la envoltura están codificadas por virus. Sin embargo, los azúcares agregados a las glucoproteínas virales generalmente reflejan la célula hospedera en la que crece el virus.

Las glucoproteínas de la superficie de un virus envuelto, unen la partícula del virus a una célula blanco, interactuando con un receptor celular. También están a menudo involucrados en la etapa de fusión de la membrana de la infección. Las glucoproteínas también son importantes antígenos virales. Como resultado de su posición en la superficie exterior del virión, están frecuentemente involucradas en la interacción de la partícula del virus con el anticuerpo neutralizante. La glucosilación extensa de proteínas de la superficie viral puede prevenir la neutralización efectiva de una partícula de virus por un anticuerpo específico. Las estructuras tridimensionales de las regiones expuestas externamente de algunas glucoproteínas virales se

booksmedicos.org

han determinado mediante cristalografía de rayos X (véase fig. 39–2). Dichos estudios proporcionan información sobre la estructura antigénica y las actividades funcionales de las glucoproteínas virales.

CULTIVO Y DETECCIÓN DE VIRUS

Cultivo de virus

Muchos virus pueden crecer en cultivos celulares o en huevos fértiles bajo condiciones estrictamente controladas. El crecimiento del virus en animales todavía se usa para el aislamiento primario de ciertos virus, y en estudios de la patogenia de las enfermedades virales y de la oncogenia viral. Los laboratorios de diagnóstico pueden intentar recuperar los virus de muestras clínicas para establecer las causas de la enfermedad (véase capítulo 47). Los laboratorios de investigación cultivan virus como base para análisis detallados de la replicación viral y la función de las proteínas.

El crecimiento de las células *in vitro* es fundamental para el cultivo y la caracterización de los virus. Hay tres tipos básicos de cultivos celulares. Los cultivos primarios se realizan mediante la dispersión de células (generalmente con tripsina) a partir de tejidos del hospedero recién eliminados. En general, no pueden crecer después de unos pocos pasos en el cultivo. Las líneas de células diploides son cultivos secundarios que han sufrido un cambio que permite su cultivo limitado (hasta 50 pasos) pero que conservan su patrón de cromosoma normal. Las líneas celulares continuas son cultivos capaces de un crecimiento más prolongado, quizás indefinido, que se han derivado de líneas celulares diploides o de tejidos malignos. Estos tienen números de cromosomas alterados e irregulares. El tipo de cultivo celular utilizado para el cultivo viral depende de la sensibilidad de las células a un virus en particular.

A. Detección de células infectadas por virus

La multiplicación de un virus se puede monitorizar de varias maneras:

1. Desarrollo de efectos citopáticos (es decir, cambios morfológicos en las células). Los tipos de efectos citopáticos inducidos por virus son: la lisis celular o la necrosis, formación de cuerpos de inclusión, formación de células gigantes y vacuolización citoplásmica (véase fig. 29–4A, B y C).

2. Aparición de una proteína codificada por virus, como la hemaglutinina del virus de la influenza. Se pueden usar antisueros específicos a fin de detectar la síntesis de proteínas virales en células infectadas.

3. Detección de ácido nucleico específico del virus. Las pruebas de base molecular, como la reacción en cadena de la polimerasa, proporcionan métodos de detección rápidos, sensibles y específicos.

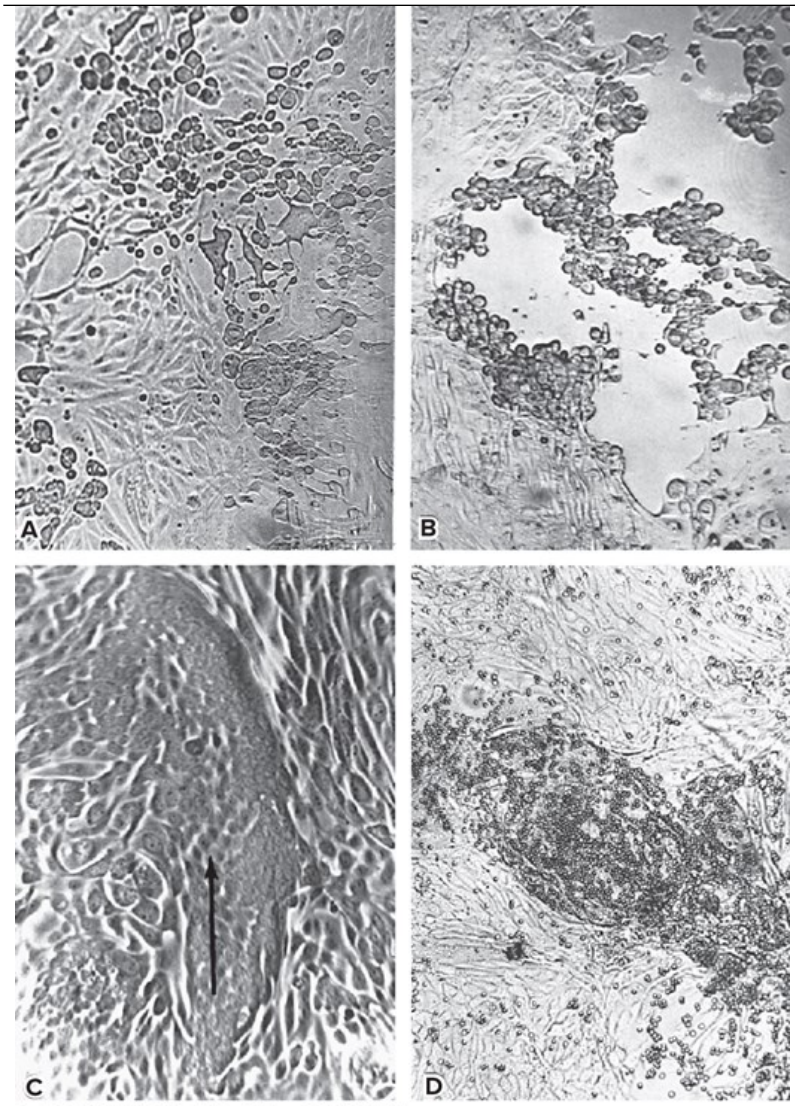
4. La absorción de eritrocitos a las células infectadas, llamada **hemabsorción**, causada por la presencia de hemaglutinina codificada por el virus (parainfluenza, influenza) en las membranas celulares. Esta reacción se vuelve positiva antes que los cambios citopáticos sean visibles y, en algunos casos, se producen en ausencia de efectos citopáticos (véase fig. 29–4D).

5. El crecimiento viral en un huevo de pollo embrionado puede ocasionar la muerte del embrión (p. ej., virus de la encefalitis), la producción de bolsas o placas en la membrana corioalantoica (p. ej., herpes, viruela y vaccinia) o el desarrollo de hemaglutininas en los fluidos o tejidos embrionarios (p. ej., influenza).

FIGURA 29–4

Efectos citopáticos producidos en monocapas de células cultivadas por diferentes virus. Los cultivos se muestran como normalmente se verían en el laboratorio, sin fijar y sin teñir (60 ×). **A.** Enterovirus: redondeo rápido de células que avanza hacia la destrucción completa de las células. **B.** Herpesvirus: áreas focales de células inflamadas y redondeadas. **C.** Paramixovirus: áreas focales de las células fusionadas (sincitios). **D.** Hemabsorción: los eritrocitos se adhieren a aquellas células en la monocapa que están infectadas por un virus, que hace que se incorpore una hemaglutinina en la membrana plasmática. Muchos virus envueltos, que maduran al brotar de las membranas citoplásmicas, producen hemabsorción. (Cortesía de I. Jack.)

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

B. Formación de cuerpos de inclusión

En el curso de la multiplicación viral dentro de las células se pueden producir estructuras específicas de virus llamadas **cuerpos de inclusión**. Se vuelven mucho más grandes que las partículas de virus individuales y, a menudo, tienen una afinidad por las tinciones ácidas (p. ej., eosina). Pueden estar situados en el núcleo (herpesvirus; véase fig. 33–3), en el citoplasma (poxvirus, virus de la rabia) o en ambos (virus del sarampión; véase fig. 40–5). En muchas infecciones virales, los cuerpos de inclusión son el sitio de desarrollo de los viriones (las fábricas de virus). Las variaciones en la apariencia del material de inclusión dependen del fijador de tejido y la tinción utilizada.

Cuantificación de virus

A. Métodos físicos

Las pruebas cuantitativas basadas en ácidos nucleicos, como la reacción en cadena de la polimerasa, pueden determinar el número de copias del genoma viral en una muestra. Se detectan genomas tanto infecciosos como no infecciosos. La variación de la secuencia del virus puede reducir la detección y cuantificación del virus por este método.

Se puede estandarizar una variedad de pruebas serológicas, como los radioinmunoensayos y las pruebas inmunoabsorbentes ligadas a enzimas (véase capítulo 47) a fin de cuantificar la cantidad de virus en una muestra. Estas pruebas no distinguen las partículas infecciosas de las no infecciosas

booksmedicos.org

y, en ocasiones, detectan proteínas virales que no se ensamblan en partículas.

Ciertos virus contienen una proteína (hemaglutinina) que tiene la capacidad de aglutinar los eritrocitos de los seres humanos o algunos animales. Las pruebas de hemaglutinación proporcionan un método a fin de cuantificar las partículas infecciosas y no infecciosas de estos tipos de virus (véase capítulo 47).

Las partículas de virus se pueden contar directamente en el microscopio electrónico por comparación con una suspensión estándar de partículas de látex de tamaño pequeño similar. Sin embargo, para este procedimiento es necesaria una preparación relativamente concentrada de virus, y las partículas de virus infecciosas no pueden distinguirse de las no infecciosas.

B. Métodos biológicos

Las pruebas biológicas de punto final dependen de la medición de la muerte animal, la infección animal o los efectos citopáticos en el cultivo de tejidos en una serie de diluciones del virus que se está probando. El título se expresa como 50% de la dosis infecciosa (ID_{50}, *50% infectious dose*), que es el recíproco de la dilución del virus que produce la infección en 50% de las células o animales inoculados. La relación entre el número de partículas infecciosas y el número total de partículas de virus varía ampliamente, desde una unidad cercana a menos de 1 × 1 000, pero a menudo es de una por varios cientos. Las pruebas precisas requieren el uso de un gran número de réplicas.

Una prueba ampliamente utilizada en el virus infeccioso es la prueba de placa, aunque sólo se puede usar para virus que crecen bien en el cultivo de tejidos. Las monocapas de células hospederas se inoculan con diluciones adecuadas de virus y, después de la absorción, se superponen con medio que contiene agar o carboximetilcelulosa a fin de evitar la propagación del virus en todo el cultivo. Después de varios días, las células inicialmente infectadas han producido un virus que se propaga sólo a las células circundantes. Múltiples ciclos de replicación y destrucción celular producen una pequeña área de infección o placa. El tiempo transcurrido desde la infección hasta el momento en que se pueden visualizar las placas para el recuento depende del ciclo de replicación del virus y puede variar desde unos pocos días (p. ej., poliovirus) hasta 2 semanas o más (p. ej., SV40). Bajo condiciones controladas, una sola placa puede surgir de una sola partícula de virus infeccioso clonal, denominada unidad de formación de placa. El efecto citopático de las células infectadas dentro de la placa se puede distinguir de las células no infectadas de la monocapa. Un método de prueba más rápido se basa en la determinación del número de células infectadas que producen un antígeno viral, como por inmunofluorescencia.

Ciertos virus (p. ej., herpes y vaccinia) forman bolsas cuando se inoculan en la membrana corioalantoica de un huevo embrionado. Dichos virus pueden cuantificarse relacionando el número de bolsas contadas con la dilución viral inoculada.

PURIFICACIÓN E IDENTIFICACIÓN DE VIRUS

Purificación de partículas de virus

El virus puro debe estar disponible a fin de que se realicen ciertos tipos de estudios sobre las propiedades y la biología molecular del agente. Para estudios de purificación, el material de partida suele ser grandes volúmenes de medio de cultivo de tejidos, fluidos corporales o células infectadas. El primer paso, frecuentemente implica la concentración de las partículas del virus por precipitación con sulfato de amonio, etanol o polietilenglicol o por ultrafiltración. La hemaglutinación y la elución se pueden usar a la hora de concentrar los ortomixovirus (véase capítulo 39). Después de la concentración, el virus puede separarse de los materiales del hospedero mediante centrifugación diferencial, centrifugación en gradiente de densidad, cromatografía en columna y electroforesis.

Usualmente se necesita más de un paso para lograr una purificación adecuada. Una purificación preliminar eliminará la mayoría del material no viral. Este primer paso puede incluir la centrifugación; el paso de purificación final casi siempre implica la centrifugación en gradiente de densidad. En la centrifugación zonal de frecuencia, una muestra de virus concentrado se coloca en capas sobre un gradiente de densidad lineal preformado de sacarosa o glicerol, y durante la centrifugación los sedimentos del virus forman una banda a una velocidad determinada principalmente por la densidad de la partícula del virus.

Los virus también se pueden purificar mediante centrifugación a alta velocidad en gradientes de densidad de cloruro de cesio, tartrato de potasio, citrato de potasio o sacarosa. El material de gradiente de elección es el que es menos tóxico para el virus. Las partículas de virus migran a una posición de equilibrio donde la densidad de la solución es igual a su densidad flotante y forma una banda visible.

booksmedicos.org

Los métodos adicionales para la purificación se basan en las propiedades químicas de la superficie viral. En la cromatografía en columna, el virus se une a una sustancia como dietilaminoetilo o fosfocelulosa y luego se eluye por cambios en el pH o la concentración de sal. La electroforesis de zona permite la separación de partículas de virus de contaminantes con base a la carga. También se pueden usar antisueros específicos a fin de eliminar partículas de virus de los materiales del hospedero.

Los virus icosaédricos son más fáciles de purificar que los virus envueltos. Debido a que estos últimos suelen contener cantidades variables de envoltura por partícula, la población viral es heterogénea tanto en tamaño como en densidad.

Es muy difícil lograr la pureza completa de los virus. Pequeñas cantidades de material celular tienden a absorber a partículas y a copurificarse. Los criterios mínimos para la pureza son una apariencia homogénea en micrografías electrónicas, y el fracaso de los procedimientos de purificación adicionales para eliminar “contaminantes” sin reducir la infectividad.

Identificación de una partícula como un virus

Cuando se ha obtenido una partícula física característica, debe cumplir con los siguientes criterios antes de que se identifique como una partícula de virus:

1. La partícula puede ser obtenida sólo de células o tejidos infectados.
2. Las partículas obtenidas de varias fuentes son idénticas independientemente del origen celular en el que se desarrolla el virus.
3. Las partículas contienen ácido nucleico (ADN o ARN), cuya secuencia no es la misma que la de las células hospederas a partir de las cuales se obtuvieron las partículas.
4. El grado de actividad infecciosa de la preparación varía directamente con el número de partículas presentes.
5. La destrucción de la partícula física por medios químicos o físicos se asocia con una pérdida de actividad viral.
6. Se debe demostrar que ciertas propiedades de las partículas y la infectividad son idénticas (p. ej., su comportamiento de sedimentación en la ultracentrífuga y sus curvas de estabilidad del pH).
7. Los antisueros preparados contra el virus infeccioso deben reaccionar con la partícula característica y viceversa. La observación directa de un virus desconocido se puede realizar mediante un examen microscópico electrónico de la formación de agregados en una mezcla de antisueros y suspensión viral cruda.
8. Las partículas deben poder inducir la enfermedad característica *in vivo* (si tales experimentos son factibles).
9. El paso de las partículas en el cultivo de tejidos debe dar como resultado la producción de una descendencia con propiedades biológicas y antigénicas del virus.

SEGURIDAD EN EL LABORATORIO

Muchos virus son patógenos de los seres humanos y pueden producirse infecciones adquiridas en el laboratorio. Los procedimientos de laboratorio a menudo son potencialmente peligrosos si no se sigue una técnica adecuada. Entre los peligros comunes, que pueden exponer al personal de laboratorio al riesgo de infección, se encuentran los siguientes: 1) aerosoles, generados por la homogeneización de tejidos infectados, la centrifugación, la vibración ultrasónica o utensilios de vidrio roto; 2) ingestión: por pipetear con la boca, comer o fumar en el laboratorio o el lavado inadecuado de las manos; 3) penetración en la piel: por pinchazos de agujas, utensilios de vidrio rotos, contaminación de las manos por los recipientes con fugas, manipulación de tejidos infectados o mordeduras de animales, y 4) salpicaduras en el ojo o membranas mucosas.

Las buenas prácticas de bioseguridad incluyen lo siguiente: 1) entrenamiento sobre las técnicas asépticas y su uso; 2) no comer, beber, pipetear con la boca o fumar en el laboratorio; 3) el uso de equipos de protección personal (p. ej., capas, guantes o máscaras) que no deben usarse fuera del laboratorio; 4) esterilización de residuos experimentales; 5) uso de capuchas de bioseguridad, y 6) inmunización si las vacunas apropiadas están disponibles. Son necesarias precauciones adicionales e instalaciones especiales de contención (Nivel de Bioseguridad 4) cuando el personal esté

booksmedicos.org

realizando investigaciones con agentes de alto riesgo, como los filovirus (véase capítulo 38) y el virus de la rabia (véase capítulo 42).

REACCIÓN A LOS AGENTES FÍSICOS Y QUÍMICOS

Calor y frío

Existe una gran variabilidad en la estabilidad al calor de diferentes virus. Los virus icosaédricos tienden a ser estables, perdiendo poca infectividad después de varias horas a 37 °C. Los virus envueltos son mucho más lábiles al calor, y su número disminuye con rapidez a 37 °C. La infectividad viral generalmente se destruye calentando a 50–60 °C durante 30 minutos, aunque hay algunas excepciones notables (p. ej., virus de la hepatitis B y poliomavirus).

Los virus pueden conservarse almacenándose a temperaturas bajo cero, y algunos pueden resistir la liofilización y, por tanto, pueden conservarse en estado seco a 4 °C o incluso a temperatura ambiente. Los virus envueltos tienden a perder la infectividad después de un almacenamiento prolongado incluso a −80 °C y son particularmente sensibles a la congelación y descongelación repetidas.

Estabilización de virus por sales

Muchos virus pueden estabilizarse con sales, lo que les permite resistir la inactivación calórica que es importante en la preparación de vacunas. La vacuna de polio oral no estabilizada ordinaria debe almacenarse a temperaturas de congelación, a fin de preservar su potencia. Sin embargo, con la adición de sales para la estabilización del virus, la potencia se puede mantener durante semanas a temperatura ambiente, incluso en las altas temperaturas de los trópicos.

pH

Los virus suelen ser estables entre valores de pH de 5 y 9. Algunos virus (p. ej., los enterovirus) son resistentes a las condiciones ácidas. Todos los virus son destruidos por condiciones alcalinas. Las reacciones de hemaglutinación pueden ser muy sensibles a los cambios en el pH.

Radiación

Las partículas ultravioletas, de rayos X y de alta energía inactivan los virus. La dosis varía según los diferentes virus. La infectividad es la propiedad más radiosensible debido a que la replicación requiere la expresión de todo el contenido genético. Las partículas irradiadas que no pueden replicarse aún pueden expresar algunas funciones específicas en las células hospederas.

Susceptibilidad al éter

La susceptibilidad del éter se puede utilizar para distinguir los virus que poseen una envoltura de los que no la tienen. La sensibilidad al éter de los diferentes grupos de virus se muestra en el cuadro 29–1.

Detergentes

Los detergentes no iónicos (p. ej., Nonidet P40 y Triton X-100) solubilizan los componentes lipídicos de las membranas virales. Las proteínas virales en la envoltura son liberadas (sin desnaturalizar). Los detergentes aniónicos (p. ej., dodecil sulfato de sodio) también solubilizan las envolturas virales; además, rompen las cápsides en polipéptidos separados.

Formaldehído

El formaldehído destruye la infectividad viral al reaccionar con el ácido nucleico. Los virus con genomas monocatenario se inactivan mucho más fácilmente que aquellos con genomas bicatenarios. El formaldehído tiene efectos adversos mínimos sobre la antigenicidad de las proteínas y, por tanto, se ha utilizado con frecuencia en la producción de vacunas virales inactivadas.

Inactivación fotodinámica

Los virus son penetrables en un grado variable por tinciones vitales como el azul de toluidina, el rojo neutro y la proflavina. Estas tinciones se unen al

booksmedicos.org

ácido nucleico viral, y el virus se vuelve susceptible a la inactivación por luz visible.

Antibióticos y otros agentes antibacterianos

Los antibióticos antibacterianos y las sulfonamidas no tienen efecto sobre los virus. Sin embargo, están disponibles algunos fármacos antivirales (véase capítulo 30).

Algunos desinfectantes, como el amonio cuaternario y los compuestos de yodo orgánico, no son efectivos contra los virus. Para destruir virus se requieren mayores concentraciones de cloro que las necesarias para eliminar bacterias, especialmente en presencia de proteínas extrañas. Por ejemplo, el tratamiento con cloro de las heces, adecuado para inactivar los bacilos tifoides, es inadecuado para destruir el virus de la poliomielitis presente en las heces. Los alcoholes, como el isopropanol y el etanol, son relativamente ineficaces contra ciertos virus, especialmente los picornavirus.

Métodos comunes de inactivación de virus para diversos fines

Los virus pueden inactivarse por diversos motivos, como esterilizar los suministros y equipos de laboratorio, desinfectar las superficies o la piel, hacer que el agua sea segura y producir vacunas inactivadas. Se utilizan diferentes métodos y productos químicos para estos fines.

La esterilización se puede realizar con vapor a presión, calor seco, óxido de etileno y radiación γ. Los desinfectantes de superficie incluyen: hipoclorito de sodio, glutaraldehído, formaldehído y ácido peracético. Los desinfectantes para la piel incluyen clorhexidina, etanol a 70% y yodóforos. La producción de la vacuna puede implicar el uso de formaldehído, propiolactona β, psorale + radiación ultravioleta, o detergentes (vacunas de subunidad) a fin de inactivar el virus de la vacuna.

REPLICACIÓN DE VIRUS: DESCRIPCIÓN GENERAL

Los virus se multiplican sólo en las células vivas. La célula hospedera proporciona la energía, el mecanismo sintético y los precursores de bajo peso molecular para la síntesis de proteínas virales y ácidos nucleicos. El ácido nucleico viral lleva la especificidad genética para codificar todas las macromoléculas específicas del virus de una manera altamente organizada.

A fin de que un virus se replique, las proteínas virales deben ser sintetizadas por el mecanismo de síntesis de proteínas de la célula hospedera. Por tanto, el genoma del virus debe ser capaz de producir un ARNm funcional. Se han identificado varios mecanismos que permiten que los ARN virales compitan con éxito con los ARNm celulares para producir cantidades adecuadas de proteínas virales.

La característica única de la multiplicación viral es que poco después de la interacción con una célula hospedera, el virión infectante se interrumpe y su infectividad medible se pierde. Esta fase del ciclo de crecimiento se llama **periodo de eclipse**; su duración varía según el virus en particular y la célula hospedera, y es seguida por un intervalo de rápida acumulación de partículas infecciosas del virus de la descendencia. El periodo de eclipse es en realidad una de las etapas de actividad sintética intensa ya que la célula se redirige hacia el cumplimiento de las necesidades del parásito viral. En algunos casos, tan pronto como el ácido nucleico viral ingresa a la célula hospedera, el metabolismo celular se redirige exclusivamente hacia la síntesis de nuevas partículas de virus y la célula se destruye. En otros casos, los procesos metabólicos de la célula hospedera no se alteran significativamente, aunque la célula sintetiza las proteínas virales y los ácidos nucleicos, y la célula no se destruye.

Después de la síntesis del ácido nucleico viral y las proteínas virales, los componentes se ensamblan para formar nuevos viriones infecciosos. El rendimiento del virus infeccioso por célula varía ampliamente, desde cifras numéricas modestas hasta más de 100 000 partículas. La duración del ciclo de replicación del virus también varía ampliamente, de 6 a 8 horas (picornavirus) a más de 40 horas (algunos herpesvirus).

No todas las infecciones conducen a un nuevo virus de la descendencia. Las infecciones **productivas** se producen en células **permisivas** y dan como resultado la producción de virus infecciosos. Las infecciones **abortivas** no producen una descendencia infecciosa, ya sea porque la célula puede ser **no permisiva** e incapaz de soportar la expresión de todos los genes virales o porque el virus infectante puede estar **defectuoso**, careciendo de algún gen viral funcional. Puede producirse una infección **latente**, con la persistencia de genomas virales, la expresión de pocos o de ningún agente viral y la supervivencia de la célula infectada. El patrón de replicación puede variar para un virus dado, dependiendo del tipo de célula hospedera infectada.

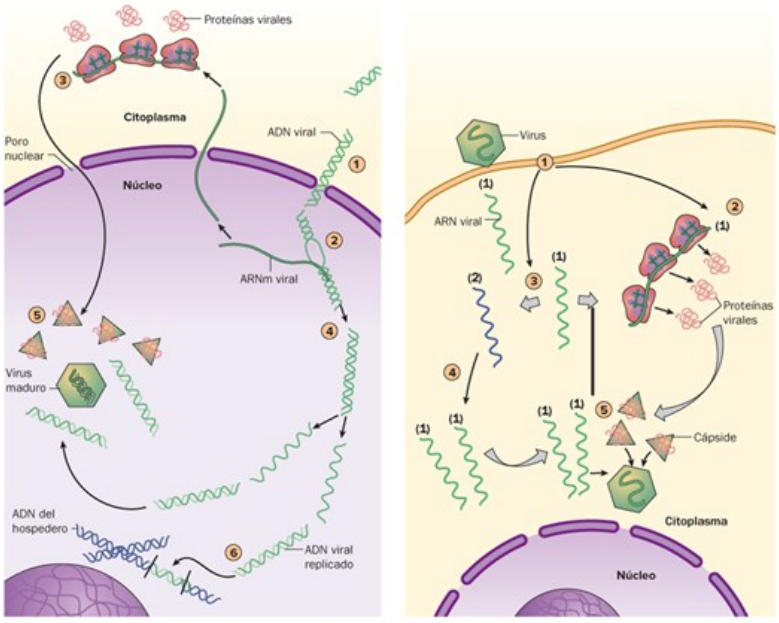
booksmedicos.org

Pasos generales en los ciclos de replicación viral

Una variedad de diferentes estrategias virales ha evolucionado logrando la multiplicación en células hospederas parasitadas. Aunque los detalles varían de un grupo a otro, el esquema general de los ciclos de replicación es similar. Los ciclos de crecimiento de un virus de ADN bicatenario y un virus de ARN de cadena simple de sentido positivo se muestran en la figura 29–5. Los detalles se incluyen en los siguientes capítulos dedicados a grupos de virus específicos.

FIGURA 29–5

Ejemplo de ciclos de crecimiento viral. **A.** El ciclo de crecimiento de un virus de ADN bicatenario no envuelto. En este ejemplo, tienen lugar en el núcleo varios pasos en el ciclo de replicación. 1) Después de penetrar en la célula hospedera, el ADN viral no está recubierto y entra en el núcleo. 2) Se transcriben los genes virales. 3) Los ARNm se traducen en el citoplasma. Las proteínas recién sintetizadas entran en el núcleo. 4) El ADN viral se replica en el núcleo, a veces con la ayuda de proteínas de replicación viral recién sintetizadas. 5) El ADN viral y las proteínas estructurales virales se ensamblan en el núcleo produciendo nuevos viriones de una descendencia. 6) En raras ocasiones, el ADN viral puede incorporarse en el ADN celular como un efecto secundario de la infección. **B.** Ciclo de crecimiento de un virus de ARN monocatenario de sentido positivo. En este ejemplo, el ciclo de replicación ocurre en el citoplasma. 1) El virus entra en la célula y el genoma del ARN viral no está recubierto. 2) Como un genoma monocatenario de sentido positivo, el ARN se traduce directamente, produciendo proteínas virales. 3) Se sintetiza una copia de ARN de sentido negativo de la plantilla positiva. 4) Se utiliza para producir muchas copias de sentido positivo. 5) Las moléculas de ARN de sentido positivo recién sintetizadas se ensamblan con proteínas estructurales virales lo que produce nuevos viriones de una descendencia. (Reproducido con permiso de Talaro KP. *Foundations in Microbiology: Basic Principles*, 6th ed. McGraw-Hill, 2008. © McGraw-Hill Education.)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

A. Unión, penetración y revestimiento

Las moléculas receptoras difieren según los diferentes virus, pero generalmente son glucoproteínas. En algunos casos, el virus se une a secuencias de proteínas (p. ej., picornavirus) y en otros oligosacáridos (p. ej., ortomixovirus y paramixovirus). La presencia o ausencia de receptores desempeña un importante y determinante papel en el tropismo celular y la patogenia viral. No todas las células en un hospedero susceptible expresarán los receptores necesarios; por ejemplo, el poliovirus es capaz de unirse sólo a las células en el sistema nervioso central y las vías intestinales de los primates. Cada célula susceptible puede contener hasta 100 000 sitios receptores para un virus dado.

Después de la unión, la partícula del virus es absorbida dentro de la célula. Este paso se conoce como **penetración** o envolvimiento. En algunos

booksmedicos.org

sistemas, esto se logra mediante la endocitosis mediada por receptores, con la captación de las partículas de virus ingeridas dentro de los endosomas. También hay ejemplos de penetración directa de partículas de virus a través de la membrana plasmática. En otros casos, hay fusión de la envoltura del virión con la membrana plasmática de la célula. Esos sistemas implican la interacción de una proteína de fusión viral con un segundo receptor o correceptor celular.

El **desprendimiento del recubrimiento** ocurre concomitantemente con la penetración o poco después de la misma. El desprendimiento del recubrimiento es la separación física del ácido nucleico viral de los componentes estructurales externos del virión, lo que permite que pueda funcionar. El genoma se puede liberar como ácido nucleico libre (picornavirus) o como una nucleocápside (reovirus). Las nucleocápsides suelen contener polimerasas. El desprendimiento puede requerir un pH ácido en el endosoma. La infectividad del virus parental se pierde en la etapa de desprendimiento. Los virus son los únicos agentes infecciosos para los cuales la disolución del agente infeccioso es un paso obligatorio en la vía replicativa.

B. Expresión de genomas virales y síntesis de los componentes virales

La fase sintética del ciclo replicativo viral sucede después del desprendimiento del genoma viral. El asunto esencial en la replicación viral es que los ARNm específicos deben transcribirse del ácido nucleico viral, para la expresión exitosa y la duplicación de la información genética. Una vez que se logra esto, los virus usan componentes celulares, traduciendo el ARNm. Varias clases de virus utilizan diferentes vías para sintetizar los ARNm dependiendo de la estructura del ácido nucleico viral. El cuadro 29–2 resume varias vías de transcripción (pero no necesariamente las de replicación) de los ácidos nucleicos de diferentes clases de virus. Algunos virus (p. ej., los rabdovirus) transportan las polimerasas de ARN para sintetizar los ARNm. Los virus de ARN de este tipo se denominan **virus de cadena negativa** (**sentido negativo**) porque su genoma de ARN monocatenario es complementario al ARNm, que se denomina convencionalmente cadena positiva (sentido positivo). Los virus de cadena negativa deben suministrar su propio ARN polimerasa porque las células eucarióticas carecen de enzimas capaces de sintetizar ARNm a partir de una plantilla de ARN.

booksmedicos.org

CUADRO 29–2

Vías de transcripción de ácido nucleico para varias clases de virus

Tipo de ácido nucleico viral	Intermediarios	Tipo de ARNm	Ejemplos	Comentarios
± ADN ds	Ninguno	+ ARNm	La mayoría de los virus de ADN (p. ej., herpesvirus y adenovirus)	
+ ADN ss	± ADN ds	+ ARNm	Parvovirus	
± ARNds	Ninguno	+ ARNm	Reovirus	El virión contiene ARN polimerasa que transcribe cada segmento a ARNm
+ ARNss	± ARNds	+ ARNm	Picornavirus, togavirus, flavivirus	El ácido nucleico viral es infeccioso y sirve como ARNm. Para los togavirus, también se forma un + ARNm más pequeño para ciertas proteínas
− ARNss	Ninguno	+ ARNm	Rabdovirus, paramixovirus, ortomixovirus	El ácido nucleico viral no es infeccioso; el virión contiene ARN polimerasa, que forma + ARNm más pequeños que el genoma. Para los ortomixovirus, los + ARNm se transcriben de cada segmento
+ ARNss	− ADN, ± ADN	+ ARNm	Retrovirus	El virión contiene transcriptasa inversa; el ARN viral no es infeccioso, pero el ADN complementario de las células transformadas sí lo es

−, cadena negativa; +, cadena positiva; ±, la hélice contiene una cadena positiva y una negativa; ds, bicatenario;; ss, monocatenario.

En el curso de la replicación viral, todas las macromoléculas especificadas por el virus se sintetizan en una secuencia altamente organizada. En algunas infecciones virales, especialmente aquellas que involucran virus que contienen ADN bicatenario, las proteínas virales tempranas se sintetizan poco después de la infección y las proteínas tardías se producen sólo tarde en la infección después de que comienza la síntesis del ADN viral. Los genes tempranos pueden o no apagarse, cuando se hacen productos tardíos. En contraste, la mayoría, si no toda, la información genética de los virus que contienen ARN se expresa al mismo tiempo. Además de estos controles temporales, también existen controles cuantitativos debido a que no todas las proteínas virales se producen en las mismas cantidades. Los microARN virales o proteínas específicas del virus pueden regular el grado de transcripción del genoma o la traducción del ARNm viral.

Los virus de animales pequeños y los bacteriófagos son buenos modelos para los estudios de expresión génica. Se han dilucidado las secuencias de nucleótidos totales de muchos virus. Esto condujo al descubrimiento de genes superpuestos en los que algunas secuencias en el ADN se utilizan en la síntesis de dos polipéptidos diferentes, ya sea mediante el uso de dos marcos de lectura diferentes o por dos moléculas de ARNm que usan el mismo marco de lectura, pero diferentes puntos de partida. Un sistema viral (adenovirus) reveló por primera vez el fenómeno de procesamiento del ARNm denominado “empalme”, por el que las secuencias de ARNm que codifican para una proteína dada se generan a partir de secuencias separadas en la plantilla, con secuencias intermedias no codificantes eliminadas de la transcripción. Recientemente, se descubrió que varios virus de ADN (herpesvirus, poliomavirus) codifican microARN; estos ARN pequeños (~ 22 nucleótidos) funcionan a un nuevo nivel de regulación génica postranscripcional, ya sea mediando la degradación de ARNm objetivo o induciendo la inhibición de la traducción de esos ARNm.

La variación más amplia en las estrategias de expresión génica se encuentra entre los virus que contienen ARN (véase cuadro 29–3). Algunos viriones

booksmedicos.org

llevan polimerasas (ortomixovirus, reovirus); algunos sistemas utilizan mensajes subgenómicos, a veces generados por empalme (ortomixovirus, retrovirus), y algunos virus sintetizan grandes precursores de poliproteínas que se procesan y escinden para generar los productos genéticos finales (picornavirus, retrovirus). En el VIH, la proteasa viral es necesaria para esta función, lo que permite que sea el objetivo de los fármacos inhibidores de la proteasa.

CUADRO 29–3

Comparación de las estrategias de replicación de varios ARN importantes de familias de virus

Características	Agrupamiento basado en ARN genómico[a]					
	Virus de cadena positiva			Virus de cadena negativa		Virus de bicatenarios
	Picornavirus	Togavirus	Retrovirus	Ortomixovirus	Paramixovirus y rabdovirus	Reovirus
Estructura de ARN genómico	ss	ss	ss	ss	ss	ds
Sentido del ARN genómico	Positivo	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo	
Genoma segmentado	0	0	0[b]	+	0	+
ARN genómico infeccioso	+	+	0	0	0	0
El ARN genómico actúa como mensajero	+	+	+	0	0	0
Polimerasa asociada a virión	0	0	+[c]	+	+	+
Mensajes subgenómicos	0	+	+	+	+	+
Precursores de poliproteína	+	+	+	0	0	0

[a] +: propiedad indicada aplicada a esa familia de virus; 0: propiedad indicada que no aplica a esa familia de virus; ds: bicatenario; negativo: complementario a ARNm; positivo: mismo sentido que ARNm; ss: cadena simple.

[b] Los retrovirus contienen un genoma diploide (dos copias de ARN genómico no segmentado).

[C] Los retrovirus contienen una transcriptasa inversa (ADN polimerasa dependiente de ARN).

El grado en que las enzimas específicas del virus están involucradas en estos procesos varía de un grupo a otro. Los virus de ADN que se replican en el núcleo generalmente utilizan ADN de la célula hospedera y ARN polimerasas y enzimas de procesamiento. Los virus más grandes (herpesvirus, poxvirus) son más independientes de las funciones celulares que los virus más pequeños. Esta es una de las razones por las cuales los virus más grandes son más susceptibles a la quimioterapia antiviral (véase capítulo 30), porque existen más procesos específicos de virus disponibles como objetivos para la acción de los fármacos.

Los sitios intracelulares donde tienen lugar los diferentes eventos en la replicación viral varían de un grupo a otro (véase cuadro 29–4). Unas pocas generalizaciones son posibles. La proteína viral se sintetiza en el citoplasma de los polirribosomas compuestos por ARNm específico de virus y ribosomas de la célula hospedera. Muchas proteínas virales sufren modificaciones (glucosilación, acilación, escisiones, etc.). El ADN viral suele replicarse en el núcleo. El ARN genómico viral generalmente se duplica en el citoplasma celular, aunque hay excepciones.

booksmedicos.org

CUADRO 29–4

Resumen de los ciclos de replicación de las principales familias de virus

Familia de virus	Presencia de la envoltura del virión	Ubicación intracelular			Ciclo de multiplicación (horas)[b]
		Replicación del genoma	Formación de nucleocápside[a]	Maduración del virión	
Virus de ADN					
Parvoviridae	0	N	N	N	24
Polyomaviridae	0	N	N	N	48
Adenoviridae	0	N	N	N	25
Hepadnaviridae	+	N	C	M–E	12–24
Herpesviridae	+	N	N	M	15–72
Poxviridae	0	C	C	C	20
Virus de ARN					
Picornaviridae	0	C	C	C	6–8
Reoviridae	0	C	C	C	15
Togaviridae	+	C	C	M–P	10–24
Flaviviridae	+	C	C	M–E	8–10
Retroviridae	+	N	C	M–P	24
Bunyaviridae	+	C	C	M–G	24
Orthomyxoviridae	+	N	N	M–P	15–30
Paramyxoviridae	+	C	C	M–P	10–48
Rhabdoviridae	+	C	C	M–P	6–10

C: citoplasma; M: membranas; M–E: membranas del retículo endoplásmico; M–G: membranas de Golgi; M–P: membranas plasmáticas; N: núcleo.

[a] La síntesis de proteínas virales siempre se produce en el citoplasma.

[b] Los valores mostrados para la duración del ciclo de multiplicación son aproximados; los rangos indican que varios miembros dentro de una familia dada se replican con distintas cinéticas. Diferentes tipos de células hospederas también influyen en la cinética de la replicación viral.

booksmedicos.org

C. Morfogénesis y liberación

Los genomas virales y los polipéptidos de la cápside recién sintetizados se ensamblan para formar virus de descendencia. Mientras que las cápsides icosaédricas pueden condensarse en ausencia de ácido nucleico, las nucleocápsides de los virus con simetría helicoidal no pueden formarse sin ARN viral. En general, los virus no envueltos se acumulan en las células infectadas, y las células finalmente se lisan y liberan las partículas del virus.

Los virus envueltos maduran por un proceso de proliferación. Las glucoproteínas de la envoltura específicas del virus se insertan en las membranas celulares; las nucleocápsides virales entonces brotan a través de la membrana en estos sitios modificados y al hacerlo adquieren una envoltura. La proliferación ocurre frecuentemente en la membrana plasmática, pero puede involucrar otras membranas en la célula. Los virus envueltos no son infecciosos hasta que han adquirido sus envolturas. Por tanto, los viriones de la descendencia infecciosa típicamente no se acumulan dentro de la célula infectada.

La maduración viral es a veces un proceso ineficiente. Las cantidades excesivas de componentes virales pueden acumularse e involucrarse en la formación de cuerpos de inclusión en la célula. Como resultado de los profundos efectos perjudiciales de la replicación viral, eventualmente se desarrollan efectos citopáticos celulares y la célula muere. Sin embargo, hay casos en que la célula no está dañada por el virus y las infecciones persistentes evolucionan a largo plazo (véase capítulo 30). Los mecanismos inducidos por virus pueden regular la apoptosis, un evento programado genéticamente que hace que las células sufran autodestrucción. Algunas infecciones por virus retrasan la apoptosis temprana, lo que permite tiempo para la producción de altos rendimientos de virus de la descendencia. Además, algunos virus inducen activamente la apoptosis en etapas tardías, lo que facilita la propagación del virus de la descendencia a nuevas células.

GENÉTICA DE LOS VIRUS ANIMALES

El análisis genético es un enfoque poderoso para comprender la estructura y función del genoma viral, sus productos genéticos y sus funciones en la infección y la enfermedad. Las variantes virales pueden surgir naturalmente, con cambios en las propiedades biológicas causadas por mutaciones genéticas. La variación en las propiedades virales es de gran importancia para la medicina humana. Los virus que tienen antígenos estables en sus superficies (poliovirus, virus del sarampión) se pueden controlar mediante la vacunación. Otros virus que existen como muchos tipos antigénicos (rinovirus) o que cambian con frecuencia (virus de la influenza A) son difíciles de controlar mediante la vacunación; la genética viral puede ayudar a desarrollar vacunas más efectivas. Algunos tipos de infecciones virales aparecen repetitivamente (virus de la parainfluenza) o persisten (retrovirus) en presencia de anticuerpos y puede ser mejor controlados por fármacos antivirales. El análisis genético ayudará a identificar los procesos específicos del virus que pueden ser objetivos apropiados para el desarrollo de la terapia antiviral.

Los siguientes términos son básicos para un análisis sobre genética: **genotipo** se refiere a la constitución genética de un organismo. **Fenotipo** se refiere a las propiedades observables de un organismo, las cuales son producidas por el genotipo en cooperación con el medio ambiente. Una **mutación** es un cambio hereditario en el genotipo. El **genoma** es la suma de los genes de un organismo. El **virus de tipo salvaje** denota el virus original, del que se derivan los mutantes y con el que se comparan los mutantes; el término puede no caracterizar con precisión el virus, ya que está aislado en la naturaleza. Los aislamientos de virus frescos del hospedero natural se conocen como **aislamientos de campo** o **aislamientos primarios**.

Mapeo de genomas virales

Las técnicas rápidas y precisas de la biología molecular han facilitado la identificación de productos de genes virales y el mapeo de estos en el genoma viral. El mapeo bioquímico, genético y físico se puede hacer usando técnicas clásicas. El análisis de secuencia y la comparación con virus conocidos, a menudo se usan para mapear genomas virales, filogenia comparativa y predicación de propiedades activas.

Las endonucleasas de restricción pueden usarse para la identificación de cepas específicas de virus de ADN. El ADN viral se aísla y se incuba con una endonucleasa específica hasta que se escinden las secuencias de ADN susceptibles a la nucleasa. Los fragmentos se resuelven en la base por tamaño por electroforesis en gel. Los fragmentos grandes son más retardados por el efecto de tamizado del gel, por lo que se observa una relación inversa entre el tamaño y la migración.

Los mapas físicos se pueden correlacionar con los mapas genéticos. Esto permite que los productos de genes virales sean mapeados a regiones

booksmedicos.org

individuales del genoma, definidas por los fragmentos de enzimas de restricción. La transcripción de los ARNm, a lo largo del ciclo de replicación, se puede asignar a fragmentos de ADN específicos. Usando la mutagénesis, se pueden introducir mutaciones en sitios definidos del genoma para estudios funcionales.

Tipos de virus mutantes

Los mutantes condicionales letales son mutantes que son letales (ya que no se produce ningún virus infeccioso) bajo un conjunto de condiciones, denominadas **condiciones no permisivas**, pero que producen descendencia infecciosa normal en otras condiciones, denominadas **condiciones permisivas**. Los mutantes sensibles a la temperatura crecen a temperaturas bajas (permisivas) pero no a temperaturas altas (no permisivas). Los mutantes del rango del hospedero pueden crecer en un tipo de célula (célula permisiva), pero la infección abortiva ocurre en otro tipo (célula no permisiva). Los estudios mixtos de infección con pares de mutantes en condiciones permisivas y no permisivas pueden proporcionar información sobre las funciones genéticas y los mecanismos de replicación viral en el nivel molecular.

Virus defectuosos

Un virus defectuoso es aquel que carece de uno o más genes funcionales necesarios para la replicación viral. Los virus defectuosos requieren de la ayuda de otro virus como el cooperador, en alguna etapa de la replicación o maduración.

Un tipo de virus defectuoso carece de una parte de su genoma (es decir, el mutante de eliminación). El grado de pérdida por eliminación puede variar desde una corta secuencia de bases hasta una gran cantidad del genoma. Los mutantes de deleción espontánea pueden interferir con la replicación de virus homólogos y se denominan **partículas de virus interferentes defectuosas**. Las partículas interferentes defectuosas han perdido segmentos esenciales del genoma, pero contienen proteínas normales de la cápside; requieren de un virus homólogo infeccioso como ayudante para la replicación, e interfieren con la multiplicación de ese virus homólogo.

Otra categoría de virus defectuoso requiere de un virus no relacionado con la replicación competente como ayudante. Los ejemplos incluyen los virus satelitales adenoasociados y el virus de la hepatitis D (agente delta), que se replican sólo en presencia de adenovirus de seres humanos o virus de la hepatitis B coinfectantes, respectivamente.

Los pseudoviriones, un tipo diferente de partícula defectuosa, contienen el ADN de la célula hospedera en lugar del genoma viral. Durante la replicación viral, la cápside a veces encierra fragmentos aleatorios de ácido nucleico hospedero en lugar de ácido nucleico viral. Dichas partículas se parecen a las partículas de virus comunes cuando se observan mediante microscopia electrónica, pero no pueden replicarse. Los pseudoviriones teóricamente podrían ser capaces de transducir ácido nucleico celular de una célula a otra.

Los retrovirus transformadores suelen ser defectuosos. Una parte del genoma viral ha sido eliminada y reemplazada por un fragmento de ADN de origen celular que codifica una proteína transformadora. Estos virus permitieron la identificación de oncogenes celulares (véase capítulo 43). Se requiere otro retrovirus como ayudante para que el virus transformante se replique.

Interacciones entre virus

Cuando dos o más partículas de virus infectan la misma célula hospedera, pueden interactuar de varias maneras. Deben estar lo suficientemente relacionadas, generalmente dentro de la misma familia viral, para que ocurran la mayoría de los tipos de interacciones. La interacción genética da como resultado una descendencia que es hereditariamente (genéticamente) diferente de cualquiera de los padres. La descendencia producida como consecuencia de la interacción no genética es similar a los virus parentales.

A. Recombinación

La recombinación da como resultado la producción de virus de descendencia (recombinante), que transporta rasgos que no se encuentran juntos en ninguno de los padres. El mecanismo clásico es que las cadenas de ácido nucleico se rompen, y parte del genoma de uno de los padres se une a parte del genoma del otro padre. El virus recombinante es genéticamente estable y produce una descendencia similar a la de la replicación. Los virus varían ampliamente en la frecuencia con la que experimentan recombinación. En el caso de virus con genomas segmentados (p. ej., virus de influenza), la formación de recombinantes es causada por la **reestructuración** de fragmentos de genoma individuales en múltiples células infectadas en lugar de por un evento de cruce real, y se produce con facilidad (véase capítulo 39).

booksmedicos.org

B. Complementación

Esto se refiere a la interacción de productos de genes virales en células infectadas con dos virus, uno o ambos de los mismos pueden ser defectuosos. Da como resultado la replicación de uno o ambos en condiciones en las que la replicación normalmente no se produciría. El principio de la complementación es que un virus proporciona un producto genético en el que el segundo es defectuoso, lo que permite que el segundo virus crezca. Los genotipos de los dos virus permanecen sin cambios.

C. Mezcla fenotípica

Un caso especial de complementación es la mezcla fenotípica, o la asociación de un genotipo con un fenotipo heterólogo. Esto ocurre cuando el genoma de un virus se incorpora al azar dentro de las proteínas de la cápside, especificadas por un virus diferente o una cápside, que consta de componentes de ambos virus. Si el genoma está encerrado en una cubierta proteica completamente heteróloga, a este ejemplo extremo de mezcla fenotípica puede denominársele “enmascaramiento fenotípico” o “transcapsidación”. Dicha mezcla no es un cambio genético estable porque, al replicarse, el progenitor mezclado fenotípicamente producirá descendencia con cápsides derivadas de su genoma.

La mezcla fenotípica usualmente ocurre entre diferentes miembros de la misma familia de virus; las proteínas de la cápside entremezcladas deben poder interactuar correctamente para formar una cápside estructuralmente intacta. Sin embargo, la mezcla fenotípica también puede ocurrir entre virus envueltos y, en este caso, los virus no tienen que estar estrechamente relacionados. La nucleocápside de un virus queda encerrada dentro de una envoltura especificada por otro, un fenómeno denominado “formación de pseudotipo”. Hay muchos ejemplos de formación de pseudotipo entre los virus de tumor de ARN (véase capítulo 43). La nucleocápside del virus de la estomatitis vesicular, un rabdovirus, tiene una propensión inusual a participar en la formación de pseudotipos con material de envoltura no relacionado.

D. Interferencia

La infección de cultivos celulares o animales completos con dos virus a menudo conduce a una inhibición de la multiplicación de uno de los virus, un efecto llamado **interferencia**. La interferencia en los animales es distinta de la inmunidad específica. Además, la interferencia no ocurre con todas las combinaciones virales; dos virus pueden infectar y multiplicarse, dentro de la misma célula, tan eficientemente como en infecciones individuales.

Varios mecanismos han sido explicados como causas de interferencia: 1) un primer virus puede inhibir la capacidad del segundo de absorber a la célula, ya sea bloqueando sus receptores (retrovirus, enterovirus) o destruyendo sus receptores (ortomixovirus). 2) Un virus puede competir con el segundo por los componentes del aparato de replicación (p. ej., polimerasa, factor de iniciación de la traducción). 3) El primer virus puede hacer que la célula infectada produzca un inhibidor (interferón; véase capítulo 30) que impide la replicación del segundo virus.

Vectores virales

La tecnología de ADN recombinante ha revolucionado la producción de materiales biológicos, hormonas, vacunas, interferón y otros productos genéticos. Los genomas virales se han diseñado para servir como vectores de replicación y expresión para genes tanto virales como celulares. Casi cualquier virus se puede convertir en un vector si se sabe lo suficiente sobre sus funciones de replicación, controles de transcripción y señales de empaquetamiento. La tecnología de vector viral se basa tanto en virus de ADN (p. ej., SV40, parvovirus, virus de papiloma bovino, adenovirus, herpesvirus y virus de la vacuna) como en virus de ARN (p. ej., virus de poliovirus, virus de Sindbis y retrovirus). Cada sistema tiene distintas ventajas y desventajas.

Los vectores de expresión eucarióticos típicos contienen elementos reguladores virales (promotores o potenciadores), que controlan la transcripción del gen clonado deseado colocado adyacente, señales para una terminación eficiente y poliadenilación de las transcripciones, y una secuencia intrónica limitada por los sitios donante y aceptor de empalme. Puede haber secuencias que mejoren la traducción o afecten la expresión en un tipo de célula en particular. Los principios de la tecnología de ADN recombinante se describen e ilustran en el capítulo 7. Este enfoque ofrece la posibilidad de producir grandes cantidades de un antígeno puro destinado a estudios estructurales o para la producción de vacunas.

HISTORIA NATURAL (ECOLOGÍA) Y MODOS DE TRANSMISIÓN DE LOS VIRUS

La ecología es el estudio de las interacciones entre los organismos vivos y su medio ambiente. Diferentes virus han desarrollado mecanismos

booksmedicos.org

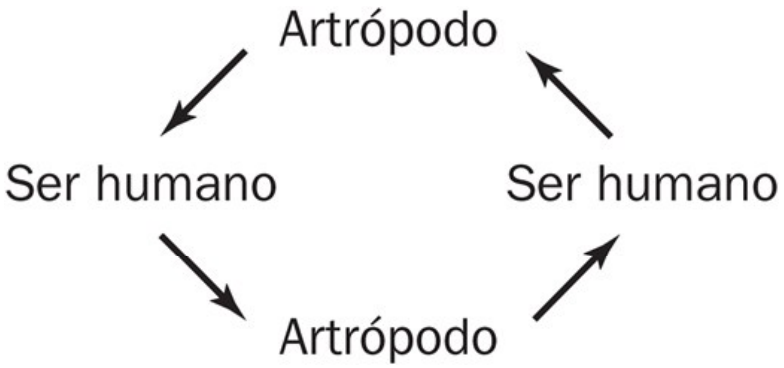
ingeniosos y, a menudo, complicados para la supervivencia en la naturaleza y la transmisión desde un hospedero hacia otro. El modo de transmisión utilizado por un virus determinado depende de la naturaleza de la interacción entre el virus y el hospedero.

Los virus pueden transmitirse de las siguientes maneras:

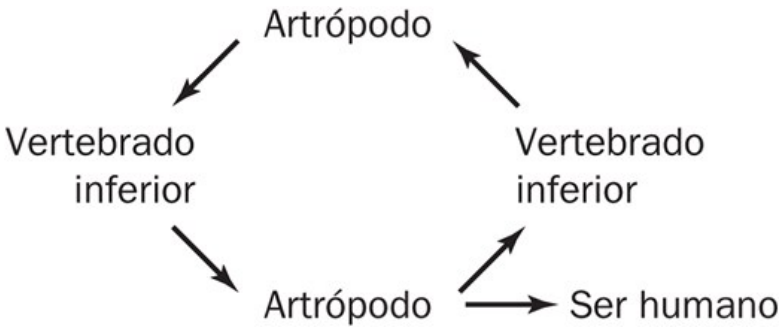
1. Transmisión directa por contacto de persona a persona. Los principales medios de transmisión incluyen la infección por gotitas o aerosoles (p. ej., influenza, rinovirus, sarampión y viruela); por contacto sexual (p. ej., virus del papiloma, hepatitis B, herpes simple tipo 2 y virus de inmunodeficiencia humana); contacto mano-boca, mano-ojo o boca-boca (p. ej., herpes simple y virus de Epstein-Barr), o por intercambio de sangre contaminada (p. ej., hepatitis B, hepatitis C y virus de inmunodeficiencia humana).
2. Transmisión indirecta por la vía fecal-oral (p. ej., enterovirus, rotavirus y hepatitis A) o por fómites (p. ej., virus de Norwalk y rinovirus).
3. Transmisión de animal a animal, con los seres humanos como hospederos accidentales. La diseminación puede ser por mordedura (rabia) o por gotitas o infecciones por aerosoles de cuartos contaminados por roedores (p. ej., arenavirus y hantavirus).
4. Transmisión por medio de un artrópodo vector (p. ej., arbovirus, ahora clasificados principalmente como togavirus, flavivirus y bunyavirus).

Se han reconocido al menos tres patrones de transmisión diferentes entre los virus transmitidos por artrópodos:

1. **Ciclo humano-artrópodo:** ***ejemplos:*** fiebre amarilla urbana, dengue. Esto ocurre en áreas densamente pobladas infestadas con vectores competentes.

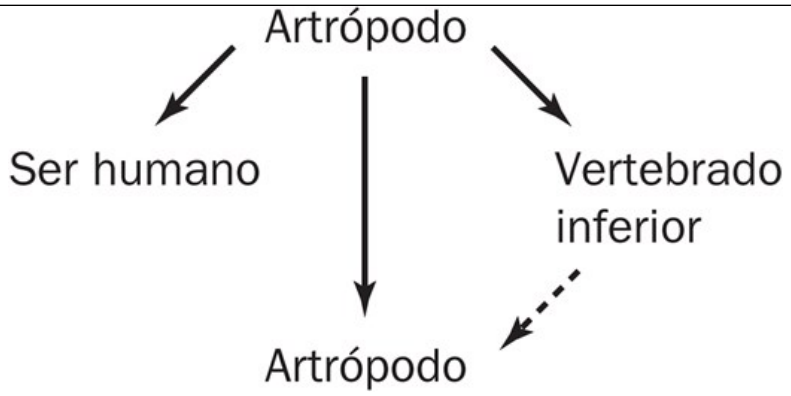


2. **Ciclo vertebrado inferior-artrópodo con infección tangencial de seres humanos:** ***ejemplos:*** fiebre amarilla selvática, encefalitis de St. Louis. Este es un mecanismo más común con los seres humanos como un hospedero accidental "punto muerto".



3. **Ciclo artrópodo-artrópodo con infección ocasional en seres humanos y vertebrados inferiores:** ***ejemplos:*** fiebre de la garrapata de Colorado, encefalitis de La Crosse.

booksmedicos.org



En este ciclo, el virus puede transmitirse desde el artrópodo adulto a su descendencia a través de los huevos (paso transovario); por tanto, el ciclo puede continuar con o sin la intervención de un hospedero vertebrado virémico.

En los vertebrados, la invasión de la mayoría de los virus provoca una reacción violenta, generalmente de corta duración. El resultado es decisivo. O bien el hospedero sucumbe o vive hasta que la producción de anticuerpos neutraliza el virus. El periodo del virus activo suele ser corto, aunque pueden ocurrir infecciones persistentes o latentes que duran de meses a años (hepatitis B, herpes simple, citomegalovirus, retrovirus). En los vectores artrópodos del virus, la relación suele ser bastante diferente. Los virus producen poco o ningún efecto nocivo y permanecen activos en el artrópodo a lo largo de la vida natural de este último. Así, los artrópodos, en contraste con los vertebrados, actúan como hospederos y reservorios permanentes.

Enfermedades virales emergentes

Debido a los cambios de gran alcance en las estructuras sociales, la tecnología y el medio ambiente, más la menor eficacia de los enfoques anteriores para el control de enfermedades, el espectro de enfermedades infecciosas se está expandiendo actualmente. Aparecen nuevos agentes, y las enfermedades que antes se creía que estaban bajo control están aumentando en incidencia a medida que los patógenos evolucionan y se propagan. El término “enfermedades infecciosas emergentes” denota estos fenómenos.

Las enfermedades virales emergen siguiendo uno de los tres patrones generales: reconocimiento de un nuevo agente, aumento abrupto de las enfermedades causadas por un agente endémico e invasión de una nueva población hospedera.

Las combinaciones de factores contribuyen a la aparición de la enfermedad. Algunos factores aumentan la exposición humana a patógenos que alguna vez fueron oscuros, otros proporcionan la diseminación de infecciones localizadas una vez y otros provocan cambios en las propiedades virales o respuestas del hospedero a la infección. Los factores incluyen: 1) cambios ambientales (deforestación, represas u otros cambios en los ecosistemas acuáticos, inundaciones o sequías, hambrunas); 2) comportamiento humano (comportamiento sexual, consumo de drogas, recreación al aire libre); 3) fenómenos socioeconómicos y demográficos (guerra, pobreza, crecimiento de la población y migración, decadencia urbana); 4) viajes y comercio (autopistas, viajes aéreos internacionales); 5) producción de alimentos (globalización de los suministros de alimentos, cambios en los métodos de procesamiento y envasado de alimentos); 6) atención médica (nuevos dispositivos médicos, transfusiones de sangre, trasplante de órganos y tejidos, fármacos que causan inmunodepresión, uso generalizado de antibióticos y condiciones comórbidas); 7) adaptación microbiana (nuevas cepas virales que surgen a través de la mutación, la recombinación o el reordenamiento dando como resultado cambios en la transmisibilidad, virulencia o desarrollo de resistencia a los fármacos), y 8) medidas de salud pública (medidas inadecuadas de saneamiento y control de vectores, reducción de los programas de prevención, falta de personal capacitado en número suficiente).

Los ejemplos de agentes virales emergentes en diferentes regiones del mundo incluyen zika, chikungunya, ébola, influenza aviar, Nipah, hantavirus, virus de inmunodeficiencia humana, dengue, fiebre del Nilo Occidental, fiebre del Valle del Rift y encefalopatía espongiforme bovina (esta última es una enfermedad priónica).

Una posible preocupación también es el posible uso de órganos animales como xenoinjertos en seres humanos. Debido a que el número de órganos de donantes humanos disponibles no puede satisfacer las necesidades de todos los pacientes en espera, el xenotrasplante de primates no humanos y órganos porcinos, se considera una alternativa. Existen inquietudes sobre la posible introducción accidental de nuevos patógenos virales de las especies donantes en los seres humanos.

booksmedicos.org

Agentes de bioterrorismo

Los agentes de bioterrorismo son microorganismos (o toxinas) que podrían usarse para producir la muerte y la enfermedad en humanos, animales o plantas, con fines terroristas. Dichos microorganismos podrían modificarse genéticamente a fin de aumentar su virulencia, hacerlos resistentes a los fármacos o vacunas, o aumentar su capacidad de diseminarse en el medio ambiente.

Los posibles agentes de bioterrorismo se clasifican en categorías de riesgo según la facilidad de diseminación o transmisión de persona a persona, las tasas de mortalidad, la capacidad de causar pánico público y los requisitos para la preparación de salud pública. Los agentes virales en la categoría de mayor riesgo son la viruela y las fiebres hemorrágicas virales; las bacterias de mayor riesgo incluyen los agentes del ántrax, el botulismo, la plaga y la tularemia.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Los virus son los agentes infecciosos más pequeños y contienen un solo tipo de ácido nucleico (ADN o ARN).
- Los virus conocidos son muy diversos y varían en tamaño, forma y contenido genético; algunos tipos poseen una envoltura lipídica.
- Los virus se clasifican en grupos, familias de virus designadas, según sus propiedades comunes, como la morfología del virión, la estructura del genoma, las propiedades de la proteína del virus y las estrategias de replicación.
- Los virus son parásitos intracelulares obligados y se multiplican sólo en las células vivas. El ácido nucleico vírico codifica productos específicos del virus y la célula hospedera proporciona energía, precursores bioquímicos y mecanismos biosintéticos.
- Los pasos en la replicación viral son: la unión a una célula a través de la unión a receptores específicos en la superficie celular, la entrada a la célula, el desprendimiento del genoma viral, la expresión regulada de los transcriptores virales, la síntesis de proteínas virales, la replicación del ácido nucleico genómico viral, el ensamblaje de virus de nueva descendencia y liberación de nuevos viriones de la célula. La duración de los ciclos de replicación varía ampliamente entre los diferentes tipos de virus. Las células infectadas pueden morir o sobrevivir con poco daño. No todas las infecciones conducen a un nuevo virus de la descendencia.
- Están surgiendo nuevas enfermedades virales, denominadas “enfermedades infecciosas emergentes”, a medida que se reconocen nuevos agentes, los agentes conocidos evolucionan y se propagan y las nuevas poblaciones de hospederos se infectan.
- Algunos virus son agentes potenciales de bioterrorismo basados en la facilidad de transmisión hospedero-hospedero y las tasas de mortalidad.

REFERENCIAS

Centers for Disease Control and Prevention, Association of Public Health Laboratories: Guidelines for biosafety laboratory competency. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011;60(suppl.):1.

Espy MJ, Uhl JR, Sloan LM, et al: Real-time PCR in clinical microbiology: Applications for routine laboratory testing. *Clin Microbiol Rev* 2006;19:165. [PubMed: 16418529]

Girones R: Tracking viruses that contaminate environments. *Microbe* 2006;1:19.

Guideline for hand hygiene in health-care settings. Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. *MMWR Recomm Rep* 2002;51(RR-16):1.

Lefkowitz EJ, Adams MJ, Davidson AJ, et al (editors): *Virus Taxonomy: Classification and Nomenclature of Viruses. Online (10th) Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*. Academic Press, 2017.

Knipe DM, Howley PM (editors-in-chief): *Fields Virology*, 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2013.

booksmedicos.org

Preventing emerging infectious diseases: A strategy for the 21st century. Overview of the updated CDC plan. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998;47(RR-15):1. [PubMed: 9450721]

Society for Healthcare Epidemiology of America/Association for Professionals in Infection Control/Infectious Diseases Society of America.

Woolhouse MEJ: Where do emerging pathogens come from? *Microbe* 2006;1:511.

booksmedicos.org

Universidad Mariano Galvez de Guatemala
Access Provided by:
SILVERCHAIR

CAPÍTULO 30: Patogenia y control de las enfermedades virales

PRINCIPIOS DE LAS ENFERMEDADES VIRALES

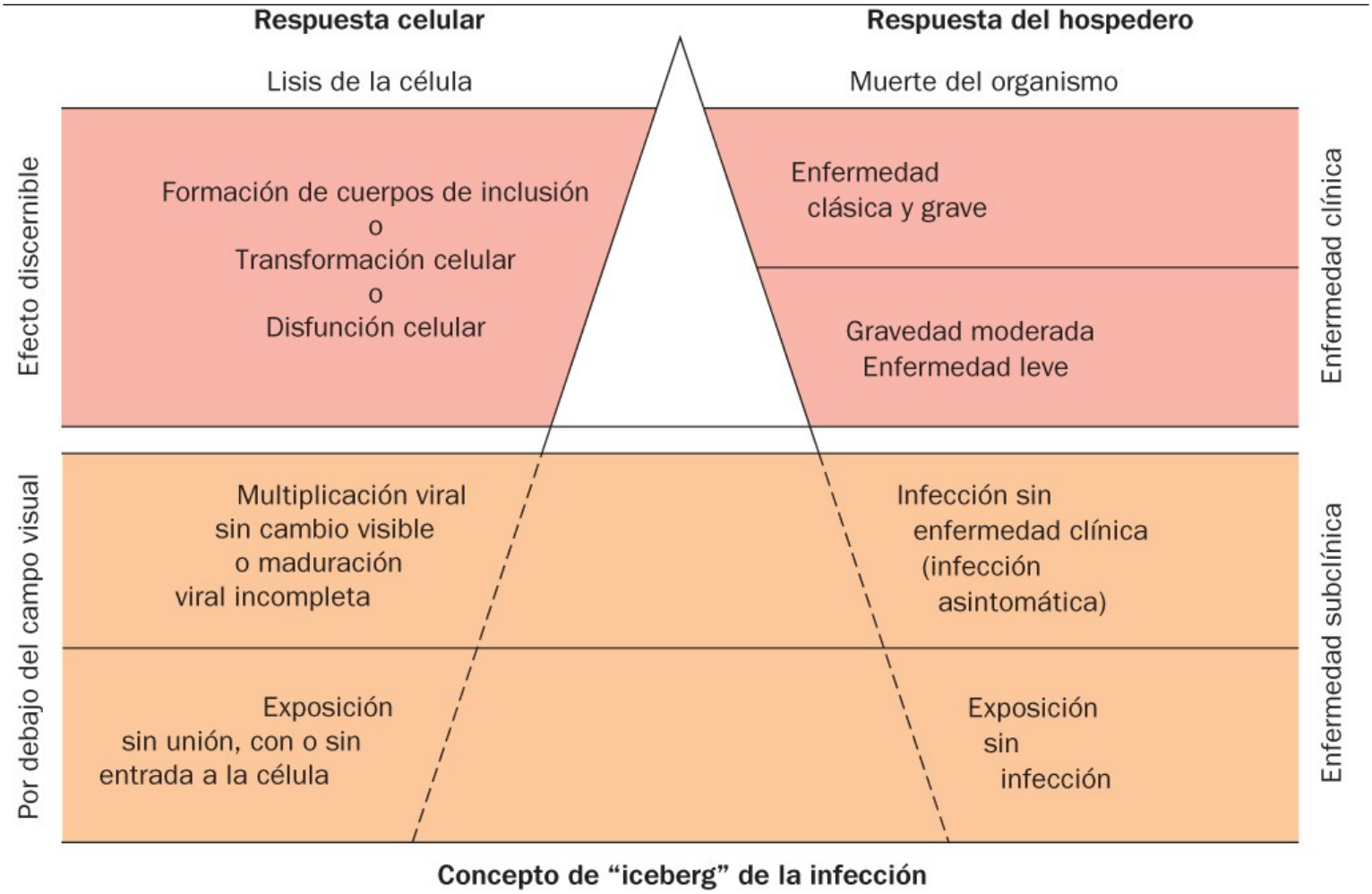
El proceso fundamental de la infección por virus es el ciclo de respuesta viral. La respuesta celular a esa infección puede variar desde la ausencia de un efecto aparente hasta un estado citopatológico que conlleva a la muerte celular acompañada por hiperplasia o cáncer.

La **enfermedad viral** es una anormalidad peligrosa, que es la consecuencia de la infección viral en el organismo hospedero. La **enfermedad clínica** en un hospedero consiste en signos y síntomas evidentes. Un **síndrome** es un grupo específico de signos y síntomas. Las infecciones virales que no producen síntomas en el hospedero se denominan asintomáticas (subclínicas). De hecho, la mayor parte de las infecciones virales no producen enfermedades (fig. 30–1).

FIGURA 30–1

Tipos de respuestas celulares y del hospedero a la infección por virus. (Modificado con autorización de Evans AS: Epidemiological concepts. In Evans AS, Brachman PS: *Bacterial Infections of Humans,* 3th ed. Plenum, 1998. Con el amable permiso de Springer Science + Business Media.)

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Los principios de importancia relacionados con la enfermedad viral son los siguientes: 1) muchas infecciones virales son subclínicas; 2) la misma enfermedad sindrómica puede ser producida por diversos virus; 3) el mismo virus puede producir diversas enfermedades, y 4) el resultado en cualquier caso particular depende de factores del virus en el hospedero y está influido por el contexto ambiental y la genética de cada uno.

La **patogenia viral** es el proceso que ocurre cuando un virus infecta a una célula y causa cambios celulares. La **patogenia de la enfermedad** es un subgrupo de eventos que se desarrollan durante una infección que da origen a manifestaciones de enfermedad en el hospedero. Un virus es **patógeno** respecto a un hospedero, en particular si puede infectarlo y causar signos de la enfermedad en dicho hospedero. Una cepa de cierto virus es más **virulenta** que otra cepa si esta, por lo común, produce una enfermedad más grave en un hospedero susceptible. La virulencia viral en animales intactos no está relacionada necesariamente con la citopatogenicidad respecto a las células cultivadas; los virus muy citolíticos *in vitro* pueden ser inocuos *in vivo* y, a la inversa, los virus sin efecto citolítico pueden causar enfermedad grave.

En el cuadro 30–1 se comparan características importantes de dos categorías generales de enfermedad viral aguda (local o sistémica).

booksmedicos.org

CUADRO 30–1

Características importantes de las enfermedades virales agudas

	Infecciones locales	Infecciones sistémicas
Ejemplos específicos de la enfermedad	Influenza	Sarampión
Sitio de la enfermedad	Vía de entrada	Sitio distante
Periodo de incubación	Relativamente breve	Relativamente largo
Viremia	Ausente	Presente
Duración de la inmunidad	Variable: puede ser breve	Por lo común de por vida
Participación en la resistencia mediante la producción de anticuerpos de secreción (IgA)	Por lo común importante	Por lo común sin importancia

PATOGENIA DE LAS ENFERMEDADES VIRALES

A fin de producir enfermedad, los virus deben ingresar a un hospedero, entrar en contacto con células susceptibles, replicarse y producir lesión celular. Es necesario comprender los mecanismos de la patogenia viral a nivel molecular para diseñar estrategias antivirales eficaces. Gran parte de nuestro conocimiento, con respecto a la patogenia viral, se basa en cultivos celulares y en modelos en animales, porque dichos sistemas pueden ser manipulados y estudiados con facilidad.

Pasos de la patogenia viral

Los pasos específicos involucrados en la patogenia viral son los siguientes: entrada del virus en el hospedero, replicación viral primaria, diseminación viral, lesión celular, respuesta inmunitaria del hospedero, depuración viral o establecimiento de infecciones persistentes y propagación viral.

A. Entrada y replicación primaria

La mayor parte de las infecciones virales se inician cuando los virus atacan y entran en las células de una de las superficies del cuerpo: piel, aparato respiratorio, tubo digestivo, aparato urogenital o conjuntiva. La mayor parte de estos virus penetran en sus hospederos a través de la mucosa del aparato respiratorio o del tubo digestivo (cuadro 30–2). Sin embargo, algunos virus pueden introducirse directamente en los tejidos o en el torrente sanguíneo a través de heridas en la piel, agujas (p. ej., hepatitis B y C, y virus de inmunodeficiencia humana [VIH]), transfusiones de sangre o insectos vectores (arbovirus).

CUADRO 30–2

Vías comunes de infección viral en seres humanos

Vía de entrada	Grupo viral	Produce síntomas locales en el sitio de entrada	Produce infección generalizada sumada a la enfermedad de órganos específicos
Aparato respiratorio	Parvovirus		B19
	Adenovirus	La mayor parte de los tipos	

booksmedicos.org

	Herpesvirus	Virus de Epstein-Barr, virus del herpes simple	Virus de la varicela-zóster
	Poxvirus		Virus de la viruela
	Picornavirus	Rinovirus	Algunos enterovirus
	Togavirus		Virus de la rubeola
	Coronavirus	La mayor parte de los tipos	
	Ortomixovirus	Virus de la influenza	
	Paramixovirus	Virus parainfluenza, virus sincitial respiratorio	Virus de parotiditis, virus del sarampión
Boca, tubo digestivo	Adenovirus	Tipos 40 y 41	
	Calicivirus	Norovirus	
	Herpesvirus	Virus de Epstein-Barr, virus del herpes simple	Citomegalovirus
	Picornavirus		Algunos enterovirus, lo que incluye el poliovirus y el virus de la hepatitis A
	Reovirus	Rotavirus	
Piel			
Traumatismo leve	Papilomavirus	La mayor parte de los tipos	
	Herpesvirus	Virus herpes simple	
	Poxvirus	Virus del molusco contagioso, virus orf	
Inyección	Hepadnavirus		Hepatitis B
	Herpesvirus		Virus de Epstein-Barr, citomegalovirus
	Retrovirus		Virus de inmunodeficiencia humana
Mordeduras	Togavirus		Muchas especies, lo que incluye el virus de la encefalitis equina oriental
	Flavivirus		Muchas especies, lo que incluye el virus de la fiebre amarilla
	Rabdovirus		Virus de la rabia

Después de la entrada, el ácido nucleico viral y las proteínas asociadas al virión interactúan con las macromoléculas celulares a fin de producir nuevos

booksmedicos.org

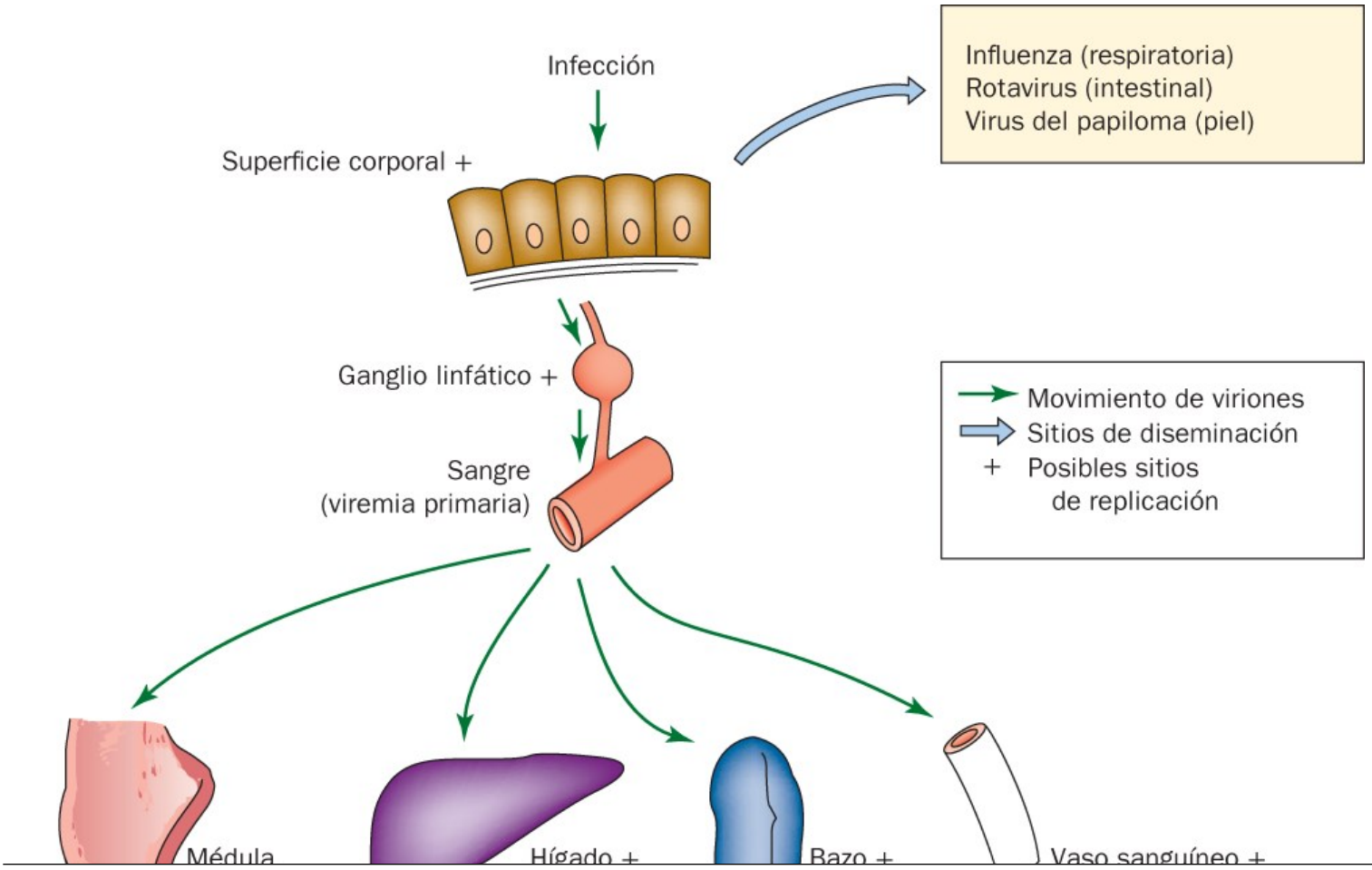
viriones, que se liberan de la célula hospedera por desprendimiento o por lisis celular. Los mecanismos específicos de la replicación viral son muy diversos y pueden ser bastante complejos, ya que dependen de una o más etapas intermedias de producción. Luego, los viriones liberados se pueden unir e infectar otras células en la vecindad inmediata, causando la diseminación local de la infección.

B. Diseminación viral y tropismo celular

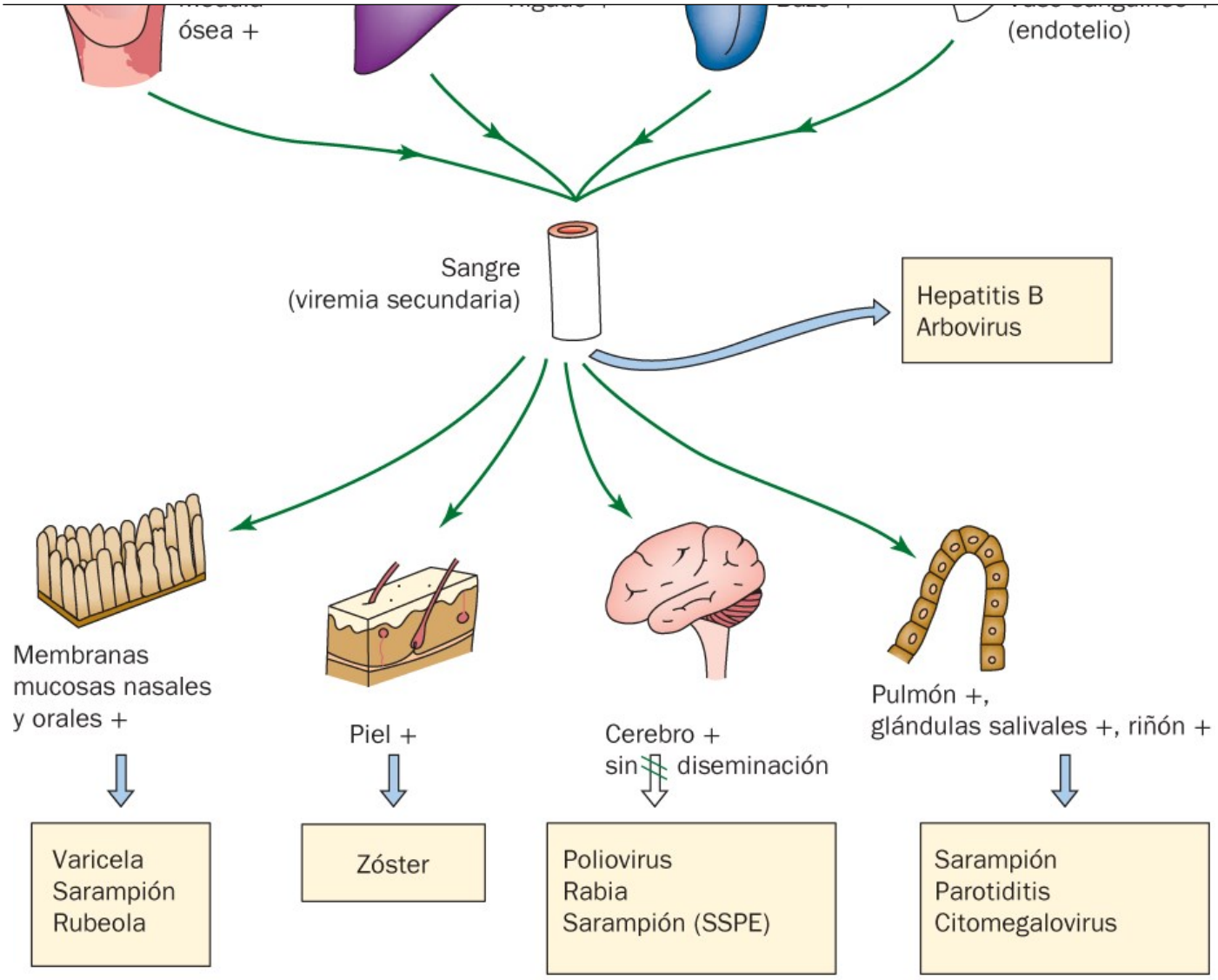
Algunos virus, como los virus de la influenza (infecciones respiratorias) y los norovirus (infecciones gastrointestinales), producen enfermedades en el portal de entrada y, por lo general, no se propagan sistemáticamente. Otros pueden propagarse a sitios distantes (p. ej., citomegalovirus [CMV, *cytomegalovirus*], VIH y virus de la rabia) y provocar manifestaciones adicionales de la enfermedad (fig. 30–2). Los mecanismos de propagación viral varían, pero la ruta más común es a través del torrente sanguíneo o linfático. A la presencia de virus en la sangre se le llama **viremia**. Los viriones pueden estar libres en el plasma (p. ej., enterovirus y togavirus), o estar asociados con determinados tipos de células (p. ej., virus del sarampión) (cuadro 30–3). Los virus pueden multiplicarse dentro de esas células (p. ej., el virus de Epstein-Barr [EBV, *Epstein-Barr virus*] es linfotrófico y puede replicarse dentro de los linfocitos a medida que se propaga). Algunos virus viajan a lo largo de los axones neuronales a fin de diseminarse dentro del hospedero (p. ej., la rabia migra al cerebro, el virus del herpes simple [HSV, *herpes simplex virus*] viaja a los ganglios para producir una infección latente).

FIGURA 30–2

Mecanismos de diseminación del virus a través del cuerpo en infecciones virales humanas. + indica sitios de posible replicación viral; las *flechas grandes* indican sitios de diseminación de virus, con ejemplos ilustrativos de enfermedades en las que esa ruta de excreción es importante. La transferencia de sangre se realiza por transfusión con hepatitis B y por picadura de mosquito en ciertas infecciones por arbovirus. SSPE, panencefalitis esclerosante subaguda. (Modificado de Mims CA, White DO. *Viral Pathogenesis and immunology.* Copyright © 1984 by Blackwell Science Ltd. Con autorización de Wiley.)



booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

booksmedicos.org

CUADRO 30–3

Diseminación de los virus a través del torrente sanguíneo

Tipo celular asociado	Ejemplos	
	Virus de ADN	**Virus de ARN**
Linfocitos	Virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, virus de hepatitis B, virus JC, virus BK	Parotiditis, sarampión, rubeola, virus de inmunodeficiencia humana
Monocitos-macrófagos	Citomegalovirus	Poliovirus, virus de inmunodeficiencia humana, virus del sarampión
Neutrófilos		Virus de la influenza
Eritrocitos	Parvovirus B19	Virus de la fiebre por garrapata de Colorado
Ninguno (libre en el plasma)		Togavirus, picornavirus

Modificado con autorización de Tyler KL, Fields BN: Pathogenesis of viral infections. In Fields BN, Knipe DM, Howley PM, *et al. Fields Virology*, 3rd ed. Lippincott-Raven, 1996.

Los virus tienden a mostrar especificidades en cuanto a órganos y células, o **tropismo viral**. El tropismo determina el patrón de enfermedad sistémica producida durante una infección viral. Como ejemplo, el virus de la hepatitis B tiene tropismo por los hepatocitos, y la hepatitis es la enfermedad primaria causada por el virus.

El tropismo celular y tisular de un virus dado, generalmente refleja la presencia de **receptores de superficie celular** específicos para ese virus. Los receptores son componentes de la superficie celular con los que una región de la superficie viral (cápside o envoltura) puede interactuar de forma específica e iniciar la infección. Los receptores son componentes celulares que funcionan en el metabolismo celular normal pero que también tienen afinidad por un virus en particular. La identidad del receptor celular específico se conoce para algunos virus, pero se desconoce en muchos casos.

El nivel de expresión del receptor de la superficie celular y las modificaciones posteriores a la translación afectan a la capacidad de los virus de infectar a diversos tipos de células. Por ejemplo, el virus de la influenza requiere de proteasas celulares para dividir la hemaglutinina codificada por virus, a fin de permitir que los virus infecten nuevas células, y requiere de la expresión de una enzima glucolítica (neuraminidasa) para liberar viriones recién formados. No se producirán múltiples sucesiones de replicación viral en tejidos que no expresan las proteínas apropiadas.

C. Lesión celular y enfermedad clínica

La destrucción de las células infectadas por virus en los tejidos y las alteraciones fisiológicas producidas en el hospedero por la lesión tisular son, en parte, responsables del desarrollo de la enfermedad. Algunos tejidos, como el epitelio intestinal, pueden regenerarse con rapidez y soportar un daño intensivo mejor que otros, como los del cerebro. Algunos efectos fisiológicos pueden resultar del deterioro no letal de las funciones especializadas de las células, como la pérdida de la producción de hormonas. La enfermedad clínica por infección viral es el resultado de una serie compleja de eventos, y muchos de los factores que determinan el grado de enfermedad son desconocidos. Los síntomas generales asociados con muchas infecciones virales, como malestar general y anorexia, pueden ser el resultado de funciones de respuesta del hospedero, como la producción de citocinas. La enfermedad clínica es un indicador insensible de infección viral; son muy comunes las infecciones virales asintomáticas.

D. Recuperación de la infección

Después de una infección viral, el hospedero puede flaquear, recuperarse o establecer una infección crónica. Los mecanismos de recuperación

booksmedicos.org

incluyen respuestas inmunitarias innatas y adaptativas. Participan en estos mecanismos el interferón (IFN, *interferon*) y otras citocinas, la inmunidad humoral y mediada por células, y posiblemente otros factores de defensa del hospedero. La importancia relativa de cada componente difiere con el virus y la enfermedad.

La importancia de los factores del hospedero a fin de influir en el resultado de la mayor parte de las infecciones virales se ilustra por un incidente en la década de 1940, en el que se inocularon 45 000 miembros del ejército con la vacuna de virus de la fiebre amarilla, que estaba contaminada con el virus de la hepatitis B. Aunque el personal estuvo sujeto en apariencia a exposiciones comparables, se produjo hepatitis clínica en sólo 2% (914 casos), y de estos sólo 4% desarrollaron enfermedad grave. La base genética de la **susceptibilidad del hospedero** queda por determinarse para la mayor parte de las infecciones.

En las infecciones agudas, la recuperación se asocia con la eliminación del virus y la producción de anticuerpos específicos para el mismo. El establecimiento de una infección crónica implica una interacción compleja entre los factores inmunes virales y del hospedero, y el virus puede entrar en un estado latente de por vida o reactivarse de manera subsecuente y causar una enfermedad meses o años después.

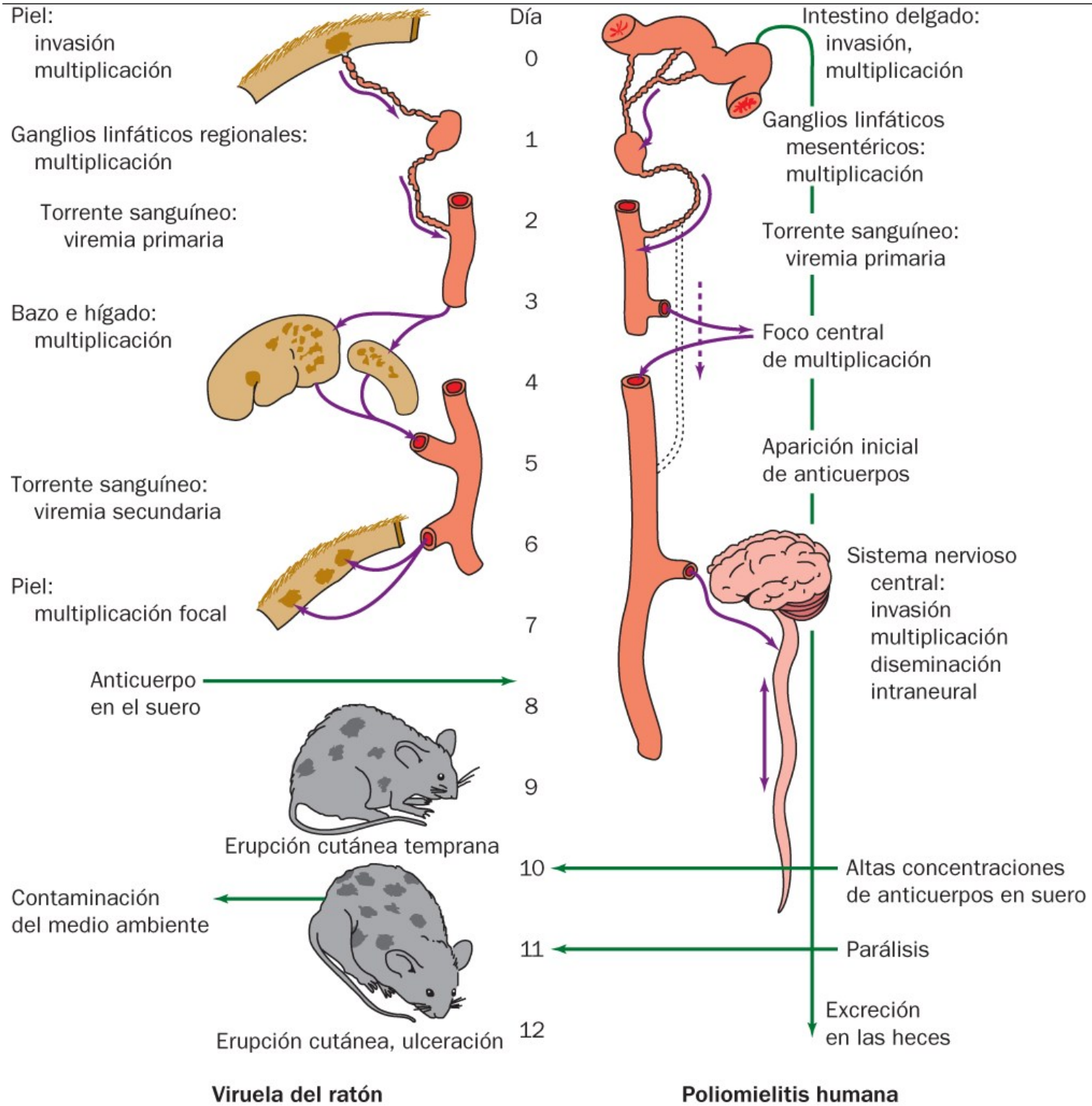
E. Diseminación viral

La última etapa en la patogenia es la dispersión del virus infeccioso en el medio ambiente. Este es un paso necesario para mantener una infección viral en las poblaciones de los hospederos. Por lo general, la dispersión ocurre en las superficies del cuerpo involucradas en la entrada viral (véase fig. 30–2). La diseminación ocurre en diferentes etapas de la enfermedad, lo que depende del agente particular involucrado. Durante la dispersión viral, un individuo contagiado es infeccioso para sus contactos. En algunas infecciones virales, como la rabia, los seres humanos sufren infecciones terminales y no ocurre diseminación. En la figura 30–3 se muestran dos ejemplos de la patogénesis causada por infecciones virales diseminadas.

FIGURA 30–3

Ilustraciones esquemáticas de la patogenia de infecciones virales diseminadas (viruela del ratón y poliomielitis). Estos virus se unen y se replican localmente, propagándose a través de los vasos linfáticos y del torrente sanguíneo a sitios distantes, donde se multiplican aún más y pueden producir enfermedades, y luego se extienden al ambiente desde el sitio inicial de la infección. Sistema nervioso central. (Cortesía de F. Fenner.)

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Respuesta inmunitaria del hospedero

El resultado de las infecciones virales refleja la interacción entre los factores virales y del hospedero. Los mecanismos de defensa inespecíficos del

booksmedicos.org

hospedero, por lo general, se desencadenan poco después de la infección viral. La respuesta más prominente entre las respuestas inmunitarias innatas es la inducción de citocina, ejemplo, interferón (véase más adelante). Estas respuestas ayudan a inhibir el crecimiento viral, durante el tiempo que lleva inducir inmunidad humoral y celular específica.

A. Respuesta inmunitaria innata

La respuesta inmunitaria innata está mediada en gran medida por los interferones, que son proteínas codificadas por el hospedero, además de ser miembros de la gran familia de las citocinas que inhiben la replicación viral. Se producen con mucha rapidez (en cuestión de horas) en respuesta a la infección viral u otros inductores y son de los primeros mecanismos de respuesta del cuerpo en la defensa contra la infección viral. Los interferones también modulan la inmunidad humoral y celular y tienen amplias actividades reguladoras del crecimiento celular.

Existen múltiples especies de interferones que se clasifican en tres grupos generales: designados como IFN-α, IFN-β e IFN-γ (cuadro 30–4). Tanto IFN-α como IFN-β se consideran IFN tipo I o virales; IFN-γ es de tipo II o IFN inmune. La infección con virus es un potente inductor de la producción de IFN-α e IFN-β; los virus de ARN son inductores más fuertes de IFN que los virus de ADN. Los interferones también pueden ser inducidos por el ARN bicatenario y la endotoxina bacteriana. El IFN-γ no se produce en respuesta a la mayor parte de los virus, pero es inducido por la estimulación mitógena.

booksmedicos.org

CUADRO 30–4

Propiedades de los interferones en seres humanos

Propiedad	Tipo		
	Alfa	Beta	Gamma
Nomenclatura actual	IFN-α	IFN-β	IFN-γ
Designación anterior	Leucocito	Fibroblasto	Interferón inmune
Tipo de designación	Tipo I	Tipo I	Tipo II
Número de genes que codifican por familia	≥20	1	1
Fuente celular principal	La mayor parte de los tipos de células	La mayor parte de los tipos de células	Linfocitos
Agente inductor	Virus; ARNds	Virus; ARNds	Mitógenos
Estabilidad a pH 2.0	Estable	Estable	Lábil
Glucosilada	No	Sí	Sí
Presencia de intrones en los genes	No	No	Sí
Localización cromosómica de los genes	9	9	12
Tamaño de la proteína secretada (número de aminoácidos)	165	166	143
Receptor de IFN	IFNAR	IFNAR	IFNGR
Ubicación cromosómica de los genes del receptor de IFN	21	21	6

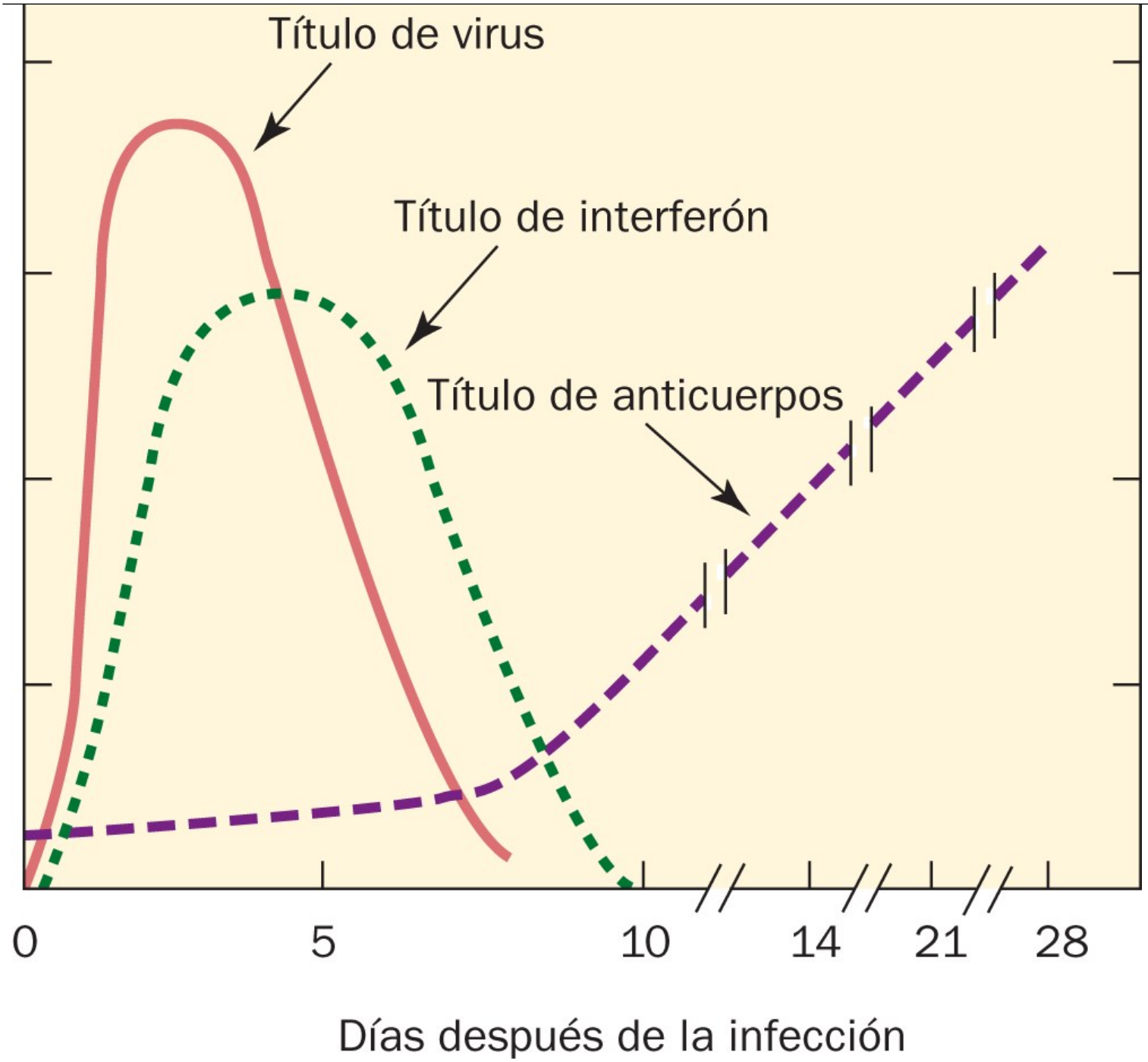
ARNds, ARN bicatenario; IFN, interferón.

Los interferones se detectan poco después de la infección viral en animales intactos, y la producción viral luego disminuye (fig. 30–4). El anticuerpo no aparece en la sangre del animal hasta varios días después de que la producción viral ha disminuido. Esta relación temporal sugiere que el interferón desempeña un papel importante en la defensa inespecífica del hospedero contra las infecciones virales, así como el hecho de que los individuos agammaglobulinémicos, por lo general, se recuperan de las infecciones virales primarias tan bien como las personas normales.

FIGURA 30–4

Ilustración de la cinética de la síntesis de interferón y anticuerpos después de una infección viral respiratoria. Las relaciones temporales sugieren que los interferones están involucrados en el sistema de defensa temprana del hospedero contra las infecciones virales.

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

El interferón se secreta y se une a los receptores celulares, donde induce un estado antiviral al provocar la síntesis de otras proteínas que inhiben la replicación viral. Al parecer están involucradas varias vías, que incluyen: 1) una proteína-cinasa dependiente de ARNds, PKR, que fosforila e inactiva el factor de iniciación celular eIF-2 y, por tanto, previene la formación del complejo de iniciación necesario para la síntesis de proteínas virales; 2) una sintetasa oligonucleótido, 2–5A sintetasa, que activa a una endonucleasa celular, ARNasa L, que a su vez degrada a ARNm; 3) una fosfodiesterasa, que inhibe el alargamiento de la cadena peptídica, y 4) una sintetasa óxido nítrico, que es inducida por IFN-γ en macrófagos.

Los virus muestran diferentes mecanismos que bloquean a las actividades inhibidoras de los interferones en la replicación del virus. Ejemplo de esto son las proteínas virales específicas que bloquean la inducción de la expresión de interferones (herpesvirus, virus del papiloma, filovirus, virus de la

booksmedicos.org

hepatitis C, rotavirus), bloquean la activación de la proteína cinasa PKR clave (adenovirus, herpesvirus), activan un inhibidor celular de PKR (influenza, poliovirus), bloquean la transducción de señales inducida por IFN (adenovirus, herpesvirus, virus de la hepatitis B), o neutralizan IFN-γ actuando como un receptor de IFN soluble (virus del mixoma).

B. Respuesta inmunitaria adaptativa

Los componentes humoral y celular de la respuesta inmunitaria adaptativa participan en el control de la infección viral. Los virus desencadenan una respuesta hística diferente de la respuesta a las bacterias patógenas. Los leucocitos polimorfonucleares forman la principal respuesta celular a la inflamación aguda causada por bacterias piógenas, en tanto, la infiltración con células mononucleares y linfocitos caracteriza la reacción inflamatoria de las lesiones virales no complicadas.

Las proteínas codificadas por los virus sirven como objetivos para la respuesta inmunitaria. Las células infectadas por virus pueden ser destruidas por linfocitos T citotóxicos como resultado de la identificación de polipéptidos virales en la superficie celular. La inmunidad humoral protege al hospedero contra la reinfección por el mismo virus. El anticuerpo neutralizante, dirigido contra las proteínas de la cápside, bloquea el inicio de la infección viral, probablemente en la etapa de unión, penetración o pérdida de la envoltura. El anticuerpo secretor IgA es importante en la protección contra la infección por virus a través de las vías respiratorias o del tubo digestivo.

Algunas características especiales de ciertos virus pueden tener efectos notables en la respuesta inmunitaria del hospedero. Algunos virus infectan y dañan a las células del sistema inmunitario. El ejemplo más dramático es el retrovirus humano VIH que infecta a los linfocitos T y destruye su capacidad de funcionamiento, lo que lleva al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida [*AIDS, acquired immunodeficiency syndrome*]) (véase capítulo 44).

Los virus han evolucionado en diversas formas que les permiten inhibir o evadir la respuesta inmunitaria, y de esta manera evitan ser destruidos. A menudo, las proteínas virales involucradas en la modulación de la respuesta del hospedero no son esenciales para el crecimiento del virus en el cultivo de tejidos, y sus propiedades se obtienen sólo en experimentos de patogenia en animales. Además de infectar a las células del sistema inmunitario y derogar su función (VIH), pueden infectar neuronas que expresan a pocas o a ninguna de las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad clase I (MHC, *major histocompatibility complex*) (herpesvirus), o pueden codificar proteínas inmunomoduladoras que inhiben la función de MHC (adenovirus, herpesvirus) o inhiben la actividad de las citocinas (poxvirus, virus del sarampión). Los virus pueden mutar y cambiar los sitios antigénicos en las proteínas de los viriones (virus de la influenza, VIH) o pueden disminuir el nivel de expresión de las proteínas virales de la superficie celular (herpesvirus). Los microARN codificados por virus pueden dirigirse a transcripciones celulares específicas y suprimir proteínas integrales a la respuesta inmunitaria innata del hospedero (poliomavirus, herpesvirus).

La respuesta inmunitaria a un virus o vacuna puede exacerbar la enfermedad causada por una infección posterior con cepas similares. Por ejemplo, la fiebre hemorrágica del virus del dengue puede desarrollarse en personas que ya han tenido al menos una infección previa con otro serotipo de dengue debido a la intensa respuesta del hospedero a la infección.

Otro posible efecto adverso de la respuesta inmunitaria es el desarrollo de autoanticuerpos, a través de un proceso conocido como *mimetismo molecular*. Si un antígeno viral provoca anticuerpos, que además reconocen un determinante antigénico en una proteína celular en los tejidos normales, puede surgir una lesión celular o una pérdida de función no relacionada con la infección viral. El hospedero puede experimentar una enfermedad autoinmune posinfecciosa, como el síndrome de Guillain-Barré asociado con una infección previa por sarampión.

Persistencia viral: infecciones virales crónicas y latentes

Las infecciones son **agudas** cuando un virus infecta por primera vez a un hospedero susceptible. Las infecciones virales por lo común son autolimitadas (ceden en forma espontánea), pero algunas pueden persistir durante largos periodos en el hospedero. La interacción entre el virus y el hospedero a largo plazo puede tomar varias formas. Las **infecciones crónicas** (también denominadas **infecciones persistentes**) son aquellas en las cuales se detecta replicación continua del virus, a menudo en bajas concentraciones; podrían observarse síntomas clínicos leves o ausencia de manifestaciones clínicas. Las **infecciones latentes** son aquellas en las que el virus persiste en una forma solapada (oculta o encriptada) la mayor parte del tiempo en que no se produce un nuevo virus. Se pueden observar brotes intermitentes de enfermedad clínica, durante los cuales pueden recuperarse virus infecciosos. Las secuencias virales pueden ser detectables mediante técnicas moleculares en tejidos que albergan infecciones latentes. Las **infecciones asintomáticas** o **subclínicas** son aquellas que no dan signos evidentes de su presencia.

booksmedicos.org

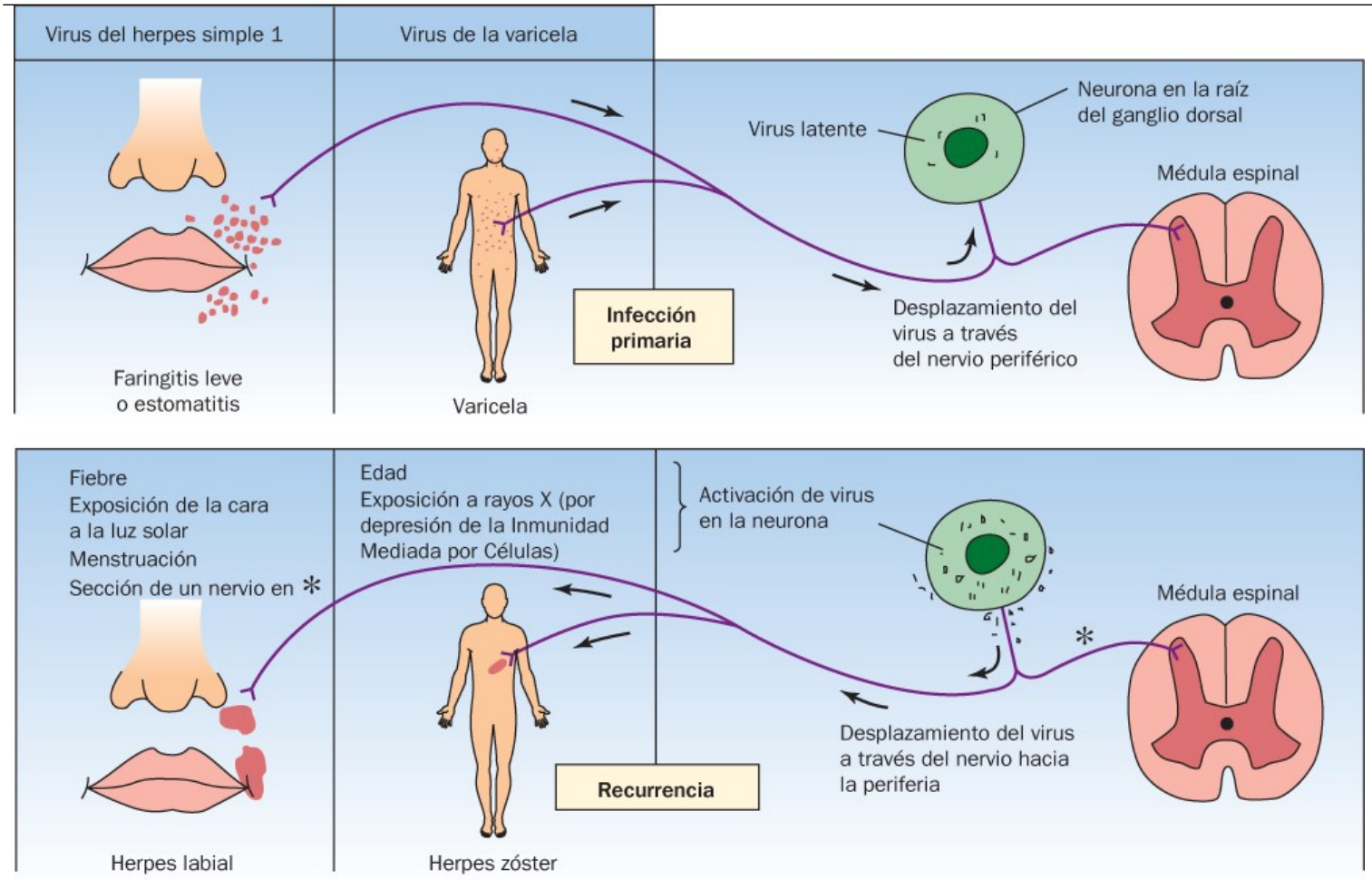
Las infecciones crónicas se producen con varios virus animales, y la persistencia en ciertos casos depende de la edad del hospedero cuando se infecta. En los humanos, por ejemplo, las infecciones por el virus de la rubeola y citomegalovirus (CMV, *cytomegalovirus*), adquiridas *in utero* de forma característica, dan origen a la persistencia viral de duración limitada, tal vez por el desarrollo de la capacidad inmunológica para reaccionar a la infección en la medida en la que va creciendo el niño. Los lactantes infectados con el virus de la hepatitis B, con frecuencia se infectan de manera persistente (portadores crónicos); la mayor parte de los portadores son asintomáticos (véase capítulo 35).

El herpesvirus suele producir infecciones latentes. El virus del herpes simple (HSV, *herpes simplex virus*) ingresa a los ganglios sensoriales y persiste en un estado no infeccioso (fig. 30–5). Puede haber reactivaciones periódicas durante las cuales aparecen lesiones que contienen virus infecciosos en sitios periféricos (p. ej., herpes labial). El virus de la varicela (virus de varicela-zóster) también permanece en estado latente en los ganglios sensoriales. Las recurrencias son poco comunes y ocurren años después, por lo general después de la distribución de un nervio periférico (herpes zóster). Otros miembros de la familia del herpesvirus también establecen infecciones latentes, como el citomegalovirus y el virus de Epstein-Barr. Todos ellos pueden reactivarse en estados de inmunodepresión. En consecuencia, las infecciones por reactivación de herpesvirus pueden ser una complicación grave para personas que reciben tratamiento inmunodepresor.

FIGURA 30–5

Infecciones latentes por herpesvirus. Los ejemplos que se muestran son por virus del herpes simple y varicela zóster. Las infecciones primarias ocurren en la infancia o adolescencia, seguidas por el establecimiento de virus latentes en tejido cerebral o en los ganglios espinales. La activación tardía causa herpes simple o herpes zóster recurrentes. Las recurrencias son poco comunes para herpes zóster. IMC, inmunidad celular. (Modificado de Mims CA, White DO. *Viral Pathogenesis and Immunology*. Copyright © 1984 by Blackwell Science Ltd. Con autorización de Wiley.)

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

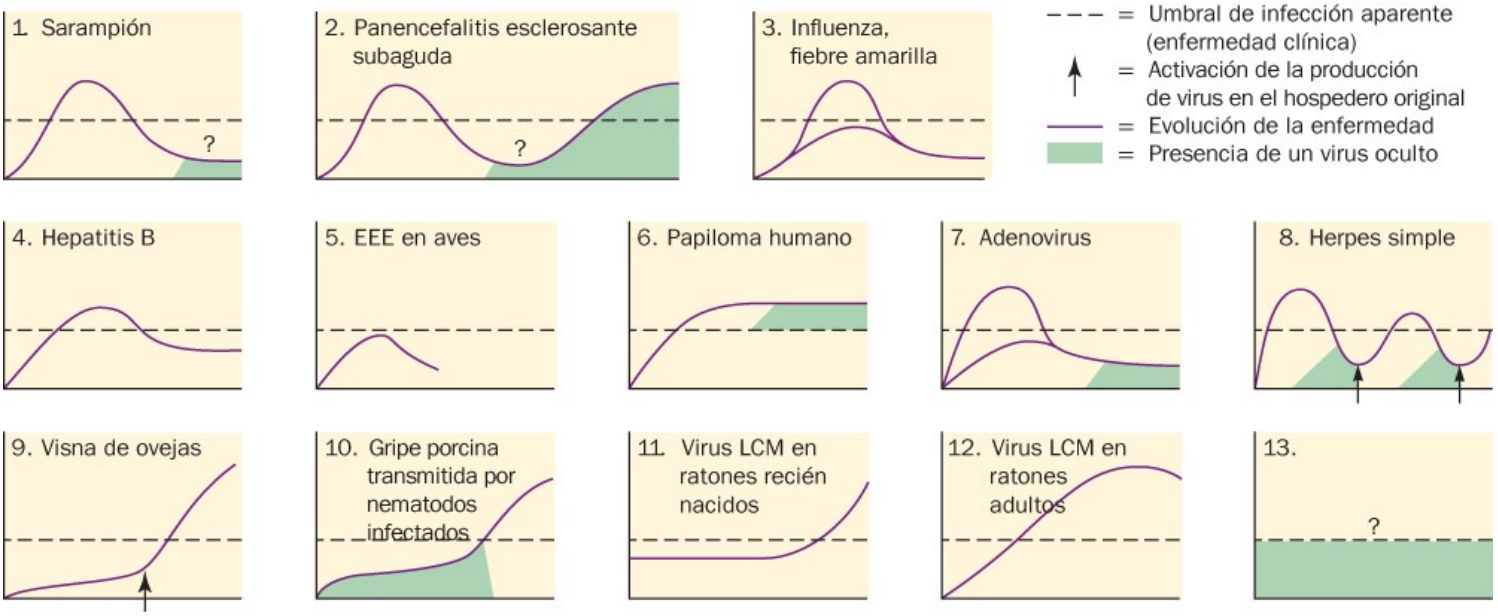
Las infecciones virales persistentes pueden causar enfermedades de largo alcance en seres humanos y se asocian con ciertos tipos de cáncer (véase capítulo 43), así como con enfermedades degenerativas y progresivas del sistema nervioso central de los humanos (véase capítulo 42). En la figura 30–6 se presentan ejemplos de diferentes tipos de infecciones virales persistentes.

FIGURA 30–6

Diferentes tipos de interacciones entre virus y hospedero: infecciones aparentes (enfermedad clínica), no aparentes (subclínicas), crónicas, latentes, ocultas y lentas. **1)** El virus del sarampión tiene un curso agudo, casi siempre con manifestaciones clínicas evidentes, y da origen a inmunidad de larga duración. **2)** El sarampión también puede estar asociado con la persistencia de infección latente en la panencefalitis esclerosante subaguda (capítulo 40). **3)** La fiebre amarilla y la influenza siguen un patrón similar al del sarampión, con la excepción de que la infección a menudo puede ser subclínica. **4)** En la hepatitis B, la recuperación de la enfermedad clínica puede estar asociada con una infección crónica en la que el virus completamente activo persiste en la sangre. **5)** Algunas infecciones, en particular en algunas especies, siempre cursan sin manifestaciones clínicas, como en el caso de la encefalomielitis equina oriental (EEE, *eastern equine encephalomyelitis*) en algunas especies de aves que luego actúan como reservorios del virus. **6)** En el caso del virus del papiloma humano, el curso de la infección es crónica; cuando se desarrolla el cáncer cervical, el virus presente es oculto (no se replica). **7)** La infección de seres humanos con ciertos adenovirus puede ser clínica o subclínica. Puede haber una infección latente prolongada durante la cual el virus está presente en pequeñas cantidades; el virus también puede persistir después de la enfermedad. **8)** La reactivación periódica del virus del herpes simple latente, que puede repetirse a lo largo de la vida en humanos, a menudo sigue a un episodio agudo inicial de estomatitis en la infancia. **9)** La infección puede pasarse por alto por periodos prolongados antes de que sea evidente. Ejemplos de tales infecciones “lentas” caracterizadas por largos periodos de incubación son la visna en las ovejas y el kuru en seres humanos (causadas por priones, no virus). **10)** En cerdos que comen nematodos que portan virus, la gripe porcina permanece oculta hasta que el estímulo apropiado induce la producción de virus y, a su vez,

booksmedicos.org

la enfermedad clínica. **11)** El virus de la coriomeningitis linfocítica (LCM, *lymphocytic choriomeningitis virus*) puede establecerse en ratones por infección *in utero*. Se desarrolla una forma de tolerancia inmunitaria en la que las células T específicas de virus no se activan. El anticuerpo se produce contra proteínas virales; este anticuerpo y el virus LCM circulante forman complejos antígeno-anticuerpo que producen la enfermedad del complejo inmunitario en el hospedero. La presencia del virus LCM en esta infección crónica (virus circulante con poca o ninguna enfermedad aparente) puede revelarse por transmisión a un hospedero indicador (por ejemplo, ratones adultos de una cepa sin exposición de virus). **12)** Todos los ratones adultos desarrollan síntomas agudos clásicos de LCM y con frecuencia mueren. **13)** Se muestra la posibilidad de infección con un virus oculto que no se replica de manera detectable. La prueba de la presencia de dicho virus permanece como una actividad difícil, sin embargo, atrae la atención de los investigadores del cáncer (véase el capítulo 43).



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Las encefalopatías espongiformes son un grupo de infecciones crónicas, progresivas y letales del sistema nervioso central causadas por agentes transmisibles no convencionales llamados **priones** (véase el capítulo 42). Los priones no son virus, sino proteínas cuyas alteraciones estructurales pueden causar cambios conformacionales en las proteínas del hospedero que conducen a la agregación y disfunción, y son transmisibles de manera similar a otros agentes infecciosos. Algunos ejemplos de estas infecciones por priones son la visna de las ovejas y la encefalopatía espongiforme bovina del ganado; en seres humanos ocurren la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y el kuru.

Generalidades de infecciones respiratorias virales agudas

Muchos tipos de virus obtienen acceso al cuerpo humano a través del aparato respiratorio, sobre todo en forma de gotas por aerosoles o saliva. Este es el medio más frecuente de entrada viral en el hospedero. Las infecciones exitosas suelen ocurrir pese a los mecanismos protectores normales del hospedero, entre los que se encuentran la cubierta de moco en la mayor parte de las superficies, la acción ciliar, cúmulos de células linfoides, macrófagos alveolares e IgA secretora. Muchas infecciones permanecen localizadas en el aparato respiratorio, aunque algunos virus producen sus síntomas característicos de la enfermedad después de la diseminación sistémica (p. ej., varicela, sarampión y rubeola; véase cuadro 30–2 y fig. 30–2).

Las infecciones respiratorias son un gran flagelo para la salud en todo el mundo. Las infecciones respiratorias son la causa más común de mortalidad en los niños menores de 5 años, y la enfermedad diarreica ocupa el segundo lugar de frecuencia. Los síntomas de la enfermedad exhibidos por el hospedero dependen de si la infección está concentrada en el aparato respiratorio superior o inferior (cuadro 30–5). La gravedad de la infección respiratoria puede variar desde la infección asintomática hasta infección grave. Aunque el diagnóstico definitivo requiere el aislamiento del virus, la identificación de secuencias de genes virales o la demostración de un aumento en el título de anticuerpos, la enfermedad viral específica se puede deducir con frecuencia considerando los síntomas principales, la edad del paciente, la época del año y cualquier patrón de enfermedad en la comunidad.

booksmedicos.org

CUADRO 30–5

Infecciones virales del aparato respiratorio

Generalidades de infecciones virales del tubo digestivo

Muchos virus dan inicio a la infección a través del tubo digestivo. Los virus están expuestos en el tracto intestinal a IgA secretora y elementos agresivos involucrados en la digestión de los alimentos: ácido, sales biliares (detergentes) y enzimas proteolíticas. En consecuencia, los virus capaces de iniciar la infección por esta ruta son resistentes a los ácidos y a las sales biliares.

Gastroenteritis aguda es la denominación dada a la enfermedad gastrointestinal de corta duración con síntomas que van desde la diarrea leve y acuosa hasta la enfermedad febril severa caracterizada por vómitos, diarrea y manifestaciones sistémicas. Las principales causas de gastroenteritis incluyen rotavirus, virus Norwalk y calicivirus. Los lactantes y los niños se ven afectados con mayor frecuencia, y pueden ocurrir grandes brotes, lo que los convierte en un importante problema de salud pública.

Los enterovirus, los coronavirus y los adenovirus también infectan el tubo digestivo, pero esas infecciones son típicamente asintomáticas. Algunos enterovirus, especialmente los poliovirus y el virus de la hepatitis A causan enfermedad sistémica, pero no producen síntomas intestinales.

Generalidades de las infecciones virales cutáneas

El epitelio queratinizado de la piel es una barrera resistente a la entrada de virus. Sin embargo, algunos virus pueden romper esta barrera e iniciar la infección del hospedero (véase cuadro 30–2). Algunos logran la entrada a través de abrasiones pequeñas de la piel (virus de la viruela, virus del papiloma, virus del herpes simple), otros se introducen por la picadura de artrópodos vectores (arbovirus) u hospederos vertebrados infectados (virus de la rabia, herpesvirus B) y otros más se inyectan durante hemotransfusiones u otras manipulaciones que implican el uso de agujas contaminadas, por ejemplo, en acupuntura y tatuajes (virus de la hepatitis B, VIH).

Algunos agentes permanecen localizados y producen lesiones en el sitio de entrada (p. ej., virus del papiloma, molusco contagioso), pero la mayor parte se disemina a otros sitios. La capa epidérmica carece de vasos sanguíneos y fibras nerviosas, por lo que los virus que infectan las células epidérmicas malignas tienden a permanecer localizadas. Los virus que se introducen profundos en la dermis tienen acceso a vasos sanguíneos, linfáticos, células dendríticas y macrófagos, y por lo general se diseminan y causan infecciones sistémicas.

Muchas de las erupciones cutáneas generalizadas asociadas con infecciones virales se desarrollan porque el virus se propaga a la piel a través del torrente sanguíneo después de la replicación en algún otro sitio. Dichas infecciones se originan por otra vía (p. ej., las infecciones por el virus del sarampión se producen por vía respiratoria), con diseminación hematógena a la piel y formación de erupción cutánea.

Las lesiones en las erupciones cutáneas virales se clasifican como máculas, pápulas, vesículas o pústulas. Las máculas, que son causadas por la dilatación local de los vasos sanguíneos dérmicos, progresan a pápulas si hay edema e infiltración celular en el área. Las vesículas se producen si hay desprendimiento focal de la epidermis y se convierten en pústulas si una reacción inflamatoria libera leucocitos polimorfonucleares a la lesión. Esto se continúa con ulceración y formación de costra. Las erupciones hemorrágicas y petequiales ocurren cuando hay una interrupción de los vasos dérmicos.

Las lesiones cutáneas con frecuencia no participan en la transmisión viral. El virus infeccioso no se elimina de la erupción maculopapular del sarampión o de las erupciones asociadas con infecciones por arbovirus. Por el contrario, las lesiones cutáneas son importantes en la diseminación de los virus de la viruela y el virus del herpes simple. Las partículas de virus infecciosos están presentes en títulos altos en el líquido de estas erupciones vesiculopustulares, y pueden iniciar la infección por contacto directo con otros hospederos. Sin embargo, incluso en estos casos, se cree que los viriones en las secreciones orofaríngeas pueden ser más importantes para la transmisión de la enfermedad que las lesiones cutáneas.

booksmedicos.org

Generalidades de las infecciones virales del sistema nervioso central

Los virus pueden acceder al cerebro por dos vías: por el torrente sanguíneo (diseminación hematógena) y por las fibras nerviosas periféricas (diseminación neuronal). El acceso a través de la sangre puede ocurrir por la proliferación a través del endotelio de los vasos cerebrales de pequeño calibre, por transporte pasivo a través del endotelio vascular y por el paso a través del plexo coroideo hacia el líquido cefalorraquídeo o bien por el transporte en monocitos, leucocitos o linfocitos infectados. Una vez que se atraviesa la barrera hematoencefálica, es posible la diseminación más amplia a través del encéfalo y de la médula espinal. Hay cierta correlación entre el nivel de viremia logrado por los virus neurotrópicos transmitidos a través de la sangre y la invasión del tejido nervioso.

La otra vía hacia el sistema nervioso central es a través de los nervios periféricos. Los viriones pueden ser captados en un nervio sensorial o en una terminal motora y desplazarse a lo largo de los axones, a través de los espacios endoneurales o por infección de las células de Schwann. El herpesvirus viaja en axones para alcanzar la raíz dorsal de los ganglios nerviosos.

Las rutas de propagación no son mutuamente excluyentes, y un virus puede usar más de un método. Muchos virus, lo que incluye herpesvirus, togavirus, flavivirus, enterovirus, rabdovirus, paramixovirus y bunyavirus, pueden infectar el sistema nervioso central y son la causa de meningitis, encefalitis o de ambas. La encefalitis causada por el virus del herpes simple es la causa más común de encefalitis esporádica en seres humanos.

Las reacciones patológicas a las infecciones virales citolíticas del sistema nervioso central incluyen necrosis, inflamación y fagocitosis por células de la glía. La causa de los síntomas en otras infecciones del sistema nervioso central, como la rabia, no se ha esclarecido. La encefalitis posinfecciosa que ocurre después de las infecciones de sarampión (aproximadamente una por cada 1 000 casos) y más raramente después de una infección de rubeola se caracteriza por la desmielinización autoinmune sin degeneración neuronal.

Existen varios trastornos neurodegenerativos poco comunes, a veces denominados infecciones virales lentas, que son invariablemente letales. Las características de estas infecciones incluyen un largo periodo de incubación (de meses a años) seguido del inicio de una enfermedad clínica y un deterioro progresivo, que ocasionan la muerte en semanas o meses; por lo común hay afectación del sistema nervioso central. Algunas de estas infecciones, como la leucoencefalopatía multifocal progresiva (poliomavirus JC) en hospederos inmunocomprometidos y la panencefalitis esclerosante subaguda (virus del sarampión), son causadas por virus típicos. Por el contrario, las encefalopatías espongiformes subagudas, de las cuales la visna de las ovejas es un ejemplo típico, son enfermedades causadas por priones. En esas infecciones, se producen cambios neuropatológicos característicos, pero no se genera una respuesta inflamatoria o inmunitaria.

Descripción general de las infecciones virales congénitas

Pocos virus producen enfermedades en el feto humano. La mayor parte de las infecciones virales maternas no ocasionan viremia y afectación fetales. Sin embargo, si el virus cruza la placenta y se produce infección *in utero*, se puede causar un daño grave al feto.

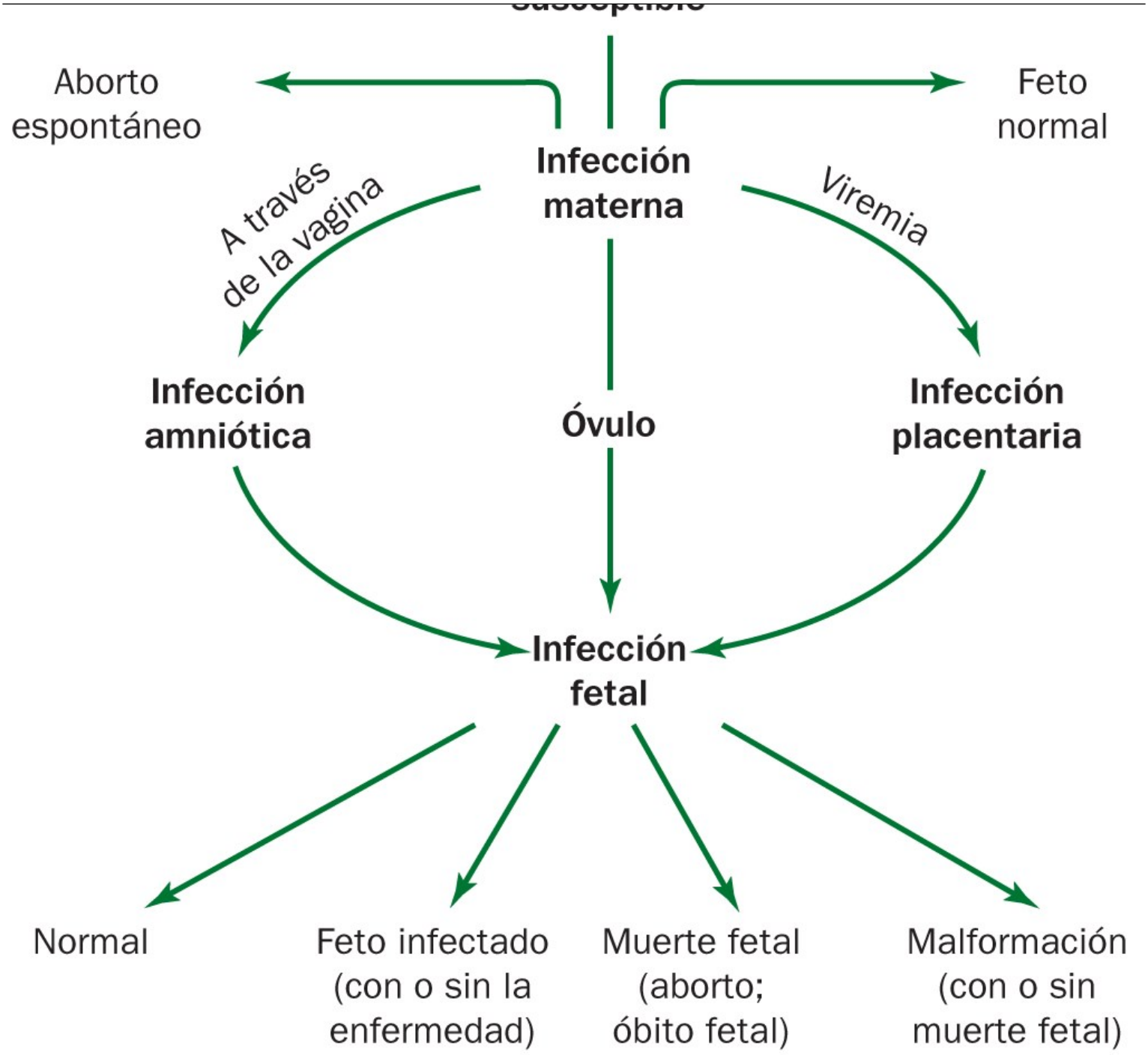
Hay tres principios que participan en la producción de defectos congénitos: 1) la capacidad del virus de infectar a la mujer embarazada y de ser transmitida al feto; 2) la etapa de gestación en la que ocurre la infección, y 3) la capacidad del virus de causar daño al feto en una forma directa (por infección del feto) o en una forma indirecta (por infección de la madre), que da origen a un ambiente fetal alterado (p. ej., fiebre). La figura 30–7 muestra la secuencia de eventos que pueden ocurrir antes y después de la invasión viral del feto.

FIGURA 30–7

Infección viral del feto. (Cortesía de L. Catalano y J. Sever.)



booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

El virus de la rubeola y CMV son actualmente los principales virus responsables de los defectos congénitos en seres humanos (véanse los capítulos 33 y 40).

Las infecciones congénitas también pueden ocurrir con el virus del herpes simple, varicela zóster, hepatitis B, sarampión y parotiditis, así como con VIH, parvovirus y algunos enterovirus (cuadro 30–6).

booksmedicos.org

CUADRO 30–6

Adquisición de infecciones virales perinatales importantes

Virus	Severidad por tiempo de infección			Incidencia neonatal (por 1 000 nacidos vivos)
	Prerinatal (*in utero*)	Natal (durante el parto)	Posnatal (después del parto)	
Rubeola	+	–	Raro	0.1–0.7
Citomegalovirus	+	++	+	5–25
Herpes simple	+	++	+	0.03–0.5
Varicela-zóster	+	Poco común	Poco común	Poco común
Hepatitis B	+	++	+	0–7
Enterovirus	+	++	+	Poco común
Virus de inmunodeficiencia humana	+	++	+	Variable
Parvovirus B19	+	–	Poco común	Poco común

Las infecciones *in utero* pueden ocasionar muerte fetal, parto prematuro, retraso del crecimiento intrauterino o infección posnatal persistente. Pueden surgir malformaciones del desarrollo, lo que incluye defectos cardiacos congénitos, cataratas, sordera, microcefalia e hipoplasia de las extremidades. La infección viral y la multiplicación pueden destruir las células fetales que se replican rápidamente o alterar la función celular. Los virus líticos, como el herpes simple, pueden provocar la muerte fetal. Los virus menos citolíticos, como la rubeola, pueden disminuir la tasa de división celular. Si esto ocurre durante una fase crítica en el desarrollo de órganos, pueden surgir defectos estructurales y anomalías congénitas.

Muchos de los mismos virus pueden producir enfermedades graves en los recién nacidos (véase el cuadro 30–6). Dichas infecciones pueden contraerse de la madre durante el parto (perinatal) a partir de secreciones genitales contaminadas, heces o sangre. Con menos frecuencia, las infecciones se pueden adquirir durante las primeras semanas después del nacimiento (posnatal) de fuentes maternas, familiares, personal del hospital o transfusiones de sangre. Por ejemplo, VIH puede transmitirse por la leche materna de una madre infectada.

Efecto de la edad del hospedero

La edad del hospedero es un factor en la patogenicidad viral. A menudo se produce una enfermedad más severa en los recién nacidos. Además de la maduración de la respuesta inmunitaria con la edad, parece haber cambios relacionados con la edad en la susceptibilidad de ciertos tipos de células a la infección viral. Las infecciones virales por lo general pueden ocurrir en todos los grupos de edad, pero pueden tener su mayor impacto en diferentes momentos de la vida. Los ejemplos incluyen a la rubeola, que es más grave durante la gestación; rotavirus, que es más grave para los lactantes, y a la encefalitis de San Luis, que es más grave en los adultos mayores.

Diagnóstico de infecciones virales

Hay varias formas diferentes de diagnosticar las infecciones virales (fig. 30–8) (véase el capítulo 47). Los métodos de detección rápida de antígeno utilizan anticuerpos monoclonales específicos de virus para la detección. Las pruebas de ácido nucleico o reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) utilizan cebadores y sondas específicos para detectar ácido nucleico viral. Las pruebas de PCR pueden multiplexarse, lo que permite la detección de múltiples virus al mismo tiempo.

booksmedicos.org

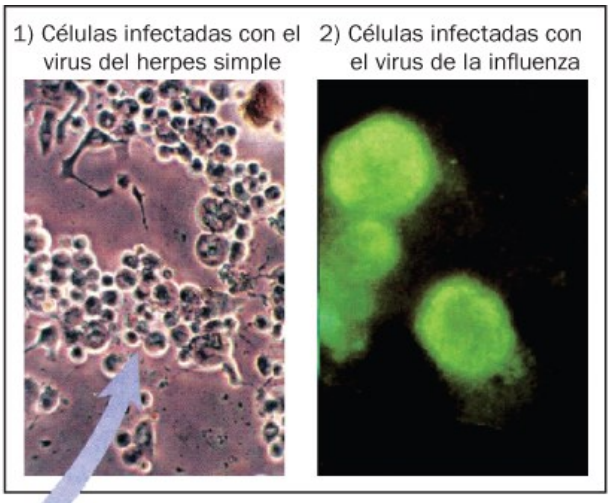
Universidad Mariano Galvez de Guatemala
Access Provided by:
SILVERCHAIR INFORMATION SYSTEMS

FIGURA 30–8

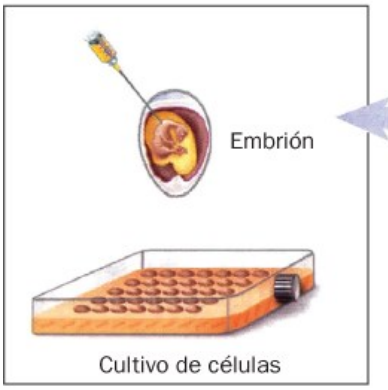
Resumen de los métodos utilizados para diagnosticar infecciones virales. Las pruebas de detección de antígeno y los ensayos de ácido nucleico se usan por lo común para el diagnóstico porque los resultados se pueden obtener rápidamente. (Reproducido con autorización de Talaro KP. *Foundations in Micronbiology: Basic Principles*, 6th ed. McGraw-Hill, 2008. © McGraw-Hill Education.)



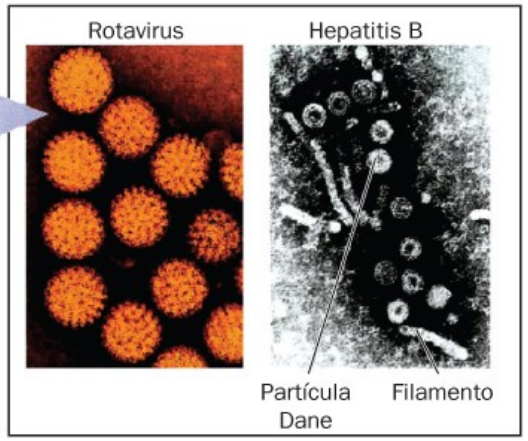
Signos y síntomas: se observa al paciente por manifestaciones de infecciones típicas de virus. Este es el herpes simple, tipo 1.



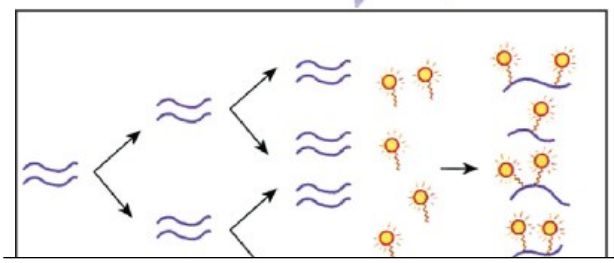
Las células tomadas del paciente se examinan en busca de evidencia de infección viral, como efectos citopáticos (1) o antígeno viral detectado por tinción fluorescente (2).

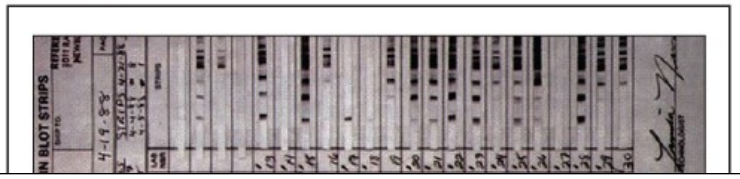


Técnicas de cultivo: los virus requieren un hospedero vivo para multiplicarse.

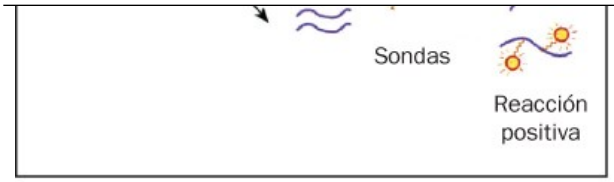


El microscopio electrónico se utiliza para ver el virus de forma directa. Los virus tienen una estructura lo suficientemente única como para que puedan diferenciarse por familia o género.





booksmedicos.org



Análisis genético (PCR): detección de ácido nucleico viral utilizando sondas específicas.



Tinción de Western para VIH

Pruebas serológicas para anticuerpos.

Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

El cultivo de virus y las pruebas serológicas para respuestas específicas de anticuerpos son lentas para proporcionar resultados, pero son útiles para estudios epidemiológicos y de investigación. La tecnología basada en ácido nucleico desarrollada más, como la PCR multiplexada automática, los microprocesadores de alta densidad y la secuenciación profunda permiten la detección de múltiples virus en un solo ensayo. Debido a que hay relativamente pocas terapias antivirales dirigidas, el conocimiento del agente viral infeccioso específico puede no alterar el tratamiento del paciente, pero puede ser útil a la hora de determinar el pronóstico y el manejo del paciente.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES VIRALES

Quimioterapia antiviral

A diferencia de los virus, las bacterias y los protozoarios no dependen de la maquinaria celular del hospedero para su replicación, por lo que los procesos específicos de estos organismos proporcionan objetivos correctos en cuanto al desarrollo de fármacos antibacterianos y antiprotozoarios. Los virus son parásitos intracelulares obligados; por tanto, los fármacos antivirales deben ser capaces de inhibir de manera selectiva funciones virales sin dañar al hospedero, lo que dificulta el desarrollo de tales fármacos. Otra limitación es que se producen muchas rondas de replicación del virus durante el periodo de incubación y el virus se ha propagado antes de que aparezcan los síntomas, lo que hace que el tratamiento farmacológico después del desarrollo de los síntomas clínicos sea relativamente ineficaz.

Existe la necesidad de medicamentos antivirales activos contra virus para los cuales las vacunas no están disponibles o no son altamente efectivas, debido a una multiplicidad de serotipos (p. ej., rinovirus) o al cambio constante de antígenos virales (p. ej., influenza, VIH). Los antivirales pueden usarse a la hora de tratar infecciones establecidas cuando las vacunas no son eficaces. Los antivirales son necesarios a la hora de reducir la morbilidad y la pérdida económica causadas por infecciones virales y para tratar un número creciente de pacientes inmunodeprimidos que tienen un mayor riesgo de enfermedad grave.

Los estudios de virología molecular están logrando identificar funciones específicas de virus que pueden servir como objetivos para la terapia antiviral. Las etapas durante las infecciones virales que podrían ser objeto incluyen la unión del virus a las células hospedero, revelado del genoma viral, la síntesis de ácido nucleico viral, traducción de proteínas virales, y ensamblaje y liberación de partículas de virus de progenie. Ha sido muy difícil desarrollar antivirales a partir de procesos que puedan diferenciar los procesos de replicación del virus y del hospedero, pero se han desarrollado con éxito algunos fármacos, en particular para infecciones crónicas (p. ej., VIH, hepatitis C). Se han desarrollado varios compuestos que son valiosos en el tratamiento de enfermedades virales (cuadro 30–7). Los mecanismos de acción varían entre los antivirales y pueden dirigirse a una actividad enzimática de la proteína viral o bloquear la interacción del hospedero con la proteína del virus. Algunas drogas deben ser activadas por enzimas en la célula antes de que pueda actuar como un inhibidor de la replicación viral; los medicamentos más selectivos son activados por una enzima codificada por el virus en la célula infectada.

CUADRO 30–7

Ejemplos de compuestos antivirales utilizados para el tratamiento de infecciones virales

Fármaco	Análogo nucleósido	Mecanismo de acción	Espectro viral
Aciclovir	Sí	Inhibidor de la polimerasa viral	Herpes simple, varicela-zóster

booksmedicos.org

Adefovir	Sí	Inhibidor de la polimerasa viral	HBV
Amantadina	No	Bloquea el recubrimiento viral	Influenza A
Boceprevir	No	Inhibidor de la proteasa del HCV	HCV
Cidofovir	No	Inhibidor de la polimerasa viral	Citomegalovirus, herpes simple, poliomavirus
Didanosina (ddI)	Sí	Inhibidor de la transcriptasa inversa	VIH-1, VIH-2
Entecavir	Sí	Inhibidor de la transcriptasa inversa	HBV
Foscarnet	No	Inhibidor de la polimerasa viral	Herpesvirus, VIH-1, HBV
Enfuvirtida	No	Inhibidor de la fusión del VIH (bloquea la entrada viral)	VIH-1
Ganciclovir	Sí	Inhibidor de la polimerasa viral	Citomegalovirus
Indinavir	No	Inhibidor de la proteasa del VIH	VIH-1, VIH-2
Interferón (interferón pegilado)	No	Activador de respuesta inmunitaria	HCV, HBV, otros
Lamivudina (3TC)	Sí	Inhibidor de la transcriptasa inversa	VIH-1, VIH-2, HBV
Lopinavir	No	Inhibidor de la proteasa del VIH	VIH-1
Maraviroc	No	Inhibidor de entrada (bloquea la unión a CCR5)	VIH-1
Nevirapina	No	Inhibidor de la transcriptasa inversa	VIH-1
Oseltamivir	No	Inhibidor de la neuraminidasa viral	Influenza A y B
Raltegravir	No	Inhibidor de la integrasa	VIH-1
Ribavirina	Sí	Al parecer bloquea la cubierta de ARNm viral	Virus sincitial respiratorio, influenza A y B, fiebre de Lassa, HCV, otros
Ritonavir	No	Inhibidor de la proteasa del VIH	VIH-1, VIH-2
Saquinavir	No	Inhibidor de la proteasa del VIH	VIH-1, VIH-2
Simeprevir	No	Inhibidor de la proteasa del HCV	HCV
Sofosbuvir	Sí	Inhibidor de la polimerasa viral	HCV
Estavudina (d4t)	Sí	Inhibidor de la transcriptasa inversa	VIH-1, VIH-2
Telaprevir	No	Inhibidor de la proteasa del HCV	HCV

booksmedicos.org

Telbivudina	Sí	Inhibidor de la polimerasa viral	HBV
Tenofovir	Sí	Inhibidor de la polimerasa viral	HBV
Trifluridina	Sí	Inhibidor de la polimerasa viral	Herpes simple, citomegalovirus, vaccinia
Valaciclovir	Sí	Inhibidor de la polimerasa viral	Herpesvirus
Vidarabina	Sí	Inhibidor de la polimerasa viral	Herpesvirus, vaccinia, HBV
Zalcitabina (ddC)	Sí	Inhibidor de la transcriptasa inversa	VIH-1, VIH-2, HBV
Zidovudina (AZT)	Sí	Inhibidor de la transcriptasa inversa	VIH-1, VIH-2, HTLV-1

HBV, virus de la hepatitis B; HCV, virus de la hepatitis C; VIH-1, VIH-2, virus de inmunodeficiencia humana tipos 1 y 2; HTLV-1, virus linfotrópico de linfocitos T humanos de tipo 1; ARNm, ARN mensajero.

Es necesario trabajar en el futuro a fin de minimizar la aparición de virus de variantes resistentes a los medicamentos, para reducir las toxicidades de los mismos, diseñar antivirales más específicos basados en conocimientos moleculares sobre la estructura de otros objetivos virales y desarrollar antivirales para virus contra los cuales actualmente no existen medicamentos.

A. Nucleósidos y análogos de nucleósidos

La mayor parte de los agentes antivirales disponibles son análogos de nucleósidos. Estos inhiben la replicación de ácido nucleico al bloquear las polimerasas virales esenciales para la replicación de ácido nucleico. Además, algunos análogos se incorporan al ácido nucleico como terminales de cadena y bloquean la síntesis adicional.

Los análogos pueden inhibir a las enzimas celulares, así como a las enzimas codificadas por virus. Los análogos más efectivos son aquellos que son capaces de inhibir específicamente las enzimas codificadas por el virus, con una inhibición mínima de enzimas análogas de la célula hospedero. Debido a las altas tasas de mutación, las variantes de virus resistentes a los fármacos por lo general surgen con el tiempo, a veces con bastante rapidez. El uso de combinaciones de medicamentos antivirales puede retrasar la aparición de variantes resistentes (p. ej., terapia de “triple medicamento” utilizada en el tratamiento a los infectados de VIH).

B. Inhibidores de la transcriptasa inversa

Los inhibidores no nucleótidos de la transcriptasa inversa actúan uniéndose directamente a la transcriptasa inversa codificada por virus e inhibiendo su actividad. Sin embargo, los mutantes resistentes surgen rápidamente, lo que los hace útiles sólo en el contexto de la terapia con múltiples fármacos.

C. Inhibidores de proteasa

Los inhibidores de la proteasa se diseñaron primero mediante modelos informáticos como agentes peptidomiméticos que se ajustan al sitio activo de la enzima proteasa de VIH. Dichos medicamentos inhiben la proteína viral que se requiere en la etapa tardía del ciclo replicativo para desdoblar los precursores virales *gag* y polipéptido *gag-pol* para formar núcleos de viriones maduros y activar la transcriptasa inversa que se utilizará en la próxima ronda de infección. Los inhibidores proteasa se han utilizado con éxito para el tratamiento de infecciones por VIH y HCV.

D. Inhibidores de la integrasa

Los inhibidores de la integrasa del VIH bloquean la actividad de la integrasa viral, una enzima clave en la replicación de VIH. Sin la integración de ADN codificado por virus en el cromosoma del hospedero, el ciclo de vida no puede continuar. El raltegravir fue el primer inhibidor de integrasa aprobado en 2007.

booksmedicos.org

E. Inhibidores de fusión

Inhibidores de la fusión del VIH actúan mediante la interrupción de la fusión de la envoltura viral con la membrana celular, evitando la infección celular. El agente prototipo, enfuvirtida, es un péptido que se une a gp41 y bloquea el cambio conformacional requerido que inicia la fusión de la membrana.

F. Otros tipos de agentes antivirales

Se ha demostrado que bajo determinadas condiciones una cantidad de otros tipos de compuestos tienen alguna actividad antiviral.

La **amantadina** y la **rimantadina** inhiben específicamente los virus de la influenza A al bloquear el recubrimiento viral. Deben administrarse muy temprano en la infección a fin de tener un efecto significativo.

El **oseltamivir** es un inhibidor de la neuraminidasa que previene la liberación de partículas del virus de la influenza de las células infectadas.

El **foscarnet** (ácido fosfonofórmico) es un análogo orgánico del pirofosfato inorgánico. Inhibe selectivamente las ADN polimerasas virales y las transcriptasas inversas en el sitio de unión al pirofosfato.

El **aciclovir** es un inhibidor de la ADN polimerasa análogo de guanosina que se usa para el tratamiento de las infecciones por el virus del HSV y la varicela zóster. El profármaco valacyclovir es una versión esterificada que se puede tomar por vía oral y se metaboliza a aciclovir.

El **ganciclovir** es un nucleósido inhibidor de la ADN polimerasa activo contra los citomegalovirus cuya especificidad proviene de la fosforilación por cinasas específicas de virus sólo en células infectadas por virus. Valganciclovir es el profármaco disponible por vía oral para ganciclovir.

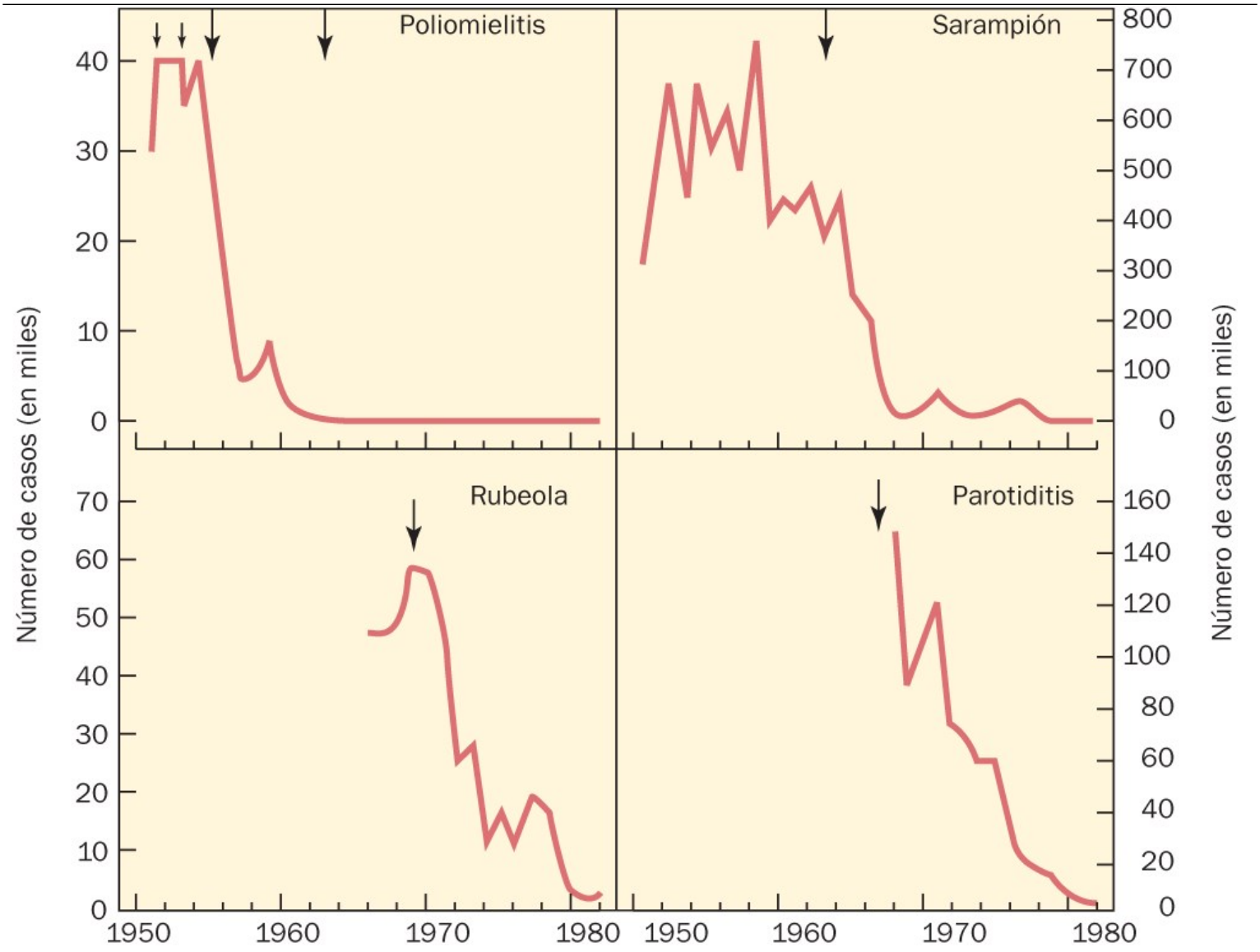
Vacunas virales

El propósito de las vacunas virales es utilizar la respuesta inmunitaria adaptativa del hospedero para prevenir la enfermedad viral. Varias vacunas han demostrado ser muy efectivas para reducir la incidencia de enfermedad viral (fig. 30–9). La vacunación es el método más rentable de prevención de infecciones virales graves.

FIGURA 30–9

Incidencia anual de diversas enfermedades virales en Estados Unidos. Fecha de introducción de la vacuna indicada por *flechas.* (Datos de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades.)

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

A. Principios generales

La inmunidad a la infección viral se basa en el desarrollo de una respuesta inmunitaria a antígenos específicos, ubicados en la superficie de partículas virales o células infectadas por virus. Para los virus envueltos, los antígenos importantes son las glucoproteínas de superficie. Aunque los animales infectados pueden desarrollar anticuerpos contra las proteínas núcleo del virión o proteínas no estructurales involucradas en la replicación viral, se cree que la respuesta inmunitaria es de poca o ninguna utilidad en el desarrollo de resistencia a la infección.

Las vacunas están disponibles para la prevención de varias enfermedades humanas significativas. Las vacunas disponibles actualmente (cuadro 30–8) se describen en detalle en los capítulos que tratan sobre familias y enfermedades de virus específicos.

CUADRO 30–8

Vacunas contra virus aprobadas en Estados Unidos

booksmedicos.org

Uso	Vacuna	Tipo	Sustrato celular
Común	Hepatitis A	Desactivado	Fibroblastos diploides humanos (MRC-5)
	Hepatitis B	Subunidad (HBsAg)	Levadura (ADN recombinante)
	Influenza A y B	Desactivado	Embrión de pollo
	Influenza A y B	Vivo (intranasal)	Embrión de pollo
	Sarampión	Vivo	Fibroblastos de embrión de pollo
	Parotiditis	Vivo	Embrión de pollo y fibroblastos de embrión de pollo
	Papiloma	Subunidad (L1)	Levadura (ADN recombinante)
	Poliovirus (IPV)	Desactivado	Células renales de simio (células Vero)
	Poliovirus (OPV)	Vivo	Células renales de simio
	Rabia	Desactivado	Fibroblastos diploides humanos (MRC-5) o células diploides de pulmón de fetos de monos rhesus o fibroblastos de pollo
	Rotavirus[a]	Vivo	Células renales de simio (células Vero)
	Rubeola	Vivo	Fibroblastos diploides humanos (WI-38)
	Varicela	Vivo	Fibroblastos diploides humanos (MRC-5)
	Zóster	Vivo	Fibroblastos diploides humanos (MRC-5)
Situaciones especiales	Adenovirus[b]	Vivo	Fibroblastos diploides humanos (WI-38)
	Encefalitis japonesa[c]	Desactivado	Cerebro del ratón
	Viruela	Vivo	Linfáticos de la pantorrilla
	Fiebre amarilla[c]	Vivo	Embrión de pollo

HBsAg, antígeno de superficie de la hepatitis B; IPV, vacuna de polio inactivada; OPV, vacuna oral contra la poliomielitis.

[a] La vacuna contra el rotavirus vivo fue retirada del mercado en 1999 debido a una asociación con intususcepción intestinal de los lactantes. Las vacunas aprobadas en 2006 y 2008 son diferentes y no se han asociado con intususcepción.

booksmedicos.org

[b] Usado por militares estadounidenses.

[c] Se usa cuando se viaja a áreas endémicas.

La patogenia de una infección viral en particular influye en los objetivos de la inmunoprofilaxis. La inmunidad de la mucosa (IgA local) es importante en la resistencia a la infección por virus que se replican en las membranas mucosas (rinovirus, virus de la influenza, rotavirus) o invaden a través de la mucosa (virus del papiloma). Los virus que se diseminan por medio de viremia (poliomielitis, hepatitis A y B, fiebre amarilla, varicela, parotiditis, sarampión) son controlados por los anticuerpos IgG en suero. La inmunidad celular también está involucrada en la protección contra infecciones sistémicas (sarampión, herpes).

Ciertas características de un virus o de una enfermedad viral pueden complicar la generación de una vacuna efectiva. La existencia de muchos serotipos, como con los rinovirus, y de un gran número de variantes antigénicas en los reservorios animales, como con el virus de la influenza, dificulta la producción de vacunas. Otros obstáculos incluyen la integración del ADN viral en el ADN cromosómico del hospedero (retrovirus) y la infección de las células del sistema inmunitario del hospedero (VIH).

B. Vacunas de virus inactivados

Las vacunas inactivadas (virus inactivados) se hacen purificando las preparaciones virales hasta cierto punto, y luego inactivando la infectividad viral, de manera que causa un daño mínimo a las proteínas estructurales virales; el tratamiento con formalina suave se usa con frecuencia (cuadro 30–9). En el caso de algunas enfermedades, las vacunas de virus inactivados son en la actualidad las únicas disponibles.

CUADRO 30–9

Comparación de las características de las vacunas con virus muertos y vivos

Característica	Vacuna de virus muertos	Vacuna de virus vivos
Número de dosis	Múltiple	Única
Necesidad de adyuvante	Sí	No
Duración de la inmunidad	Más corta	Más prolongada
Efectividad de la protección (simulación más de cercana a la infección natural)	Inferior	Mayor
Producción de inmunoglobulinas	IgG	IgA e IgG
Producción de inmunidad de mucosas	Mala	Sí
Produce inmunidad celular	Mala	Sí
Reversión a la virulencia	No	Posible
Excreción del virus de la vacuna y transmisión a contactos no inmunes	No	Posible
Interferencia de otros virus en el hospedero	No	Posible
Estabilidad a temperatura ambiente	Alto	Bajo

Las vacunas de virus inactivados preparadas a partir de viriones enteros por lo general estimulan el desarrollo de anticuerpos circulantes contra las proteínas de la cubierta del virus, lo que confiere cierto grado de resistencia a esa cepa.

booksmedicos.org

Las ventajas de las vacunas inactivadas son que no hay reversión a la virulencia por el virus de la vacuna y que las vacunas se pueden hacer cuando no hay un virus atenuado aceptable disponible. Las desventajas de las vacunas de virus muertos incluyen una inmunidad relativamente breve que requiere inyecciones de refuerzo a fin de mantener la efectividad, una respuesta mediada por células deficiente y una hipersensibilidad ocasional a la infección posterior.

C. Vacunas atenuadas de virus vivos

Las vacunas de virus vivos usan mutantes de virus que se superponen de forma antigénica con el virus de tipo salvaje, pero están restringidos en algún paso en la patogenia de la enfermedad (cuadro 30–9).

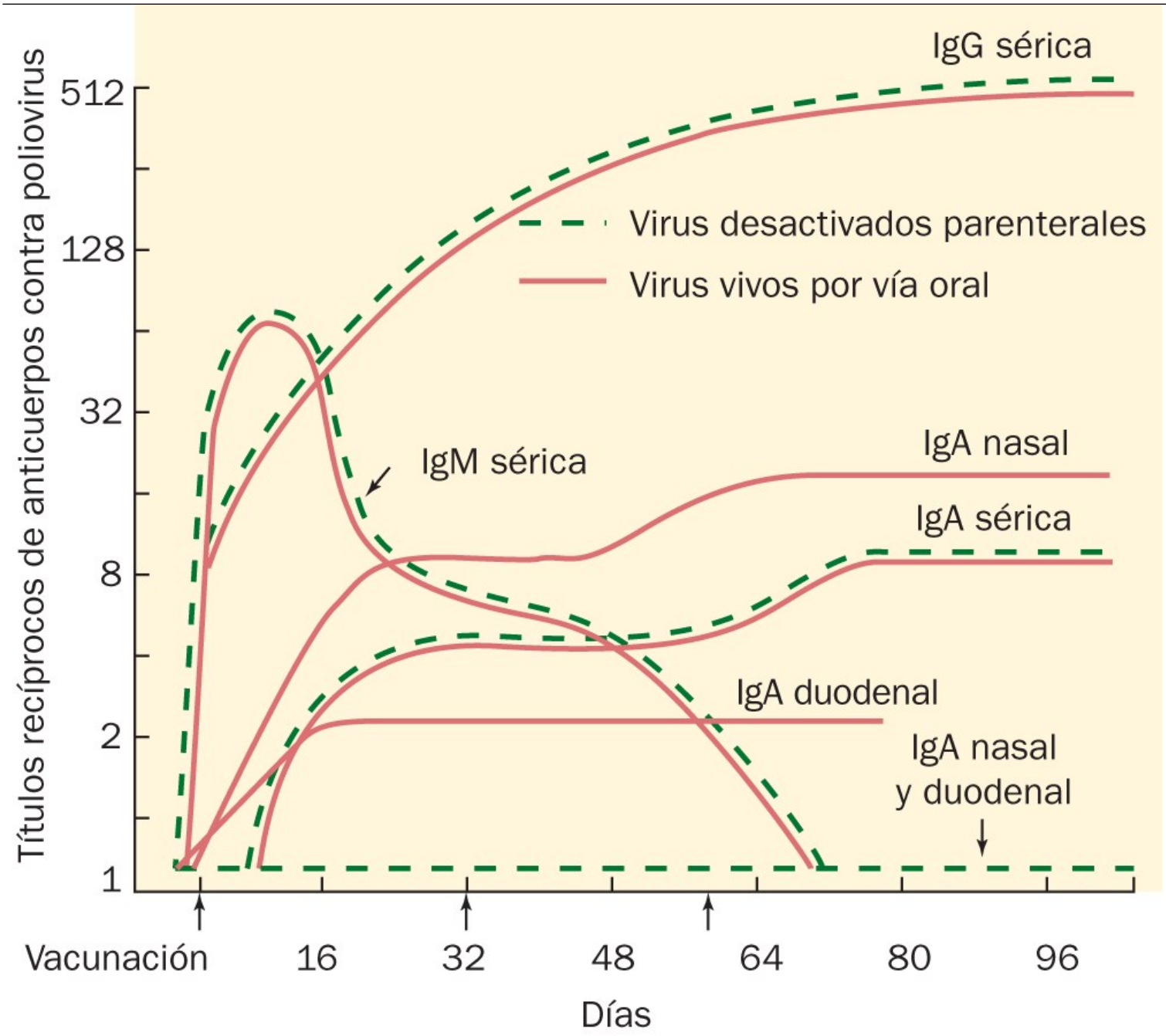
La base genética para la atenuación de la mayor parte de las vacunas virales no se conoce, debido a que fueron seleccionadas empíricamente por pases seriados en animales o cultivos celulares (por lo común de una especie diferente del hospedero natural). A medida que se aprende más acerca de los genes virales involucrados en la patogenia de la enfermedad, se pueden diseñar vacunas atenuadas de virus en el laboratorio.

Las vacunas con virus vivos atenuados tienen la ventaja de actuar más como la infección natural con respecto a su efecto sobre la inmunidad. Se multiplican en el hospedero y tienden a estimular la producción de anticuerpos de mayor duración, inducen una buena respuesta mediada por las células e inducen la producción y resistencia de anticuerpos en el portal de entrada (fig. 30–10). Las desventajas de las vacunas de virus vivos atenuados incluyen el riesgo de reversión a una mayor virulencia, infección grave en hospederos inmunocomprometidos y almacenamiento y vida útil limitada en algunos casos. Además, se han encontrado agentes adquiridos no reconocidos en las existencias de vacunas (p. ej., poliomavirus de simio SV40 y circovirus porcino).

FIGURA 30–10

Respuesta de anticuerpos séricos y secretores a la vacuna de polio viva atenuada administrada por vía oral y a la inoculación intramuscular de la vacuna de polio muerta. (Reproducido con permiso de Ogra PL, Fishaut M, Gallagher MR. Viral vaccination via the mucosal routes. *Rev Infect Dis.* 1980;2:352. Con permiso de Oxford University Press.)

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

D. Uso apropiado de vacunas

Una vacuna efectiva no protege contra la enfermedad hasta que se administra en la dosis adecuada a individuos susceptibles. La incapacidad de llegar a todos los sectores de la población con ciclos completos de inmunización se refleja en la continua ocurrencia de brotes de sarampión en poblaciones que rechazan la inmunización. La inmunidad de grupos se refiere al hecho de que el riesgo de infección entre individuos susceptibles en una población se reduce por la presencia de un número adecuado de individuos inmunes. Este efecto se refleja en reducciones dramáticas en la incidencia de enfermedades, incluso cuando no se han vacunado todos los individuos susceptibles. Sin embargo, el umbral de inmunidad necesario para este efecto protector indirecto depende de muchos factores, incluida la transmisibilidad del agente infeccioso, la naturaleza de la inmunidad inducida por la vacuna y la distribución de los individuos inmunes. Las personas protegidas por inmunidad colectiva siguen siendo susceptibles a la infección tras

booksmedicos.org

la exposición. Esto puede provocar brotes de enfermedades cuando se acumula un grupo de individuos susceptibles, como los brotes de parotiditis entre los estudiantes universitarios en Estados Unidos.

Ciertas vacunas virales se recomiendan para su uso en la población general. Se recomiendan otras vacunas sólo para uso de personas con riesgo especial, debido a su ocupación, viajes o estilo de vida. En general, las vacunas de virus vivos están contraindicadas para mujeres embarazadas e individuos inmunocomprometidos.

E. Perspectivas futuras de la vacuna

La biología molecular y las tecnologías modernas se combinan para permitir enfoques novedosos para el desarrollo de vacunas. Muchos de estos enfoques evitan la incorporación de ácido nucleico viral en el producto final, mejorando la seguridad de la vacuna. A continuación, se enumeran algunos ejemplos de lo que está ocurriendo en este campo. Queda por determinar el éxito final de estos nuevos enfoques.

1. Uso de técnicas de ADN recombinante para insertar el gen que codifica la proteína de interés en el genoma de un virus no virulento que puede administrarse como vacuna (p. ej., virus de vaccinia).
2. Incluir en la vacuna sólo aquellos componentes subvirales necesarios para estimular el anticuerpo protector, con lo que se reduce la aparición de reacciones adversas a la vacuna.
3. Uso de proteínas purificadas aisladas de virus purificados o sintetizadas a partir de genes clonados (una vacuna recombinante contra el virus de la hepatitis B contiene proteínas virales sintetizadas en células de levadura). La expresión de los genes clonados a veces da como resultado la formación de partículas virales vacías.
4. Uso de péptidos sintéticos que corresponden a determinantes antigénicos en una proteína viral, con lo que se evita la posibilidad de reversión a la virulencia puesto que no existe ácido nucleico viral, aunque la respuesta inmunitaria inducida por péptidos sintéticos es mucho más débil que la inducida por la proteína intacta.
5. Desarrollo de vacunas comestibles mediante las cuales las plantas transgénicas que sintetizan antígenos a partir de virus patógenos puedan proporcionar nuevas formas rentables de administrar vacunas.
6. Uso de vacunas con ADN desnudo (vacunas génicas), un método potencialmente simple, poco costoso y seguro, en el que los plásmidos recombinantes que llevan el gen para la proteína de interés se inyectan en las células hospedero que producen la proteína inmunizante.
7. Administración de vacunas localmente para estimular anticuerpos en el portal de entrada (p. ej., vacunas en aerosol para virus de enfermedades respiratorias).

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- La patogenia viral es el proceso en que un virus infecta a un hospedero.
- La mayoría de los virus ingresan a sus hospederos a través de las vías respiratorias o el tubo digestivo.
- La mayor parte de las infecciones virales son inaparentes y no producen enfermedad clínica.
- La mayor parte de las infecciones virales son autolimitadas y son eliminadas por el hospedero, pero algunas conducen a infecciones crónicas (persistentes) a largo plazo.
- Las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas (componentes humorales y celulares) son importantes en la recuperación de infecciones virales.
- Los interferones son citocinas importantes para la respuesta inmunitaria innata antiviral del hospedero.
- Tanto los factores virales como los del hospedero determinan el resultado de las infecciones virales.
- Algunos virus causan infecciones localizadas en el sitio primario de entrada; otros virus se diseminan y producen enfermedades en sitios

booksmedicos.org

distantes del cuerpo.

- Unos pocos virus pueden infectar al feto *in utero* y pueden causar daños graves, que conducen a la muerte fetal o a defectos congénitos.
- Los medicamentos antivirales efectivos deben inhibir de forma selectiva las funciones virales y no los procesos celulares.
- Las vacunas virales son el método más efectivo para prevenir infecciones virales; las vacunas están disponibles contra varias enfermedades virales graves.
- Tanto las vacunas de virus muertos como las de virus vivos están disponibles; cada tipo tiene ciertas ventajas y desventajas.
- Las nuevas tecnologías y la investigación permiten el desarrollo de medicamentos antivirales y nuevos enfoques de vacunas.

REFERENCIAS

Bonjardim CA: Interferons (IFNs) are key cytokines in both innate and adaptive antiviral immune responses—and viruses counteract IFN action. *Microbes Infect* 2005;7:569. [PubMed: 15792636]

Dropulic LK, Cohen JI: Update on new antivirals under development for the treatment of double-stranded DNA virus infections. *Clin Pharmacol Ther* 2010;88:610. [PubMed: 20881959]

Espy MJ, Uhl JR, Sloan LM, et al: Real-time PCR in clinical microbiology: Applications for routine laboratory testing. *Clin Microbiol Rev* 2006;19:165. [PubMed: 16418529]

Hawley RJ, Eitzen EM Jr: Biological weapons—A primer for microbiologists. *Annu Rev Microbiol* 2001;55:235. [PubMed: 11544355]

McGavern DB, Kang SS: Illuminating viral infections in the nervous system. *Nat Rev Immunol* 2011;11:318. [PubMed: 21508982]

Pereira L, Maidji E, McDonagh S, Tabata T: Insights into viral transmission at the uterine-placental interface. *Trends Microbiol* 2005;13:164. [PubMed: 15817386]

Plotkin SA: Correlates of vaccine-induced immunity. *Clin Infect Dis* 2008;47:401. [PubMed: 18558875]

Randall RE, Goodbourn S: Interferons and viruses: An interplay between induction, signalling, antiviral responses and virus countermeasures. *J Gen Virol* 2008;89:1. [PubMed: 18089727]

Rathinam VAK, Fitzgerald KA: Innate immune sensing of DNA viruses. *Virology* 2011;411:153. [PubMed: 21334037]

Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): General recommendations on immunization. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011;60(2).

Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): Immunization of health-care personnel. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011;60(7).

Recommended adult immunization schedule—United States, 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012;61(4).

Tregoning JS, Schwarze J: Respiratory viral infections in infants: Causes, clinical symptoms, virology, and immunology. *Clin Microbiol Rev* 2010;23:74. [PubMed: 20065326]

Virgin S: Pathogenesis of viral infection. In Knipe DM, Howley PM (editors-in-chief). *Fields Virology*, 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

booksmedicos.org

Universidad Mariano Galvez de Guatemala
Access Provided by:
SILVERCHAIR

CAPÍTULO 31: Parvovirus

INTRODUCCIÓN

Los parvovirus son los virus de ADN animal más pequeños. Debido a la capacidad de codificación limitada de su genoma, la replicación viral de estos depende de las funciones suministradas por las células hospederas replicantes, o por los virus colaboradores coinfectantes. El parvovirus B19 es patogénico para los seres humanos y tiene tropismo por las células progenitoras eritroides. Es la causa del eritema infeccioso ("Quinta enfermedad"), un exantema común en la infancia; síndrome de poliartralgia-artritis en adultos normales; crisis aplásica en pacientes con trastornos hemolíticos; anemia crónica en individuos con inmunodepresión, y de muerte fetal. Se han detectado bocavirus humanos en muestras respiratorias de niños con enfermedad respiratoria aguda y en muestras de heces, pero no se ha demostrado su papel en la enfermedad.

PROPIEDADES DE LOS PARVOVIRUS

Las propiedades importantes de los parvovirus se enumeran en el cuadro 31–1. Es de destacar que hay parvovirus tanto de replicación autónoma como defectuosos, que requieren de un virus colaborador para su replicación.

CUADRO 31–1

Propiedades importantes de los parvovirus

Virión: icosaédrico, 18–26 nm de diámetro, 32 capsómeros
Composición: ADN (20%), proteína (80%)
Genoma: ADN monocatenario, lineal, 5.6 kb, MW 1.5–2 millones Da
Proteínas: una mayor (VP2) y una menor (VP1)
Envoltura: ninguna
Replicación: en el núcleo, dependiente de las funciones de división de las células hospederas
Características sobresalientes: Ambientalmente estable El patógeno humano, B19, tiene tropismo por los progenitores de eritrocitos

MW, peso molecular.

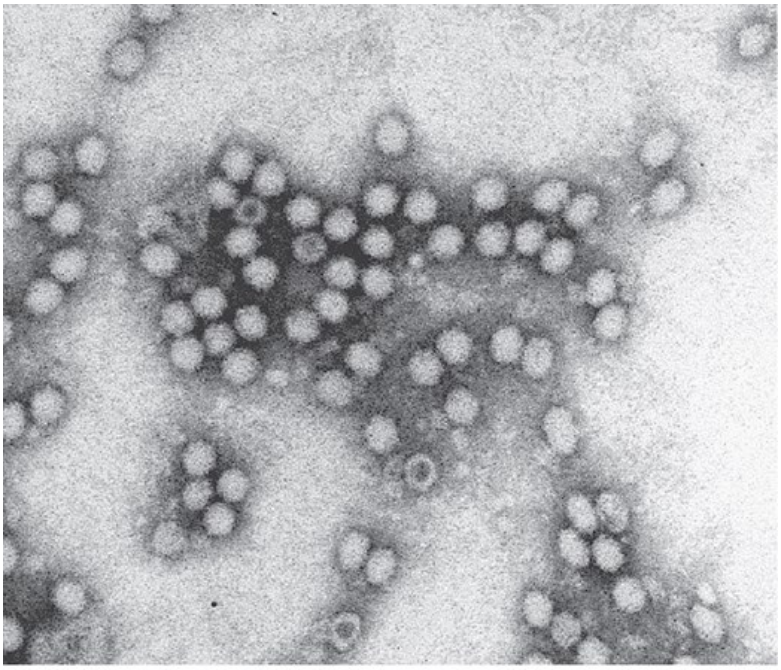
Estructura y composición

Las partículas icosaédricas no envueltas tienen un diámetro de 18–26 nm (fig. 31–1). Las partículas tienen un peso molecular de 5.5–6.2 × 10^6 y una densidad de flotación pesada de 1.39–1.42 g/cm^3. Los viriones son extremadamente resistentes a la inactivación. Son estables entre un pH de 3 y 9, y resisten el calentamiento a 56 °C durante 60 minutos, pero pueden inactivarse con formalina, propiolactona β y agentes oxidantes.

booksmedicos.org

FIGURA 31–1

Micrografía electrónica de partículas de parvovirus. (Cortesía de F.A. Murphy y E.L. Palmer.)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Los viriones contienen dos cubiertas de proteína que están codificadas por una superposición en la secuencia marco de ADN, de modo que VP2 tiene una secuencia idéntica a la porción carboxi de VP1. La proteína de cápside principal, VP2, representa aproximadamente 90% de la proteína del virión. El genoma es ADN monocatenario, lineal, de aproximadamente 5 kb. Los parvovirus autónomos suelen encapsidar principalmente cadenas de ADN complementarias al ARNm viral; los virus defectuosos tienden a encapsidar con igual frecuencia a las cadenas de ADN de ambas polaridades para convertirlas en viriones separados.

Clasificación

Hay dos subfamilias de Parvoviridae: la **Parvovirinae**, que infecta a los vertebrados, y la **Densovirinae**, que infecta a los insectos. La familia Parvovirinae comprende cinco géneros. El parvovirus humano B19 es el miembro más común del género *Erythroparvovirus*. Los tres bocavirus humanos pertenecen al género *Bocaparvovirus*. El virus de la panleucopenia felina y el parvovirus canino, ambos causas graves de enfermedades veterinarias, se clasifican como miembros del género *Protoparvovirus*, al igual que las muestras aisladas de muchos otros animales. El género *Dependovirus* contiene miembros defectuosos que dependen de virus colaboradores (un adenovirus o herpesvirus) para su replicación. Los virus adenoasociados humanos (AAV, *adeno-associated viruses*) no se han relacionado con ninguna enfermedad, pero son vectores candidatos en los tratamientos de terapia génica.

Replicación de los parvovirus

Es difícil cultivar el parvovirus B19 humano. Es conocido que solamente los progenitores eritroides primarios son permisivos para la infección por B19. El receptor celular de B19 es el antígeno del grupo sanguíneo P (globoide). El antígeno P se expresa en eritrocitos maduros, progenitores eritroides, megacariocitos, células endoteliales, placenta, hígado y corazón fetales, lo que ayuda a explicar el tropismo hístico altamente selectivo del virus B19. Se cree que la integrina α5β1 es un correceptor para la entrada de B19.

Los parvovirus son altamente dependientes de las funciones celulares destinadas a la replicación. La replicación viral de ADN ocurre en el núcleo. Los parvovirus no tienen la capacidad de estimular a las células en reposo para iniciar la síntesis de ADN, por lo que deben infectar a células en división. Están implicadas en este proceso una o más ADN polimerasas celulares. Una proteína no estructural, NS1, es necesaria para la replicación del virus. Hay dos proteínas en la cápside. La replicación viral produce la muerte celular.

booksmedicos.org

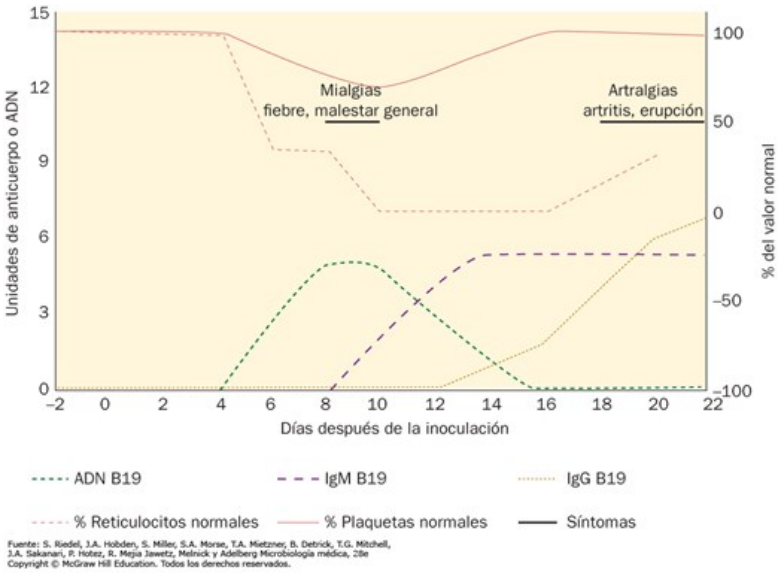
INFECCIONES POR PARVOVIRUS EN SERES HUMANOS

Patogenia y patología

En la figura 31–2 se ilustra un curso típico de infección por parvovirus B19 humano en adultos. B19 se considera el agente causante de varias enfermedades (cuadro 31–2). Las células inmaduras de linaje eritroide son los objetivos principales del parvovirus B19 humano. Por tanto, se supone que los sitios principales de replicación del virus en los pacientes son la médula ósea en adultos, algunas células sanguíneas y el hígado fetal. La replicación viral causa la muerte celular, interrumpiendo la producción de eritrocitos. Las biopsias de médula ósea de pacientes infectados muestran una detención de la maduración de los eritrocitos, con inclusiones intranucleares de eritroblastos. En los pacientes inmunodeprimidos, ocurren infecciones persistentes por B19, que dan como resultado anemia crónica. En casos de muerte fetal, las infecciones crónicas pueden haber causado anemia severa en el feto.

FIGURA 31–2

Manifestaciones clínicas y hallazgos de laboratorio durante el curso de la infección por parvovirus B19 humano en voluntarios adultos. La primera fase de la enfermedad, con síntomas gripales, coincide con la viremia (días 6–12); la segunda fase de la enfermedad, con erupción, aparece alrededor del día 18. (Reproducido con permiso de Anderson LJ, Erdman DD. Human parvovirus B19. En Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG. *Clinical Virology*, 3rd ed. Washington DC: ASM Press, 2009; © 2009 American Society for Microbiology. No se permite la reproducción o distribución adicional sin el permiso previo por escrito de la American Society for Microbiology. Datos tomados de Anderson MJ, Higgins PG, Davis LR, *et al.* Experimental parvoviral infection in humans. *J Infect Dis.* 1985;152:257–265.)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

booksmedicos.org

CUADRO 31–2

Enfermedades humanas asociadas con el parvovirus B19

Síndrome	Hospedero o condición	Características clínicas
Eritema infeccioso	Niños (Quinta enfermedad) Adultos	Erupción cutánea Artralgia-artritis
Crisis aplásica transitoria	Hemólisis subyacente	Anemia aguda grave
Aplasia eritrocítica pura	Inmunodepresiones	Anemia crónica
Hidropesía fetal	Feto	Anemia fatal

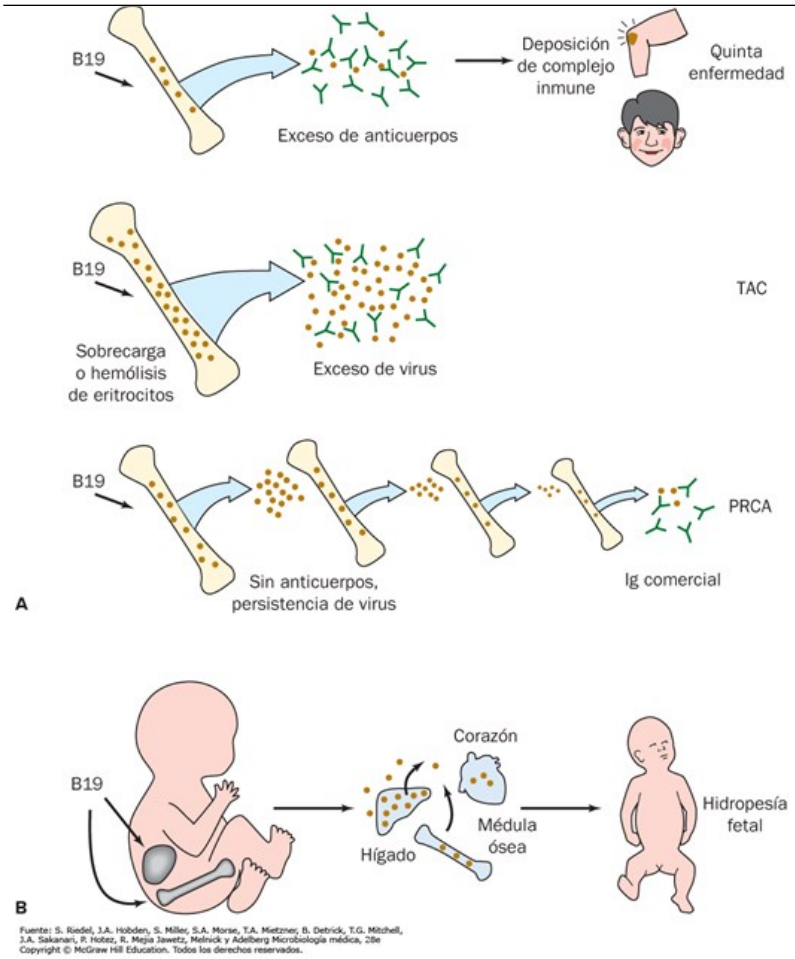
Modificado con permiso de Young NS. Parvoviruses. En Fields BN, Knipe DM, Howley PM (editors-in-chief). *Fields Virology*, 3rd ed. Lippincott-Raven, 1996.

Debido a que los parvovirus no defectuosos requieren de la división de las células hospederas para replicarse, las enfermedades conocidas causadas por parvovirus reflejan esa especificidad de objetivo (fig. 31–3).

FIGURA 31–3

Patogenia de las enfermedades causadas por el parvovirus B19. **A.** En niños y adultos. (PRCA [*pure red cell aplasia*], aplasia eritrocítica pura; TAC [*transient aplastic crisis*], crisis aplásica transitoria.) **B.** En infecciones fetales. (Modificado con permiso de Brown KE, Young NS. Parvovirus B19 infection and hematopoiesis. *Blood Rev.* 1995;9:176. Copyright Elsevier.)

booksmedicos.org



Tanto la inmunoglobulina M específica del virus (IgM) como los anticuerpos IgG se producen después de las infecciones por B19. Las infecciones persistentes por parvovirus ocurren en pacientes con deficiencias inmunes que no producen anticuerpos neutralizantes de virus, lo que ocasiona anemia. También se ha detectado una persistencia de niveles bajos de ADN B19 en la sangre, la piel, las amígdalas, el hígado y los tejidos sinoviales de personas inmunocompetentes. La erupción asociada con el eritema infeccioso está mediada, al menos en parte, por el complejo inmune.

Se puede encontrar B19 en la sangre y en las secreciones respiratorias de pacientes infectados. La transmisión es presumiblemente por vía respiratoria. No hay evidencia de excreción de virus en heces u orina. El virus puede transmitirse por la vía parenteral mediante transfusiones de sangre o por productos sanguíneos infectados (factores de coagulación y concentrados de inmunoglobulina), y verticalmente de la madre al feto. Debido a que B19 puede estar presente en títulos extremadamente altos y a que es resistente a los tratamientos intensivos que inactivan a los virus envueltos, los concentrados de factor de coagulación derivados del plasma pueden terminar contaminados. Por esto es necesaria la búsqueda de ADN de B19 en los concentrados de factor de coagulación obtenidos del plasma. La prevalencia de anticuerpos contra B19 es mayor entre las personas con hemofilia que en la población general; sin embargo, se desconoce el nivel mínimo de virus que, presente en los productos sanguíneos, es capaz de causar infecciones.

La patogenia de la infección por bocavirus humano aún no se conoce, aunque algunos estudios han asociado su presencia con enfermedades respiratorias. Debido a que se ha encontrado en muestras respiratorias, se presume que infecta las vías respiratorias y se transmite a través de las mismas. También se ha detectado en heces y muestras de suero.

Varios parvovirus patógenos de animales se replican en las células de la mucosa intestinal y causan enteritis. De acuerdo con su naturaleza altamente estable, también se han encontrado parvovirus que contaminan a los reactivos de laboratorio.

Manifestaciones clínicas

A. Eritema infeccioso (Quinta enfermedad)

booksmedicos.org

La manifestación más común de la infección por parvovirus B19 humano es el eritema infeccioso, o Quinta enfermedad. Esta enfermedad eritematosa es más común en niños en edad escolar temprana; sólo ocasionalmente afecta a adultos. Fiebre y síntomas generales leves pueden acompañar a la erupción, que tiene una apariencia típica de "mejilla abofeteada" (fig. 31–4). Se han descrito casos esporádicos y epidemias. La afectación articular debido al depósito de complejo inmune es una característica prominente en los casos de adultos; las articulaciones de las manos y las rodillas se ven afectadas con mayor frecuencia. Los síntomas imitan la artritis reumatoide; la artropatía puede persistir durante semanas, meses o años.

FIGURA 31–4

Eritema infeccioso (Quinta enfermedad). Apariencia típica de "mejilla abofeteada" de la erupción en la cara. (Cortesía del Dr. Philip S. Brachman, CDC Public Health Image Library, [Biblioteca de Imágenes de Salud Pública de CDC].)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

El periodo de incubación suele ser de 1–2 semanas, pero puede extenderse a tres semanas. La viremia ocurre una semana después de la infección y persiste durante aproximadamente cinco días. Durante el periodo de viremia, el virus está presente en los lavados nasales y en las muestras de gárgaras, lo que identifica a las vías respiratorias superiores, muy probablemente a la faringe, como el sitio de diseminación viral. La primera fase de la enfermedad ocurre al final de la primera semana; los síntomas son similares a los de la gripe, como fiebre, malestar, mialgia, escalofríos y picazón. El primer episodio de la enfermedad coincide en tiempo con la viremia, la reticulocitopenia y con la detección de complejos inmunes circulantes de parvovirus-IgM. Después de un periodo de incubación de aproximadamente dos semanas, comienza la segunda fase de la enfermedad. La aparición de una erupción facial eritematosa y de una erupción en forma de cordón en las extremidades o el tronco puede estar acompañada de síntomas articulares, especialmente en adultos. La enfermedad es de corta duración; la erupción desaparece después de dos a cuatro días, aunque los síntomas articulares pueden persistir por más tiempo. Los anticuerpos IgG específicos aparecen aproximadamente 15 días después de la infección.

B. Crisis aplásica transitoria

El parvovirus B19 es la causa de una crisis aplásica transitoria, que puede complicar la anemia hemolítica crónica, tal y como sucede en pacientes con anemia falciforme, talasemias, y anemias hemolíticas adquiridas en adultos. La crisis aplásica transitoria también puede ocurrir después de un trasplante de médula ósea. El síndrome es un cese abrupto de la síntesis de eritrocitos en la médula ósea y se refleja en una reducción de los precursores eritroides en la médula, acompañada de un rápido empeoramiento de la anemia. La infección disminuye la producción de eritrocitos, por lo que causa una reducción en el nivel de hemoglobina de la sangre periférica. La detención temporal de la producción de eritrocitos se hace evidente sólo en pacientes con anemia hemolítica crónica, debido al acortamiento de la vida de sus eritrocitos; no se esperaría que una interrupción de siete días en la eritropoyesis cause una anemia detectable en una persona normal. Pocos pacientes con anemia tienen erupción. Los síntomas de la crisis aplásica transitoria se producen durante la fase virémica de la infección.

C. Infección por B19 en pacientes inmunodeprimidos

booksmedicos.org

B19 puede ocasionar infecciones persistentes y causar supresión crónica de la médula ósea y anemia crónica en pacientes inmunodeprimidos. La enfermedad se llama aplasia eritrocítica pura. La anemia es grave y los pacientes dependen de transfusiones de sangre. Se ha observado en poblaciones de pacientes con inmunodeficiencia congénita, tumores malignos, sida y trasplante de órganos.

D. Infección por B19 durante el embarazo

Una infección materna con el virus B19 puede representar un riesgo grave para el feto, pues da como resultado hidropesía fetal y muerte fetal debido a una anemia severa. Es bajo el riesgo general de infección por parvovirus humano durante el embarazo; la pérdida fetal ocurre en menos de 10% de las infecciones maternas primarias. La muerte fetal ocurre con mayor frecuencia antes de las 20 semanas de embarazo. Aunque hay una transmisión intrauterina frecuente de parvovirus humano (con estimaciones de tasas de transmisión vertical de 30% o más), no hay evidencias de que la mayoría de las infecciones por B19 causen anomalías físicas. La transmisión materno-fetal puede ocurrir con mayor frecuencia en mujeres embarazadas con altas cargas virales en plasma.

E. Infecciones respiratorias y del tubo digestivo por bocavirus humano

El bocavirus humano ha sido detectado en 1.5–11.3% de las muestras de las vías respiratorias de niños pequeños con infecciones respiratorias. Es frecuente en los infantes que manifiestan silbidos agudos. Sin embargo, el bocavirus a menudo se encuentra en infecciones mixtas con otros virus y en individuos asintomáticos, por lo que no está claro si el bocavirus es la causa de la enfermedad respiratoria aguda en los niños. El virus se ha detectado en aproximadamente 3% de las muestras de heces de párvulos con gastroenteritis aguda. Las tasas de coinfección con otros patógenos entéricos también son altas, por lo que continúa siendo desconocida la participación etiológica de los bocavirus en la gastroenteritis.

Diagnóstico de laboratorio

Las pruebas más sensibles detectan el ADN viral. Las pruebas disponibles son la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*), la hibridación con sonda de extractos de suero o tejido y la hibridación *in situ* de tejido fijo. PCR es la prueba más sensible. ADN B19 ha sido detectado en suero, células sanguíneas, muestras de tejidos y secreciones respiratorias. Durante las infecciones agudas, las cargas virales en sangre pueden alcanzar aproximadamente 10^{11} copias del genoma/mL. Las pruebas PCR específicas para B19 pueden pasar por alto cepas no B19 debido a la diferencia en las secuencias. La única prueba actualmente disponible para identificar el bocavirus humano es PCR. El ADN de bocavirus ha sido encontrado en el suero, la saliva, en muestras de heces fecales y en muestras tomadas de las vías respiratorias.

Se realizan pruebas serológicas a fin de determinar si la exposición al parvovirus B19 ha sido reciente o distante en el tiempo. La detección del anticuerpo IgM B19 indica infección reciente; está presente durante 2–3 meses después de la infección. El anticuerpo IgG B19 contra epítopos conformacionales en VP1 y VP2 persiste durante años, aunque las respuestas de los anticuerpos contra los epítopos lineales disminuyen en los meses posteriores a la infección. Es posible que no se encuentren anticuerpos en pacientes inmunodeprimidos con infecciones crónicas por B19. En esos pacientes, la infección crónica se diagnostica mediante la detección de ADN viral.

Las pruebas de detección de antígeno pueden identificar virus B19 de alto título en muestras clínicas. La inmunohistoquímica se ha utilizado para detectar antígenos B19 en tejidos fetales y en la médula ósea.

Tanto el bocavirus como el virus B19 humanos son difíciles de cultivar. El aislamiento del virus no se usa a la hora de detectar la infección.

Epidemiología

El virus B19 está muy extendido. Las infecciones pueden ocurrir durante todo el año en todos los grupos de edad, como brotes o casos esporádicos. Las infecciones se observan más a menudo como brotes epidémicos en escuelas. La infección por parvovirus es común en la infancia; el anticuerpo se desarrolla con mayor frecuencia entre las edades de 5 a 19 años. Hasta 60% de todos los adultos y 90% de los ancianos son seropositivos.

La infección por B19 parece transmitirse a través de las vías respiratorias. Los virus son estables en el medio ambiente y las superficies contaminadas también pueden estar involucradas en la transmisión. La transferencia entre hermanos y entre niños en las escuelas y guarderías es la principal vía de transmisión. La fuente de infección materna durante el embarazo suele ser el hijo mayor de la madre. Muchas infecciones son subclínicas. Las estimaciones de tasas de infectación tras contactos susceptibles oscilan entre 20 y 50%.

booksmedicos.org

Se ha documentado la transmisión de B19 de pacientes con crisis aplásicas a miembros del personal del hospital. Si bien es probable que los pacientes con crisis aplásicas sean infecciosos durante el curso de su enfermedad, los pacientes con Quinta enfermedad probablemente ya no sean infecciosos en el momento de la aparición de la erupción.

Se desconoce la epidemiología del bocavirus humano. Se ha encontrado principalmente en niños pequeños y parece ser de distribución global.

Tratamiento

La Quinta enfermedad y la crisis aplásica transitoria se tratan sintomáticamente. La anemia severa debido a esta segunda condición puede hacer que el paciente requiera de una transfusión.

Las preparaciones comerciales de inmunoglobulina contienen anticuerpos neutralizantes contra el parvovirus humano. Estas a veces pueden mejorar las infecciones persistentes por B19 en pacientes inmunodeprimidos y en aquellos con anemia.

No se encuentra todavía disponible un tratamiento para las infecciones por bocavirus humano.

Prevención y control

No existe una vacuna contra el parvovirus humano, aunque hay buenas perspectivas de que se pueda desarrollar una. Existen vacunas efectivas contra parvovirus animales para su uso en gatos, perros y cerdos. Aún no se encuentra disponible una terapia con fármacos antivirales.

Las buenas prácticas de higiene, como lavarse las manos y no compartir bebidas, deberían ayudar a prevenir la propagación de B19 a través de las secreciones respiratorias, aerosoles y fómites. Las precauciones de contacto y la limpieza exhaustiva de la habitación de los pacientes pueden ayudar a prevenir la transmisión de B19 de individuos con crisis aplásica o inmunodeprimidos con infección crónica de B19.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Los parvovirus son virus pequeños con genomas de ADN monocatenario.
- El virus B19 humano se dirige a las células progenitoras eritroides.
- B19 se asocia con eritema infeccioso (Quinta enfermedad), crisis aplásica transitoria, aplasia eritrocítica pura e hidropesía fetal (más comúnmente al comienzo del embarazo).
- Los bocavirus humanos se han asociado, en niños, con enfermedades respiratorias agudas y gastroenteritis, pero no se ha demostrado su causalidad.
- El virus B19 humano y los bocavirus son difíciles de cultivar; el diagnóstico de laboratorio depende de la serología y las pruebas moleculares.

REFERENCIAS

Allander T, Jartti T, Gupta S, et al: Human bocavirus and acute wheezing in children. *Clin Infect Dis* 2007;44:904. [PubMed: 17342639]

Corcoran A, Doyle S: Advances in the biology, diagnosis, and host-pathogen interactions of parvovirus B19. *J Med Microbiol* 2004;53:459. [PubMed: 15150324]

Faisst S, Rommelaere J (editors): *Parvoviruses: From Molecular Biology to Pathology and Therapeutic Uses*. Karger, 2000.

Magro CM, Dawood MR, Crowson AN: The cutaneous manifestations of human parvovirus B19 infection. *Hum Pathol* 2000;31:488. [PubMed: 10821497]

Norja P, Hokynar K, Aaltonen LM, et al: Bioportfolio: Lifelong persistence of variant and prototypic erythrovirus DNA genomes in human tissue. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:7450. [PubMed: 16651522]

booksmedicos.org

Saldanha J, Lelie N, Yu MW, et al: Establishment of the first World Health Organization International Standard for human parvovirus B19 DNA nucleic acid amplification techniques. *Vox Sang* 2002;82:24. [PubMed: 11856464]

Servant-Delmas A, Lefrère JJ, Morinet F, et al: Advances in human B19 erythrovirus biology. *J Virol* 2010;84:9658. [PubMed: 20631151]

Wang K, Wang W, Yan H, et al: Correlation between bocavirus infection and humoral response, and co-infection with other respiratory viruses in children with acute respiratory infection. *J Clin Virol* 2010;47:148. [PubMed: 20022295]

booksmedicos.org

ACCESS Medicina™

Universidad Mariano Galvez de Guatemala

Access Provided by:

SILVERCHAIR INFORMATION SYSTEMS

CAPÍTULO 32: Adenovirus

INTRODUCCIÓN

Los adenovirus pueden replicarse y producir enfermedades en los aparatos respiratorio, digestivo y urinario, así como en el ojo. Muchas infecciones por adenovirus son subclínicas y el virus puede persistir en el hospedero durante meses. Alrededor de un tercio de los 57 serotipos humanos conocidos son responsables de la mayor parte de infecciones humanas por adenovirus. Algunos tipos sirven de modelos para la inducción de cáncer en los animales. Los adenovirus son sistemas valiosos a la hora de realizar estudios moleculares y bioquímicos de procesos de células eucariotas. También son vectores útiles para los enfoques de terapia génica.

PROPIEDADES DE LOS ADENOVIRUS

En el cuadro 32–1 se enumeran las propiedades importantes de los adenovirus.

CUADRO 32–1

Propiedades importantes de los adenovirus

Virión: icosaédrico, de 70 a 90 nm de diámetro, 252 capsómeros; la fibra se proyecta desde cada vértice
Composición: ADN (13%), proteína (87%)
Genoma: ADN bicatenario, lineal, 26–45 kbp, unido a proteína hacia los extremos, infeccioso
Proteínas: los antígenos importantes (hexona, base de pentona, fibra) se relacionan con las principales proteínas externas de la cápside
Envoltura: ninguna
Replicación: núcleo
Característica sobresaliente: excelentes modelos para estudios moleculares de procesos de células eucariotas

Estructura y composición

Los adenovirus tienen un diámetro de 70 a 90 nm y muestran simetría icosaédrica, con cápsides que constan de 252 capsómeros. No tienen envoltura. Entre los virus icosaédricos, los adenovirus tienen la singularidad de contar con una estructura denominada “fibra” que se proyecta desde cada uno de los 12 vértices, o bases de pentona (figs. 32–1 y 32–2). El resto de la cápside se compone de 240 capsómeros de hexonas. Las hexonas, las pentonas y las fibras constituyen los principales antígenos de adenovirus que son importantes para la clasificación viral.

FIGURA 32–1

Micrografías electrónicas de adenovirus. **A.** La partícula viral muestra simetría icosaédrica y no tiene envoltura. Están marcados con puntos un capsómero de hexona (rodeado por seis hexonas idénticas) y un capsómero de pentona (rodeado por cinco hexonas). **B.** Obsérvese las estructuras de fibra que se proyectan desde los capsómeros de pentona del vértice (285 000×). (Reproducido con autorización de Valentine RC, Pereira HG. Antigens

booksmedicos.org

and structure of the adenovirus. *J Mol Biol.* 1965;13:13.)

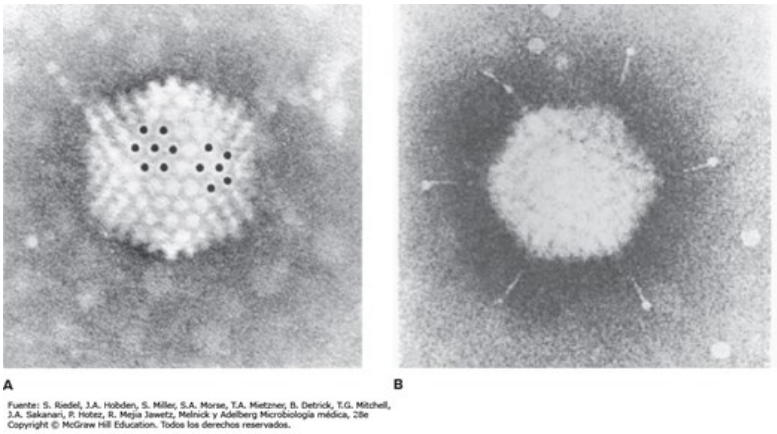
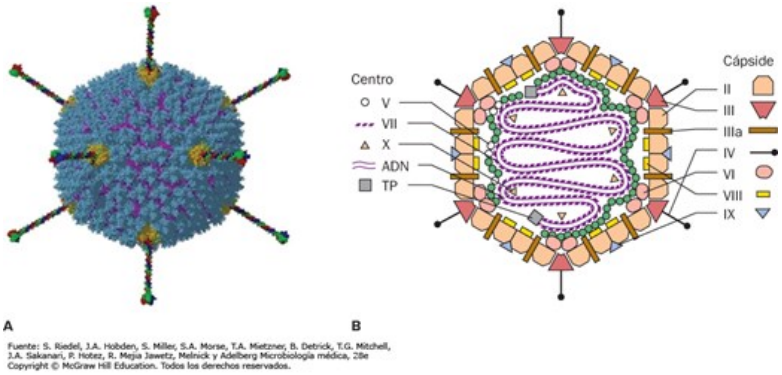


FIGURA 32–2

Modelos del virión del adenovirus. **A.** Una reconstrucción de imagen tridimensional de una partícula de adenovirus intacta que muestra fibras que se proyectan desde las bases de pentona. (Reproducido con autorización de Liu H, Wu L, Zhou ZH. Model of the trimeric fiber and its interactions with the pentameric penton base of human adenovirus by cryo-electron microscopy. *J Mol Biol.* 2011;406:764. [Graphical abstract.] Copyright Elsevier.) **B.** Ningún corte real del virión icosaédrico contendría todos los componentes. Los componentes del virión se designan por sus números de polipéptidos con la excepción de la proteína terminal (TP, *terminal protein*). (Reproducido con autorización de Stewart PL, Burnett RM. Adenovirus structure as revealed by x-ray crystallography, electron microscopy and difference imaging. *Jpn J Appl Phys* 1993;32:1342.)



El genoma del ADN (26–45 kbp) es lineal y bicatenario. El contenido de guanina más citosina del ADN es menor (48 a 49%) en los adenovirus del grupo A (tipos 12, 18 y 31), los tipos con más potencia oncógena, y varía hasta un máximo de 61% en otros tipos. Este es un criterio utilizado para la clasificación de aislados humanos. El ADN viral contiene una proteína codificada por el virus, que tiene un enlace covalente con cada extremo 5′ del genoma lineal. El ADN puede aislarse en una forma infecciosa, y la infectividad relativa de ese ADN se reduce al menos 100 veces si la protección terminal se elimina por proteólisis. El ADN se condensa en el centro del virión; una proteína codificada por el virus, el polipéptido VII (véase fig. 32–2B), es importante en lo que respecta a la formación de la estructura central.

Se estima que existen 11 proteínas viriones; en la figura 32–2B se muestran sus posiciones estructurales en el virión. Los capsómeros de hexona y pentona son los componentes principales en la superficie de la partícula del virus. Hay epítopos específicos de grupo y tipo en los polipéptidos de hexona y fibra. Todos los adenovirus humanos muestran esta antigenicidad común de la hexona. Las pentonas se encuentran en los 12 vértices de la cápside y tienen fibras que se proyectan a partir de ella. La base de pentona realiza una actividad similar a la toxina que causa la aparición rápida de efectos citopáticos y el desprendimiento de las células de la superficie en la cual crecen. La base de pentona muestra otro antígeno reactivo de grupo. Las fibras contienen antígenos específicos para cada tipo que son importantes en la serotipificación. Las fibras se relacionan con la actividad hemaglutinante. Puesto que la hemaglutinina es específica para cada tipo, suelen utilizarse pruebas de inhibición-hemaglutinación para tipificar las cepas. Sin embargo, es posible recuperar cepas que son recombinantes y dan reacciones discordantes en los ensayos de neutralización de anticuerpos e inhibición-hemaglutinación.

booksmedicos.org

Clasificación

Se han obtenido adenovirus de una amplia variedad de especies y se han agrupado en cinco géneros. Todos los adenovirus humanos se clasifican en el género *Mastadenovirus*. Se han aislado al menos 57 tipos antigénicos distintos de seres humanos y muchos otros tipos de diversos animales.

Los adenovirus humanos se dividen en siete grupos (de A a G) en función de sus propiedades genéticas, físicas, químicas y biológicas (cuadro 32–2). Los adenovirus de un determinado grupo tienen fibras de una longitud característica, muestran una considerable homología de ADN que codifica proteínas estructurales (>85%, en comparación con <20% para los miembros de otros grupos) y exhiben capacidades similares para aglutinar eritrocitos de simios o ratas. Los miembros de un grupo de adenovirus dado se parecen entre sí en el contenido de guanina-más-citosina de su ADN y en su potencial para producir tumores en roedores recién nacidos. Es importante destacar que los virus dentro de un grupo tienden a comportarse de manera similar con respecto a la propagación epidemiológica y la asociación de enfermedades.

CUADRO 32–2

Esquemas de clasificación para adenovirus humanos

		Hemaglutinación			Potencial oncogénico	
Grupo	**Serotipos**	**Grupo**	**Resultado**	**Porcentaje de G + C[a] en el ADN**	**Tumorigénesis *in vivo*[b]**	**Transformación de células**
A	12, 18, 31	IV	Ninguno	48–49	Alto	+
B	3, 7, 11, 14, 16, 21, 34, 35, 50, 55	I	Mono (completo)	50–52	Bajo o ninguno	+
C	1, 2, 5, 6, 57	III	Rata (parcial)	57–59	Bajo o ninguno[c]	+
D	8–10, 13, 15, 17, 19, 20, 22–30, 32, 33, 36–39, 42–49, 51, 53, 54, 56	II	Rata (completo)	57–61	Bajo o ninguno	+
E	4	III	Rata (parcial)	57	Bajo o ninguno	+
F	40, 41	III	Rata (parcial)	57–59	Bajo o ninguno	+
G	52	Desconocido		55	Desconocido	Desconocido

[a] Guanina más citosina.

[b] Inducción tumoral en hámsters recién nacidos.

[c] El adenovirus 9 puede inducir tumores mamarios en ratas.

Replicación de adenovirus

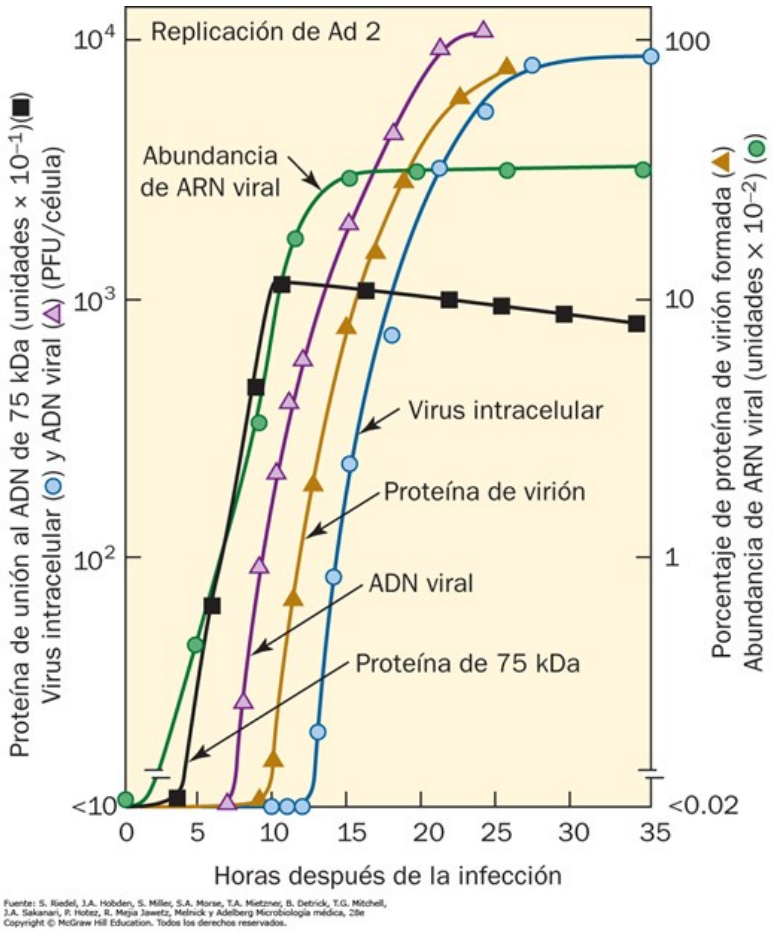
Los adenovirus se replican bien sólo en las células de origen epitelial. El ciclo de replicación se divide en eventos iniciales y tardíos. En la figura 32–3 se muestra el curso cuidadosamente regulado de los eventos secuenciales en el ciclo de los adenovirus. La distinción entre eventos iniciales y tardíos no

booksmedicos.org

es absoluta en las células infectadas; los genes iniciales continúan expresándose a lo largo del ciclo; algunos genes comienzan a expresarse en momentos “intermedios”, y pueden observarse bajos grados de transcripción génica tardía poco después de la infección.

FIGURA 32–3

Evolución del ciclo de replicación del adenovirus. El tiempo transcurrido entre la infección y la primera aparición del virus de progenie es el periodo de eclipse. Obsérvese la regulación secuencial de eventos específicos en el ciclo de replicación del virus. *PFU* significa unidad formadora de placa (*plaque-forming unit*), una medida del virus infeccioso. (Cortesía de M. Green.)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

A. Adherencia, penetración y desenvoltura del virus

El virus se adhiere a las células a través de las estructuras de fibra. El receptor de la célula hospedera para algunos serotipos es el receptor de coxsackie-adenovirus (CAR, *coxsackie-adenovirus receptor*), un miembro de la superfamilia de genes de la inmunoglobulina. La interacción de la base de pentona con las integrinas celulares después de la unión promueve el paso de la interiorización. La adsorción y la interiorización son pasos separados en el proceso de infección por adenovirus, que requieren la interacción de las proteínas de fibra y pentona con diferentes proteínas efectoras de las células. El virus adsorbido se interioriza en los endosomas; la mayor parte de las partículas (aproximadamente 90%) se desplazan rápidamente de los endosomas al citosol (semivida de aproximadamente cinco minutos) mediante un proceso desencadenado por el pH ácido del endosoma. Los microtúbulos probablemente intervienen en el transporte de partículas de virus a través del citoplasma hacia el núcleo. La desenvoltura comienza en el citoplasma y concluye en el núcleo, y la liberación de ADN que, tal vez, se produce en la membrana nuclear. La desenvoltura es un proceso organizado y secuencial que, de manera sistemática, degrada las interacciones estabilizadoras, las cuales se instituyeron durante la maduración de la partícula del virus.

B. Eventos iniciales

booksmedicos.org

Los pasos que ocurren antes del inicio de la síntesis de ADN viral se definen como eventos iniciales. Los objetivos de los eventos iniciales son inducir a la célula hospedera a que entre en la fase S del ciclo celular, a fin de crear las condiciones propicias para la replicación viral, y así expresar las funciones virales que protegen a la célula infectada de los mecanismos de defensa del hospedero, además de sintetizar productos de genes virales que se necesitan en la replicación de ADN viral.

Los primeros transcritos ("E") provienen de siete regiones muy separadas del genoma viral y de ambas cadenas de ADN viral. En las células infectadas con adenovirus se sintetizan más de 20 proteínas iniciales, muchas de las cuales no son estructurales y están involucradas en la replicación del ADN viral. El gen inicial E1A es muy importante; se debe expresar para que las otras regiones iniciales se transcriban. La modulación del ciclo celular se logra mediante los productos del gen E1A. La región temprana E1B codifica proteínas que bloquean la muerte celular (apoptosis), la cual ocurre a consecuencia de las funciones E1A; esto es necesario a fin de evitar la muerte celular prematura, que afectaría de forma negativa la producción de virus. Las regiones E1A y E1B contienen los únicos genes de adenovirus necesarios para la transformación celular; esos productos genéticos se unen a proteínas celulares (p. ej., pRb, p300 y p53) que regulan la progresión del ciclo celular. Las proteínas tempranas están representadas por la proteína de unión al ADN de 75 kDa, que se muestra en la figura 32–3.

C. Replicación del ADN viral y de los eventos tardíos

La replicación viral del ADN tiene lugar en el núcleo. La proteína terminal unida covalentemente, codificada por virus, funciona como un cebador para el inicio de la síntesis de ADN viral.

Los eventos tardíos comienzan al mismo tiempo que el inicio de la síntesis de ADN viral. El principal promotor tardío controla la expresión de los genes tardíos ("L") que codifican proteínas estructurales del virus. Hay un único transcrito primario grande (aproximadamente 29 000 nucleótidos de longitud) que se procesa por corte y empalme para generar al menos 18 diferentes ARN mensajeros (ARNm) tardíos. Estos ARNm se agrupan (L1-L5) en función de la utilización de sitios de adición de poli(A) frecuentes. Las transcripciones procesadas se transportan al citoplasma, donde se sintetizan las proteínas virales.

Aunque los genes del hospedero siguen transcribiéndose en el núcleo en las últimas etapas del curso de la infección, pocas secuencias genéticas del hospedero son transportadas al citoplasma. Un complejo que involucra el polipéptido E1B de 55 kDa y el polipéptido E4 de 34 kDa inhibe la acumulación citoplasmática de los ARNm celulares y facilita la acumulación de ARNm virales, tal vez, al reubicar un factor celular requerido para el transporte de ARNm. Por último, se producen cantidades muy grandes de proteínas estructurales virales.

Cabe hacer notar que los estudios con ARNm de hexona de adenovirus condujeron al descubrimiento profundo de que los ARNm eucariotas, por lo general, no son colineales con sus genes, sino que son productos empalmados de regiones de codificación separadas en el ADN genómico.

D. Ensamblaje y maduración viral

La morfogénesis del virón ocurre en el núcleo. Cada capsómero de hexona es un trímero de polipéptidos idénticos. La pentona consta de cinco polipéptidos con base de pentona y tres polipéptidos de fibra. Un "armazón proteínico", codificado por L4 tardía, ayuda a la agregación de polipéptidos de hexón, pero no es parte de la estructura final.

Los capsómeros se autoensamblan en cápsides de armazón vacía en el núcleo. El ADN desnudo luego ingresa a la cápside preformada. Un elemento de ADN que actúa en *cis* cercano al extremo del cromosoma viral sirve como señal de empaquetamiento, necesaria para el evento de reconocimiento de ADN-cápside. Otro armazón proteínico viral, codificado en el grupo L1, facilita la encapsidación de ADN. Por último, las proteínas centrales precursoras se desdoblan, lo que permite que la partícula ajuste su configuración, y se añaden las pentonas. Una cisteína proteinasa codificada por virus funciona en algunas divisiones de proteínas precursoras. La partícula madura es estable, infecciosa y resistente a las nucleasas. El ciclo infeccioso del adenovirus dura aproximadamente 24 horas. El proceso de ensamblaje es ineficiente; alrededor de 80% de los capsómeros de hexona y de 90% del ADN viral no se utilizan. Sin embargo, se producen alrededor de 100 000 partículas de virus por célula. En la figura 32–2B se catalogan las proteínas estructurales, asociadas con partículas virales maduras.

E. Efectos del virus en los mecanismos de defensa del hospedero

Los adenovirus codifican varios productos genéticos que contrarrestan los mecanismos antivirales de defensa del hospedero. Los pequeños y abundantes ARN de VA proporcionan protección contra el efecto antiviral del interferón al prevenir la activación de una cinasa inducible por interferón

booksmedicos.org

que fosforila e inactiva el factor de iniciación eucariótico 2. Las proteínas de la región E3 de adenovirus, que no son esenciales para el crecimiento viral en el cultivo de tejidos, inhiben la citólisis de células infectadas por las respuestas del hospedero. La proteína E3 de gp19-kDa bloquea el movimiento del antígeno de clase I del principal complejo de histocompatibilidad hacia la superficie celular, protegiendo así a la célula infectada de la lisis mediada por linfocitos T citotóxicos. Otras proteínas, codificadas por E3, bloquean la inducción de citólisis por el factor de necrosis tumoral de citocina α.

F. Efectos del virus en las células

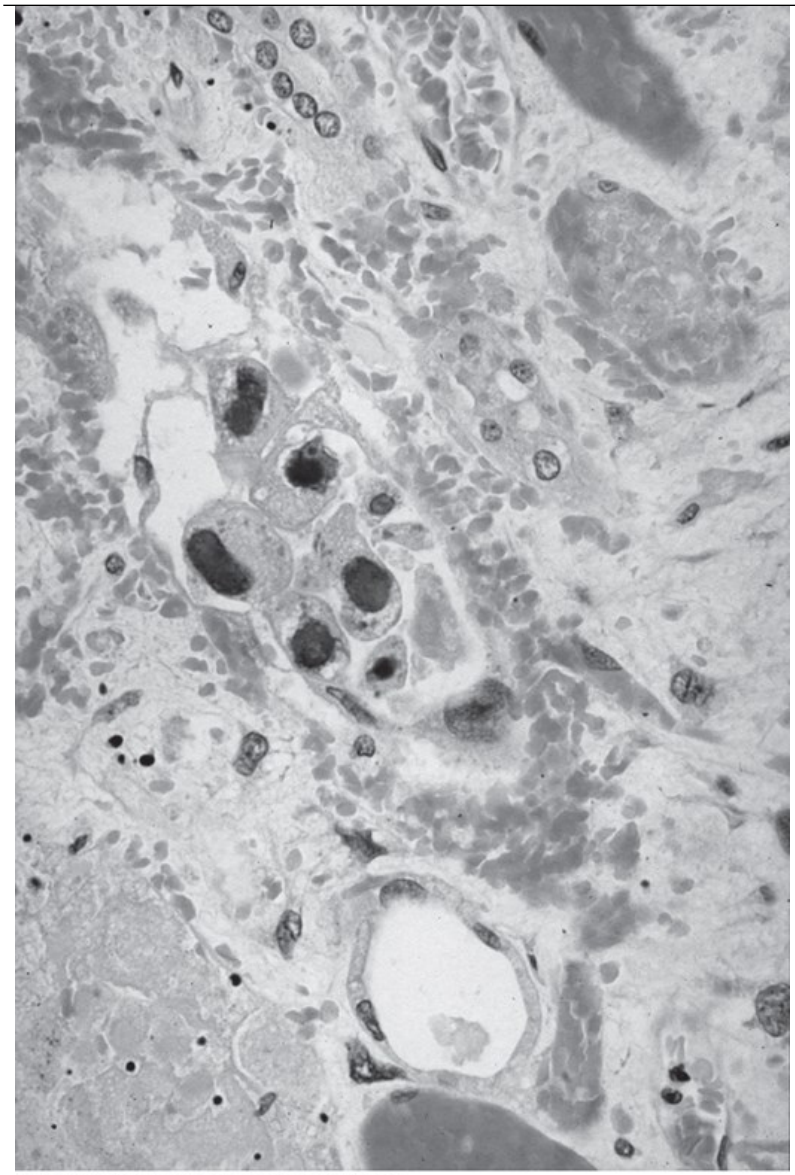
Los adenovirus son citopáticos respecto a los cultivos de células humanas, sobre todo las células del riñón y de epitelios continuos. El efecto citopático por lo general consiste en una marcada redondez, crecimiento y acumulación de las células afectadas en racimos similares a los de uvas. Las células infectadas no experimentan lisis a pesar de que se redondean y se desprenden de la superficie de vidrio, sobre la cual se han desarrollado.

En las células infectadas con algunos tipos de adenovirus, se observan inclusiones intranucleares redondeadas que contienen ADN (fig. 32–4). Tales inclusiones nucleares pueden confundirse con las del citomegalovirus, pero las infecciones por adenovirus no inducen ni sincitios ni células gigantes multinucleadas. Aunque los cambios citológicos no son patognomónicos para los adenovirus, son útiles para fines de diagnóstico en cultivo de tejidos y muestras de biopsia.

FIGURA 32–4

Citopatología de adenovirus en tejido humano. Células del epitelio tubular con cuerpos de inclusión basofílicos de un paciente con nefritis tubulointersticial necrosante (450×). (Cortesía de M. Ito.)

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Las partículas de virus en el núcleo muestran con frecuencia disposiciones lineales en cristal. Las células infectadas con virus del grupo B también contienen cristales compuestos de proteínas sin ácido nucleico. Las partículas de virus se mantienen dentro de la célula después de que el ciclo se completa, y la célula muere.

Los adenovirus de la especie C establecen infecciones latentes en las amígdalas y las adenoides de los niños, sobre todo en los linfocitos T. Las muestras de la mayor parte de los niños pequeños contienen ADN viral; sin embargo, se detecta con menos frecuencia en tejidos de adolescentes y adultos. Los tipos de adenovirus 1, 2 y 5 se detectan con mayor frecuencia. La replicación productiva del virus es rara en los linfocitos.

Los adenovirus humanos exhiben un rango estrecho de hospederos. Se infectan las células de otras especies distintas al ser humano, los adenovirus humanos por lo general experimentan un ciclo de replicación abortiva y no se produce ninguna progenie infecciosa.

Terapia de genes

Los adenovirus se están utilizando como vehículos de administración de genes para la terapia contra el cáncer, la terapia génica y los estudios de inmunización genética. Los adenovirus son atractivos en virtud de que los virus recombinantes defectuosos en la replicación poseen las ventajas de una alta eficiencia de transducción de muchos tipos de células y altos niveles de expresión a corto plazo de genes transducidos; sin embargo, las

booksmedicos.org

limitaciones significativas son su alta inmunogenicidad y la alta prevalencia de inmunidad preexistente en humanos a los adenovirus del subgrupo C (los tipos 2 y 5 se usan ampliamente como vectores). Otras limitaciones son la expresión del receptor variable (CAR, *variable receptor expression*) en diferentes células y la imposibilidad de integrarse en el ADN cromosómico a fin de facilitar la expresión transgénica a largo plazo. Se están realizando esfuerzos con el diseño de vectores y las técnicas de focalización con la finalidad de superar estas limitaciones.

Una nueva terapia contra el cáncer utiliza un adenovirus de replicación competente atenuado elaborado para replicarse sólo en células cancerosas específicas. Este "tratamiento oncolítico" tiene como propósito destruir directamente las células tumorales a través de la replicación lítica del virus.

Susceptibilidad animal y transformación de células

La mayor parte de los animales de laboratorio no se infectan fácilmente con adenovirus humanos, aunque los hámsters recién nacidos padecen una infección mortal con el tipo 5, y los animales adultos jóvenes permiten la replicación de adenovirus 5 en el pulmón. Varios serotipos, especialmente los tipos 12, 18 y 31, pueden inducir tumores cuando se inoculan en hámsters recién nacidos (cuadro 32–2). Los adenovirus pueden transformar morfológicamente las células en cultivo independientemente de su potencial oncogénico *in vivo* (véase capítulo 43). Sólo una pequeña parte (<20%) del genoma de adenovirus está presente en la mayor parte de las células transformadas.

Los genes transformadores de los adenovirus humanos se encuentran en la región temprana (E1A y E1B). Una excepción es el tipo 9; con él, se requiere el gen E4 para la oncogénesis mamaria en ratas. Los estudios de genes transformadores de adenovirus han revelado mecanismos de control del crecimiento celular que están alterados en muchos tipos de células cancerosas.

La naturaleza altamente oncogénica del adenovirus tipo 12 puede estar relacionada con la observación de que un efecto de su región temprana es desactivar la síntesis de antígenos de histocompatibilidad principal de clase I (H2 o HLA) en algunas células infectadas y transformadas, evitando así la destrucción de los linfocitos T por citotoxicidad.

No se considera que los adenovirus sean importantes en el cáncer humano.

INFECCIONES POR ADENOVIRUS EN HUMANOS

Patogenia

Los adenovirus infectan y se replican en las células epiteliales del aparato respiratorio, ojo, tubo digestivo y vías urinarias. Por lo general, no se propagan más allá de los ganglios linfáticos regionales. Los virus del grupo C persisten como infecciones latentes durante años, en las adenoides y las amígdalas, y se eliminan en las heces durante muchos meses después de la infección inicial. De hecho, el nombre "adenovirus" refleja la recuperación de la cepa inicial a partir de explantes de adenoides de seres humanos.

La mayor parte de los adenovirus humanos se replican en el epitelio intestinal después de la ingestión, pero por lo general producen infecciones subclínicas en lugar de síntomas evidentes. Las excepciones son los serotipos 40 y 41, que pueden causar enfermedades del tubo digestivo.

Manifestaciones clínicas

Alrededor de un tercio de los serotipos humanos conocidos se asocian comúnmente con enfermedades humanas. Debe observarse que un solo serotipo puede causar diferentes enfermedades clínicas y, por el contrario, que más de un tipo puede causar la misma enfermedad clínica. Los adenovirus 1–7 son los tipos más comunes en todo el mundo y representan la mayor parte de los casos de enfermedades asociadas con adenovirus.

Los adenovirus son responsables de aproximadamente 5% de las enfermedades respiratorias agudas en niños pequeños, pero representan mucho menos en los adultos. La mayor parte de las infecciones son leves y ceden espontáneamente. Los virus en ocasiones causan enfermedades en otros órganos, particularmente el ojo y el tubo digestivo.

A. Enfermedades respiratorias

Los síntomas típicos de estas enfermedades consisten en tos, congestión nasal, fiebre y dolor de garganta. Este síndrome se manifiesta con mayor frecuencia en bebés y niños y generalmente involucra virus del grupo C, en especial los tipos 1, 2 y 5. Las infecciones con los tipos 3, 4 y 7 ocurren con mayor frecuencia en los adolescentes y adultos. Estos casos son difíciles de distinguir de otras infecciones respiratorias virales leves, que pueden

booksmedicos.org

presentar síntomas similares.

Se piensa que los adenovirus, sobre todo los tipos 3, 7 y 21, son responsables de aproximadamente 10 a 20% de las neumonías en la infancia. Se ha informado que la neumonía por adenovirus tiene una tasa de mortalidad de hasta 10% en los niños muy pequeños.

En 2007 se produjo un brote de enfermedad respiratoria grave, que a veces fue mortal, causado por una nueva variante de adenovirus 14. Los pacientes de todas las edades se vieron afectados, incluidos los adultos jóvenes sanos.

Los adenovirus son la causa de un síndrome de enfermedad respiratoria aguda entre los reclutas militares. Este síndrome se caracteriza por fiebre, dolor de garganta, congestión nasal, tos y malestar general, lo que a veces conduce a neumonía. Ocurre en forma epidémica entre jóvenes reclutas militares en condiciones de fatiga, estrés y hacinamiento poco después del alisamiento. Esta enfermedad es causada por los tipos 4 y 7 y en ocasiones por el tipo 3. La vacunación del personal militar se ha utilizado para prevenir epidemias a gran escala en las instalaciones de entrenamiento.

B. Infecciones oculares

La afectación ocular leve puede ser parte de los síndromes respiratorio-faríngeo causados por adenovirus. La fiebre faringoconjuntival tiende a ocurrir en brotes, como en los campamentos de verano infantiles (“conjuntivitis de la piscina”), y se asocia con los tipos 3 y 7. La duración de conjuntivitis es de 1–2 semanas, el resultado frecuente es el restablecimiento completo, sin ninguna secuela duradera.

Una enfermedad más grave es la queratoconjuntivitis epidémica. Es causada por los tipos 8, 19 y 37. Esta enfermedad ocurre principalmente en adultos y es muy contagiosa. Los adenovirus pueden permanecer viables durante varias semanas en lavabos y toallas de mano, y estos pueden ser fuentes de transmisión. La enfermedad se caracteriza por conjuntivitis aguda, seguida de queratitis, que por lo común se resuelve en dos semanas, pero puede dejar opacidades subepiteliales en la córnea durante dos años. La infección por adenovirus de la córnea induce inflamación a través de la interacción de las cápsides virales con las células hospederas.

Un estudio realizado en Japón (1990–2001), donde el adenovirus tipo 37 es la principal causa de queratoconjuntivitis epidémica, demostró que las mutaciones en el genoma viral ocurrían cronológicamente y que determinadas mutaciones se correlacionaban con la epidemia de la enfermedad.

C. Infecciones digestivas

Muchos adenovirus se replican en las células intestinales y están presentes en las heces, pero la presencia de la mayor parte de los serotipos no está asociada con la enfermedad gastrointestinal. Sin embargo, dos serotipos (tipos 40 y 41) se han asociado etiológicamente con gastroenteritis infantil y pueden representar de 5 a 15% de los casos de gastroenteritis viral en niños pequeños. Los adenovirus tipos 40 y 41 están presentes en abundancia en las heces diarreicas. Estos adenovirus enteropatógenos son muy difíciles de cultivar.

D. Otras enfermedades

Los pacientes inmunodeprimidos pueden sufrir una variedad de infecciones por adenovirus casuales y graves. El problema más frecuente causado por la infección por adenovirus en pacientes trasplantados es la enfermedad respiratoria, que puede progresar a neumonía severa o a infección diseminada, y puede ser mortal (por lo general tipos 1–7). Los niños que reciben trasplantes de hígado pueden desarrollar hepatitis por adenovirus en el aloinjerto. Además, los niños con trasplantes de corazón que desarrollan infecciones miocárdicas por adenovirus tienen un mayor riesgo de pérdida del injerto. Los receptores pediátricos de trasplantes de células madre hematopoyéticas pueden desarrollar infecciones con una amplia variedad de tipos de adenovirus. Los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida [AIDS, *acquired immunodeficiency syndrome*]) pueden experimentar infecciones por adenovirus, sobre todo en el tubo digestivo.

La infección por adenovirus puede causar cistitis hemorrágica aguda en niños y pacientes con trasplante de médula ósea y renal. El virus se encuentra en la orina y el torrente sanguíneo de dichos pacientes.

Inmunidad

Los adenovirus inducen a una inmunidad efectiva y duradera contra la reinfección. Esto puede reflejar el hecho de que los adenovirus también infectan a los ganglios linfáticos regionales y a las células linfoides en el tubo digestivo. La resistencia a la enfermedad clínica parece estar directamente relacionada con la presencia de anticuerpos neutralizantes circulantes, que al parecer persisten de por vida. Aunque los anticuerpos

booksmedicos.org

neutralizantes de tipo específico pueden proteger contra los síntomas de la enfermedad, no siempre pueden prevenir la reinfección. (Las infecciones con adenovirus, con frecuencia, ocurren sin la producción de una enfermedad manifiesta.)

Los anticuerpos maternos, por lo general, protegen a los lactantes contra infecciones respiratorias severas por adenovirus. Se han detectado anticuerpos neutralizantes contra uno o más tipos en más de 50% de los lactantes de seis a 11 meses de edad. Los adultos normales y saludables por lo común tienen anticuerpos contra varios tipos.

Una respuesta de anticuerpos reactivos al grupo, diferente del anticuerpo neutralizante de tipo específico, puede medirse mediante fijación de complemento, inmunofluorescencia o análisis de inmunoabsorción ligado a las enzimas. Los anticuerpos específicos de grupo no son protectores, disminuyen con el tiempo, y no revelan los serotipos de infecciones virales anteriores.

Diagnóstico de laboratorio

A. Detección, aislamiento e identificación del virus

Se deben recolectar muestras de los sitios afectados temprano en la enfermedad a fin de optimizar la detección del virus. Dependiendo de la enfermedad clínica, el virus puede encontrarse en muestras respiratorias, conjuntiva, exudado faríngeo, sangre, heces u orina. La duración de la excreción de adenovirus varía entre las diferentes enfermedades: infección respiratoria de adultos (uno a siete días) y niños (tres a seis semanas), fiebre faringoconjuntival (tres a 14 días), queratoconjuntivitis (dos semanas) e infección diseminada en pacientes inmunodeprimidos (dos a 12 meses).

El aislamiento del virus en un cultivo celular requiere de tipos de células susceptibles. Las células de riñón embrionario humano primarias son más susceptibles, pero por lo general no están disponibles. La progenie de celulares epiteliales humanas establecidas, como HEp-2, HeLa y KB, son sensibles pero son difíciles de mantener sin degeneración durante el periodo (28 días) requerido para detectar algunos aislamientos naturales de crecimiento lento. Las cepas se pueden identificar como adenovirus mediante pruebas de inmunofluorescencia utilizando un anticuerpo antihexona en células infectadas. Las pruebas de inhibición y neutralización de la hemaglutinación miden antígenos específicos de tipo y pueden usarse para identificar serotipos específicos.

La detección de adenovirus infecciosos se puede realizar rápidamente utilizando la técnica de centrifugación y cultivo. Las muestras virales se centrifugan directamente sobre células de cultivo de tejidos; los cultivos se incuban durante uno a dos días y luego se realizan pruebas con anticuerpos monoclonales dirigidos contra un epítopo reactivo de grupo en el antígeno de hexona. Además, las células epiteliales nasales de un paciente pueden teñirse directamente a fin de detectar antígenos virales.

Los ensayos de reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) se utilizan de forma rutinaria para el diagnóstico de infecciones por adenovirus en muestras respiratorias, sangre, tejidos o fluidos corporales, por lo general mediante el uso de cebadores de una secuencia viral conservada (p. ej., hexona y VA I) que pueden detectar todos los serotipos. Se han descrito ensayos de PCR que usan pares de cebadores únicos, que se dirigen a segmentos conservados, los cuales agrupan una región hipervariable en el gen hexona. Los ensayos pueden detectar todos los serotipos conocidos de adenovirus humanos, y la secuenciación del amplicón permite la identificación del serotipo. Este método es rápido en comparación con las semanas necesarias para el aislamiento del virus seguido de ensayos de neutralización. PCR de adenovirus se incluye por lo común en los paneles de detección de virus respiratorios. Sin embargo, la sensibilidad del ensayo de PCR puede dar lugar a la detección de adenovirus latentes en algunos pacientes.

La caracterización de ADN viral, mediante secuenciación, hibridación o por patrones de restricción de digestión de la endonucleasa, puede identificar una cepa como un adenovirus y la clasifica. Estos enfoques son útiles sobre todo en el caso de los tipos que son difíciles de cultivar.

Los adenovirus enteropatógenos de difícil detección pueden detectarse mediante el examen directo de extractos fecales mediante microscopia electrónica, mediante un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas o mediante una prueba de aglutinación de látex. Con dificultad, pueden aislarse en una línea de células de riñón embrionario humano transformadas con un fragmento de ADN de adenovirus 5 (células 293).

Puesto que los adenovirus pueden persistir en el intestino y en el tejido linfoide por periodos prolongados, y dado que la exacerbación de la eliminación viral puede desencadenarse por otras infecciones, se debe interpretar con precaución la importancia de la detección de los virus. La recuperación viral de la sangre, los ojos o los pulmones es diagnóstico de una infección activa. El aislamiento del virus de las secreciones

booksmedicos.org

nasofaríngeas, o de la garganta de un paciente con enfermedad respiratoria, puede considerarse relevante para la enfermedad clínica. La detección viral de las heces de pacientes con gastroenteritis no es concluyente, a menos que se demuestre que es uno de los tipos enteropatógenos; los inmunoensayos enzimáticos están disponibles para detectar específicamente los serotipos 40 y 41.

B. Serología

La infección de humanos con cualquier tipo de adenovirus estimula un aumento en los anticuerpos de fijación del complemento a los antígenos del grupo de adenovirus compartidos por todos los tipos. La prueba de fijación del complemento es un método de fácil aplicación a fin de detectar la infección por cualquier miembro del grupo de adenovirus, aunque la prueba tiene baja sensibilidad. Un aumento de cuatro veces o más en el título de anticuerpos, que fijan el complemento entre los sueros de fase aguda y de fase convaleciente, indica la presencia de una infección reciente con un adenovirus, pero no da pistas sobre el tipo específico involucrado.

Si es necesaria la identificación específica de la respuesta serológica de un paciente, se pueden utilizar pruebas de neutralización de anticuerpos o inhibición de la hemaglutinación. La prueba de neutralización es la más sensible. En la mayor parte de los casos, el título de anticuerpos neutralizantes de las personas infectadas, muestra un incremento de cuatro veces o más contra el tipo de adenovirus recuperado del paciente.

Epidemiología

Existen adenovirus en todas partes del mundo. Están presentes durante todo el año y por lo general no causan brotes de enfermedades en la comunidad. Los serotipos más comunes en las muestras clínicas son los tipos respiratorios de bajo número (1, 2, 3, 5 y 7) y los tipos de gastroenteritis (40 y 41). Los adenovirus se transmiten por contacto directo, por la vía fecal-oral, por pequeñas gotas respiratorias o por fómites contaminados. La mayor parte de las enfermedades relacionadas con adenovirus no son clínicamente patognomónicas, y muchas infecciones son subclínicas.

Las infecciones con los tipos 1, 2, 5 y 6 ocurren sobre todo durante los primeros años de vida; los tipos 3 y 7 se contraen durante los años escolares, y otros tipos (como 4, 8 y 19) pueden no encontrarse hasta la edad adulta.

Aunque los adenovirus causan sólo del 2 al 5% de todas las enfermedades respiratorias en la población general, la enfermedad respiratoria causada por los tipos 3, 4 y 7 es común entre los reclutas militares y los adultos jóvenes en entornos grupales o institucionales.

Las infecciones oculares pueden transmitirse de varias maneras, pero la transferencia de mano a ojo es particularmente importante. Los brotes de conjuntivitis en albercas son presumiblemente transmitidos por el agua; por lo general, ocurren en el verano y son causados comúnmente por los tipos 3 y 7. La queratoconjuntivitis epidémica es una enfermedad muy contagiosa y grave. La enfermedad, causada por el tipo 8, se propagó en 1941 desde Australia a través de las islas hawaianas hasta la costa del Pacífico. Se extendió rápidamente a través de los astilleros (de ahí el nombre “ojo del astillero”) y en todo Estados Unidos. En este país, la incidencia de anticuerpos neutralizantes para el tipo 8 en la población general es muy baja (~1%), pero en Japón es más de 30%. En tiempos más recientes, los tipos de adenovirus 19 y 37 han causado epidemias de queratoconjuntivitis epidémica típica. Los brotes de conjuntivitis originados en consultorios de oftalmólogos, supuestamente fueron causados por soluciones oftálmicas o por equipos de diagnóstico contaminados.

Se ha estimado que la incidencia de infección por adenovirus, en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea, va de 5% hasta indicadores tan altos como 30%. La incidencia informada es mayor en pacientes pediátricos que en adultos. Los pacientes pueden desarrollar infecciones fatales diseminadas. Los tipos 34 y 35 se encuentran con mayor frecuencia en receptores de médula ósea y trasplante renal. La fuente más probable de infección en pacientes trasplantados es la reactivación viral endógena, aunque las infecciones primarias pueden ser un factor en la población pediátrica.

Tratamiento

No existe un tratamiento específico para las infecciones por adenovirus.

Prevención y control

El lavado cuidadoso de las manos es la forma más fácil de prevenir infecciones. Las superficies ambientales se pueden desinfectar con hipoclorito de sodio. En entornos grupales, las toallas de papel pueden ser aconsejables porque las toallas sucias pueden ser una fuente de infección durante los

booksmedicos.org

brotes. El riesgo de brotes de conjuntivitis, transmitidos por el agua, puede minimizarse mediante la cloración de piscinas y aguas residuales. La asepsia estricta durante los exámenes oculares, junto con la esterilización adecuada del equipo, es esencial para el control de la queratoconjuntivitis epidémica.

Los intentos de controlar las infecciones por adenovirus en el ejército se han centrado en las vacunas. La vacuna de adenovirus vivo que contiene los tipos 4 y 7, encerrada en cápsulas recubiertas de gelatina y administrada por vía oral, se introdujo en 1971. De esta manera, el virus se desviaba del sistema respiratorio, donde podría causar enfermedades, y se libera en el intestino, donde se replica e induce anticuerpos neutralizantes. La vacuna demostró ser altamente efectiva, pero se descontinuó en 1999; se volvió a aprobar en 2011, aunque sólo para el personal militar de Estados Unidos.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Los adenovirus no tienen envoltura, son icosaédricos con un genoma de ADN.
- Los adenovirus existen en todo el mundo y están presentes durante todo el año; los brotes de enfermedades en la comunidad son poco frecuentes.
- Los adenovirus son excelentes modelos para estudios moleculares de procesos de células eucariotas.
- Varios serotipos inducen tumores en animales de laboratorio y sirven como modelos para estudios de mecanismos de cáncer.
- Los virus del grupo C establecen infecciones latentes a largo plazo en amígdalas y adenoides.
- Los virus del grupo C causan infecciones respiratorias en niños (tipos 1–7) y en reclutas militares (tipos 3, 4 y 7).
- Los tipos 8, 19 y 37 causan infecciones oculares graves (queratoconjuntivitis epidémica).
- Los adenovirus entéricos, tipos 40 y 41, causan gastroenteritis en niños pequeños.
- Los adenovirus pueden causar enfermedad diseminada grave en pacientes inmunodeprimidos y trasplantados.
- No existen tratamientos específicos para las infecciones por adenovirus.

REFERENCIAS

Berk AJ: *Adenoviridae:* The viruses and their replication. In Knipe DM, Howley PM (editors-in-chief). *Fields Virology*, 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

Berk AJ: Recent lessons in gene expression, cell cycle control, and cell biology from adenovirus. *Oncogene* 2005;24:7673. [PubMed: 16299528]

Kolavic-Gray SA, Binn LN, Sanchez JL, et al: Large epidemic of adenovirus type 4 infection among military trainees: Epidemiological, clinical, and laboratory studies. *Clin Infect Dis* 2002;35:808. [PubMed: 12228817]

Mahony JB: Detection of respiratory viruses by molecular methods. *Clin Microbiol Rev* 2008;21:716. [PubMed: 18854489]

Russell WC: Adenoviruses: Update on structure and function. *J Gen Virol* 2009;90:1. [PubMed: 19088268]

Sarantis H, Johnson G, Brown M, et al: Comprehensive detection and serotyping of human adenoviruses by PCR and sequencing. *J Clin Microbiol* 2004;42:3963. [PubMed: 15364976]

Tate JE, Bunning ML, Lott L, et al: Outbreak of severe respiratory disease associated with emergent human adenovirus serotype 14 at a US Air Force training facility in 2007. *J Infect Dis* 2009;199:1419. [PubMed: 19351260]

booksmedicos.org

Universidad Mariano Galvez de Guatemala
Access Provided by:
SILVERCHAIR INFORMATION SYSTEMS

CAPÍTULO 33: Herpesvirus

INTRODUCCIÓN

La familia de los herpesvirus contiene varios de los patógenos virales humanos más importantes. Desde el punto de vista clínico, los herpesvirus producen un amplio espectro de enfermedades. Algunos, tienen un extenso rango de células hospederas y otros, un rango estrecho. La propiedad sobresaliente de los herpesvirus es su capacidad de establecer infecciones persistentes de por vida en sus hospederos, y de experimentar reactivaciones periódicas. La reactivación frecuente en pacientes ancianos e inmunodeprimidos causa graves complicaciones de salud. Resulta curioso que, desde el punto de vista clínico, la infección reactivada puede ser bastante diferente de la enfermedad causada por la infección primaria. Los herpesvirus poseen una gran cantidad de genes, algunos de los cuales han demostrado ser susceptibles a la quimioterapia antiviral.

Los herpesvirus que comúnmente infectan a los seres humanos han sido numerados 1–8, desde el virus del herpes humano 1 (HHV-1, *human herpesvirus*) hasta el HHV-8; sin embargo, es usual que se haga referencia a ellos por sus nombres de virus individuales. En ese orden se conocen los virus del herpes simple tipos 1 y 2 (HSV-1, HSV-2, *herpes simplex types 1 and 2*), virus varicela-zóster (VZV, *varicella-zoster virus*), virus Epstein-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*), citomegalovirus (CMV, *cytomegalovirus*), herpesvirus humano 6 (HHV-6), herpesvirus humano 7 (HHV-7) y herpesvirus humano 8 (HHV-8, también conocido como herpesvirus asociado al sarcoma de Kaposi [KSHV, *Kaposi sarcoma-associated herpesvirus*]). El virus del herpes B de los monos también puede infectar a los seres humanos. Hay casi 100 virus del grupo del herpes que infectan a diversas especies animales.

PROPIEDADES DE LOS HERPESVIRUS

Las propiedades importantes de los herpesvirus se resumen en el cuadro 33–1.

CUADRO 33–1

Propiedades importantes de los herpesvirus

Virión: esférico, 150–200 nm de diámetro (icosaédrico)
Genoma: ADN de doble cadena, lineal, 125–240 kbp, secuencias reiteradas
Proteínas: más de 35 proteínas en cada virión
Envoltura: contiene glucoproteínas virales, receptores Fc
Replicación: núcleo, brote de membrana nuclear
Características sobresalientes: Codifican muchas enzimas Establecen infecciones latentes Persisten indefinidamente en hospederos infectados Se reactivan frecuentemente en hospederos inmunodeprimidos Algunos causan cáncer

Estructura y composición

booksmedicos.org

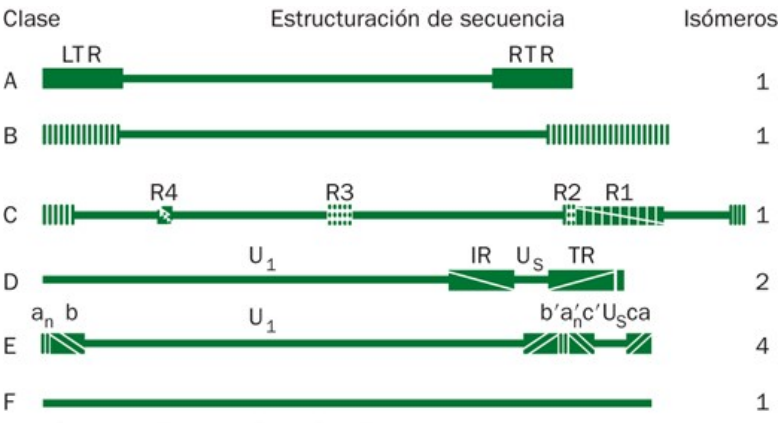
Los herpesvirus son virus grandes. Los diferentes miembros del grupo comparten rasgos estructurales y no se pueden distinguir por microscopia electrónica. Todos los herpesvirus tienen un núcleo (guarda toda su información genética) de ADN de bicatenario, en forma de toroide, rodeado por una capa proteica con simetría icosaédrica y 162 capsómeros. La nucleocápside está rodeada por una envoltura, la cual se deriva de la membrana nuclear de la célula infectada y contiene espigas de la glucoproteína viral de aproximadamente 8 nm de longitud. Una estructura amorfa, a veces asimétrica, entre la cápside y la envoltura, se designa como tegumento. La forma envuelta mide 150–200 nm; el virión "desnudo", 125 nm.

El genoma de ADN bicatenario (125–240 kbp) es lineal. Una característica sorprendente de los ADN de herpesvirus es la disposición de sus secuencias (véase fig. 33–1). Los genomas del herpesvirus poseen secuencias repetidas terminales e internas. Algunos miembros pueden sufrir reestructuraciones del genoma, lo que da lugar a diferentes "isómeros" del genoma. La composición base de los ADN de herpesvirus varía de 31 a 75% (G + C). Hay poca homología de ADN entre los diferentes herpesvirus, excepto HSV-1 y HSV-2, que muestran 50% de secuencias homólogas, y HHV-6 y HHV-7, que muestran una cantidad limitada (30–50%) de homología de secuencia. El tratamiento con endonucleasas de restricción produce patrones de escisión, característicamente diferentes para los herpevirus, e incluso, para las diferentes cepas de cada tipo. Esta "huella molecular" de las cepas permite el rastreo epidemiológico de una cepa dada.

FIGURA 33–1

Diagrama esquemático de las reestructuraciones de secuencia de ADN de los herpesvirus. Las clases de genoma A, B, C, D, E y F están ejemplificadas por el virus del bagre de canal, el herpesvirus saimiri, el virus de Epstein-Barr, el virus de la varicela-zóster, el virus del herpes simple y el herpesvirus de tupaia, respectivamente. Las *líneas horizontales* representan regiones únicas. Los dominios reiterados se muestran como *rectángulos*: repeticiones terminales izquierda y derecha (LTR y RTR) para la clase A; R1-R4 indica repeticiones internas en la clase C y repeticiones internas y terminales (IR y TR) de la clase D. En la clase B, las secuencias terminales se reiteran numerosas veces en ambos extremos. Las terminales de la clase E consisten en dos elementos. Las secuencias terminales (ab y ca) se insertan en una orientación invertida que separa las secuencias únicas en dominios largos (U_l) y cortos (U_s). Los genomas de la clase F no tienen reiteraciones terminales. Los componentes de los genomas de las clases D y E se invierten.

En la clase D (virus varicela-zóster), el componente corto se invierte en relación con el largo, y el ADN forma dos poblaciones (isómeros) que difieren en la orientación del componente corto. En la clase E (virus del herpes simple), tanto los componentes cortos como los largos pueden invertirse y el ADN viral consta de cuatro isómeros. (Reproducido con permiso de Roizman B. Herpesviridae: A brief introduction. En: Fields BN, Knipe DM [Editors-in-chief]. *Virology*, 2a. ed. Raven Press, 1990: 1787–1793.)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

El genoma del herpesvirus es grande y codifica al menos 100 proteínas diferentes. De estas, más de 35 polipéptidos están involucrados en la estructura de la partícula viral y al menos diez son parte de la envoltura viral. Los herpesvirus codifican una serie de enzimas virales específicas del virus involucradas en el metabolismo de los ácidos nucleicos, la síntesis de ADN, la expresión génica y la regulación de proteínas (ADN polimerasa, helicasa-primasa, timidina cinasa, factores de transcripción, proteínas cinasas). Muchos genes de los herpesvirus parecen ser homólogos virales de genes celulares.

Clasificación

La clasificación taxonómica de los numerosos miembros de la familia del herpesvirus es complicada. Una división útil en subfamilias se basa en las

booksmedicos.org

propiedades biológicas de los agentes (véase cuadro 33–2). Los alfaherpesvirus son virus citolíticos de rápido crecimiento que tienden a establecer infecciones latentes en las neuronas; HSV (género *Simplexvirus*) y VZV (género *Varicellovirus*) son miembros de este grupo. Los herpesvirus β son de crecimiento lento y pueden ser citomegálicos (producen un agrandamiento masivo de las células infectadas) y llegar a estar latentes en las glándulas secretoras y los riñones; el CMV está clasificado en el género *Citomegalovirus*. También se incluyen aquí, en el género *Roseolovirus*, HHV-6 y HHV-7; por criterios biológicos, son similares a los herpesvirus γ porque infectan los linfocitos (linfotrópicos T), pero los análisis moleculares de sus genomas revelan que están más estrechamente relacionados con los herpesvirus β. Los herpesvirus γ, por ejemplo EBV (género *Lymphocryptovirus*), infectan y se vuelven latentes en las células linfoides. KSHV, designado como HHV-8, se clasifica en el género *Rhadinovirus*.

CUADRO 33–2

Clasificación de los herpesvirus humanos

	Propiedades biológicas			Ejemplos	
Subfamilia ("-herpesvirinae")	**Ciclo de crecimiento y citopatología**	**Infecciones latentes**	**Género ("-virus")**	**Nombre oficial ("Herpesvirus humano")**	**Nombre común**
Alfa	Corto, citolítico	Neuronas	*Simplex*	1	Virus del herpes simple tipo 1
			Varicello	2	Virus del herpes simple tipo 2
				3	Virus de la varicela-zóster
Beta	Largo, citomegálico	Glándulas, riñones	*Cytomegalo*	5	Citomegalovirus
	Largo, linfoproliferativo	Tejido linfoide	*Roseolo*	6 7	Herpesvirus humano 6 Herpesvirus humano 7
Gamma	Variable, linfoproliferativo	Tejido linfoide	*Lymphocrypto* *Rhadino*	4 8	Virus de Epstein-Barr Herpesvirus asociado al sarcoma de Kaposi

Muchos herpesvirus infectan a los animales; el más notable es el virus del herpes B (*herpesvirus simiae* o *cercopithecine herpesvirus 1*) en el género *Simplexvirus*; los herpesvirus de los monos saimiri y ateles, ambos del género *Rhadinovirus*; el herpervirus marmoset (género *Simplexvirus*); el virus de la pseudorrabia de los cerdos, y el virus de la rinotraqueítis infecciosa bovina del ganado, ambos del género *Varicellovirus*.

Hay poca correlación antigénica entre los miembros del grupo herpesvirus. Solamente HSV-1 y HSV-2 comparten un número significativo de antígenos comunes. HHV-6 y HHV-7 exhiben algunos epítopos de reacción cruzada.

Replicación de los herpesvirus

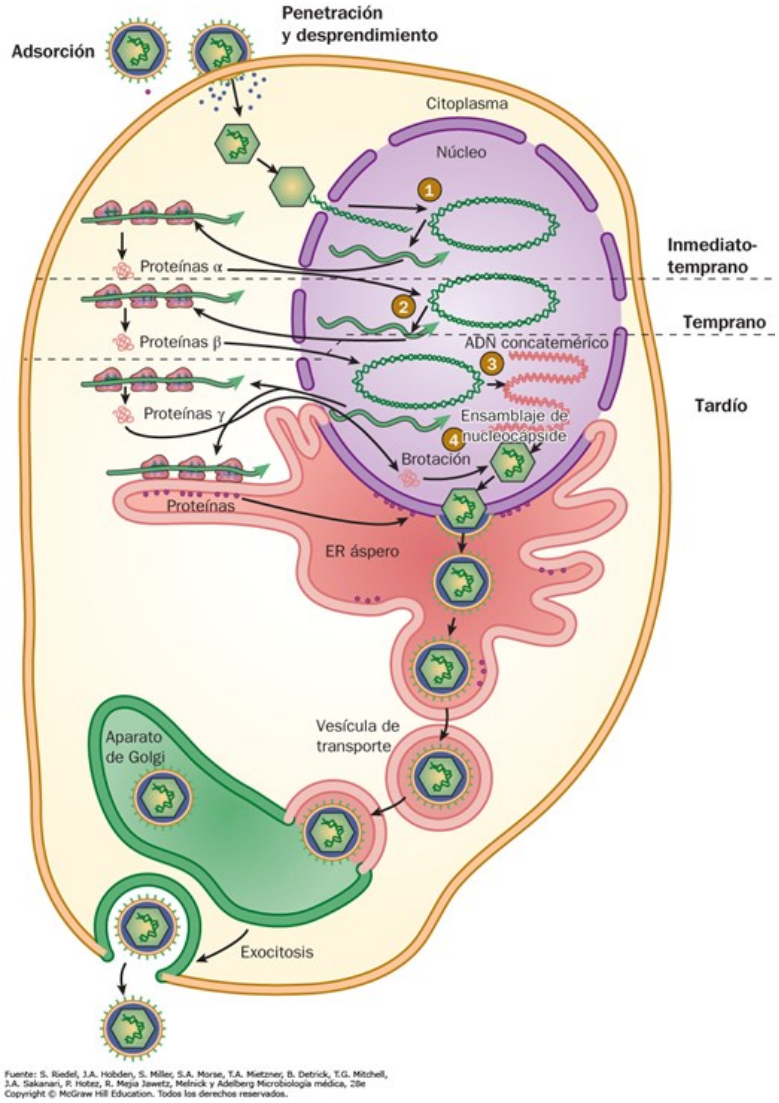
El ciclo de replicación de los HSV se resume en la figura 33–2. El virus ingresa a la célula mediante la fusión con la membrana celular después de unirse a receptores celulares específicos a través de las glucoproteínas de la envoltura. Varios herpesvirus se unen a los glucosaminoglicanos de la superficie celular, principalmente el sulfato de heparán. La adhesión del virus también implica la unión a uno de varios correceptores (p. ej., miembros de la superfamilia de las inmunoglobulinas). Después de la fusión, la cápside se transporta a través del citoplasma a un poro nuclear, ocurre la pérdida de envoltura y el ADN se asocia con el núcleo. Este ADN viral forma un círculo inmediatamente después de la liberación de la cápside. La expresión del genoma viral está estrechamente regulada y ordenada secuencialmente en forma de cascada. VP16, una proteína de tegumento, forma complejos con varias proteínas celulares y activa la expresión génica viral inicial. Los genes inmediatos-iniciales se expresan, produciendo proteínas "α". Estas

booksmedicos.org

proteínas permiten la expresión del conjunto temprano de genes, que se traducen en proteínas "β". Entonces comienza la replicación viral del ADN y se producen transcripciones tardías que dan lugar a proteínas "γ". En las células infectadas por herpes virus se sintetizan más de 50 proteínas diferentes. Muchas proteínas α y β son enzimas o proteínas de unión a ADN; la mayoría de las proteínas γ son componentes estructurales.

FIGURA 33–2

Ciclo de replicación del virus del herpes simple. **1)** El virus se fusiona con la membrana plasmática, y el ADN viral se libera de la cápside en el poro nuclear, seguido de la circularización del genoma y la transcripción de genes tempranos inmediatos. **2)** Las proteínas α, productos de genes tempranos inmediatos, estimulan la transcripción de genes tempranos. **3)** Las proteínas β, productos de genes tempranos, funcionan en la replicación del ADN produciendo ADN concatemérico. Los genes tardíos se transcriben. **4)** Las proteínas γ, productos de genes tardíos y que consisten principalmente en proteínas estructurales virales, participan en el ensamblaje del virión. El ADN viral de longitud unitaria se escinde de los concatémeros y se empaqueta en cápsides. Las partículas virales envueltas se acumulan en el retículo endoplásmico (ER, *endoplasmatic reticulum*) y son transportadas desde la célula. (Reproducido con permiso de Willey JM, Sherwood LM, Woolverton CJ. *Prescott, Harley y Klein's Microbiology*, 7a. ed. McGraw-Hill, 2008. © McGraw-Hill Education.)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

El ADN viral es transcrito a lo largo del ciclo replicativo por la ARN polimerasa II celular, pero con la participación de factores virales. Dicho ADN viral se sintetiza mediante un mecanismo de círculo rodante. Los herpesvirus difieren de otros virus de ADN nuclear en que codifican una gran cantidad de enzimas involucradas en la síntesis de ADN. Estas enzimas han sido buenos objetivos para el desarrollo de fármacos antivirales. El ADN viral recién sintetizado se empaqueta en nucleocápsides vacías preformadas en el núcleo celular.

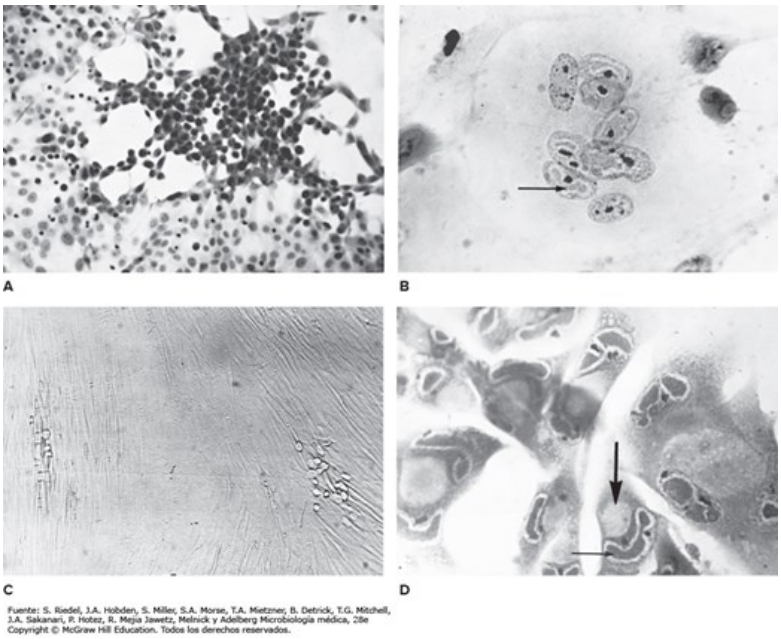
booksmedicos.org

La maduración se produce mediante la gemación de nucleocápsides a través de la membrana nuclear interna alterada. Las partículas de virus envueltas son transportadas por movimiento vesicular a la superficie de la célula.

La duración del ciclo de replicación varía de aproximadamente 18 horas, en el caso de HSV, a más de 70 horas para CMV. Las células infectadas de forma productiva con herpesvirus se destruyen invariablemente. La síntesis macromolecular del hospedero es desactivada temprano durante la infección; la síntesis normal de ADN y proteínas celulares prácticamente se detiene cuando comienza la replicación viral. Los efectos citopáticos inducidos por los herpesvirus humanos son bastante distintos y pueden comprender cuerpos de inclusión intranucleares (véase fig. 33–3).

FIGURA 33–3

Efectos citopáticos inducidos por herpesvirus. **A.** Virus del herpes simple en células HEp-2 (tinción de hematoxilina y eosina, 57 ×), con foco temprano de células hinchadas y redondeadas. **B.** Virus varicela-zóster en células renales humanas (tinción con hematoxilina y eosina, 228 ×), con células gigantes multinucleadas que contienen inclusiones intranucleares acidofílicas (flecha). **C.** Citomegalovirus en fibroblastos humanos (sin teñir, 35 ×) con dos focos de efecto citopático de desarrollo lento. **D.** Citomegalovirus en fibroblastos humanos (tinción con hematoxilina y eosina, 228 ×), que muestra células gigantes con inclusiones acidófilas en los núcleos (*flecha pequeña*) y citoplasma (*flecha grande*); este último es característicamente grande y redondo. (Cortesía de I. Jack; reproducido de White DO, Fenner FJ. *Medical Virology*, 3a. ed. Academic Press, 1986.)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

El número de posibles marcos de lectura abierta que codifican proteínas en los genomas de herpesvirus varía aproximadamente de 70 a más de 200. En el caso del HSV, alrededor de la mitad de los genes no son necesarios para su crecimiento en células cultivadas. Los otros genes probablemente se requieren para la supervivencia viral *in vivo* en hospederos naturales.

Se ha descubierto que los herpesvirus expresan múltiples microARN, ARN de cadena simple, pequeños (~22 nucleótidos), que funcionan después de la transcripción regulando la expresión génica. Estos microARN virales son importantes para regular las funciones celulares y entrar o salir (o ambas funciones) de la fase latente del ciclo de vida de los virus, y proporcionan objetivos atractivos para el desarrollo de nuevos tratamientos antivirales.

Descripción general de las enfermedades por herpesvirus

Una amplia variedad de enfermedades está asociada con la infección por herpesvirus. La infección primaria y la enfermedad reactivada por un virus dado pueden involucrar diferentes tipos de células y presentar distintos cuadros clínicos.

HSV-1 y HSV-2 infectan a las células epiteliales y establecen infecciones latentes en las neuronas. El herpesvirus tipo 1 se asocia clásicamente con lesiones orofaríngeas y produce episodios recurrentes de “herpes febril”. El herpesvirus tipo 2 infecta principalmente a la mucosa genital y es el principal responsable del herpes genital, aunque la especificidad anatómica de estos virus está disminuyendo. Ambos virus pueden causar además

booksmedicos.org

enfermedad neurológica. HSV-1 es la principal causa viral de encefalitis esporádica en Estados Unidos. Los tipos 1 y 2 pueden causar infecciones neonatales, a menudo graves.

VZV causa varicela en la infección primaria y establece una infección latente en las neuronas. Tras la reactivación, el virus causa herpes zóster (culebrilla). Los adultos infectados por primera vez con el virus varicela-zóster pueden desarrollar una neumonía viral grave.

CMV se replica en las células epiteliales de las vías respiratorias, las glándulas salivales y los riñones, y persiste en los linfocitos. Causa una mononucleosis infecciosa (anticuerpo heterófilo-negativo). En los neonatos, puede provocar la enfermedad de inclusión citomegálica diseminada. El citomegalovirus es una causa importante de defectos congénitos, pérdida auditiva neonatal y retraso mental.

EBV se replica en las células epiteliales de la orofaringe y las glándulas parótidas y establece infecciones latentes en los linfocitos. Causa mononucleosis infecciosa y puede inducir trastornos linfoproliferativos humanos, especialmente en pacientes inmunodeprimidos.

HHV-6 infecta a los linfocitos T. Por lo general, se adquiere en la primera infancia y causa exantema súbito (roséola infantil), así como infecciones en pacientes inmunodeprimidos. HHV-7, que también es un virus linfotrópico T, aún no se ha relacionado definitivamente con ninguna enfermedad específica. HHV-8 está asociado con el desarrollo del sarcoma de Kaposi, un tumor vascular que es común en pacientes con sida.

El herpesvirus B de los monos macacos puede infectar a los seres humanos, tras una exposición a animales vivos o muestras de tejido. Estas infecciones son raras, pero las que ocurren generalmente dan como resultado una enfermedad neurológica severa, con frecuencia letal.

Los herpesvirus humanos se reactivan con frecuencia en pacientes ancianos e inmunodeprimidos (p. ej., receptores de trasplantes y pacientes con cáncer) y pueden causar enfermedades graves, como neumonía o linfomas.

Los herpesvirus se han relacionado con enfermedades malignas en seres humanos y animales inferiores: EBV con linfoma de Burkitt en niños africanos con carcinoma nasofaríngeo y otros trastornos linfoproliferativos; KSHV con sarcoma de Kaposi; el virus de la enfermedad de Marek con un linfoma de los pollos, y una serie de herpesvirus de primates con sarcomas de células reticulares y linfomas en monos.

INFECCIONES POR HERPESVIRUS EN SERES HUMANOS

VIRUS DE HERPES SIMPLE

Los virus de herpes simple (HSV) están extremadamente extendidos en la población humana. Exhiben una amplia gama de hospederos, pueden replicarse en muchos tipos de células e infectar a muchos animales diferentes. Crecen rápidamente y son altamente citolíticos. Los HSV intervienen en un abanico de enfermedades, que van desde la gingivoestomatitis hasta la queratoconjuntivitis, la encefalitis, la enfermedad genital e infecciones en neonatos. Los HSV establecen infecciones latentes en las células nerviosas; las recurrencias son comunes.

Propiedades de los virus

Hay dos HSV distintos: los tipos 1 y 2 (HSV-1 y HSV-2) (véase cuadro 33–3). Sus genomas son similares en organización y exhiben una sustancial homología de secuencia. Sin embargo, se pueden distinguir a través de análisis de secuencias o por análisis de enzimas de restricción de ADN viral. Los dos virus presentan reacciones serológicas cruzadas, pero existen algunas proteínas únicas para cada tipo. Clásicamente, HSV-1 se transmite por contacto, por lo general a través de saliva infectada; HSV-2 se transmite sexualmente o de una infección genital materna a un neonato. Sin embargo, estos patrones se están volviendo menos distintivos; hoy día ambos virus pueden causar cualquiera de las dos presentaciones.

CUADRO 33–3

Comparación de los virus del herpes simple tipos 1 y 2

Características	HSV-1	HSV-2
Bioquímicas		
Composición base del ADN viral (G + C) (%)	67	69

booksmedicos.org

Densidad flotante de ADN (g/cm3)	1.726	1.728
Densidad flotante de viriones (g/cm3)	1.271	1.267
Homología entre ADN virales (%)	~50	~50
Biológicas		
Vectores o reservorios animales	Ninguno	Ninguno
Sitio típico de latencia	Ganglios del trigémino	Ganglios sacros
Epidemiológicas		
Edad de infección primaria	Niños pequeños	Adultos jóvenes
Transmisión típica	Contacto (a menudo saliva)	Sexual
Asociaciones clínicas típicas		
Infección primaria:		
Gingivoestomatitis	+	–
Faringoamigdalitis	+	–
Queratoconjuntivitis	+	–
Infecciones neonatales	±	+
Infección recurrente:		
Herpes labial, ampollas febriles	+	–
Queratitis	+	–
Infección primaria o recurrente:		
Herpes cutáneo		
Piel por encima de la cintura	+	±
Piel debajo de la cintura	±	+
Manos o brazos	+	+
Panadizo herpético	+	+
Eccema herpético	+	–
Herpes genital	±	+

booksmedicos.org

Encefalitis herpética	+	–
Meningitis por herpes	±	+

Modificado con permiso de Oxman MN. Herpes stomatitis. En: Braude AI, Davis CE, Fierer J (editors). *Infectious Diseases and Medical Microbiology*, 2a. ed. Saunders, 1986: 752.

El ciclo de crecimiento del HSV se produce con rapidez y se necesitan ocho a 16 h para que concluya. El genoma de HSV es grande (~150 kbp) y puede codificar al menos 70 polipéptidos; se desconocen las funciones de muchas de las proteínas en la replicación o latencia. Al menos ocho glucoproteínas virales se encuentran entre los productos de genes virales tardíos. Una (gD) es el inductor más potente de anticuerpos neutralizantes. La glucoproteína C es una proteína de unión al complemento (C3b); gE es un receptor de Fc que se une a la porción Fc de la inmunoglobulina G (IgG, *immunoglobulin G*). La glucoproteína G es específica para cada tipo de HSV, por lo que permite la discriminación antigénica entre HSV-1 (gG-1) y HSV-2 (gG-2).

Patogenia y patología

A. Patología

Debido a que HSV causa infecciones citolíticas, los cambios patológicos se deben a la necrosis de las células infectadas junto con la respuesta inflamatoria. Las lesiones provocadas en la piel y las membranas mucosas por HSV-1 y HSV-2 son las mismas y se parecen a las del VZV. Los cambios inducidos por HSV son similares para las infecciones primarias y recurrentes, pero varían en grado, lo que refleja el alcance de la citopatología viral.

Los cambios histopatológicos característicos consisten en abombamiento de células infectadas, la producción de cuerpos de inclusión intranucleares de Cowdry de tipo A, la marginación de la cromatina y la formación de células gigantes multinucleadas. La fusión celular proporciona un método eficiente para la propagación de HSV de célula a célula, incluso en presencia de anticuerpos neutralizantes.

B. Infección primaria

HSV se transmite mediante el contacto de una persona susceptible con un virus excretado individual. El virus debe encontrar las superficies de la mucosa o la piel lesionada para poder iniciar una infección (la piel intacta es resistente). La replicación viral ocurre primero en el sitio de la infección. Luego, el virus invade las terminaciones nerviosas locales y es transportado por flujo axonal retrógrado a los ganglios de la raíz dorsal, donde, después de una replicación posterior, se establece la latencia. Mientras que las infecciones orofaríngeas por HSV provocan infecciones latentes en los ganglios del trigémino, las infecciones genitales por HSV infectan de forma latente a los ganglios sacros.

Las infecciones primarias por HSV son generalmente leves; de hecho, la mayoría son asintomáticas. Sólo en raras ocasiones se desarrolla una enfermedad sistémica. A veces HSV logra ingresar al sistema nervioso central y causa meningitis o encefalitis. Puede producirse una afectación generalizada de órganos cuando un hospedero inmunodeprimido no puede limitar la replicación viral y, por tanto, presenta la viremia.

C. Infección latente

El virus reside en los ganglios infectados de forma latente, es decir, sin replicarse; sólo se expresan muy pocos genes virales. La persistencia viral en los ganglios infectados de forma latente dura toda la vida del hospedero. No se puede aislar el virus entre las recurrencias en o cerca del sitio habitual de las lesiones recidivantes. Hay estímulos que pueden reactivar al virus latente: las lesiones axonales, la fiebre, el estrés físico o emocional y la exposición a la luz ultravioleta. El virus transita por los axones de regreso al sitio periférico, y su replicación se reactiva en la piel o las membranas mucosas. Las reactivaciones espontáneas ocurren a pesar de la inmunidad humoral y de la inmunidad celular específica contra HSV del hospedero. Sin embargo, esta inmunidad limita la replicación viral local, por lo que las infecciones recurrentes son menos extensas y graves. Muchas recidivas son asintomáticas y se reflejan sólo por el derrame viral en las secreciones. Cuando son sintomáticos, los episodios recurrentes de HSV se manifiestan con mayor frecuencia como herpes labial (ampollas febriles) cerca del labio. Más de 80% de la población humana alberga HSV-1 en forma latente, pero relativamente pocas experimentan recurrencias. No se sabe aún por qué algunas personas experimentan reactivaciones y otras no.

Manifestaciones clínicas

booksmedicos.org

HSV-1 y HSV-2 pueden causar muchas enfermedades clínicas; las infecciones pueden ser primarias o recurrentes (véase cuadro 33–3). Las infecciones primarias ocurren en personas sin anticuerpos y en la mayoría de los individuos no se presentan manifestaciones clínicas, pero estas infecciones dan como resultado la producción de anticuerpos y el establecimiento de infecciones latentes en los ganglios sensoriales. Las lesiones recurrentes son comunes.

A. Enfermedad orofaríngea

Las infecciones primarias por HSV-1 suelen ser asintomáticas. La enfermedad sintomática se presenta con mayor frecuencia en niños pequeños (uno a cinco años de edad) e involucra a las mucosas bucal y gingivobucal (véase fig. 33–4A). El periodo de incubación es corto (aproximadamente tres a cinco días, con un rango de variación de dos a 12 días) y la enfermedad clínica dura entre dos y tres semanas. Los síntomas son fiebre, dolor de garganta, lesiones vesiculares y ulcerativas, gingivoestomatitis y malestar. La gingivitis (encías inflamadas y sensibles) es la lesión más llamativa y común. Las infecciones primarias en adultos comúnmente causan faringitis y amigdalitis. Se puede presentar una linfadenopatía localizada.

FIGURA 33–4

A. Gingivoestomatitis primaria del herpes simple. (Cortesía de JD Millar. *Fuente:* Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Biblioteca de Imágenes de Salud Pública, ID # 2902, 2008). **B.** Herpes simple labial recurrente. (Utilizado con permiso de Berger TG, Dept Dermatology, UCSF. Reproducido de McPhee SJ, Papadakis MA [editores]. *Current Medical Diagnosis & Treatment*, 48a. ed. McGraw-Hill, 2009. © McGraw-Hill Education.)

booksmedicos.org



A



B

Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

La enfermedad recurrente se caracteriza por un conglomerado de vesículas localizadas más comúnmente en el borde del labio (véase fig. 33–4B). El dolor intenso ocurre al principio, pero se desvanece en cuatro o cinco días. Las lesiones progresan a través de las etapas pustulosa y costrosa, y la curación sin cicatrices generalmente se completa en ocho a 10 días. Las lesiones pueden reaparecer, repetidamente y en diversos intervalos, en ubicaciones similares. La frecuencia de las recidivas varía ampliamente entre los individuos. Muchas recurrencias con diseminación viralbucal son asintomáticas y de corta duración (24 horas).

B. Queratoconjuntivitis

Las infecciones por HSV pueden localizarse en los ojos, donde producen una queratojuntivitis severa. Las lesiones recurrentes en los ojos son comunes y aparecen como queratitis dendrítica o úlceras corneales, o como vesículas en los párpados. Con la queratitis recurrente, puede haber afectación progresiva del estroma corneal, con opacificación permanente y ceguera. Las infecciones por HSV ocupan el segundo lugar después del traumatismo como una causa de ceguera corneal en Estados Unidos.

C. Herpes genital

booksmedicos.org

La infección genital es causada con mayor frecuencia por HSV-2, aunque HSV-1 también puede causar episodios clínicos de herpes genital. Las infecciones primarias por herpes genital pueden ser graves; pueden durar aproximadamente tres semanas. El herpes genital se caracteriza por lesiones vesiculoulcerosas del pene del hombre o del cuello uterino, la vulva, la vagina y el perineo de la mujer. Las lesiones son muy dolorosas y pueden estar asociadas con fiebre, malestar general, disuria y linfadenopatía inguinal. Entre las complicaciones se incluyen las lesiones extragenitales (~20% de los casos) y la meningitis aséptica (~10% de los casos). La secreción viral persiste durante aproximadamente tres semanas.

Debido a la reactividad cruzada antigénica entre HSV-1 y HSV-2, la inmunidad preexistente proporciona cierta protección contra la infección heterotípica. Una infección inicial de HSV-2 en una persona que ya es inmune al HSV-1 tiende a ser menos grave.

Las recurrencias de infecciones herpéticas genitales son comunes y tienden a ser leves. Un número limitado de vesículas aparecen y sanan en aproximadamente 10 días. El virus se propaga sólo por unos días. Algunas recidivas son asintomáticas y consisten en una diseminación viral anogenital que dura menos de 24 horas. Si hay recurrencia, sin importar que sea sintomática o asintomática, la persona que desprende el virus puede transmitir la infección a sus parejas sexuales.

D. Infecciones de la piel

La piel intacta es resistente al HSV, por lo que las infecciones cutáneas por HSV son poco comunes en personas sanas. Las lesiones localizadas causadas por HSV-1 o HSV-2 pueden ocurrir en abrasiones que se contaminan con el virus (herpes traumático). Estas lesiones se observan en los dedos de los dentistas y el personal del hospital (panadizo herpético) y en los cuerpos de los luchadores (herpes *gladiatorum*).

Las infecciones cutáneas son a menudo graves y potencialmente mortales cuando se producen en personas con trastornos de la piel, como eccema o quemaduras, que permiten una amplia replicación y propagación local del virus. El eccema herpético es una infección primaria, generalmente por HSV-1, en una persona con eccema crónico. En casos raros, la enfermedad puede ser fatal.

E. Meningitis/encefalitis

El herpesvirus puede producir una forma grave de meningitis o encefalitis. Las infecciones por HSV-1 se consideran la causa más común de encefalitis esporádica letal en Estados Unidos. La enfermedad conlleva una alta tasa de mortalidad; los que la sobreviven a menudo quedan con defectos neurológicos residuales. Alrededor de la mitad de los pacientes con encefalitis por HSV parecen tener infecciones primarias; el resto parece estar afectado por una infección recurrente.

F. Herpes neonatal

La infección por HSV del neonato se puede adquirir en el útero, durante el parto o después del parto. La madre es la fuente más común de infección en todos los casos. Se estima que el herpes neonatal ocurre en aproximadamente uno de cada 5 000 partos por año. El neonato parece ser incapaz de limitar la replicación y propagación de HSV y es propenso a desarrollar la enfermedad grave.

La vía más común de infección (~75% de los casos) es que el HSV se transmita a un neonato durante el parto por contacto con lesiones herpéticas en el canal de parto. Para evitar la infección, se ha utilizado el parto por cesárea en las mujeres embarazadas con lesiones por herpes genital. Sin embargo, se producen muchos menos casos de infección neonatal por HSV que casos de herpes genital recurrente, incluso cuando el virus está presente al término.

El herpes neonatal se puede adquirir después del nacimiento por exposición a HSV-1 o HSV-2. La fuente de infección puede ser los miembros de la familia o personal del hospital que esté propagando el virus. Alrededor de 75% de las infecciones por herpes neonatal son causadas por HSV-2. No parece haber diferencias en la naturaleza y la gravedad del herpes neonatal en los lactantes prematuros o a término, en infecciones causadas por HSV-1 o HSV-2, o en la enfermedad cuando el virus se adquiere durante el parto o después del parto.

Las infecciones por herpes neonatal casi siempre son sintomáticas. La tasa de mortalidad general por la enfermedad no tratada es de 50%. Los bebés con herpes neonatal muestran tres categorías de enfermedad: 1) lesiones localizadas en la piel, los ojos y la boca; 2) encefalitis con o sin afectación localizada de la piel y 3) enfermedad diseminada que involucra a múltiples órganos, incluido el sistema nervioso central. El peor pronóstico (tasa de mortalidad de 80%) se aplica a los lactantes con infección diseminada, muchos de los cuales desarrollan encefalitis. La causa de la muerte de los lactantes con enfermedad diseminada suele ser la neumonitis viral o la coagulopatía intravascular. Muchos sobrevivientes de infecciones severas

booksmedicos.org

quedan con un deterioro neurológico permanente.

G. Infecciones en hospederos inmunodeprimidos

Los pacientes inmunodeprimidos corren un mayor riesgo de desarrollar infecciones graves por HSV. En esta categoría se encuentran los pacientes inmunodeprimidos por enfermedad o tratamiento (especialmente aquellos con inmunidad celular deficiente) y las personas con desnutrición. También los receptores de trasplante renal, cardiaco o de médula ósea. Los pacientes con neoplasias hematológicas o con sida padecen de infecciones por HSV más frecuentes y graves. Las lesiones por herpes pueden extenderse y afectar a las vías respiratorias, el esófago y la mucosa intestinal. Los niños desnutridos son propensos a infecciones diseminadas fatales por HSV. En la mayoría de los casos, la enfermedad refleja la reactivación de la infección latente.

Inmunidad

Muchos neonatos adquieren anticuerpos maternos transferidos pasivamente. Estos anticuerpos se pierden durante los primeros seis meses de vida; por tanto, el periodo de mayor susceptibilidad a una infección primaria por herpes comprende las edades entre seis meses y dos años. Los anticuerpos adquiridos de la madre por la vía transplacentaria no son totalmente protectores de los neonatos, pero parecen disminuir la infección si es que no la previenen. Los anticuerpos contra el HSV-1 comienzan a aparecer en la población en la primera infancia; en la adolescencia, ya están presentes en 80% de la población mundial. Los anticuerpos contra HSV-2 aumentan durante la adolescencia y la actividad sexual.

Durante las infecciones primarias, los anticuerpos IgM aparecen de forma transitoria y son seguidos por los anticuerpos IgG e IgA que persisten durante largos periodos. Cuanto más grave es la infección primaria o más frecuentes son las recurrencias, mayor es el nivel de respuesta de anticuerpos. Sin embargo, el patrón de respuesta de anticuerpos no se ha correlacionado con la frecuencia de recurrencia de la enfermedad. La inmunidad mediada por células y los factores inespecíficos del hospedero (linfocitos citolíticos naturales, interferón) son importantes a la hora de controlar las infecciones primarias o recurrentes por HSV.

Después de la recuperación de una infección primaria (inaparente, leve o grave), el virus se transporta en estado latente en presencia de anticuerpos. Estos anticuerpos no evitan la reinfección o la reactivación del virus latente, pero pueden modificar el curso de la enfermedad posterior.

Diagnóstico de laboratorio

A. Detección molecular

Las pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) se pueden usar a fin de detectar virus en frotis de vesículas, sangre, CFS y tejidos. Estas pruebas son sensibles y específicos. La amplificación por PCR del ADN viral del líquido cefalorraquídeo es el medio más sensible de detección y se recomienda para el diagnóstico de meningitis/encefalitis herpética.

B. Aislamiento e identificación del virus

El cultivo del virus es común, sobre todo para el diagnóstico de la enfermedad mucocutánea. El virus puede aislarse de las lesiones herpéticas y también puede encontrarse en muestras respiratorias, tejidos y fluidos corporales, tanto durante la infección primaria como durante los periodos asintomáticos. Por tanto, el aislamiento de HSV no es en sí mismo evidencia suficiente que indique que el virus es el agente causal de una enfermedad bajo investigación.

La inoculación de cultivos de tejidos se utiliza para el aislamiento viral. HSV es relativamente fácil de cultivar; se presentan efectos citopáticos típicamente en dos o tres días. El agente luego se identifica mediante una prueba de neutralización o por una tinción de inmunofluorescencia con un antisuero específico. El cultivo en vial de concha se puede usar a fin de detectar la replicación de HSV dentro de las células después de 24 horas de incubación usando anticuerpos fluorescentes. La tipificación de las cepas de HSV se puede hacer usando anticuerpos monoclonales, análisis de secuencia o a través del análisis de la endonucleasa de restricción del ADN viral.

C. Citopatología

Un método citológico rápido es teñir los raspados obtenidos de la base de una vesícula (p. ej., con tinción de Giemsa); la presencia de células gigantes multinucleadas indica que está presente un herpesvirus (HSV-1, HSV-2 o varicela-zóster), lo que permite distinguir inequívocamente las lesiones

booksmedicos.org

causadas por estos virus de las ocasionadas por coxsackievirus o por entidades no virales. Una técnica más sensible es la detección directa de antígeno fluorescente en un portaobjetos que contiene células infectadas por virus.

D. Serología

Los anticuerpos aparecen entre cuatro y siete días después de la infección y alcanzan un pico entre las dos y cuatro semanas. Persisten con fluctuaciones menores durante la vida del hospedero. Los métodos de detección disponibles son la neutralización, la inmunofluorescencia y el inmunoanálisis de adsorción.

El valor diagnóstico de las pruebas serológicas está limitado por los múltiples antígenos compartidos por HSV-1 y HSV-2. También puede haber algunas respuestas anamnésicas heterotípicas al VZV en personas infectadas con HSV y viceversa. El uso de anticuerpos específicos de tipo HSV permite pruebas serológicas más significativas.

Epidemiología

Los HSV están distribuidos mundialmente. No hay reservorios animales o vectores involucrados con los virus humanos. La transmisión es por contacto con secreciones infectadas. Difiere la epidemiología de HSV-1 y HSV-2.

La infección primaria por HSV-1 usualmente ocurre en las primeras etapas de la vida y generalmente es asintomática; ocasionalmente, produce enfermedad orofaríngea (gingivoestomatitis en niños pequeños, faringitis en adultos jóvenes). Los pacientes desarrollan anticuerpos, pero eliminan el virus; se establece un estado de portador que dura toda la vida y que está marcado por ataques transitorios y recurrentes de herpes.

La mayor incidencia de infección por HSV-1 ocurre entre niños de seis meses a tres años de edad. En la edad adulta, 70–90% de las personas tienen anticuerpos tipo 1. Existe una alta variación geográfica en la seroprevalencia. Los individuos de clase media en los países desarrollados adquieren anticuerpos en etapas más tardías de la vida que aquellos que viven en poblaciones socioeconómicas más bajas. Al parecer, esto refleja las condiciones de mayor hacinamiento y peor higiene de estas últimas. El virus se transmite por contacto directo con saliva infectada o a través de elementos contaminados de un virus derramado con la saliva. La fuente de infección para los niños suele ser un adulto con una lesión herpética sintomática o con desprendimiento viral asintomático en la saliva.

La frecuencia de las infecciones recurrentes por HSV-1 varía ampliamente entre los individuos. En cualquier momento dado, 1–5% de los adultos normales excretan virus, a menudo en ausencia de síntomas clínicos.

El HSV-2 generalmente se adquiere como una enfermedad de transmisión sexual, por lo que los anticuerpos contra este virus rara vez se encuentran antes de la pubertad. Se estima que hay entre 40 y 60 millones de personas infectadas en Estados Unidos. Los estudios de prevalencia de anticuerpos se complican por la reactividad cruzada entre los tipos 1 y 2 de VHS. Los estudios que utilizan antígenos de glucoproteína específicos para cada tipo determinaron recientemente que 17% de los adultos en Estados Unidos poseen anticuerpos contra el VHS-2 y que hay una seroprevalencia más alta entre las mujeres que entre los hombres, entre los afroamericanos que entre los caucásicos, y en correlación con la edad, pues alcanza a 56% de los negros entre 30–49 años.

La reactivación y la eliminación asintomática ocurren tanto con HSV-1 como con HSV-2. Los estudios basados en PCR muestran frecuentes reactivaciones subclínicas en hospederos inmunocompetentes que a menudo duran menos de 12 horas. Tanto las infecciones sintomáticas como las asintomáticas proporcionan un reservorio de virus para la transmisión a personas susceptibles. Los estudios han estimado que la transmisión del herpes genital en más de 50% de los casos se debe al contacto sexual en ausencia de lesiones o síntomas.

Las infecciones genitales maternas por HSV presentan riesgos tanto para la madre como para el feto. En raras ocasiones, las mujeres embarazadas desarrollan una enfermedad diseminada después de la infección primaria, lo que conlleva una alta tasa de mortalidad. Una infección primaria antes de las 20 semanas de gestación se asocia con aborto espontáneo. Por otra parte, el feto puede adquirir la infección como resultado del derrame viral de las lesiones recurrentes en el canal de parto de la madre en el momento del nacimiento. Las estimaciones de la frecuencia de expulsión cervical del virus entre las mujeres embarazadas varían ampliamente.

Las infecciones genitales por HSV aumentan la propensión a infecciones con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tipo 1, debido a las lesiones ulcerativas en la superficie de la mucosa.

booksmedicos.org

Tratamiento, prevención y control

Varios fármacos antivirales han demostrado su eficacia contra las infecciones por HSV, entre ellos el aciclovir, el valaciclovir y la vidarabina (véase capítulo 30). Todos son inhibidores de la síntesis de ADN viral. El aciclovir, un análogo del nucleósido, es monofosforilado por la timidina cinasa de HSV, y luego es convertido en trifosfato por las cinasas celulares. El trifosfato de aciclovir es incorporado eficientemente en el ADN viral por la polimerasa HSV, donde luego evita el alargamiento de la cadena. Los fármacos pueden suprimir las manifestaciones clínicas, acortar el tiempo de curación y reducir las recurrencias del herpes genital. Sin embargo, el HSV permanece latente en los ganglios sensoriales. Pueden surgir cepas de virus resistentes a los fármacos.

Los neonatos y las personas con eccema deben protegerse de la exposición a personas con lesiones herpéticas activas.

Se debe informar a los pacientes con herpes genital que el desprendimiento asintomático es frecuente y que el riesgo de transmisión puede reducirse con el tratamiento antiviral y el uso del condón.

Se están desarrollando vacunas experimentales de varios tipos. Un enfoque es usar antígenos de glucoproteína purificados que se encuentran en la envoltura viral, expresados en un sistema recombinante. Dichas vacunas pueden ser útiles para la prevención de infecciones primarias. Una prometedora vacuna recombinante a base de glucoproteína HSV-2 no logró prevenir las infecciones por herpesvirus en una gran investigación clínica en 2010.

VIRUS DE LA VARICELA ZÓSTER

La varicela es una enfermedad leve y altamente contagiosa, principalmente en niños, caracterizada clínicamente por una erupción vesicular generalizada en la piel y las membranas mucosas. La enfermedad puede ser grave en adultos e individuos inmunodeprimidos.

El herpes zóster (culebrilla) es una enfermedad esporádica e incapacitante de personas mayores o inmunodeprimidas; se caracteriza por dolor y un exantema de distribución limitada a la piel inervada por un solo ganglio sensorial. Las lesiones son similares a las de la varicela.

Ambas enfermedades son causadas por el mismo virus. Mientras que la varicela es la enfermedad aguda, que sigue al contacto primario con el virus, el herpes zóster es la respuesta de un hospedero parcialmente inmune a la reactivación del virus de la varicela, presente en forma latente en las neuronas de los ganglios sensoriales.

Propiedades del virus

El virus de varicela-zóster es morfológicamente idéntico al HSV. No tiene reservorio animal. Se propaga en cultivos de tejido embrionario humano y produce cuerpos de inclusión intranucleares típicos (véase fig. 33–3B). Los cambios citopáticos son más focales y se propagan mucho más lentamente que los inducidos por HSV. El virus infeccioso sigue fuertemente asociado a las células; la propagación en serie se logra más fácilmente a través del paso de células infectadas que por los fluidos de cultivo de tejidos.

El mismo virus causa varicela y herpes zóster. Las cepas virales provenientes de las vesículas de los pacientes con varicela o herpes zóster no presentan una variación genética significativa. La inoculación de líquido de vesículas de herpes zóster en niños produce varicela.

Patogenia y patología

A. Varicela

La ruta de infección es la mucosa de las vías respiratorias superiores o la conjuntiva (véase fig. 33–5). Después de la replicación inicial en los nódulos linfáticos regionales, la viremia primaria propaga el virus y conduce a su replicación en el hígado y el bazo. La viremia secundaria, que involucra a células mononucleares infectadas, transporta el virus a la piel, donde se desarrolla la erupción típica. La hinchazón de las células epiteliales, la degeneración con englobamiento y la acumulación de líquidos hísticos producen la formación de vesículas (véase fig. 33–6).

FIGURA 33–5

La patogenia de la infección primaria con el virus varicela-zóster. El periodo de incubación dura de 10 a 21 días. La viremia secundaria da como

booksmedicos.org

resultado el transporte del virus a los sitios de la piel y las mucosas respiratorias, donde la replicación en las células epidérmicas causa la erupción característica (varicela). Se requiere de inmunidad específica contra el virus varicela-zóster para terminar con la replicación viral. El virus gana el acceso a las células de los ganglios de la raíz del trigémino y dorsal durante la infección primaria y establece la latencia. (Reproducido con permiso de Nester EW, Anderson DG, Roberts CE *et al. Microbiology: A Human Perspective*, 6a. ed. McGraw-Hill, 2009: 293. © McGraw-Hill Education.)

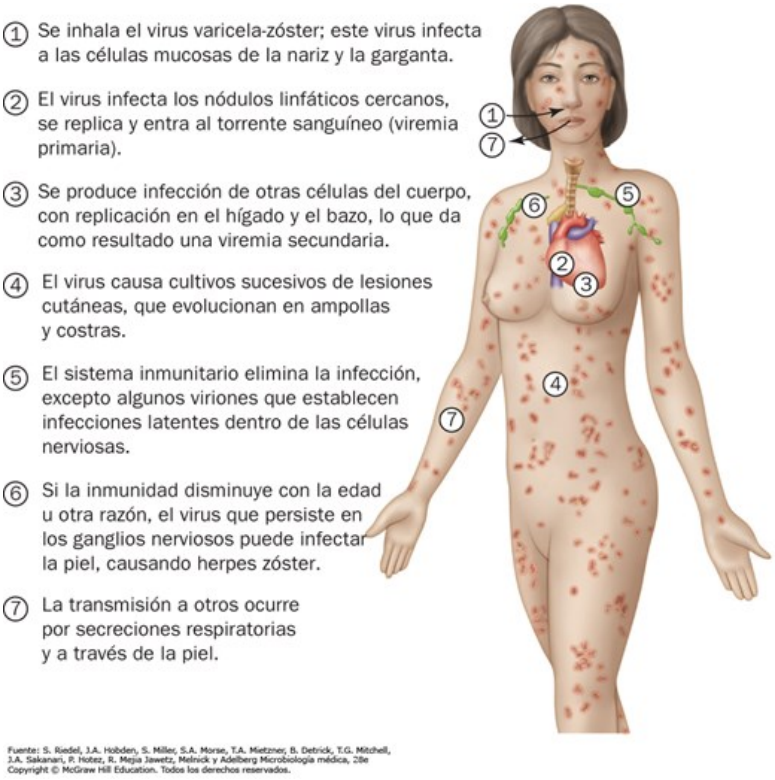
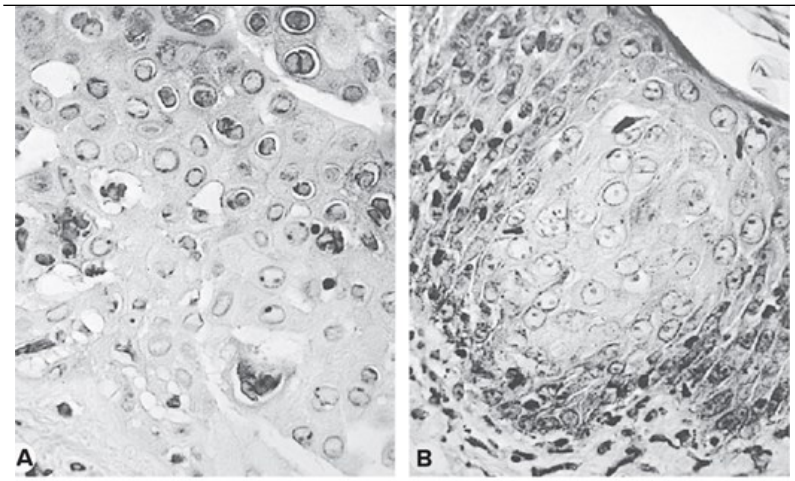


FIGURA 33–6

Cambios histológicos característicos de la infección por el virus varicela-zóster. Las biopsias por punción de las vesículas del virus varicela-zóster se fijaron y se tiñeron con hematoxilina y eosina. **A.** Infección temprana que muestra "degeneración de balón" de células con núcleos basófilos y cromatina marginada (reducida de 480 ×). **B.** Infección posterior que muestra inclusiones intranucleares eosinofílicas rodeadas de amplias zonas claras (reducido de 480 ×). **C.** Célula gigante multinucleada en la cubierta de una vesícula de varicela (reducida de 480 ×). **D.** Vista de baja potencia de una vesícula temprana que muestra la separación de la epidermis (acantólisis), edema dérmico e infiltración de células mononucleares (reducida de 40 ×). (Reproducido con permiso de Gelb LD. Varicella-zoster virus. In Fields BN, Knipe DM [editors-in-chief]. *Virology*, 2a. ed. Raven Press, 1990.)

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

La replicación y la propagación del virus varicela-zóster está limitada por las respuestas inmunitarias humorales y celulares del hospedero. Es probable que el interferón esté también involucrado. Se ha demostrado que una proteína codificada por el virus varicela-zóster, ORF61, antagoniza la vía del interferón β. Al parecer, esto contribuye a la patogenia de la infección viral.

B. Herpes zóster

Las lesiones cutáneas por herpes zóster son histopatológicamente idénticas a las de la varicela. También hay una inflamación aguda de los nervios sensoriales y los ganglios. A menudo sólo está involucrado un único ganglio. Por regla general, la distribución de las lesiones en la piel se corresponde estrechamente con las áreas de inervación de un ganglio de la raíz dorsal individual.

No está claro qué desencadena la reactivación de las infecciones latentes por VZV en los ganglios. Se cree que la inmunidad decreciente permite que se produzca la replicación viral en un ganglio, lo que causa inflamación y dolor intensos. El virus viaja por el nervio hasta la piel e induce la formación de vesículas. La inmunidad mediada por células es probablemente la defensa del hospedero más importante para la contención del VZV. Las reactivaciones son esporádicas y se repiten con poca frecuencia.

Manifestaciones clínicas

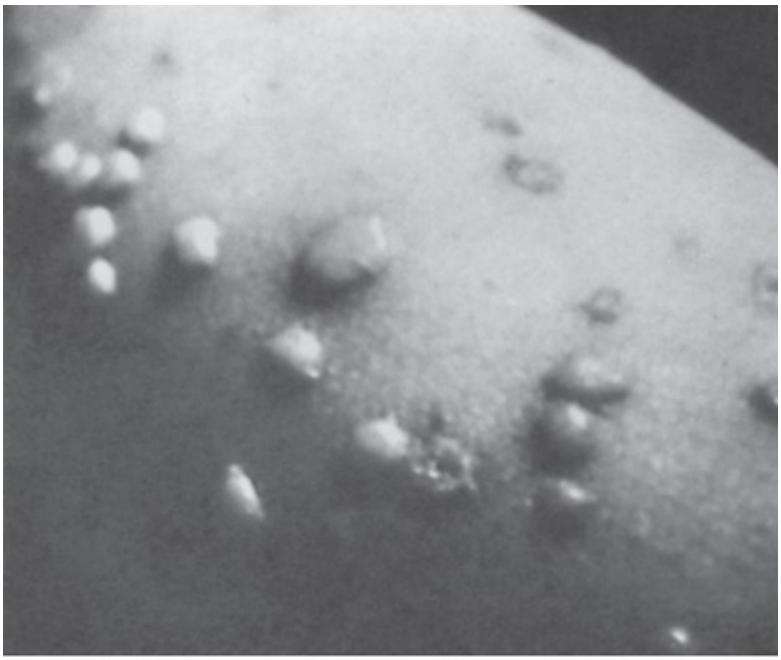
A. Varicela

La varicela subclínica es inusual. El periodo de incubación de la enfermedad típica es de 10–21 días. El malestar y la fiebre son los primeros síntomas, seguidos pronto por el exantema, primero en el tronco y luego en la cara, las extremidades y las mucosas bucal y faríngea. Aparecen vesículas frescas sucesivas en los cultivos, de modo que todas las etapas de máculas, pápulas, vesículas y costras pueden verse al mismo tiempo (véase fig. 33–7). La erupción dura aproximadamente cinco días y la mayoría de los niños desarrollan varios cientos de lesiones cutáneas.

booksmedicos.org

FIGURA 33–7

Múltiples etapas o “cultivos” de lesiones cutáneas por varicela. (Reproducido con permiso de Gelb LD Varicella-zoster virus. In Fields BN, Knipe DM [editors-in-chief]. *Virology*, 2a. ed. Raven Press, 1990.)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Las complicaciones son infrecuentes en niños normales y la tasa de mortalidad es muy baja. La encefalitis ocurre en casos raros y puede ser mortal. Los sobrevivientes de encefalitis por varicela quedan con secuelas permanentes. En la varicela neonatal, la infección se contrae de la madre, justo antes o después del nacimiento, pero sin una respuesta inmunitaria suficiente para modificar la enfermedad. El virus a menudo se disemina ampliamente y puede resultar letal. Se han descrito casos de síndrome de varicela congénita, después de casos maternos de varicela durante el embarazo.

La neumonía por varicela es rara en niños sanos, pero es la complicación más común en neonatos, adultos y pacientes inmunodeprimidos. Es responsable de muchas de las muertes relacionadas con la varicela.

Los pacientes inmunodeprimidos tienen un mayor riesgo de complicaciones de la varicela, sobre todo aquellos con neoplasias malignas, trasplantes de órganos o infección por VIH, y aquellos que reciben altas dosis de corticosteroides. Puede producirse una coagulación intravascular diseminada rápidamente letal. Los niños con leucemia son especialmente propensos a desarrollar la enfermedad grave y diseminada del VZV.

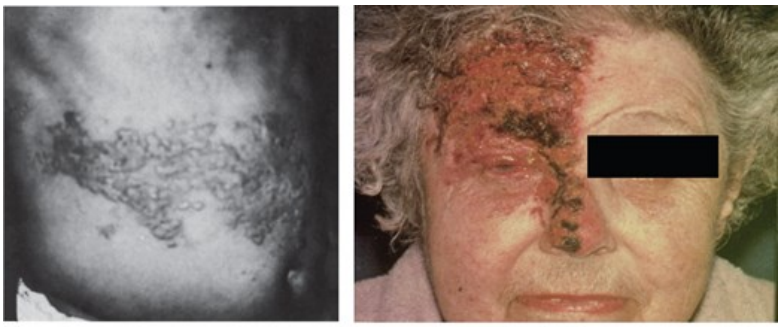
B. Herpes zóster

El herpes zóster generalmente ocurre en las personas inmunocomprometidas como resultado de una enfermedad, un tratamiento o el propio proceso de envejecimiento, pero ocasionalmente se desarrolla en adultos jóvenes sanos. Por lo general, comienza con un dolor intenso en la piel o la mucosa irrigada por uno o más grupos de nervios sensoriales y ganglios; a menudo es unilateral. Unos días después del inicio, aparece un cultivo de vesículas sobre la piel irrigada por los nervios afectados. El tronco, la cabeza y el cuello se ven afectados con mayor frecuencia (véase fig. 33–8); la división oftálmica del nervio trigémino se encuentra involucrada en 10–15% de los casos. La complicación más común por herpes zóster en adultos mayores es la neuralgia posherpética, un dolor prolongado que puede continuar durante meses. Es especialmente común después del herpes zóster oftálmico. La enfermedad visceral, especialmente la neumonía, es responsable de las muertes que ocurren en pacientes inmunodeprimidos con herpes zóster (<1% de los pacientes).

FIGURA 33–8

booksmedicos.org

A. Herpes zóster en la distribución de los nervios torácicos. (Cortesía de A.A. Gershon). **B.** Herpes zóster oftálmico. (Cortesía de M.N. Oxman, Universidad de California, San Diego. Reproducido de Prevention of herpes zoster. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices [ACIP]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2008; 57 [RR-5]: 1.)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

La enfermedad por varicela-zóster del sistema nervioso central, con mayor frecuencia meningitis, puede presentarse con o sin el exantema típico de herpes zóster.

Inmunidad

Los virus de la varicela y el herpes zóster son idénticos y las dos enfermedades son resultado de diferentes respuestas del hospedero. Se cree que una infección previa con varicela confiere inmunidad de por vida contra ella. Los anticuerpos inducidos por la vacuna contra la varicela persisten durante al menos 20 años. Sin embargo, el herpes zóster se desarrolla en presencia de anticuerpos neutralizantes contra la varicela.

Pueden producirse aumentos en el título de anticuerpos contra la varicela en personas con infecciones por HSV.

El desarrollo de la inmunidad mediada por células específicas contra el virus varicela-zóster es importante en la recuperación tanto de la varicela como del herpes zóster. La aparición de interferón local también puede contribuir a la recuperación.

El virus varicela-zóster, similar a otros herpesvirus, codifica medios para evadir las respuestas inmunitarias del hospedero. Por ejemplo, regula a la baja la expresión de los antígenos de clases I y II del complejo mayor de histocompatibilidad y la vía del interferón β.

Diagnóstico de laboratorio

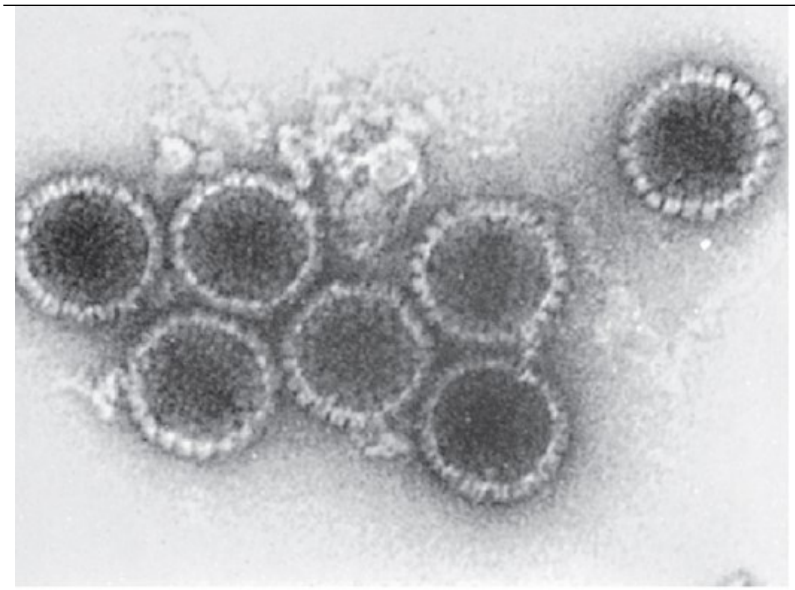
Los procedimientos diagnósticos rápidos son clínicamente útiles para el virus varicela-zóster. La detección directa de antígeno fluorescente y las pruebas de PCR son útiles por su sensibilidad, especificidad y rapidez. El ADN viral se puede detectar en el fluido de vesículas, raspados de la piel, CSF, fluidos corporales y muestras de tejido.

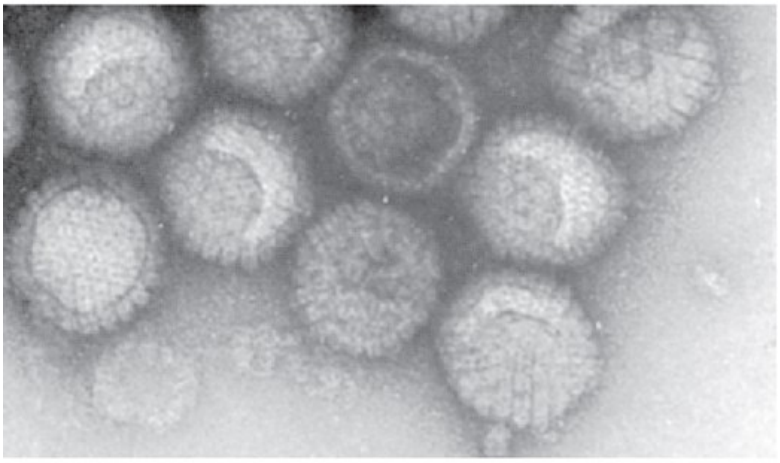
En los frotis teñidos de raspados o en exudados de la base de vesículas (frotis de Tzanck), se observan células gigantes multinucleadas (véase fig. 33–6). Esta morfología celular está ausente en las vesículas no herpéticas. La presencia de antígenos virales intracelulares pueden demostrarse mediante la tinción de inmunofluorescencia de frotis similares. Los herpesvirus pueden diferenciarse de los poxvirus por la apariencia morfológica de sus partículas en los fluidos vesiculares examinados por microscopia electrónica (véase fig. 33–9).

FIGURA 33–9

Arriba: Partículas de herpesvirus provenientes de líquido de una vesícula humana, teñida con acetato de uranilo para mostrar el centro de ADN (140 000 ×). **Abajo:** Viriones teñidos para mostrar los capsómeros proteicos de la cubierta del virus (140 000 ×). *Nota:* No se pueden distinguir los diferentes herpesvirus por microscopia electrónica. (Cortesía de K.O. Smith y J.L. Melnick.)

booksmedicos.org





Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

El virus puede aislarse del líquido vesicular en las primeras etapas de la evolución de la enfermedad utilizando cultivos de células humanas durante tres a siete días. El virus varicela-zóster en el líquido de las vesículas es muy lábil y los cultivos celulares no son particularmente sensibles.

PCR para VZV es el método preferido para el diagnóstico de encefalitis por VZV. Sin embargo, el ADN viral puede ser indetectable en el CSF al momento de la presentación. Algunos estudios han demostrado que la inclusión de anticuerpos IgM CSF para VZV puede mejorar la sensibilidad del diagnóstico.

Se puede detectar un aumento en el título de anticuerpos específicos en el suero de los pacientes mediante varias pruebas, entre ellas la prueba de los anticuerpos fluorescentes y el inmunoensayo enzimático. La elección de la prueba a utilizar depende del propósito de la misma y de los recursos de laboratorio disponibles. La inmunidad mediada por células es importante, pero es difícil de demostrar.

Epidemiología

La varicela y el herpes zóster están presentes en todo el mundo. La varicela es altamente contagiosa y es una enfermedad epidémica común en la infancia (la mayoría de los casos ocurre en niños <10 años). También son posibles casos en adultos. En climas templados, es mucho más común en invierno y primavera que en verano. El herpes zóster surge esporádicamente, sobre todo en adultos y carece de prevalencia estacional. Alrededor de 10–20% de los adultos experimentarán al menos un episodio de herpes zóster durante su vida, generalmente después de los 50 años.

Una vacuna viva atenuada contra la varicela se encuentra disponible. En la era anterior a la vacuna, la varicela causó alrededor de 4 millones de casos de enfermedad, 11 000 hospitalizaciones y 100 muertes anuales en Estados Unidos. Desde que se introdujo la vacuna en 1995, ha habido una

booksmedicos.org

disminución constante en la incidencia de enfermedades variceliformes; sin embargo, los brotes de varicela continúan apareciendo entre los escolares porque algunos niños no están vacunados y una dosis única de la vacuna sólo tiene una eficacia de 80–85% en las personas vacunadas.

La varicela se propaga fácilmente por gotículas que viajan en el aire y por contacto directo. Un paciente con varicela es probablemente contagioso (capaz de transmitir la enfermedad) desde poco antes de la aparición de la erupción hasta los primeros días de la misma. La infección por contacto es menos común en el herpes zóster, quizás porque el virus está ausente de las vías respiratorias superiores en los casos típicos. Los pacientes con herpes zóster pueden ser la fuente de varicela en niños susceptibles, tal vez porque el ADN viral a menudo está presente en su saliva. Los pacientes con sospecha de enfermedad por VZV deben ser tratados con precauciones en el entorno hospitalario a fin de prevenir la infección de otros pacientes susceptibles. El ADN del VZV se puede detectar utilizando un método de amplificación por PCR sobre muestras de aire de salas de hospital que acogen a pacientes con infecciones activas por varicela-zóster (82%) y herpes zóster (70%).

Tratamiento

En niños normales, la varicela es una enfermedad leve y no requiere de tratamiento. Los recién nacidos y los pacientes inmunodeprimidos con infecciones graves deben ser tratados.

La globulina γ con alto título de anticuerpos contra el VZV (inmunoglobulina varicela-zóster) puede usarse para prevenir el desarrollo de la enfermedad en pacientes expuestos a la varicela y con alto riesgo de presentar la enfermedad grave. Sin embargo, no tiene valor terapéutico después de que la varicela ha comenzado. La inmunoglobulina estándar no tiene valor debido a su bajo título de anticuerpos contra la varicela. La inmunoglobulina varicela-zóster (VariZIG) ahora está disponible para la profilaxis posterior a la exposición de pacientes de alto riesgo que carecen de manifestaciones serológicas de inmunidad.

Varios compuestos antivirales proporcionan un tratamiento eficaz contra la varicela, entre ellos el aciclovir, el valaciclovir, el famciclovir y el foscarnet. El aciclovir puede prevenir el desarrollo de enfermedades sistémicas en pacientes inmunodeprimidos infectados con varicela y puede detener la progresión del herpes zóster en adultos. El aciclovir no parece prevenir la neuralgia posherpética.

Prevención y control

En 1995 se aprobó una vacuna viva atenuada contra la varicela para uso general en Estados Unidos. Una vacuna similar se ha utilizado con éxito en Japón durante los últimos casi 30 años. Una dosis única de la vacuna es altamente efectiva para inducir protección contra la varicela en niños (80–85% de efectividad) pero menos en adultos (70%). La vacuna es aproximadamente 95% efectiva en la prevención de enfermedades graves. Alrededor de 5% de las personas desarrollan una erupción cutánea leve asociada a la vacuna un mes después de la inmunización. En 2006, se recomendaron dos dosis de la vacuna para niños y, según los informes, ese programa es más de 98% efectivo cuando se trata de prevenir la enfermedad de varicela. La transmisión del virus de la vacuna es rara, pero puede ocurrir cuando la vacuna causa una erupción. Se desconoce la duración de la inmunidad protectora inducida por la vacuna, pero probablemente sea a largo plazo. Las infecciones por varicela pueden ocurrir en personas vacunadas, pero generalmente son enfermedades leves.

Una vacuna contra el herpes zóster (culebrilla) fue autorizada en Estados Unidos en 2006. Es una versión 14 veces más potente que la vacuna contra la varicela. Se ha demostrado que es eficaz en adultos mayores para reducir tanto la frecuencia de los brotes de herpes zóster como la gravedad de la enfermedad que ocurre. La vacuna contra herpes zóster se recomienda para personas con afecciones médicas crónicas y para adultos mayores de 60 años.

VIRUS DE EPSTEIN-BARR

EBV es un herpesvirus ubicuo que causa la mononucleosis infecciosa aguda y está asociado con el carcinoma nasofaríngeo, el linfoma de Burkitt, los linfomas Hodgkin y no Hodgkin, otros trastornos linfoproliferativos en individuos inmunodeficientes y el carcinoma gástrico.

Propiedades del virus

El genoma del ADN de EBV contiene aproximadamente 172 kbp, tiene un contenido de G + C de 59% y codifica alrededor de 100 genes. Hay dos cepas principales de EBV, que se identifican como los tipos A y B.

booksmedicos.org

A. Biología del virus de Epstein-Barr

Las células objetivo principal de EBV son los linfocitos B. Cuando los linfocitos B humanos se infectan con EBV, se pueden establecer líneas celulares continuas, lo que indica que las células han sido inmortalizadas por el virus. Muy pocas de las células inmortalizadas producen virus infecciosos. Los estudios de laboratorio del EBV se ven obstaculizados por la falta de un sistema celular totalmente permisivo capaz de propagar el virus.

EBV inicia la infección de los linfocitos B al unirse al receptor viral, que es el receptor del componente C3d del complemento (CR2 o CD21). EBV pasa directamente a un estado latente en el linfocito, es decir, no experimenta un periodo de replicación viral completa. Las características distintivas de la latencia son la persistencia viral, la expresión restringida del virus y el potencial de reactivación y replicación lítica.

La eficiencia de la inmortalización de linfocitos B por EBV es bastante alta. Cuando el virus se une a la superficie celular, las células se activan para ingresar al ciclo celular. Posteriormente, se expresa un repertorio limitado de genes EBV; las células pueden proliferar indefinidamente. El genoma lineal de EBV forma un círculo y se amplifica durante la fase S del ciclo celular; la mayoría del ADN viral en las células inmortalizadas se manifiesta como episomas circulares.

Los linfocitos B inmortalizados por EBV expresan funciones diferenciadas, como la secreción de inmunoglobulina. Los productos de activación de linfocitos B (p. ej., CD23) también se expresan. Se reconocen varios patrones de expresión génica viral latente, basados en el espectro de proteínas y transcripciones expresadas. Entre estos se incluyen antígenos nucleares de EBV (EBNA1, 2, 3A-3C, LP), proteínas de membrana latentes (LMP1, 2) y pequeños ARN no traducidos (EBER).

En cualquier momento, sólo unas pocas células (<10%) de una población inmortalizada liberan partículas de virus. La latencia se puede interrumpir y el genoma de EBV se puede activar; la replicación en las células puede ser propiciada por una variedad de estímulos, entre ellos los agentes inductores de sustancias químicas o la inmunoglobulina de la superficie celular que reticula.

EBV puede replicarse *in vivo* en células epiteliales de la orofaringe, la glándula parótida y el cuello uterino; se encuentra en las células epiteliales de algunos carcinomas nasofaríngeos. Aunque las células epiteliales *in vivo* contienen un receptor de EBV, el receptor se pierde de las células cultivadas.

A EBV se le asocia con una serie de trastornos linfoproliferativos. La expresión del gen viral en estas células es limitada y varía desde sólo EBNA1 hasta todo el complemento de proteínas que se encuentran en los linfocitos B infectados de forma latente.

B. Antígenos virales

Los antígenos de EBV se dividen en tres clases según la fase del ciclo de vida viral en el que se expresan: 1) Los antígenos en fase latente son sintetizados por células con la infección latente. Entre estos antígenos se encuentran EBNA y LMP. Su expresión revela la presencia de un genoma de EBV. Sólo EBNA1, necesario para mantener los episomas del ADN viral, se expresa invariablemente; la expresión de los otros antígenos de fase latente puede ser regulada en diferentes células. LMP1 imita a un receptor de factor de crecimiento activado. 2) Los antígenos de fase temprana son proteínas no estructurales cuya síntesis no depende de la replicación del ADN viral. La expresión de antígenos de fase temprana indica el inicio de la replicación viral productiva. 3) Los antígenos de fase tardía son los componentes estructurales de la cápside viral (antígeno de la cápside viral) y la envoltura viral (glucoproteínas). Se producen abundantemente en las células que sufren una infección viral productiva.

C. Infecciones experimentales de animales

EBV es altamente específico para los seres humanos. Sin embargo, los tamarinos con cabeza de algodón inoculados con EBV desarrollan con frecuencia linfomas malignos mortales.

Patogenia y patología

A. Infección primaria

EBV se transmite comúnmente por la saliva infectada e inicia la infección en la orofaringe. La replicación viral ocurre en las células epiteliales (o linfocitos B de la superficie) de la faringe y las glándulas salivales. Muchas personas expulsan bajos niveles de virus durante las semanas o meses posteriores a la infección. Los linfocitos B infectados transmiten la infección desde la orofaringe a todo el cuerpo. En los individuos normales son eliminadas la mayoría de las células infectadas por virus, pero un pequeño número de linfocitos infectados de forma latente persiste durante toda la

booksmedicos.org

vida del hospedero (uno de cada 10^5–10^6 linfocitos B).

En los niños, las infecciones primarias se presentan generalmente sin manifestaciones clínicas, pero si ocurren en adultos jóvenes, a menudo se desarrolla una mononucleosis infecciosa aguda. La mononucleosis es una estimulación policlonal de linfocitos. Los linfocitos B infectados con EBV sintetizan inmunoglobulina. Los autoanticuerpos típicos de la enfermedad son anticuerpos heterófilos que reaccionan con antígenos en eritrocitos de oveja y son detectables en casos agudos.

B. Reactivación por latencia

Pueden ocurrir reactivaciones de infecciones latentes por EBV, como lo demuestra el aumento de los niveles de virus en la saliva y de ADN en las células sanguíneas. Estas reactivaciones suelen ser clínicamente silenciosas. Se sabe que la inmunodepresión reactiva la infección, a veces con graves consecuencias.

Manifestaciones clínicas

La mayoría de las infecciones primarias en niños son asintomáticas. En adolescentes y adultos jóvenes, el síndrome clásico asociado con la infección primaria es la mononucleosis infecciosa (~50% de las infecciones). EBV también está asociado con varios tipos de cáncer.

A. Mononucleosis infecciosa

Después de un periodo de incubación de 30–50 días se presentan como síntomas dolor de cabeza, fiebre, malestar general, fatiga y dolor de garganta. Son característicos los nódulos linfáticos y el bazo agrandados. Algunos pacientes desarrollan signos de hepatitis.

La enfermedad típica es autolimitada y dura de dos a cuatro semanas. Durante la enfermedad, hay un aumento en el número de leucocitos circulantes, con predominio de linfocitos. Muchos de estos son linfocitos T grandes y atípicos. La fiebre baja y el malestar pueden persistir durante semanas o meses después de una enfermedad aguda. Las complicaciones son raras en los hospederos normales.

B. Cáncer

EBV está asociado con el linfoma de Burkitt, el carcinoma nasofaríngeo, los linfomas de Hodgkin y no Hodgkin y el carcinoma gástrico. Los trastornos linfoproliferativos posteriores a un trasplante asociados a EBV son una complicación para los pacientes inmunodeficientes. Los sueros de pacientes con linfoma de Burkitt o carcinoma nasofaríngeo contienen niveles elevados de anticuerpos contra antígenos específicos de virus; los tejidos tumorales contienen ADN de EBV y expresan un número limitado de genes virales.

El linfoma de Burkitt es un linfoma de linfocitos B que se presenta comúnmente como un tumor de la mandíbula en niños africanos y en adultos jóvenes (véase capítulo 43). La mayoría de los tumores en pacientes africanos (>90%) contienen ADN de EBV y expresan el antígeno EBNA1. En otras partes del mundo, sólo alrededor de 20% de los linfomas de Burkitt contienen ADN de EBV. Se especula que el EBV puede estar involucrado con la etapa temprana del linfoma de Burkitt, específicamente cuando inmortaliza a los linfocitos B. La malaria, un cofactor reconocido, puede fomentar el agrandamiento del conjunto de células infectadas con EBV. Finalmente, hay translocaciones cromosómicas características que involucran a genes de inmunoglobulina y dan como resultado la desregulación de la expresión del protooncogén *c-myc*.

El carcinoma nasofaríngeo es un cáncer de células epiteliales común en hombres de origen chino y del sudeste asiático. El ADN de EBV se encuentra regularmente en las células del carcinoma nasofaríngeo; los pacientes presentan altos niveles de anticuerpos contra el EBV. EBNA1 y LMP1 se expresan. Se cree que los factores genéticos y ambientales son importantes en el desarrollo del carcinoma nasofaríngeo.

Los pacientes inmunodeficientes son susceptibles a enfermedades linfoproliferativas inducidas por EBV y potencialmente fatales. De 1 a 10% de los pacientes con trasplante desarrollan un trastorno linfoproliferativo asociado a EBV, a menudo cuando experimentan una infección primaria. Posteriormente se pueden desarrollar linfomas monoclonales agresivos de linfocitos B.

Los pacientes con sida son susceptibles a los linfomas asociados con el EBV y la leucoplasia vellosa oral, un crecimiento similar a una verruga que se desarrolla en la lengua; es un foco epitelial de la replicación de EBV. Prácticamente todos los linfomas no Hodgkin del sistema nervioso central están asociados con EBV, pero menos de 50% de los linfomas sistémicos son positivos para este virus. Además, EBV está asociado con la enfermedad de Hodgkin clásica, con el genoma viral detectado en las células malignas de Reed-Sternberg en hasta 50% de los casos.

booksmedicos.org

Inmunidad

Las infecciones por EBV provocan una respuesta inmunitaria intensa que consiste en anticuerpos contra muchas proteínas específicas de virus, una serie de respuestas mediadas por células y la secreción de linfocinas. La inmunidad mediada por células y los linfocitos T citotóxicos son importantes para limitar las infecciones primarias y controlar las infecciones crónicas.

Las pruebas serológicas para determinar el patrón de anticuerpos específicos en diferentes clases de antígenos de EBV son los medios habituales a la hora de determinar el estado de un paciente con respecto a una infección por EBV.

Diagnóstico de laboratorio

A. Detección molecular

Las pruebas de PCR para ADN viral de EBV pueden detectar virus en sangre, fluidos corporales y tejidos. Los métodos de PCR cuantitativos pueden determinar la carga viral y se utilizan a fin de controlar el desarrollo temprano del trastorno linfoproliferativo postrasplante (PTLD, *post-transplant lymphoproliferative disorder*) en pacientes trasplantados. Las pruebas de plasma detectarán la viremia circulante (a menudo asociada con la progresión de PTLD), mientras que un hemograma completo puede detectar EBV integrado en los genomas de WBC o infecciones latentes. La hibridación de ácido nucleico puede detectar EBV en los tejidos de los pacientes. Los ARN de EBER se expresan abundantemente en células infectadas latente y líticamente, y proporcionan un objetivo de diagnóstico útil para la detección de células infectadas con EBV por hibridación. La presencia de los antígenos virales se puede demostrar directamente en tejidos linfoides y en carcinomas nasofaríngeos. Durante la fase aguda de la infección, aproximadamente 1% de los linfocitos circulantes contendrán marcadores de EBV; después de la recuperación de la infección, aproximadamente uno de cada millón de linfocitos B portará el virus.

B. Aislamiento del virus

EBV puede aislarse de la saliva, la sangre periférica o el tejido linfoide mediante la inmortalización de linfocitos humanos normales, generalmente obtenidos de la sangre del cordón umbilical. Esta prueba es laboriosa y lenta (seis a ocho semanas); como requiere de instalaciones especializadas, rara vez se realiza. También es posible cultivar linfocitos B “transformados espontáneamente” y procedentes de pacientes infectados con el virus. Cualquier agente inmortalizador recuperado se confirma como EBV mediante la detección de ADN de EBV o antígenos específicos de virus en los linfocitos inmortalizados.

C. Serología

Los procedimientos serológicos comunes para la detección de anticuerpos contra el EBV son la prueba inmunosorbente ligada a enzimas, las pruebas de electrotransferencia (*western blot*, inmunoblot) y las pruebas de inmunofluorescencia indirecta utilizando células linfoides positivas para EBV.

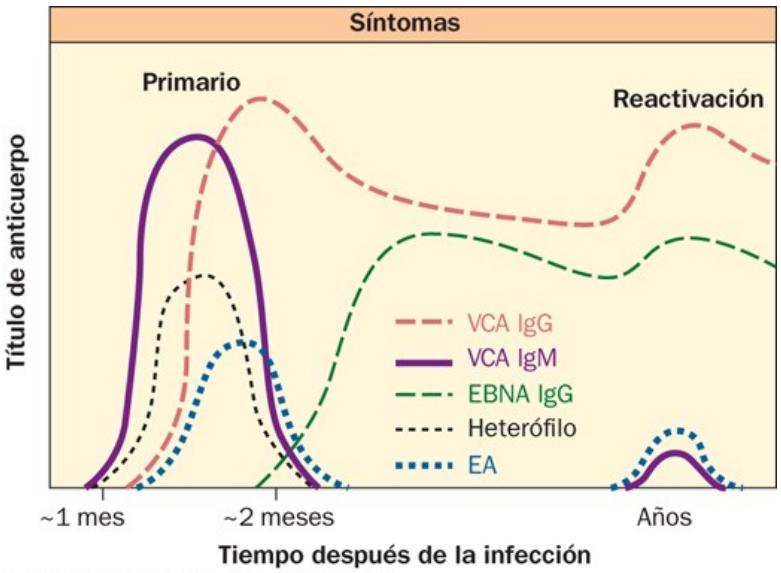
En la figura 33–10 se muestra el patrón típico de respuestas de anticuerpos a antígenos específicos de EBV después de una infección primaria. Al principio de la enfermedad aguda se produce un aumento transitorio de los anticuerpos IgM contra el antígeno de la cápside viral (VCA, *viral capsid antigen*) y son reemplazados en cuestión de semanas por anticuerpos IgG contra este antígeno; estos últimos persisten de por vida. Más tarde aún se desarrollan anticuerpos contra el antígeno temprano (EA, *early antigen*) y estos persisten durante varios meses. Varias semanas después de la infección aguda se generan los anticuerpos contra EBNA y el antígeno de membrana; ambos tipos de antígenos persisten durante toda la vida.

FIGURA 33–10

Patrón típico de formación de anticuerpos contra antígenos específicos del virus de Epstein-Barr (EBV) después de una infección primaria. Las personas con infección reciente tienen inmunoglobulina M (IgM) y anticuerpos IgG contra el antígeno de la cápside viral (VCA IgM, VCA IgG); sólo los anticuerpos IgG persisten durante años. Se desarrollan anticuerpos heterófilos transitorios que pueden aglutinar células ovinas. Los anticuerpos contra los antígenos tempranos (EA) se desarrollan en muchos pacientes y persisten durante varios meses. Varias semanas después de la infección aguda, los anticuerpos contra los antígenos nucleares del EBV (EBNA) y el antígeno de membrana aparecen y persisten de por vida. (Reimpreso de Gulley ML, Tang W. Laboratory assays for Epstein-Barr virus-related disease. *J Mol Diagn.* 2008; 10: 279–292 con permiso de la Sociedad Estadounidense de Patología Investigativa [*American Society for Investigative Pathology*] y la Asociación de Patología Molecular [*Association for*

booksmedicos.org

Molecular Pathology]).



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

La prueba de aglutinación heterófila menos específica se puede utilizar para diagnosticar infecciones agudas por EBV. En el curso de la mononucleosis infecciosa, la mayoría de los pacientes desarrollan anticuerpos heterófilos transitorios que aglutinan células ovinas. Son convenientes las pruebas *spot* disponibles comercialmente.

Las pruebas serológicas para anticuerpos contra el EBV requieren de alguna interpretación. La presencia de anticuerpos del tipo IgM contra el antígeno de la cápside viral es indicativa de infección actual. El anticuerpo del tipo IgG para el antígeno de la cápside viral es un marcador de infección pasada, e indica inmunidad. Los anticuerpos antigénicos tempranos generalmente son indicativos de una infección viral actual, aunque tales anticuerpos a menudo se encuentran en pacientes con linfoma de Burkitt o carcinoma nasofaríngeo. Los anticuerpos contra los antígenos EBNA revelan una infección previa con EBV, aunque la detección de un aumento en el título de anticuerpos anti-EBNA sugiere una infección primaria. No todas las personas desarrollan anticuerpos contra EBNA.

Epidemiología

EBV es común en todas partes del mundo; más de 90% de los adultos son seropositivos. Se transmite principalmente por contacto con secreciones orofaríngeas. En las áreas en desarrollo, las infecciones ocurren durante la infancia; más de 90% de los niños están infectados alrededor de los seis años de edad. Estas infecciones en la primera infancia generalmente ocurren sin ninguna enfermedad reconocible. Las infecciones no aparentes dan como resultado una inmunidad permanente a la mononucleosis infecciosa. En las naciones industrializadas, más de 50% de las infecciones por EBV se retrasan hasta la adolescencia tardía y la edad adulta. En casi la mitad de los casos, la infección se manifiesta como mononucleosis infecciosa. En Estados Unidos se estima que cada año hay 100 000 casos de mononucleosis infecciosa.

Prevención, tratamiento y control

No hay vacuna disponible contra EBV.

El aciclovir reduce el desprendimiento de EBV de la orofaringe durante el periodo de administración del fármaco, pero no afecta la cantidad de linfocitos B inmortalizados con EBV. El aciclovir no tiene ningún efecto sobre los síntomas de la mononucleosis y no tiene ningún beneficio comprobado en el tratamiento de los linfomas asociados a EBV en pacientes inmunodeprimidos.

La transferencia adoptiva de linfocitos T reactivos al EBV es prometedora como tratamiento para la enfermedad linfoproliferativa relacionada con el EBV.

CITOMEGALOVIRUS

booksmedicos.org

CMV (*Cytomegalovirus*) es un herpesvirus ubicuo que es una causa común de enfermedad en seres humanos: es la causa más común de infección congénita, la cual puede conducir a anomalías graves. La infección inaparente es usual durante la infancia y la adolescencia. Las infecciones graves por CMV se encuentran con frecuencia en adultos inmunodeprimidos.

Las infecciones por CMV pueden manifestarse como una enfermedad de inclusión citomegálica, cuyo nombre deriva de la propensión al agrandamiento masivo de células infectadas por CMV con cuerpos de inclusión intranucleares.

Propiedades del virus

CMV tiene el mayor contenido genético de los herpesvirus humanos. El genoma de su ADN (240 kbp) es significativamente mayor que el de HSV. Sólo se han caracterizado algunas de las muchas proteínas codificadas por el virus (~200). Una de estas proteínas, una glucoproteína de la superficie celular, actúa como un receptor de Fc que puede unirse inespecíficamente a la porción Fc de las inmunoglobulinas. Esto puede ayudar a las células infectadas a evadir la eliminación inmunitaria al proporcionar una capa protectora de inmunoglobulinas irrelevantes del hospedero.

El principal promotor inmediato inicial potenciador del CMV es uno de los intensificadores más fuertes conocidos, debido a la concentración de sitios de unión para factores de transcripción celular. Se usa experimentalmente para apoyar la expresión de altos niveles de genes extraños.

Muchas cepas genéticamente diferentes de CMV están circulando en la población humana. Sin embargo, las cepas suelen guardar suficiente similitud antigénica, de modo que las diferencias antigénicas entre ellas probablemente no sean factores determinantes de enfermedades en los seres humanos.

Los CMV son muy específicos para la especie humana y su tipo celular. Todos los intentos de infectar animales con CMV humano han fallado. Existen varios CMV de animales, cada uno específico para una especie.

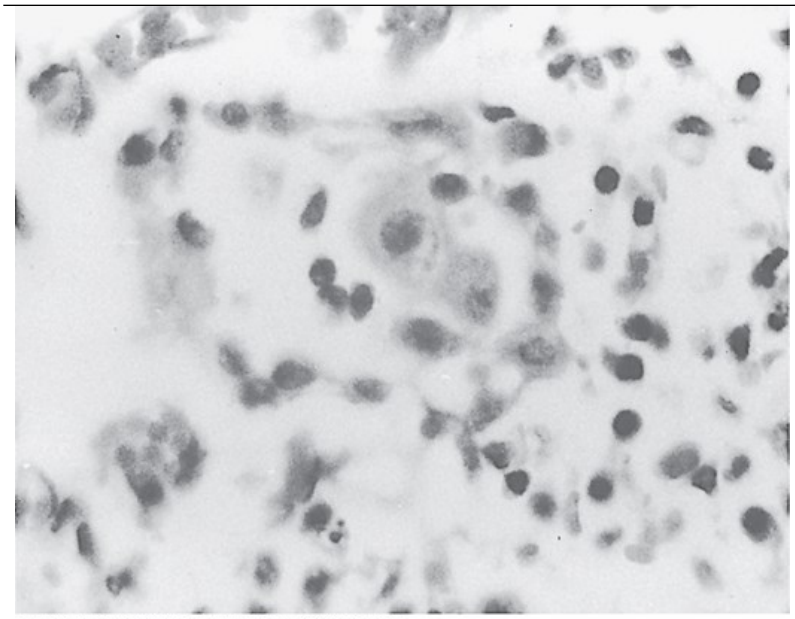
El CMV humano se replica *in vitro* sólo en fibroblastos humanos, aunque el virus a menudo es aislado de las células epiteliales del hospedero. CMV se replica lentamente en células cultivadas; su crecimiento es más lento que el de HSV. Muy poco del virus queda libre de las células; la infección se transmite principalmente de una célula a otra. Puede tomar varias semanas para que resulte afectada una monocapa completa de células cultivadas.

CMV produce un efecto citopático característico (véase fig. 33–3C). Se forman inclusiones citoplasmáticas perinucleares además de las inclusiones intranucleares típicas de los herpesvirus. Se ven células multinucleadas. Muchas células afectadas se agrandan mucho. Las células citomegálicas portadoras de inclusión se pueden encontrar en muestras de individuos infectados (véase fig. 33–11).

FIGURA 33–11

Células “citomegálicas” masivamente agrandadas, típicas de la infección por citomegalovirus, presente en el pulmón de un bebé prematuro que murió de enfermedad por citomegalovirus diseminado. (Cortesía de G.J. Demmler.)

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Patogenia y patología

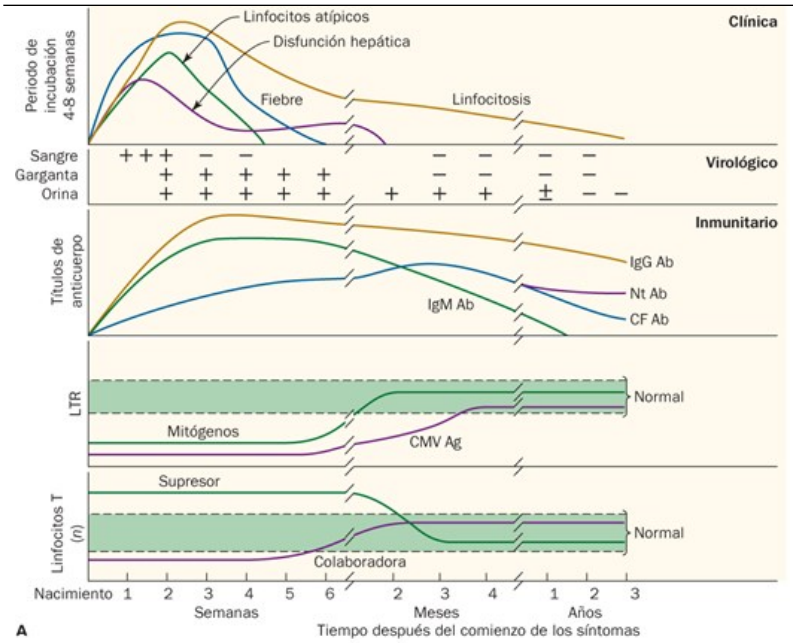
A. Hospederos sanos

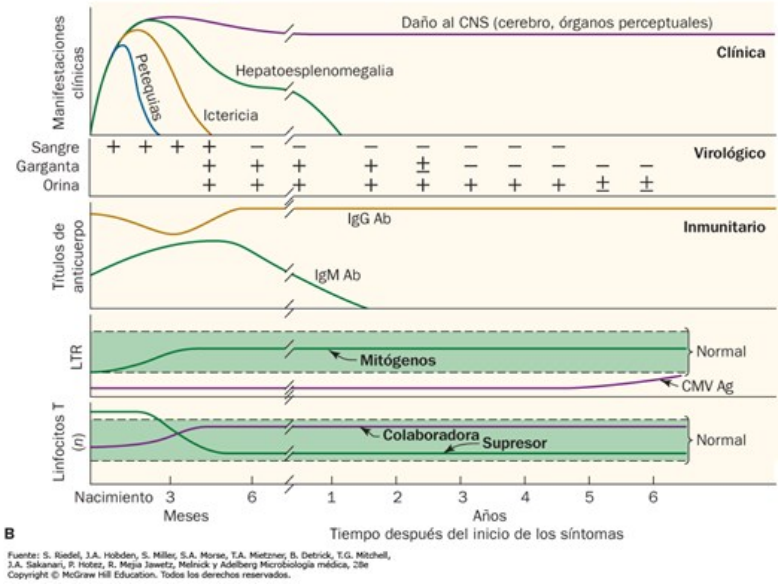
CMV puede transmitirse de persona a persona de diferentes maneras, pero todas requieren de un contacto cercano con material portador de virus. Hay un periodo de incubación de cuatro a ocho semanas en niños mayores y adultos normales después de la exposición viral. El virus causa una infección sistémica; se han aislado cepas de pulmón, hígado, esófago, colon, riñones, monocitos y linfocitos T y B. La enfermedad puede manifestarse como un síndrome infeccioso similar a la mononucleosis, aunque la mayoría de las infecciones por CMV son subclínicas. Similar a todos los herpesvirus, CMV establece infecciones latentes de por vida. El virus puede transmitirse de forma intermitente desde la faringe y la orina meses o años después de la infección primaria (véase fig. 33–12). La infección renal prolongada por CMV no parece ser perjudicial en personas normales. La afectación de la glándula salival es común y probablemente, crónica.

FIGURA 33–12

Características clínicas, virológicas e inmunitarias de la infección por citomegalovirus en individuos normales **(A).** y en lactantes con infección congénita **(B).**. Ab, anticuerpo; Ag, antígeno; CF, fijación del complemento; CMV, citomegalovirus; CNS (*central nervous system*), sistema nervioso central; Ig, inmunoglobulina; LTR, respuesta de transformación de linfocitos; Nt, neutralizante. (Reproducido con permiso de Alford CA, Britt WJ: Cytomegalovirus. In Fields BN, Knipe DM [editors-in-chief]. *Virology*, 2a. ed. Raven Press, 1990.)

booksmedicos.org





Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

La inmunidad mediada por células resulta deprimida cuando hay infecciones primarias (véase fig. 33–12); esto puede contribuir a la persistencia de la infección viral. Las respuestas celulares pueden tardar varios meses en restablecerse.

B. Hospederos inmunodeprimidos

Las infecciones primarias por CMV en los hospederos inmunodeprimidos son mucho más graves que en los hospederos normales. Las personas con mayor riesgo de contraer la enfermedad por CMV son las que reciben trasplantes de células madre hematopoyéticas o de órganos sólidos, las que tienen tumores malignos que reciben quimioterapia y las que tienen sida. La excreción viral aumenta y se prolonga, y la infección es más propensa a diseminarse. La neumonía y la colitis son las complicaciones más comunes.

La respuesta inmunitaria del hospedero al parecer mantiene a CMV en un estado latente en los individuos seropositivos. Las infecciones reactivadas se asocian con la enfermedad con mucha más frecuencia en pacientes inmunodeprimidos que en hospederos normales. Aunque generalmente son menos graves, las infecciones reactivadas pueden ser tan virulentas como las infecciones primarias.

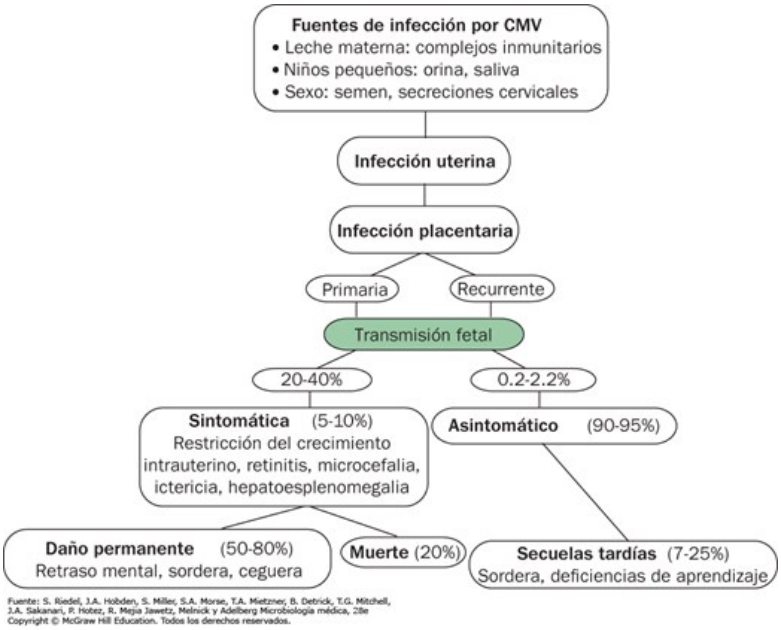
C. Infecciones congénitas y perinatales

booksmedicos.org

Las infecciones fetales y neonatales con CMV pueden ser graves (véase fig. 33–13). Alrededor de 1% de los nacidos vivos cada año en Estados Unidos tienen infecciones congénitas por CMV, y de 5 a 10% de ellos desarrollará una enfermedad de inclusión citomegálica grave. Un alto porcentaje de lactantes con esta enfermedad presentará defectos en el desarrollo y retraso mental.

FIGURA 33–13

Infecciones congénitas por citomegalovirus y defectos de nacimiento en niños sintomáticos y asintomáticos. El citomegalovirus es la infección intrauterina más común asociada con defectos congénitos. (Reproducido con permiso de Pereira L, Maidji E, McDonagh S, Tabata T. Insights into viral transmission at the uterine-placental interface. *Trends Microbiol.* 2005; 13: 164–174. Copyright Elsevier.)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

El virus puede transmitirse en el útero con infecciones maternas primarias y reactivadas. Alrededor de un tercio de las mujeres embarazadas con infección primaria transmiten el virus. La enfermedad de inclusión citomegálica generalizada es con frecuencia resultado de infecciones maternas primarias. No hay pruebas de que la edad gestacional en el momento de la infección materna afecte la expresión de la enfermedad en el feto. La transmisión intrauterina ocurre en aproximadamente 1% de las mujeres seropositivas. El daño fetal rara vez es resultado de estas infecciones maternas reactivadas. La infección del lactante es subclínica, pero crónica (véase fig. 33–12).

CMV también puede ser adquirido por el bebé a través de la exposición al virus en las vías genitales de la madre durante el parto y por la leche materna. En estos casos, los lactantes generalmente han recibido algunos anticuerpos maternos y las infecciones por CMV adquiridas perinatalmente tienden a ser subclínicas. Las infecciones por CMV adquiridas mediante transfusión en los neonatos varían según la cantidad de virus recibido y del estado serológico del donante de sangre. Si CMV se adquiere en el útero o perinatalmente, la diseminación viral es más prolongada que cuando se adquiere más adelante en la vida (véase fig. 33–12).

Manifestaciones clínicas

A. Hospederos normales

La infección primaria por CMV en niños mayores y adultos suele ser asintomática, pero ocasionalmente causa un síndrome de mononucleosis infecciosa espontánea. Se estima que CMV origina entre 20 y 50% de los casos de mononucleosis heterófilas negativas (no EBV).

La mononucleosis por CMV es una enfermedad leve y las complicaciones son poco frecuentes. La hepatitis subclínica es común. En niños menores de siete años, con frecuencia se observa hepatoesplenomegalia.

B. Hospederos inmunodeprimidos

booksmedicos.org

Las tasas de morbilidad y mortalidad aumentan con las infecciones primarias y recurrentes por CMV en individuos inmunodeprimidos. El virus puede estar restringido a un solo órgano y ocasionar neumonía, colitis, retinitis o hepatitis, o puede causar infección diseminada. La reactivación viral ocurre comúnmente en receptores de trasplante de médula ósea. La leucopenia asociada a virus es común en receptores de trasplantes de órganos sólidos; también se observa bronquiolitis obliterante en trasplantes de pulmón, ateroesclerosis de injerto después de un trasplante de corazón y rechazo de aloinjertos renales relacionados con CMV. CMV a menudo causa enfermedad diseminada en pacientes con sida no tratado; la colitis y la coriorretinitis son problemas comunes, y esta última a menudo conduce a ceguera progresiva.

C. Infecciones congénitas y perinatales

La infección congénita puede provocar la muerte del feto en el útero (véase fig. 33–13). La enfermedad de inclusión citomegálica de los neonatos se caracteriza por la afectación del sistema nervioso central y el sistema reticuloendotelial. Entre las manifestaciones clínicas se encuentran retraso del crecimiento intrauterino, ictericia, hepatoesplenomegalia, trombocitopenia, microcefalia y retinitis. Las tasas de mortalidad son de aproximadamente 20%. La mayoría de los sobrevivientes desarrollan defectos significativos en el sistema nervioso central en alrededor de dos años; son comunes la pérdida auditiva severa, las anomalías oculares y el retraso mental. Alrededor de 10% de los neonatos con infección subclínica congénita por CMV desarrollan sordera. Se ha estimado que uno de cada 1 000 nacidos vivos en Estados Unidos padece de retraso grave como resultado de una infección congénita por CMV.

Muchas mujeres infectadas previamente con CMV muestran reactivación y comienzan a excretar el virus del cuello uterino durante el embarazo. En el momento del parto, los bebés pueden infectarse a través del canal de parto infectado, aunque poseen altos títulos de anticuerpos maternos adquiridos por vía transplacentaria. Estos bebés comienzan a expulsar el virus aproximadamente entre las ocho y 12 semanas de edad y lo continúan excretando durante varios años, pero se mantienen saludables.

La infección adquirida con CMV es común y generalmente no aparece. El virus se expulsa en la saliva y la orina de las personas infectadas durante semanas o meses. CMV puede ser una causa de neumonía o hepatitis aisladas en lactantes menores de seis meses de edad.

Inmunidad

Los anticuerpos contra CMV en suero humano en Estados Unidos aumentan con la edad, de aproximadamente 40% en adolescentes a más de 80% en los mayores de 60 años. La reactivación de la infección latente ocurre en presencia de inmunidad humoral. La presencia de anticuerpos en la leche materna no previene la transmisión de la infección a los lactantes. El anticuerpo materno protege más contra el desarrollo de enfermedades graves en el lactante que contra la transmisión viral.

Diagnóstico de laboratorio

A. Pruebas de cultivo, reacción en cadena de la polimerasa y detección de antígeno

Las pruebas de PCR se utilizan para detectar virus circulantes en sangre, CFS y orina. Las pruebas de PCR pueden proporcionar datos cuantitativos de carga viral que pueden usarse para predecir la enfermedad por CMV en pacientes inmunodeprimidos. Los anticuerpos monoclonales contra antígenos virales se pueden usar para detectar leucocitos positivos en cepas de pacientes.

B. Aislamiento de virus

Se emplean fibroblastos humanos en los intentos para aislar cepas del virus. El virus se puede recuperar más fácilmente de tejidos, fluidos corporales y exudados de garganta y orina. En los cultivos, generalmente se necesitan de dos a tres semanas para la aparición de cambios citológicos, que consisten en pequeños focos de células translúcidas e inflamadas con grandes inclusiones intranucleares (véase fig. 33–3C y D). Los cultivos en viales de concha permiten detectar el antígeno CMV utilizando anticuerpos fluorescentes antes del desarrollo del efecto citopático, lo que permite un diagnóstico más rápido.

C. Serología

Muchos tipos de pruebas pueden detectar anticuerpos IgG contra CMV, indicativos de infección pasada (y del potencial de sufrir reactivación). La detección de anticuerpos IgM virales sugiere una infección reciente. Las pruebas serológicas no son informativas en el caso de pacientes

booksmedicos.org

inmunodeprimidos. Además, las técnicas serológicas no pueden distinguir diferencias de cepa entre los aislamientos clínicos.

D. Prueba de resistencia

La prueba de resistencia a CMV implica la secuenciación de los genes de la cinasa viral (UL97) y la ADN polimerasa (UL54), y la comparación con una base de datos de mutaciones de resistencia conocidas. Las mutaciones UL97 pueden conferir resistencia al ganciclovir, mientras que las mutaciones UL54 pueden conferir resistencia al ganciclovir, al cidofovir y al foscarnet.

Epidemiología

CMV es endémica en todas partes del mundo, pero no se conocen epidemias asociadas con este virus. Está presente durante todo el año, sin variación estacional en las tasas de infección.

La prevalencia de la infección varía con el estado socioeconómico, las condiciones de vida y las prácticas de higiene. La prevalencia de anticuerpos puede ser moderada (40–70%) en adultos en grupos socioeconómicos altos en países desarrollados, en contraste con una prevalencia de más de 90% en niños y adultos en países en desarrollo y en grupos socioeconómicos bajos en países desarrollados.

Las nuevas infecciones son casi siempre asintomáticas. Después de la infección, el virus se expulsa de múltiples sitios. La eliminación viral puede continuar durante años, a menudo de manera intermitente, a medida que el virus latente se reactiva. Por tanto, las exposiciones al CMV son generalizadas y comunes.

Los seres humanos son el único hospedero conocido para CMV. La transmisión requiere un contacto cercano de persona a persona. El virus puede excretarse en la orina, la saliva, el semen, la leche materna y las secreciones cervicales, y se transporta en los leucocitos circulantes. La propagación oral y respiratoria son probablemente las vías dominantes de transmisión de CMV. Este puede transmitirse por transfusiones de sangre, aunque el riesgo es bajo con productos sanguíneos leucorreducidos. Los receptores de trasplante de órganos sólidos que son seronegativos tienen un alto riesgo de infección cuando reciben un trasplante de órgano que proviene de un paciente seropositivo.

La infección intrauterina puede producir enfermedad grave en los neonatos. Alrededor de 1% de los niños nacidos en Estados Unidos están infectados con CMV. La mayoría tienen infecciones subclínicas pero crónicas; 5–10% tiene enfermedad de inclusión citomegálica con defectos desarrollados concomitantes y alta mortalidad. Muchos otros niños son infectados con CMV en los primeros meses de vida, con frecuencia debido a la leche materna infectada o por diseminación del virus en las guarderías. La mayoría de estas infecciones son subclínicas, pero generalmente crónicas, con desprendimiento viral persistente.

Muchas mujeres en edad fértil en Estados Unidos se encuentran en riesgo de contraer una infección primaria por CMV durante el embarazo. La transmisión en el útero se produce en alrededor de 40% de las infecciones primarias de las madres. Estas infecciones maternas primarias durante el embarazo son responsables de la mayoría de los casos de enfermedad de inclusión citomegálica. Otras infecciones congénitas son causadas por reactivaciones de infecciones de madres lactantes, con transmisión poco común (~1%) debido al efecto protector del anticuerpo materno.

Las infecciones por CMV se encuentran marcadamente incrementadas en las poblaciones inmunodeprimidas; los receptores de trasplantes con frecuencia desarrollan infecciones, la mayoría de las cuales son causadas por reactivaciones de sus propios virus latentes.

Tratamiento y control

Los tratamientos farmacológicos de las infecciones por CMV han mostrado algunos resultados alentadores. Ganciclovir, un nucleósido estructuralmente relacionado con el aciclovir, ha sido utilizado exitosamente a fin de tratar infecciones por CMV potencialmente mortales en pacientes inmunodeprimidos. La gravedad de la retinitis, la esofagitis y la colitis por CMV se reduce con el uso de ganciclovir. Además, el tratamiento temprano con ganciclovir reduce la incidencia de enfermedad diseminada por CMV en receptores de aloinjertos de médula ósea. El ganciclovir también controla la pérdida progresiva de audición en neonatos con infecciones congénitas. Cidofovir, un nucleótido inhibidor de la polimerasa, y foscarnet, un análogo del pirofosfato inorgánico, pueden ser usados para el tratamiento de retinitis por CMV y para las cepas de CMV resistentes a ganciclovir. Aciclovir y valaciclovir han mostrado algunos beneficios en pacientes con trasplantes renales y de médula ósea.

No se dispone de medidas de control específicas a fin de prevenir la propagación del CMV. Se recomienda aislar a los neonatos con enfermedad de inclusión citomegálica generalizada de los otros neonatos.

booksmedicos.org

La detección en donantes y receptores de trasplantes de anticuerpos contra CMV puede prevenir algunas transmisiones de CMV primario. La población receptora de trasplante seronegativa para CMV representa un grupo de alto riesgo para infecciones por CMV. Los pacientes con trasplantes de órganos sólidos pueden recibir tratamiento profiláctico con ganciclovir para prevenir el desarrollo de la enfermedad por CMV; esto debe sopesarse con la propensión del ganciclovir a causar leucopenia. La administración de IgG humana, preparada a partir de grupos de plasma obtenidos de personas sanas con altos títulos de anticuerpos contra el CMV (inmunoglobulina CMV) ha dado resultados discordantes en las pruebas para disminuir la incidencia de infecciones virales en los receptores de trasplantes. La inmunoglobulina contra CMV se abastece de forma limitada.

Se ha recomendado el uso de sangre de donantes seronegativos cuando los bebés requieran múltiples transfusiones, o para pacientes sometidos a trasplante de médula ósea.

Dos vacunas contra CMV, una a partir de microorganismos vivos y otra recombinante, se encuentran en desarrollo.

HERPESVIRUS HUMANO 6

El HHV-6 linfotrópico T se reconoció por primera vez en 1986. Se hicieron aislamientos iniciales de cultivos de células mononucleares de sangre periférica de pacientes con trastornos linfoproliferativos.

Propiedades del virus

El ADN viral tiene un tamaño de aproximadamente 160–170 kbp y una composición media de 43–44% (G + C). La disposición genética del genoma de HHV-6 se asemeja a la del CMV humano.

HHV-6 parece no tener ninguna relación antigénica con los otros herpesvirus humanos conocidos, excepto por una reactividad cruzada limitada con HHV-7. Las muestras de HHV-6 se segregan en dos grupos antigénicos estrechamente relacionados pero distintos (designados A y B).

El virus crece bien en los linfocitos T CD4. Otros tipos de células también admiten la replicación viral, entre ellas los linfocitos B y las células de origen glial, fibroblastoide y megacariocito. Las células en la orofaringe deben infectarse porque el virus está presente en la saliva. No se sabe qué células del cuerpo se infectan de forma latente. El CD46 humano es el receptor celular del virus.

Epidemiología y manifestaciones clínicas

Los estudios seroepidemiológicos que utilizan pruebas de inmunofluorescencia para anticuerpos séricos o pruebas de PCR para ADN viral en saliva o células sanguíneas han demostrado que el HHV-6 está muy extendido en la población. Se estima que más de 90% de los niños mayores de un año y de los adultos son positivos para este virus.

Las infecciones con HHV-6 generalmente ocurren en la primera infancia. Esta infección primaria causa exantema súbito (roséola infantil o “sexta enfermedad”); la enfermedad infantil leve más común está caracterizada por fiebre alta y erupción cutánea. La variante 6B parece ser la causa principal de esta enfermedad. El virus está asociado con convulsiones febriles en niños.

Se presume que el modo de transmisión de HHV-6 es a través de secreciones orales. El hecho de que sea un agente omnipresente sugiere que debe ser expulsado al medio ambiente de un portador infectado.

Las infecciones persisten de por vida. La reactivación parece ser común en los pacientes trasplantados y durante el embarazo. Las consecuencias de la infección reactivada aún no se han determinado. La reactivación de HHV-6 ocurre en cerca de la mitad de los pacientes que se someten a un trasplante de células madre hematopoyéticas; puede detectarse mediante PCR en sangre. Esas reactivaciones ocurren comúnmente poco después del trasplante y se han asociado con injerto retrasado, disfunción del sistema nervioso central y aumento de la mortalidad.

HERPESVIRUS HUMANO 7

Un herpesvirus humano linfotrópico T, designado HHV-7, se aisló por primera vez en 1990 de linfocitos T activados recuperados de linfocitos de sangre periférica de un individuo sano.

booksmedicos.org

HHV-7 es, desde el punto de vista inmunológico, distinto de HHV-6, aunque son 50% homólogos a nivel de ADN.

HHV-7 parece ser un agente ubicuo cuyas infecciones se manifiestan generalmente en la infancia, aunque no en las edades tan tempranas en las que suelen observarse las infecciones con HHV-6. Las infecciones persistentes se establecen en las glándulas salivales; el virus puede aislarse de la saliva de la mayoría de los individuos. En un estudio longitudinal de adultos sanos, 75% de los sujetos excretaron virus infecciosos en la saliva una o más veces durante un periodo de observación de seis meses. Similar al HHV-6, la infección primaria con el HHV-7 se ha relacionado con la roséola infantil en bebés y niños pequeños. Queda por establecer cualquier otra asociación de enfermedades con HHV-7.

HERPESVIRUS HUMANO 8

HHV-8, también llamado KSHV, fue detectado por primera vez en 1994 en muestras de sarcoma de Kaposi. KSHV es linfotrópico y está más estrechamente relacionado con EBV y el herpesvirus saimiri que con otros herpesvirus conocidos. El genoma de KSHV (~165 kbp) contiene numerosos genes relacionados con genes reguladores celulares implicados en la proliferación celular, la apoptosis y las respuestas del hospedero (ciclina D, citocinas, receptor de quimiocinas) que presumiblemente contribuyen a la patogenia viral. Esta piratería molecular de genes reguladores celulares es una característica sorprendente del virus. KSHV es la causa de los sarcomas de Kaposi, tumores vasculares de composición celular mixta, y está involucrado en la patogenia de los linfomas de cavidades corporales que ocurren en pacientes con sida, y de la enfermedad de Castleman multicéntrica.

KSHV no es tan ubicuo como otros herpesvirus; alrededor de 5% de la población de Estados Unidos y el norte de Europa presenta evidencia serológica de infección por KSHV. El contacto con las secreciones orales es probablemente la vía de transmisión más común. El virus también puede transmitirse sexual y verticalmente, por sangre y a través de trasplantes de órganos. Su ADN viral también ha sido identificado en muestras de leche materna en África. Las infecciones son comunes en África (>50%) y se adquieren durante la infancia.

El ADN viral puede ser detectado en muestras de pacientes mediante pruebas de PCR. El cultivo directo del virus es difícil y poco práctico. Hay pruebas serológicas disponibles para medir el anticuerpo persistente contra KSHV utilizando inmunofluorescencia indirecta, *western blot* y formatos de prueba inmunosorbente ligada a enzimas.

Los fármacos foscarnet, famciclovir, ganciclovir y cidofovir tienen actividad contra la replicación del KSHV. El nivel de replicación de KSHV y la tasa de nuevos sarcomas de Kaposi se reducen notablemente en pacientes positivos a VIH que reciben tratamiento antirretroviral efectivo, lo que probablemente refleja la vigilancia inmunitaria reconstituida contra las células infectadas con KSHV.

VIRUS DEL HERPES B

El virus del herpes B de los monos del Viejo Mundo (zona tricontinental de Europa, África y Asia) es altamente patógeno para los seres humanos. La transmisibilidad del virus a los seres humanos es limitada, pero las infecciones que ocurren están asociadas con una alta tasa de mortalidad (~60%). La enfermedad del virus del herpes B en seres humanos consiste en una mielitis aguda ascendente y encefalomielitis.

Propiedades del virus

El virus del herpes B es un herpesvirus típico endémico en macacos, monos de la zona asiática del Viejo Mundo. El virus del herpes B es enzoótico en el rhesus, el cinomolgo y otros monos macacos (género *Macaca*). Se denomina *Macacine herpesvirus* o *herpesvirus simiae*; se ha reemplazado el nombre anterior de *Cercopithecine herpesvirus 1*. La organización de su genoma es similar a la del HSV, con muchos genes dispuestos colinealmente. Su genoma es 75% G + C, el más alto entre los herpesvirus. Al igual que con todos los virus del herpes, el virus del herpes B establece infecciones latentes en hospederos infectados. El virus crece bien en cultivos de riñón de mono, riñón de conejo y células humanas; tiene un ciclo de crecimiento corto. Los efectos citopáticos son similares a los de HSV.

Patogenia y patología

Las infecciones por el virus del herpes B rara vez causan enfermedades en los monos rhesus. Las lesiones vesiculares de la orofaringe pueden ocurrir y parecerse a las inducidas en los seres humanos por HSV. También se producen lesiones genitales. Muchos monos rhesus son portadores de infecciones latentes por el virus del herpes B que pueden ser reactivadas por condiciones de estrés.

booksmedicos.org

El virus es transmisible a otros monos, así como a conejos, cobayas, ratas y ratones. Los conejos desarrollan rutinariamente infecciones fatales después de ser inoculados con el virus del herpes B.

Las infecciones por el virus del herpes B en seres humanos generalmente son resultado de una mordedura de mono, aunque es posible la infección por vía respiratoria o exposición a salpicaduras oculares. La característica sorprendente de las infecciones por el virus del herpes B en seres humanos es su fuerte propensión de causar enfermedades neurológicas. Muchos sobrevivientes quedan con discapacidad neurológica.

Epidemiología y manifestaciones clínicas

El virus del herpes B se transmite por contacto directo con virus o material que contiene virus. La transmisión se produce entre monos *Macaca*, entre monos y seres humanos, y rara vez de humano a humano. El virus puede estar presente en la saliva, los líquidos conjuntivales y vesiculares, las áreas genitales y las heces de los monos. La transmisión respiratoria puede ocurrir. Otras fuentes de infección son el contacto directo con jaulas de animales y con cultivos de células de mono infectados.

La infección en el hospedero natural rara vez se asocia con una enfermedad obvia. Las infecciones con el virus del herpes B son muy comunes en colonias de monos rhesus. La seroprevalencia en animales adultos es de 70% o más. Debido a que las infecciones latentes pueden reactivarse, los animales seropositivos son reservorios de transmisión de infecciones por el virus del herpes B. La frecuencia de excreción del virus del herpes B por parte de los monos probablemente no sea superior a 3%.

Quienes trabajan con animales y principalmente las personas que manejan a los monos macacos, incluidos investigadores médicos, veterinarios, dueños de mascotas y trabajadores de zoológicos, corren el riesgo de contraer la infección por el virus del herpes B. Las personas que tienen contacto íntimo con trabajadores expuestos a los monos también están en riesgo.

Tratamiento y control

No existe un tratamiento específico después de que se manifiesta la enfermedad clínica. Sin embargo, se recomienda el tratamiento con aciclovir inmediatamente después de la exposición. Las pruebas para individuos expuestos y tejidos de mono por PCR y serología están disponibles a través del Centro Nacional de Recursos del virus B (*National B virus Resource Center*). La globulina γ no ha demostrado ser un tratamiento eficaz para las infecciones por el virus B humano. No hay vacuna disponible.

El riesgo de infecciones por el virus B puede reducirse mediante procedimientos adecuados en el laboratorio y en el manejo y cuidado de los monos macacos. Este riesgo hace que los macacos no sean aptos como mascotas.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Los herpesvirus son virus grandes; se conocen unos 100 herpesvirus diferentes que infectan a diferentes especies.
- Los miembros de la familia herpesvirus varían ampliamente en sus propiedades biológicas.
- Todos los herpesvirus establecen infecciones latentes de por vida.
- Varios herpesvirus son importantes patógenos humanos; causan una amplia variedad de enfermedades.
- Las enfermedades asociadas con la infección primaria y la infección reactivada por un determinado herpesvirus pueden variar notablemente.
- Los herpesvirus pueden causar enfermedad grave en personas inmunocomprometidas.
- Los tipos 1 y 2 del virus del herpes simple comparten cierta homología de secuencia, exhiben un amplio rango de hospederos, crecen rápidamente y establecen infecciones latentes en las células nerviosas.
- El virus del herpes simple tipo 1 se asocia clásicamente con lesiones orofaríngeas y el tipo 2, con infecciones genitales.
- Varios fármacos antivirales son efectivos contra el virus del herpes simple.

booksmedicos.org

- El virus del herpes simple tipo 1 es la causa más común de encefalitis esporádica y fatal.
- El virus varicela-zóster causa varicela en la infección primaria en niños y herpes zóster (culebrilla) después de su reactivación en adultos.
- Una vacuna viva y atenuada contra la varicela se encuentra disponible. Se autoriza una versión más fuerte de la vacuna para prevenir la culebrilla en personas mayores.
- Los citomegalovirus son causas importantes de defectos congénitos de desarrollo y retraso mental después de infecciones.
- El virus de Epstein-Barr establece infecciones latentes en los linfocitos B.
- El virus de Epstein-Barr causa mononucleosis infecciosa y está asociado con varios cánceres humanos, entre ellos el linfoma de Burkitt y el carcinoma nasofaríngeo.
- Las infecciones inaparentes con citomegalovirus son comunes durante la infancia.
- Los receptores de trasplantes de órganos corren riesgo de enfermedad por citomegalovirus reactivado, especialmente neumonía.
- El herpesvirus del sarcoma de Kaposi es la causa del sarcoma de Kaposi, un tumor vascular.

REFERENCIAS

Baines JD: Herpes simplex virus capsid assembly and DNA packaging: A present and future antiviral drug target. *Trends Microbiol* 2011;19:606. [PubMed: 22000206]

Espy MJ, Uhl JR, Sloan LM, et al: Real-time PCR in clinical microbiology: Applications for routine laboratory testing. *Clin Microbiol Rev* 2006;19:165. [PubMed: 16418529]

Gulley ML, Tang W: Laboratory assays for Epstein-Barr virus-related disease. *J Mol Diagn* 2008;10:279. [PubMed: 18556771]

Hassan J, Connell J: Translational mini-review series on infectious disease: Congenital cytomegalovirus infection: 50 years on. *Clin Exp Immunol* 2007;149:205. [PubMed: 17635529]

Huff JL, Barry PA: B-virus (*Cercopithecine herpesvirus* 1) infection in humans and macaques: Potential for zoonotic disease. *Emerg Infect Dis* 2003;9:246. [PubMed: 12603998]

Jackson SE, Mason GM, Wills MR: Human cytomegalovirus immunity and immune evasion. *Virus Res* 2011;157:151. [PubMed: 21056604]

Kimberlin DW, Whitley RJ: Human herpesvirus-6: Neurologic implications of a newly-described viral pathogen. *J Neurovirol* 1998;4:474. [PubMed: 9839645]

Knipe DM, Howley PM (editors-in-chief): Herpesviridae. In *Fields Virology*, 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

Oxman MN: Zoster vaccine: Current status and future prospects. *Clin Infect Dis* 2010;51:197. [PubMed: 20550454]

Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): Prevention of herpes zoster. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008;57(RR-5):1. [PubMed: 18185492]

Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): Prevention of varicella. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007;56(RR-4):1. [PubMed: 17218934]

Weinberg A, Cannon M, Pereira L (guest editors): Congenital CMV supplement, 2008 Congenital Cytomegalovirus (CMV) Conference. *J Clin Virol* 2009;46(Suppl 4). [Entire issue.]

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Universidad Mariano Galvez de Guatemala
Access Provided by:
SILVERCHAIR

CAPÍTULO 34: Poxvirus

INTRODUCCIÓN

Los poxvirus son los virus de mayor tamaño y los más complejos que infectan a los humanos. La familia abarca un gran grupo de agentes que muestran semejanza morfológica y comparten un antígeno nucleoproteínico común. Las infecciones provocadas por casi todos los poxvirus se caracterizan por una erupción cutánea, aunque las lesiones inducidas por algunos miembros de la familia son marcadamente proliferativas. El grupo incluye al virus de la viruela, el agente etiológico de dicha enfermedad, una enfermedad viral que ha afectado a los humanos desde que se tienen registros históricos.

Aunque la viruela fue declarada erradicada globalmente en 1980 después de una intensa campaña coordinada por la Organización Mundial de la Salud (*WHO, world health organization*), existe la preocupación de que el virus pueda reintroducirse como un arma biológica. Existe una necesidad continua de estar familiarizado con el virus de la vaccinia (utilizado en las vacunas contra la viruela) y sus posibles complicaciones en humanos, así como con otras enfermedades de poxvirus, que pueden parecerse a la viruela y que deben ser diferenciadas por medio de estudios de laboratorio. Además, el virus de la vaccinia se está investigando como un vector para la introducción de genes de inmunización activa contra una variedad de enfermedades virales de humanos y animales domésticos.

PROPIEDADES DE POXVIRUS

En el cuadro 34–1 se enumeran las propiedades importantes de los poxvirus.

CUADRO 34–1

Propiedades importantes de los poxvirus

Virión: Estructura compleja, de forma oval o rectangular, con 300 a 400 nm de longitud × 230 nm de diámetro; en su superficie externa hay bordes; contiene cuerpos centrales y laterales
Composición: ADN (3%), proteína (90%), lípidos (5%)
Genoma: ADN bicatenario, lineal; tamaño: 130 a 375 kbp; posee asas terminales; tiene un bajo contenido de G + C* (30 a 40%), excepto *Parapoxvirus* (63%) *G + C: guanina más citocina.
Proteínas: Los viriones contienen más de 100 polipéptidos; muchas enzimas están presentes en su zona central o núcleo, incluido el sistema de transcripción
Envoltura: El ensamblaje del virión implica la formación de membranas múltiples
Replicación: Fábricas citoplasmáticas
Características sobresalientes: Constituyen algunos de los virus de mayor tamaño y complejidad; son muy resistentes a la inactivación Las proteínas codificadas por virus ayudan a evadir el sistema de defensa inmunitario del hospedero La viruela fue la primera enfermedad viral erradicada a nivel mundial

booksmedicos.org

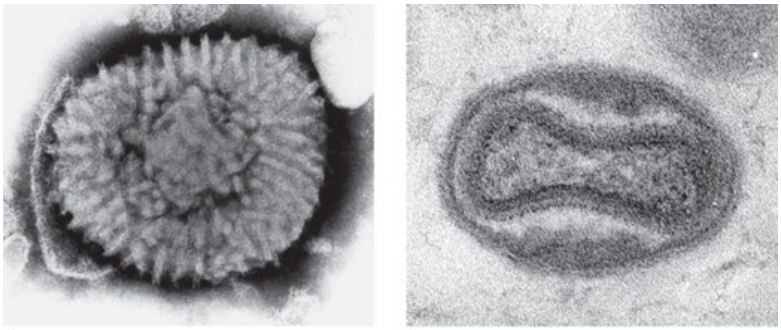
Universidad Mariano Galvez de Guatemala
Access Provided by:
SILVERCHAIR

Estructura y composición

Los poxvirus son lo suficientemente grandes como para ser vistos como partículas sin rasgos distintivos mediante microscopia óptica. En el microscopio electrónico, su aspecto es el de partículas rectangulares o elipsoides, que miden aproximadamente de 300 a 400 × 230 nm. Su estructura es compleja y no se ajusta a la simetría icosaédrica ni helicoidal. La superficie externa de las partículas contiene bordes. Estos virus poseen una membrana de lipoproteína externa, o cubierta, la cual rodea el centro o núcleo, y dos estructuras de función desconocida llamadas cuerpos laterales (fig. 34–1).

FIGURA 34–1

Micrografías electrónicas de viriones de vaccinia (*Orthopoxvirus*). **A.** Partícula con tinción negativa que muestra bordes o elementos tubulares que cubren la superficie (228 000 ×). (Reproducido con autorización de Dales S. The uptake and development of vaccinia virus in strain L cells followed with labeled viral deoxyribonucleic acid. *J Cell Biol.* 1963;18:51.) **B.** Corte fino de un virión de vaccinia donde se observa un centro bicóncavo central, dos cuerpos laterales y una membrana externa (220 000 ×). (Reproducido con autorización de Pogo BGT, Dales S. Two deoxyribonuclease activities within purified vaccinia virus. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1969;63:820.)



A B

Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

El centro o núcleo contiene el gran genoma viral de ADN lineal bicatenario (130 a 375 kbp). Se ha identificado la secuencia genómica completa de algunos poxvirus, como el de la vaccinia y el de la viruela. El genoma de la vaccinia contiene alrededor de 185 marcos de lectura abierta. Su ADN contiene repeticiones terminales invertidas de longitud variable, y las cadenas están conectadas en los extremos por asas terminales en forma de horquilla. Las repeticiones terminales invertidas pueden incluir regiones de codificación, por lo que algunos genes están presentes en ambos extremos del genoma. El ADN tiene abundantes bases de adenina y timina.

La composición química de un poxvirus se asemeja a la de una bacteria. El virus de la vaccinia está compuesto predominantemente por proteínas (90%), lípidos (5%) y ADN (3%). En las partículas virales se han detectado más de 100 polipéptidos estructurales. Algunas proteínas están glicosiladas o fosforiladas. Los lípidos son colesterol y fosfolípidos.

El virión contiene diversas enzimas, que incluyen un sistema de transcripción que sintetiza, efectúa la poliadenilación, interviene en la adquisición de una cubierta, y realiza la metilación del ARNm viral.

Clasificación

Los poxvirus se dividen en dos subfamilias según estos infecten a hospederos vertebrados o a insectos. Los poxvirus de vertebrados se dividen en nueve géneros, y los miembros de un género dado muestran similitudes en su morfología y en el rango de hospederos, así como cierta relación antigénica.

La mayor parte de los poxvirus que pueden causar enfermedades en humanos pertenecen a los géneros *Orthopoxvirus* y *Parapoxvirus.* También hay otros virus que se clasifican en los géneros *Yatapoxvirus* y *Molluscipoxvirus* (cuadro 34–2).

booksmedicos.org

CUADRO 34–2

Poxvirus que causan enfermedades en humanos

Género	Virus	Hospedero primario	Enfermedad
Ortopoxvirus	Variola (mayor y menor)	Humanos	Viruela (eliminada en la actualidad).
	Virus de la vaccinia	Humanos	Lesión localizada; se utiliza en la vacuna contra la viruela.
	Viruela del búfalo	Búfalo de río	Son raras las infecciones de humanos; lesión localizada.
	Viruela de simios	Roedores, monos	Son raras las infecciones de humanos; enfermedad generalizada.
	Viruela vacuna	Vacas	Son raras las infecciones de humanos; lesión ulcerosa localizada.
Parapoxvirus	Ectima contagioso (orf)	Oveja	Son raras las infecciones de humanos; lesión localizada.
	Pseudoviruela	Vacas	
	Estomatitis papular bovina	Vacas	
Moluscipoxvirus	Molusco contagioso	Humanos	Muchos nódulos cutáneos benignos.
Yatapoxvirus	Tanapox	Monos	Son raras las infecciones de humanos; lesión localizada.
	Yabapox	Monos	Son muy raras y accidentales las infecciones de humanos; tumores cutáneos localizados.

Los ortopoxvirus tienen un amplio rango de hospederos y afectan a algunos vertebrados. Son ortopoxvirus la ectromelia (viruela de ratón), la viruela equina, la viruela vacuna, la viruela del simio, el virus de la vaccinia y el virus de la viruela (variola). Los últimos cuatro infectan a los seres humanos. El virus de enfermedad vacuna (vaccinia) difiere sólo en pequeños aspectos morfológicos de los virus de varicela y viruela vacuna. En términos de estructura y replicación, esta es el prototipo de los poxvirus. La viruela del simio puede infectar a roedores, monos y seres humanos, y su cuadro clínico puede parecerse al de la viruela.

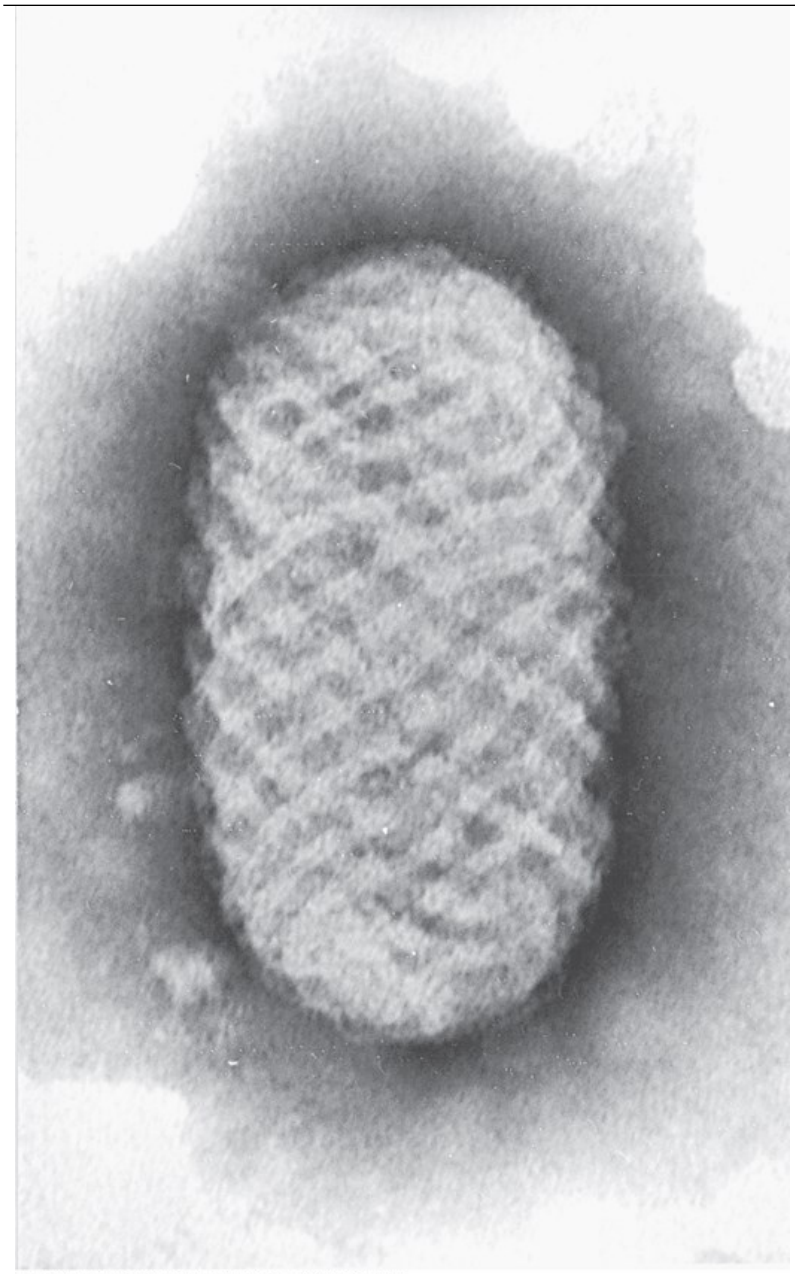
Algunos poxvirus tienen un rango de hospederos limitado e infectan solamente a conejos (fibroma y mixoma) o a aves. Otros infectan principalmente a ovejas y cabras (viruela ovina o caprina) o al ganado (pseudoviruela, enfermedad paravacuna o nódulo de los ordeñadores).

Los parapoxvirus tienen características morfológicas distintivas. En comparación con los ortopoxvirus, los parapoxvirus son partículas mucho más pequeñas (260 × 160 nm), y en sus superficies presentan una disposición “cruzada” (fig. 34–2). Sus genomas son más pequeños (~135 kbp) y su contenido de guanina más citosina es mayor (63%) que los de los ortopoxvirus.

FIGURA 34–2

Micrografía electrónica del virus del ectima contagioso (*Parapoxvirus*). Téngase en cuenta la disposición cruzada distintiva de la superficie del virión (200 000 ×). (Cortesía de F.A. Murphy y E.L. Palmer.)

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Todos los poxvirus que afectan vertebrados comparten un antígeno nucleoproteínico común en el núcleo interno. Existe una reactividad serológica cruzada entre los virus dentro de un género en particular, pero una reactividad muy limitada entre los géneros. En consecuencia, la inmunización con el virus de la vaccinia no ofrece protección contra la enfermedad producida por otros géneros de poxvirus.

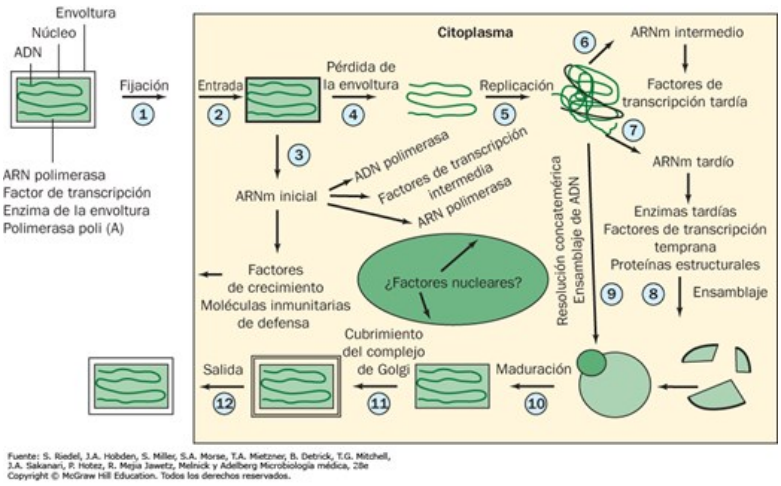
Replicación de poxvirus

El ciclo de replicación del virus de la vaccinia se resume en la figura 34–3. Los poxvirus tienen la particularidad, entre los virus de ADN, en que todo el ciclo de multiplicación tiene lugar en el citoplasma de las células infectadas. Sin embargo, es posible que los factores nucleares puedan estar involucrados en la transcripción y el ensamblaje de viriones. Los poxvirus se diferencian todavía más de todos los otros virus que afectan animales, por el hecho de que la fase de pérdida de la cubierta requiere de una proteína recién sintetizada que a su vez es codificada por el virus.

FIGURA 34–3

booksmedicos.org

Esquema del ciclo de replicación del virus de vaccinia. La replicación de este virus de ADN de gran tamaño ocurre en el citoplasma celular. 1) Las partículas de virus se unen a las células. 2) Se fusionan con la membrana celular y liberan núcleos virales en el citoplasma. 3) Los núcleos producen ARNm iniciales, utilizando enzimas virales y factores de transcripción contenidos dentro de los núcleos; estos ARNm se traducen en numerosas proteínas virales que tienen funciones de replicación. 4) Los núcleos no están recubiertos y 5) el ADN viral se replica. 6 y 7) Se transcriben genes intermedios y tardíos; los productos incluyen proteínas estructurales virales. 8–10) El ensamblaje de viriones infecciosos ocurre en las estructuras de membrana. 11) Se produce la cubierta del complejo de Golgi y la membrana plasmática, lo que conduce a 12) la liberación de progenie de viriones envueltos. (Reproducido con autorización de Moss B. Poxviridae: The viruses and their replication. In Fields BN, Knipe DM, Howley PM [editors-in-chief]. *Fields Virology*, 3rd ed. Lippincott-Raven; 1996.)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

A. Fijación, penetración y pérdida de la envoltura

Las partículas de virus establecen contacto con la superficie celular y se fusionan con la membrana de las células. Algunas partículas pueden aparecer dentro de las vacuolas. Los centros virales se liberan en el citoplasma. Entre las enzimas del interior de la partícula del poxvirus se encuentra una polimerasa de ARN viral, que transcribe aproximadamente la mitad del genoma viral en el ARNm inicial. Estos ARNm se transcriben dentro del centro viral y luego se liberan al citoplasma. Debido a que las enzimas necesarias están contenidas dentro del centro viral, la transcripción en su etapa inicial no se ve afectada por los inhibidores de la síntesis de proteínas. La proteína “que se ocupa de la pérdida de la envoltura” que actúa sobre los centros es una de los más de 50 polipéptidos sintetizados poco después de comenzar la infección. La segunda etapa en la pérdida de la envoltura libera el ADN viral de los centros; esto requiere la síntesis de ARN y de proteínas. En esta etapa se inhibe la síntesis de macromoléculas de las células hospederas.

Los poxvirus inactivados por calor pueden reactivarse por la acción poxvirus viables o por partículas del mismo tipo inactivadas por mostazas nitrogenadas (que inactivan el ADN). Este proceso se denomina **reactivación no genética** y es provocado por la acción de la proteína encargada de la pérdida de la envoltura. Los virus inactivados por calor no pueden por sí solos iniciar la pérdida de la envoltura como segunda etapa, dada la termolabilidad de la polimerasa de ARN. Al parecer, el virus inactivado por el calor aporta la estructura básica y el segundo virus suministra las enzimas necesarias para la transcripción. Cualquier poxvirus que afecte a los vertebrados se reactiva por la acción de otras partículas del mismo tipo.

B. Replicación del ADN viral y síntesis de proteínas del virus

Entre las primeras proteínas sintetizadas después de la infección por el virus de vaccinia se encuentran las enzimas involucradas en la replicación del ADN, incluida una polimerasa de ADN y timidina cinasa. La replicación viral del ADN ocurre en el citoplasma y al parecer se realiza mediante las enzimas codificadas por virus. La replicación de ADN viral comienza poco después de la liberación de ADN viral en la segunda etapa de la pérdida de la envoltura. Ocurre de dos a seis horas después de la infección en áreas definidas del citoplasma, que adquieren el aspecto de “fábricas” o cuerpos de inclusión en las micrografías electrónicas. El número de cuerpos de inclusión por célula es proporcional a la multiplicidad de infección, lo cual sugiere que cada partícula infecciosa puede inducir a la aparición de una “fábrica”. En el interior de las células infectadas con poxvirus se producen altas tasas de recombinación homóloga. Tal situación ha sido aprovechada en los experimentos para la construcción y mapeo de mutaciones.

El patrón de expresión génica viral cambia notablemente con el inicio de la replicación de ADN viral. Se inhibe la síntesis de muchas de las proteínas

booksmedicos.org

iniciales. Existe una pequeña clase intermedia de genes cuya expresión antecede cronológicamente a la de los genes de la clase tardía. Este ARNm viral tardío se traduce en grandes cantidades de proteínas estructurales y pequeñas cantidades de otras proteínas y enzimas virales.

C. Maduración

El ensamblaje de la partícula viral a partir de los componentes fabricados es un proceso complejo. Algunas de las partículas se liberan de la célula por gemación, pero la mayor parte de las partículas de poxvirus permanecen dentro de la célula hospedera. Se producen alrededor de 10 000 partículas de virus por célula. Se desconoce la forma en que los múltiples componentes del sistema de transcripción se incorporan en el centro de la partícula del virus en fase de ensamblaje.

D. Genes modificadores de hospedero codificados por virus

Un polipéptido, codificado por uno de los primeros genes del virus de vaccinia, guarda una relación estrecha con el factor de crecimiento epidérmico y con el factor-α transformante de crecimiento. La producción de factores de crecimiento, similares al factor de crecimiento epidérmico, por las células infectadas por virus, podría explicar las enfermedades proliferativas asociadas con miembros de la familia del poxvirus, como el fibroma de Shope (conejos), el tumor Yaba (monos) y los virus del molusco contagioso (humanos).

Algunos genes de poxvirus se asemejan a los genes de mamíferos en cuanto a las proteínas que podrían inhibir los mecanismos de defensa del hospedero. Entre los ejemplos se encuentra el receptor del factor de necrosis tumoral, el receptor de interferón-γ, el receptor de interleucina-1 y una proteína de unión al complemento. Estos modificadores de defensa del hospedero codificados por poxvirus posiblemente se oponen a los sistemas de complemento y redes de citocina que son importantes en la respuesta inmunitaria del hospedero a la infección por virus; esto permite intensificar la replicación de estas partículas y, posiblemente, facilitar su transmisión.

INFECCIONES POR POXVIRUS EN SERES HUMANOS: VACCINIA Y VARIOLA

Control y erradicación de la viruela

Durante siglos se practicó el control de la viruela mediante la infección deliberada con formas benignas de la enfermedad. Este proceso, llamado variolación, fue peligroso, pero disminuyó los efectos desastrosos de las principales epidemias, reduciendo la tasa de letalidad de 25% a 1%. En 1798 Edward Jenner introdujo la vacuna contra el virus de la viruela vacuna.

En 1967, la Organización Mundial de la Salud introdujo una campaña mundial a fin de erradicar la viruela. Las características epidemiológicas de la enfermedad (que serán descritas más adelante) permitieron la erradicación total. En ese momento, había 33 países con viruela endémica y de 10 a 15 millones de casos por año. El último caso de viruela en Asia ocurrió en Bangladesh en 1975 y la última víctima natural fue diagnosticada en Somalia en 1977. La eliminación oficial de la viruela se declaró en 1980. Hubo varias razones para este hito extraordinario: hay un solo serotipo de virus, la mayor parte de las infecciones son clínicamente aparentes, la vacuna se podía preparar fácilmente: era estable e inocua, la vacuna podría ser administrada simplemente por personal de campo y no fue necesaria la vacunación masiva de la población mundial. Se identificaron los casos de viruela y se vacunaron los contactos del paciente y los que se encontraban en zonas inmediatas.

Aunque no ha habido evidencias de transmisión de la viruela en ningún lugar del mundo, la Organización Mundial de la Salud coordinó la investigación de 173 posibles casos de viruela entre 1979 y 1984. Todas eran enfermedades distintas de la viruela, más a menudo varicela u otras enfermedades que originan erupciones. Incluso en tal situación, un posible caso de viruela se convierte en una emergencia de salud pública y debe investigarse de inmediato mediante valoración clínica, obtención de muestras para un estudio diagnóstico y el aislamiento del paciente.

El hecho de contar con reservas virulentas del virus de viruela en laboratorios es un hecho preocupante por el peligro de infecciones en esos centros y la posterior propagación a la comunidad. Supuestamente, las reservas de virus de variola fueron destruidas en todos los laboratorios, excepto en dos centros colaboradores de la Organización Mundial de la Salud (uno en Atlanta y el otro en Moscú) que realizan trabajos de diagnóstico e investigación sobre poxvirus relacionados con la variola. Sin embargo, en la década de 1990 se supo que la antigua Unión Soviética había utilizado el virus de la viruela en su programa de guerra biológica; es posible que también se haya transferido a otros países. El virus de la viruela se considera un agente potencialmente peligroso de bioterrorismo; es teóricamente posible que el virus congelado en el permafrost pueda volver a infectar a la población humana. Debido a la erradicación mundial del virus de la viruela y a la subsiguiente interrupción de los programas de vacunación, la población humana actual posee una inmunidad muy débil o inexistente contra la viruela y, por tanto, es altamente susceptible a la infección por este virus.

booksmedicos.org

Los científicos investigadores pueden obtener porciones del genoma del virus de variola de los centros colaboradores, pero no un genoma completo. La distribución, síntesis y manejo del ADN del virus de variola se rige por las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud.

Comparación de los virus de vaccinia y variola

El virus de vaccinia, el agente utilizado para la vacunación contra la viruela, es una especie particular de *Orthopoxvirus*. Los mapas de restricción de endonucleasas del genoma del virus de vaccinia son claramente diferentes de los del virus de la viruela vacuna, que se creía que era su antepasado. En algún momento después de que Jenner utilizó originalmente el término virus de "viruela vacuna", el virus de la vacuna se conoció como "virus de la vaccinia". El virus de vaccinia puede ser el producto de la recombinación genética, una nueva especie derivada del virus de la vacuna o la variola por pasos seriados, o el descendiente de un género viral ahora extinto.

El virus de variola tiene un rango de hospederos limitado (sólo afecta a seres humanos y monos), pero el de vaccinia tiene un amplio rango de hospederos, entre ellos conejos y ratones. Algunas cepas de vaccinia pueden causar una enfermedad grave en los conejos de laboratorio, que se ha denominado viruela del conejo. El virus de vaccinia también ha infectado al ganado y al búfalo de río; la enfermedad en el búfalo ha persistido en la India (viruela de búfalos). Tanto los virus de vaccinia como los de la variola proliferan en la membrana corioalantoidea de los embriones de pollo de 10 a 12 días de edad, pero este último origina pústulas mucho más pequeñas. Ambos crecen en varios tipos de líneas celulares de pollos y primates.

Las secuencias de nucleótidos de variola (186 kb) y vaccinia (192 kb) son similares; las diferencias más notables se advierten en las regiones terminales de los genomas. De las 187 proteínas putativas, en 150 de ellas existe mucha similitud en la secuencia entre uno y otro virus; las 37 restantes son diferentes o son específicas de variola, y pueden constituir posibles determinantes de virulencia. Las secuencias no revelan los orígenes del virus de variola ni explican su estricto rango de hospederos humanos o su particular virulencia.

Patogenia y patología de la viruela

Aunque la viruela ha sido erradicada, la patogenia de la enfermedad (descrita aquí en tiempo pasado) puede orientar el estudio de otras infecciones por poxvirus.

El punto de entrada del virus de variola fueron las membranas mucosas de las zonas superiores de las vías repiratorias. Una vez que penetró el virus, se cree que acaecieron los pasos siguientes: 1) multiplicación primaria en el tejido linfoide que drena el sitio de entrada; 2) viremia transitoria e infección de células reticuloendoteliales en todo el cuerpo; 3) una fase secundaria de multiplicación de dichas células, que conduce a 4) una viremia secundaria más intensa y 5) aparición la enfermedad clínica.

En la fase anterior a la erupción, la enfermedad casi no fue infectante. Entre el sexto y el noveno días, las lesiones de la boca tendieron a ulcerarse y a expulsar virus. Por tanto, al principio de la enfermedad el virus infectante se originó de las lesiones en la boca y las zonas superiores de las vías respiratorias. Más tarde se rompieron las pústulas y de ellas salió virus al entorno de la persona con viruela.

El examen histopatológico de la piel indicó proliferación e inclusiones citoplasmáticas de la capa de células espinosas. Se advirtió infiltración con células mononucleares, en particular alrededor de los vasos dérmicos. Las células epidérmicas se inflaman por la distensión del citoplasma y se observó una "degeneración globulosa", con dilatación de las vacuolas citoplasmáticas. Se disgregó la membrana celular y se unió a las células vecinas afectadas de manera similar; como resultado se formaron las vesículas. Estas últimas se agrandaron y luego se llenaron de leucocitos y restos de tejido. La patogenia aquí descrita abarcó a todas las capas de la piel, con la posterior necrosis de la dermis. Por tanto, se produjeron cicatrices después de la infección por variola. En el caso del virus de vaccinia se observa un cuadro histopatológico similar, aunque este último virus por lo general causa lesiones pustulares localizadas sólo en el sitio de inoculación.

Manifestaciones clínicas

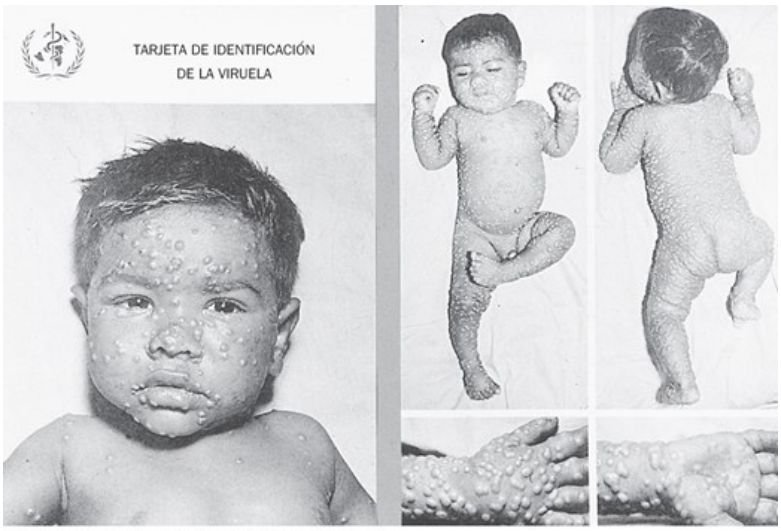
El periodo de incubación del virus de variola (varicela) era de 10 a 14 días. Comenzaba de forma repentina. Antes la aparición de los exantemas, el paciente mostraba fiebre y malestar durante uno a cinco días; después aparecen de manera progresiva máculas, pápulas, vesículas y, finalmente, pústulas. Estas últimas formaban costras que se desprendían después de aproximadamente dos semanas y quedaban cicatrices rosas que se desaparecerían lentamente. En cada área afectada, las lesiones por lo común se encontraban en la misma etapa de desarrollo (en contraste con la varicela).

booksmedicos.org

En la “Tarjeta de identificación de la viruela” preparada por la Organización Mundial de la Salud se muestra el exantema típico (fig. 34–4). Las lesiones fueron más abundantes en la cara y en menor grado en el tronco. En casos graves, la erupción es hemorrágica. La tasa de letalidad varió de 5 a 40%. En la cepa menos común y más benigna del virus de variola (también erradicada), o en personas vacunadas, la tasa de mortalidad fue inferior a 1%.

FIGURA 34–4

Erupción por viruela. La “Tarjeta de identificación de la viruela” de la Organización Mundial de la Salud ilustra la distribución y la naturaleza de la erupción cutánea típica de la viruela en un niño no vacunado. (Reproducido con autorización de OMS, de Fenner F. *et al*. Smallpox and Its Eradication. Geneva: World Health Organization; 1988.)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Inmunidad

Los virus del género *Orthopoxvirus* tienen una semejanza antigénica tan grande que es imposible diferenciarlos por medios serológicos. La infección con uno de estos virus induce una respuesta inmunitaria que reacciona con todos los demás miembros del grupo.

La supervivencia a un ataque de viruela brinda una protección completa contra una nueva infección. La aplicación de la vacuna a base del virus de vaccinia indujo inmunidad contra el virus de variola durante cinco años como mínimo y, a veces, por más tiempo. Los anticuerpos solos no son suficientes para la recuperación de la infección primaria por poxvirus. En el hospedero humano, los anticuerpos neutralizantes se desarrollan unos cuantos días después de comenzar la infección por viruela, pero no impiden la progresión de las lesiones, y los pacientes pueden fallecer en la etapa pustulosa aun con altos niveles de anticuerpos. Es probable que la inmunidad mediada por células sea más importante que la presencia de anticuerpos circulantes. Los pacientes con hipogammaglobulinemia suelen reaccionar de manera normal a la vacuna y desarrollan inmunidad a pesar de la aparente ausencia de anticuerpos. Los pacientes que tienen defectos tanto en la respuesta inmunitaria celular como en la respuesta de anticuerpos terminan por mostrar una enfermedad progresiva que culmina en la muerte, después de la vacunación.

La síntesis de interferón (véase capítulo 30) es otro posible mecanismo inmunitario. Los animales radiados, sin anticuerpos detectables o respuesta de hipersensibilidad tardía, se recuperaron de la infección por vaccinia con la misma rapidez que los animales no tratados utilizados para el estudio.

Diagnóstico de laboratorio

Se cuentan con varias pruebas para confirmar el diagnóstico de viruela. Ahora que, presumiblemente, la enfermedad fue erradicada es importante diagnosticar cualquier caso que se asemeje a la viruela. Las pruebas dependen de la identificación del ADN viral o del antígeno del material de la lesión, del examen microscópico directo del material de las lesiones cutáneas, la identificación del virus en el paciente y, en menor grado, la demostración de anticuerpos en la sangre.

A. Aislamiento e identificación del virus

booksmedicos.org

Las lesiones cutáneas son la muestra de elección para la detección viral y el aislamiento. Los poxvirus son estables y permanecen viables durante semanas en las muestras, incluso sin refrigeración.

Las pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) que son específicas respecto a varios poxvirus son los principales métodos disponibles para su detección e identificación, por lo general en laboratorios de salud pública.

El examen directo del material clínico en el microscopio electrónico puede utilizarse para la identificación rápida de partículas de virus (en una hora aproximadamente); de este modo se puede diferenciar fácilmente una infección de poxvirus de la causada por varicela (esta otra es provocada por un virus herpético). Los ortopoxvirus no se pueden distinguir entre sí por microscopia electrónica porque son similares en tamaño y morfología. Sin embargo, es fácil diferenciarlos del virus tanapox y los parapoxvirus.

El antígeno viral puede detectarse por inmunohistoquímica en tejidos y en material recogido de lesiones cutáneas. Muchos antígenos tienen reactividad cruzada e identifican a los ortopoxvirus como grupo. El uso de PCR o la escisión del ADN viral por la enzima de restricción o el análisis de polipéptidos en células infectadas con poxvirus pueden demostrar características distintas para variola, vaccinia, viruela de simios y viruela bovina.

Los cultivos celulares se pueden usar para el aislamiento del virus, aunque el cultivo del virus de variola sólo se realiza en instalaciones de nivel 4 de bioseguridad. Los ortopoxvirus crecen bien en células cultivadas; los parapoxvirus y el virus tanapox tienen una proliferación menos óptima; es imposible identificar en cultivo el virus del molusco contagioso.

El aislamiento del virus también se puede llevar a cabo mediante la inoculación de líquido vesicular en la membrana corioalantoidea de embriones de pollo. Esta prueba puede distinguir los casos de viruela de los de vaccinia generalizada dado que las lesiones producidas por estos virus en la membrana difieren notablemente. En cuestión de dos o tres días, las pústulas de vaccinia son grandes con centros necróticos mientras que en las de variolas son mucho más pequeñas. La viruela vacuna y la del simio producen lesiones hemorrágicas características. Los parapoxvirus, el virus del molusco contagioso y el virus del tanapox no proliferan en la membrana.

B. Serología

Los ensayos de anticuerpos se pueden usar para confirmar un diagnóstico de infección por poxvirus. Los anticuerpos aparecen después de la primera semana de infección que puede ser detectado por métodos como inhibición de la hemaglutinación (HI, *hemagglutination inhibition*), pruebas de neutralización, enzimoinmunoanálisis de adsorción (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*), radioinmunoanálisis (RIA, *radioimmunoassay*) o técnicas de inmunofluorescencia. Con los métodos anteriores no se podrá diferenciar a un ortopoxvirus de otro.

Tratamiento

El tratamiento de la viruela es principalmente de apoyo. La inmunoglobulina de vaccinia no ha mostrado un beneficio de supervivencia para la enfermedad establecida.

La metisazona es un agente quimioterapéutico históricamente valorado contra los poxvirus. Es eficaz como profilaxis, pero no es útil en el tratamiento de la enfermedad declarada. El cidofovir, un análogo de nucleótido, muestra actividad contra poxvirus *in vitro* e *in vivo*. Se ha utilizado en el tratamiento de las infecciones por molusco contagioso y virus de ectima contagioso (orf).

Epidemiología

La transmisión de la viruela se produjo por contacto entre casos. La viruela era altamente contagiosa. El virus era estable en el entorno extracelular, pero se transmitía con mayor frecuencia por diseminación respiratoria. El virus seco en las costras de las lesiones cutáneas, podría sobrevivir en la ropa u otros materiales y provocar infecciones; esta propiedad fue utilizada de manera ocasional en la guerra biológica temprana.

Los pacientes fueron altamente infecciosos durante la primera semana de erupción, después de que la fiebre había comenzado. Las gotículas de secreciones respiratorias fueron infecciosas antes que las lesiones cutáneas.

Las siguientes características epidemiológicas permitieron la erradicación total de la viruela: no se conoció un reservorio fuera de los humanos; había una vacuna efectiva, que condujo a la inmunidad tanto a la variola mayor como a la variola menor; no se produjeron casos infecciosos subclínicos; no

booksmedicos.org

se produjo el transporte asintomático crónico del virus. La partícula viral en el entorno del paciente provino de lesiones en la boca y la faringe (y más tarde en la piel), razón por la cual los individuos con una infección lo suficiente intensa para transmitir la enfermedad muy posiblemente estuvieron tan graves que llamaron la atención de las autoridades médicas. El contacto cercano requerido por lo general para la propagación efectiva de la enfermedad permitió la identificación fácil de los contactos del paciente a fin de que se pudieran establecer medidas de control específicas para interrumpir el ciclo de transmisión.

La Organización Mundial de la Salud logró erradicar la viruela mediante el uso de un programa de vigilancia y contención. Se determinó la fuente de cada brote y se identificaron y vacunaron todos los contactos susceptibles.

Vacunación con virus de vaccinia

El virus de la enfermedad vacuna (vaccinia) usado para la vacunación, se prepara a partir de lesiones vesiculares ("linfa") producidas en la piel de los terneros, o puede crecer en embriones de pollo. La vacuna final contiene 40% de glicerol, a fin de estabilizar el virus, y 0.4% de fenol para destruir las bacterias. Los estándares de la Organización Mundial de la Salud requieren que las vacunas contra la viruela tengan una potencia de no menos de 10^8 unidades formadoras de pústulas por mililitro. Se aprobó una nueva vacuna a partir del virus de vaccinia viva producida por cultivo celular en Estados Unidos en 2007. La vacuna a base de virus de vaccinia no contiene virus de la viruela.

La vacuna contra la viruela se concibió como un riesgo definido medible. En Estados Unidos, el riesgo de muerte por todas las complicaciones fue de uno por millón para las personas vacunadas en primera instancia y 0.6 por millón para los que volvieron a ser vacunados. Para los niños menores de un año, el riesgo de muerte fue de cinco por millón en los vacunados de forma primaria. Se produjeron complicaciones graves por la coexistencia de la vacunación e inmunodeficiencia, inmunodepresión, neoplasias malignas, embarazo temprano o niñez (fig. 34–5). En esos casos está contraindicado el uso de la vacuna de vaccinia, así como cuando se presenta eccema, se conoce alguna alergia a un componente de la vacuna o se convive con alguien que tiene una contraindicación para la vacunación.

FIGURA 34–5

Eccema vacunal en un niño eccematoso de corta edad. La enfermedad se desarrolló después de la exposición a un familiar recién vacunado. (Cortesía de A.E. Kaye; Centers for Disease Control and Prevention Public Health Image Library.)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Dado el éxito que significa la erradicación de la viruela, ya no se recomienda la vacunación de rutina. La vacunación rutinaria contra la viruela de los niños en Estados Unidos se suspendió en 1971.

El virus de vaccinia se usa en la investigación y ha provocado infecciones adquiridas en el laboratorio. Las recomendaciones actuales son que los trabajadores de laboratorio que manejan cultivos o animales infectados con vaccinia u otros ortopoxvirus que infectan a los humanos sean vacunados al menos cada 10 años. Las preocupaciones recientes sobre un posible ataque terrorista con virus de viruela han dado como resultado una

booksmedicos.org

vacunación a escala limitada del personal militar y los servicios de emergencia de atención médica.

INFECCIONES POR VIRUELA DE LOS SIMIOS

La viruela del simio es una especie de *Ortopoxvirus*. La enfermedad se identificó por primera vez en monos en cautiverio durante 1958. Las infecciones humanas con este virus se descubrieron a principios de la década de 1970 en África Occidental y África Central, después de la erradicación de la viruela en esas regiones.

La enfermedad es una zoonosis rara que se ha detectado en aldeas remotas en bosques tropicales, particularmente en los países de la cuenca del Congo, y, tal vez, en África Occidental. Probablemente se adquiere por contacto directo con animales salvajes sacrificados para obtener sus carnes y sus pieles. Se desconoce el hospedero principal del reservorio, pero ardillas, conejos y roedores pueden infectarse.

Las características clínicas de la viruela del simio en seres humanos son similares a las de la viruela, pero por lo general son menos graves. La linfadenopatía pronunciada ocurre en la mayor parte de los pacientes, una característica que no se observa en la viruela o la varicela.

Las complicaciones son frecuentes y a menudo graves. Por lo común son trastornos pulmonares e infecciones bacterianas secundarias. En pacientes no vacunados, la tasa de mortalidad puede alcanzar aproximadamente 10%. La aplicación de la vacuna hecha de virus de vaccinia protege contra la viruela del simio o disminuye la gravedad de la enfermedad. Desde que se dejó de utilizar la vacuna contra la viruela, el número de casos de seres humanos infectados por viruela de simio está aumentando marcadamente en el África tropical.

En general, se cree que la infección por viruela del simio en seres humanos no se transmite fácilmente de persona a persona. Los cálculos previos indicaban que sólo aproximadamente 15% de los contactos familiares susceptibles adquirió viruela de simios de los pacientes. Sin embargo, un brote en Zaire en 1996 y 1997 sugirió un mayor potencial de transmisión de persona a persona.

El primer brote de viruela de simios en el hemisferio occidental se produjo en Estados Unidos en 2003. Se diagnosticaron más de 80 casos en humanos (no hubo fallecimientos), sobre todo en estados del Medio Oeste. El punto de partida se localizó en una tienda de mascotas exóticas donde aparentemente una rata africana importada transmitió el virus a los perros de las praderas, y ellos, a los humanos. Es probable que la cepa de viruela de simios constituyera un virus atenuado naturalmente proveniente de África Occidental, menos patógeno para los humanos que los virus aislados en África Central.

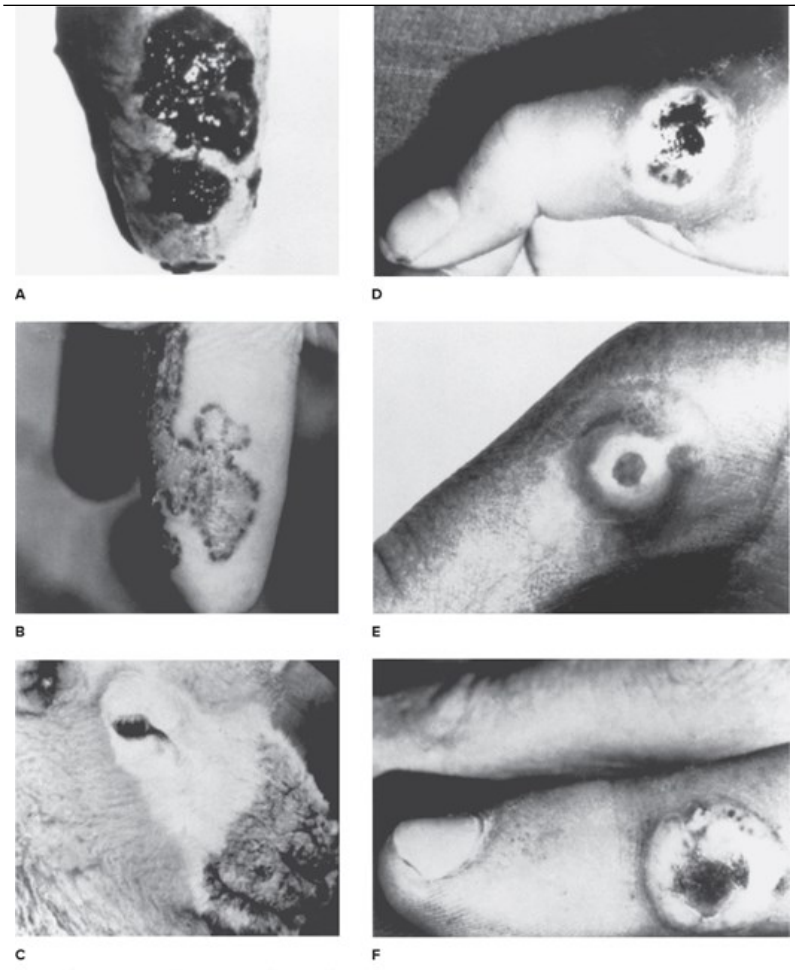
INFECCIONES POR ENFERMEDAD VACUNA

El virus de la enfermedad vacuna es otra especie de *Orthopoxvirus*. Esta enfermedad del ganado es más leve que las enfermedades de la viruela de otros animales, y las lesiones se limitan a los pezones y las ubres (fig. 34–6A). La infección en humanos ocurre por contacto directo durante la ordeña; la lesión en los ordeñadores generalmente se limita a las manos (fig. 34–6D). La enfermedad es más grave en personas no vacunadas que en aquellas vacunadas con el virus de vaccinia.

FIGURA 34–6

Viruela vacuna, paravacuna y ectima contagioso en animales y humanos. **A.** Úlcera de la enfermedad vacuna en el pezón de una vaca siete días después del inicio de los signos. **B.** Enfermedad paravacuna (virus del nódulo del ordeñador) en el pezón de una vaca. **C.** Boca eritematosa en un cordero, causada por el virus de la enfermedad vacuna. **D, E, F.** Lesiones en las manos causadas por estos virus. **D.** Enfermedad vacuna. **E.** Nódulo de un ordeñador (enfermedad paravacuna). **F.** Ectima contagioso. (A y B cortesía de EPJ Gibbs; C cortesía del Dr. Anthony J. Robinson; D cortesía de A.D. McNae; E y F cortesía de J. Nagington.)

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

El virus de la enfermedad vacuna es similar inmunológicamente y en el rango de hospederos al virus de vaccinia. También tiene una estrecha semejanza inmunológica con el virus de variola. Jenner observó que aquellos que han padecido la enfermedad vacuna son inmunes a la viruela. El virus de la viruela puede distinguirse del virus de vaccinia por las lesiones hemorrágicas de color rojo intenso que el virus de la viruela produce en la membrana corioalantoidea del embrión de pollo.

El reservorio natural del virus de la enfermedad vacuna parecen ser los roedores; tanto el ganado como los humanos son sólo hospederos accidentales. Los gatos domésticos también son susceptibles al virus de la enfermedad vacuna. Se han reportado más de 50 casos en felinos del Reino Unido, pero se cree que la transmisión de gatos a humanos es poco común. La viruela vacuna ya no es enzoótica en el ganado, aunque en ocasiones se producen casos de ataques a bovinos y a humanos vinculados con ellos. La viruela de los felinos es esporádica; es posible la transmisión a partir de roedores salvajes pequeños, como los ratones de campo. Los casos en humanos (con lesiones cutáneas hemorrágicas, fiebre y malestar general) pueden ocurrir sin contacto animal conocido y pueden no diagnosticarse. No hay tratamiento específico.

INFECCIONES POR VIRUELA DE BÚFALOS

El virus de la viruela del búfalo es un derivado del virus de vaccinia, que ha persistido en la India en el búfalo de río desde que se suspendió la vacuna contra la viruela. La enfermedad en el búfalo, y ocasionalmente en el ganado bovino, es indistinguible de la viruela. La viruela del búfalo se puede transmitir a los humanos y se desarrollan lesiones localizadas de viruela. Existe cierta preocupación por que la transmisión de persona a persona también pueda ocurrir.

INFECCIONES POR ECTIMA CONTAGIOSO (ORF)

El ectima contagioso (orf) es una especie de *Parapoxvirus*. Causa una enfermedad en ovejas y cabras que prevalece en todo el mundo (fig. 34–6C). La

booksmedicos.org

enfermedad también se denomina dermatitis pustulosa contagiosa o infección de boca ulcerosa.

El ectima contagioso se transmite a los humanos por contacto directo con un animal infectado. Es una enfermedad ocupacional de los trabajadores que manipulan ovejas y cabras. Informes de procedencia estadounidense enfatizaron la asociación temporal entre lesiones humanas y vacunación reciente de manadas con virus vivo de ectima contagioso. La infección por el virus del ectima contagioso es facilitada por un traumatismo cutáneo. La infección en humanos ocurre por lo general como una lesión única en un dedo, mano o antebrazo (fig. 34–6F), pero puede aparecer en la cara o el cuello. Las lesiones son nódulos grandes, bastante dolorosos, con piel inflamada circundante. Para la curación se necesita el transcurso de varias semanas.

La microscopia electrónica puede confirmar una infección por parapoxvirus, pero sólo los métodos de prueba de ácido nucleico pueden identificar definitivamente un parapoxvirus como virus del ectima contagioso.

MOLUSCO CONTAGIOSO

El molusco contagioso es un tumor epidérmico benigno que ocurre sólo en humanos (aunque existe evidencia de un virus estrechamente relacionado en los caballos). El agente causal se clasifica como el único miembro del género *Molluscipoxvirus*.

El virus no se ha transmitido a los animales y no se ha cultivado en cultivo de tejidos. Se ha estudiado en la lesión humana por microscopia electrónica. El virus purificado tiene forma ovalada o rectangular y mide aproximadamente 230 nm por 330 nm; se parece al de la vaccinia. Los anticuerpos contra el virus no reaccionan de forma cruzada con ningún otro poxvirus.

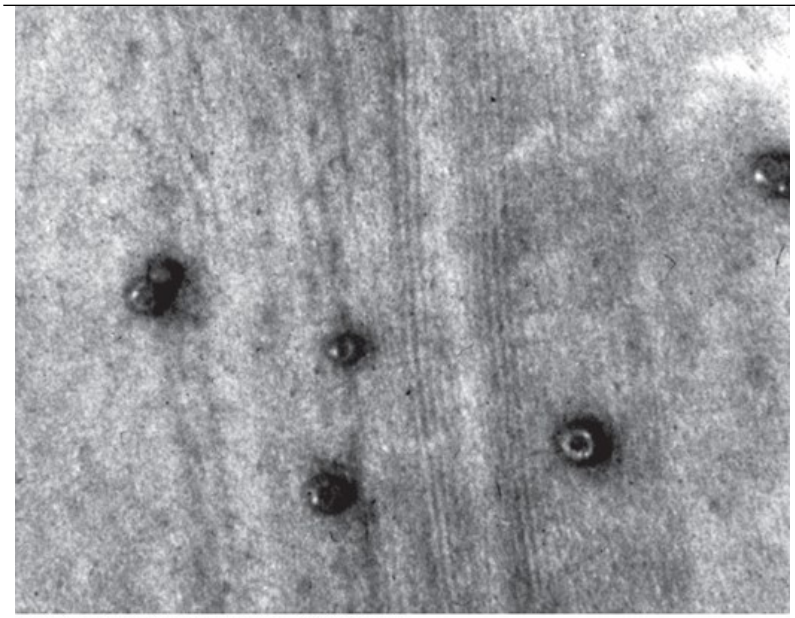
El ADN viral se asemeja al del virus de vaccinia, con respecto a la membrana reticular terminal y las repeticiones terminales invertidas. Tiene un contenido general de G + C de aproximadamente 60%. Se conoce la secuencia de todo el genoma del virus del molusco contagioso (alrededor de 190 kbp). Contiene al menos 163 genes, de los cuales aproximadamente dos tercios se parecen a los genes de los virus de la viruela y de la viruela vacuna.

Las lesiones de esta enfermedad son tumores pequeños, de color rosa, parecidos a verrugas en la cara, los brazos, la espalda y los glúteos (fig. 34–7). Raramente se encuentran en las palmas, las plantas o las membranas mucosas. La enfermedad ocurre en todo el mundo en formas esporádicas y epidémicas, y es más frecuente en niños que en adultos. Se transmite por contacto directo e indirecto (p. ej., por barberos, uso común de toallas o nadar en piscinas).

FIGURA 34–7

Lesiones de molusco contagioso en seres humanos. (Cortesía de D. Lowy.)

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

La incidencia del molusco contagioso como enfermedad de transmisión sexual en adultos jóvenes está aumentando. También se observa en algunos pacientes con sida. La piel de los pacientes con sida en etapa tardía puede estar cubierta con innumerables pápulas. Aunque la lesión típica es una pápula umbilicada, las lesiones en áreas genitales húmedas pueden inflamarse o ulcerarse, y pueden confundirse con las producidas por el virus del herpes simple (HSV, *herpes simplex virus*).

El periodo de incubación puede extenderse hasta seis meses. Las lesiones pueden provocar prurito, lo que lleva a la autoinoculación. Las lesiones pueden persistir hasta por dos años. El virus es un inmunógeno débil; aproximadamente un tercio de los pacientes nunca producen anticuerpos contra él. Los segundos ataques son frecuentes.

Por lo general, el diagnóstico de molusco contagioso se puede hacer sobre bases clínicas. Sin embargo, se puede expresar un material caseoso semisólido a partir de las lesiones y utilizarlo para el diagnóstico de laboratorio. La PCR puede detectar secuencias de ADN virales y la microscopia electrónica puede detectar partículas de poxvirus.

TUMORES SÍMICOS POR VIRUS TANAPOX Y YABA, E INFECCIONES POR POXVIRUS

La viruela tana (tanapox) es una infección cutánea bastante frecuente en algunas zonas de África, principalmente en Kenia y en la República Democrática del Congo. Su hospedero natural son probablemente los monos, aunque es posible que exista otro reservorio y que los monos sean sólo hospederos incidentales. Se desconoce el modo de transmisión.

Los virus tumorales símicos tanapox y yaba muestran similitud serológica entre sí, pero son distintos de todos los demás poxvirus. Se clasifican en el género *Yatapoxvirus*. Son morfológicamente similares a los ortopoxvirus. El genoma del virus tanapox tiene un tamaño de 160 kbp; el del virus tumoral símico yaba es más pequeño (145 kbp; 32.5% de G + C). Los virus crecen sólo en cultivos de células de mono y humanas, con efectos citopáticos. No proliferan en la membrana corioalantoidea de huevos embrionados.

La viruela tana comienza con un periodo febril de tres a cuatro días que puede incluir cefalea intensa y postración. Por lo general, sólo hay una o dos lesiones cutáneas; nunca aparecen pústulas (fig. 34–8). La curación puede tomar de cuatro a siete semanas.

FIGURA 34–8

Lesiones producidas por el virus de la viruela tana. **A.** 10 días después de la primera aparición de la lesión. **B.** 31 días después de la aparición de la lesión. (Cortesía de Z. Jezek.)

booksmedicos.org



A



B

Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

El poxvirus del tumor símico yaba causa histiocitomas benignos de cinco a 20 días después de ser inoculado subcutánea o intramuscularmente a los monos. Los tumores regresan después de aproximadamente cinco semanas. La administración intravenosa del virus provoca la aparición de múltiples histiocitomas en los pulmones, el corazón y los músculos estriados. No aparecen verdaderos cambios neoplásicos. El virus puede aislarse fácilmente del tejido tumoral y se encuentran inclusiones características en las células tumorales. Los monos de diversas especies y los humanos son susceptibles a los efectos celulares proliferativos del virus, pero otros animales de laboratorio, no. Se han observado infecciones por virus yaba en manipuladores de animales en África.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Los poxvirus son virus grandes y complejos que contienen muchas enzimas, incluido un sistema transcripcional.

booksmedicos.org

- La familia poxvirus incluye al virus de la variola, el agente de la viruela, que fue la primera enfermedad viral erradicada en el planeta.
- Los poxvirus codifican proteínas que inhiben el sistema de defensa inmunitario del hospedero.
- El virus de vaccinia se utiliza para la vacunación contra la viruela y como modelo de laboratorio para el virus de la viruela.
- Existe un riesgo con la vacuna contra la viruela. La vacuna contra la viruela implica riesgos cuando se inocula en personas con inmunodeficiencia, inmunodepresión, tumores malignos o embarazadas.
- La mayor parte de las infecciones por poxvirus están acompañadas de una erupción vesicular.
- El virus de la viruela es un agente potencial de biotratamiento porque la población humana actual tiene poca o ninguna inmunidad.
- Varios virus de viruela de animales, como la viruela de simios, la enfermedad vacuna, el ectima contagioso y la viruela tana, pueden infectar a los humanos.
- Los pacientes con síntomas sugestivos de virus de viruela deben ser aislados y recibir tratamiento de apoyo hasta que se excluya el diagnóstico de viruela.
- El molusco contagioso causa tumores epidérmicos benignos.

REFERENCIAS

Li Y, Carroll DS, Gardner SN, et al: On the origin of smallpox: Correlating variola phylogenics with historical smallpox records. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:15787. [PubMed: 17901212]

MacNeil A, Reynolds MG, Damon IK: Risks associated with vaccinia virus in the laboratory. *Virology* 2009;385:1. [PubMed: 19118854]

McFadden G: Poxvirus tropism. *Nat Rev Microbiol* 2005;3:201. [PubMed: 15738948]

Moss B: Genetically engineered poxviruses for recombinant gene expression, vaccination, and safety. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:11341. [PubMed: 8876137]

Casey C, Vellozzi C, Mootrey GT, et al: Surveillance guidelines for smallpox vaccine (vaccinia) adverse reactions. *MMWR Recomm Rep* 2006;55(RR-1):1–16.

Rotz LD, Dotson DA, Damon IK, et al: Vaccinia (smallpox) vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2001. *MMWR Recomm Rep* 2001;50(RR-10):1–25.

Wharton M, Strikas RA, Harpaz R, et al: Recommendations for using smallpox vaccine in a pre-event vaccination program: Supplemental recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR Recomm Rep* 2003;52(RR-7):1. [PubMed: 12710832]

WHO recommendations concerning the distribution, handling and synthesis of variola virus DNA, May 2008. *World Health Org Wkly Epidemiol Rec* 2008;83:393.

booksmedicos.org

Universidad Mariano Galvez de Guatemala
Access Provided by:
SILVERCHAIR

CAPÍTULO 35: Virus de la hepatitis

INTRODUCCIÓN

La hepatitis viral es una enfermedad sistémica que involucra principalmente al hígado. La mayoría de los casos de hepatitis viral aguda en niños y adultos es causada por uno de los siguientes cinco agentes: virus de la hepatitis A (HAV, *hepatitis A virus*), el agente etiológico de la hepatitis viral tipo A (hepatitis infecciosa); virus de la hepatitis B (HBV, *hepatitis B virus*), que está asociado con la hepatitis B viral (hepatitis sérica); virus de la hepatitis C (HCV, *hepatitis C virus*), el agente de la hepatitis C (causa común de hepatitis postransfusión); hepatitis D (HDV, *hepatitis D virus*), un virus defectuoso dependiente de coinfección con HBV, o virus de la hepatitis E (HEV, *hepatitis E virus*), el agente de la hepatitis de transmisión entérica. Los virus adicionales bien caracterizados que pueden causar hepatitis esporádica, como el virus de la fiebre amarilla, los citomegalovirus, el virus de Epstein-Barr, los virus del herpes simple, el virus de la rubeola y los enterovirus son analizados en otro capítulo. Los virus de la hepatitis producen inflamación aguda del hígado, lo que da como resultado una enfermedad clínica caracterizada por fiebre, síntomas gastrointestinales como náuseas y vómitos e ictericia. Los virus de la hepatitis causan lesiones histopatológicas de apariencia similar durante la enfermedad aguda.

PROPIEDADES DE LOS VIRUS DE LA HEPATITIS

Las características de los cinco virus de hepatitis conocidos se muestran en el cuadro 35–1. La nomenclatura de los virus de la hepatitis, los antígenos y los anticuerpos se presentan en el cuadro 35–2.

booksmedicos.org

CUADRO 35–1

Características de los virus de la hepatitis

Virus	Hepatitis A	Hepatitis B	Hepatitis C	Hepatitis D	Hepatitis E
Familia	Picornaviridae	Hepadnaviridae	Flaviviridae	Sin clasificar	Hepeviridae
Género	*Hepatovirus*	*Orthohepadnavirus*	*Hepacivirus*	*Deltavirus*	*Hepevirus*
Virión	27 nm, icosaédrico	42 nm, esférico	60 nm, esférico	35 nm, esférico	30–32 nm, icosaédrico
Envoltura	No	Sí (asociado a HBsAg)	Sí	Sí (asociado a HBsAg)	No
Genoma	ARNss	ADNds	ARNss	ARNss	ARNss
Tamaño del genoma (kb)	7.5	3.2	9.4	1.7	7.2
Estabilidad	Estable al calor y al ácido	Sensible al ácido	Sensible al éter, sensible al ácido	Sensible al ácido	Estable al calor
Transmisión	Fecal-oral	Parenteral	Parenteral	Parenteral	Fecal-oral
Prevalencia	Alta	Alta	Moderada	Baja, regional	Regional
Enfermedad fulminante	Rara	Rara	Rara	Frecuente	En el embarazo
Enfermedad crónica	Nunca	A menudo	A menudo	A menudo	Nunca
Oncogénico	No	Sí	Sí	Desconocido	No

ds, bicatenario; HBsAg, antígeno de superficie de la hepatitis B; ss, monocatenario.

CUADRO 35–2

Nomenclatura y definiciones de virus de hepatitis, antígenos y anticuerpos

Enfermedad	Componente del sistema	Definición
Hepatitis A	HAV	Virus de la hepatitis A. Agente etiológico de hepatitis infecciosa. Picornavirus, prototipo del género *Hepatovirus*.
	Anti-HAV	Anticuerpo contra HAV. Detectable al inicio de los síntomas; persistencia de por vida.
	IgM anti-HAV	Anticuerpo de clase IgM contra HAV. Indica infección reciente con hepatitis A; resultado positivo hasta cuatro a seis meses después de la infección.
Hepatitis B	HBV	Virus de la hepatitis B. Agente etiológico de la hepatitis sérica. Un hepadnavirus.

booksmedicos.org

	HBsAg	Antígeno de superficie para la hepatitis B. Antígeno(s) de superficie de HBV detectable en gran cantidad en suero; varios subtipos identificados.
	HBeAg	Hepatitis B y antígeno. Asociado con la nucleocápside del HBV; indica replicación viral; circula como antígeno soluble en suero.
	HBcAg	Antígeno central de hepatitis B.
	Anti-HBs	Anticuerpo contra HBsAg. Indica infección previa e inmunidad al HBV, presencia de anticuerpos pasivos de HBIG o respuesta inmunitaria de la vacuna contra HBV.
	Anti-HBe	Anticuerpo contra HBeAg. La presencia en el suero del portador de HBV sugiere un título más bajo de HBV.
	Anti-HBc	Anticuerpo contra HBcAg. Indica infección con HBV en algún momento indefinido en el pasado.
	IgM anti-HBc	Anticuerpo de clase IgM contra HBcAg. Indica infección reciente con HBV; resultado positivo durante 4–6 meses después de la infección.
Hepatitis C	HCV	Virus de la hepatitis C, agente etiológico común de la hepatitis postransfusión. Flavivirus, género *Hepacivirus*.
	Anti-HCV	Anticuerpo contra HCV.
Hepatitis D	HDV	Virus de la hepatitis D. Agente etiológico de la hepatitis delta; causa infección sólo en presencia de HBV.
	HDAg	Antígeno delta (delta-Ag). Detectable en la infección aguda temprana por HDV.
	Anti-HD	Anticuerpo contra delta-Ag (anti-delta). Indica infección pasada o presente con HDV.
Hepatitis E	HEV	Virus de hepatitis E. Virus de hepatitis de transmisión entérica. Causa grandes epidemias en Asia, África del Norte y Occidental, y en México; transmisión fecal-oral o transmitida por el agua. Un hepevirus.
	IgM anti-HEV	Anticuerpo de clase IgM contra la hepatitis E. Indica infección reciente con HEV; resultado positivo durante cuatro a seis meses después de la infección.
Inmuno-globulinas	IG	Tratamiento con inmunoglobulina administrada por vía intravenosa. Contiene anticuerpos contra HAV; sin anticuerpos contra HBsAg, HCV, o virus de la inmunodeficiencia humana.
	HBIG	Inmunoglobulina de la hepatitis B. Contiene títulos altos de anticuerpos contra HBV.

Hepatitis tipo A

HAV es un miembro distinto de la familia de los picornavirus (véase capítulo 36) y es una partícula esférica de 27 a 32 nm con simetría cúbica, cuyo genoma de ARN lineal contiene monocatenario con un tamaño de 7.5 kb. Se le asigna al género picornavirus, *Hepatovirus*. Sólo se conoce un serotipo. No hay reactividad cruzada antigénica con los otros virus de hepatitis. El análisis de secuencia genómica de una región variable que involucra la unión de los genes 1D y 2A permitió dividir las cepas aisladas de HAV en siete genotipos. Las propiedades importantes de la familia Picornaviridae se enumeran en el cuadro 36–1.

HAV es estable al tratamiento con 20% de éter, ácido (pH 1.0 durante 2 horas) y calor (60 °C durante una hora); y su infectividad puede conservarse durante al menos un mes después de secarse y almacenarse a 25 °C o durante años a 20 °C. El virus es destruido con el autoclave (121 °C durante 20 minutos), hirviéndolo en agua durante 5 minutos, calor seco (180 °C durante 1 hora), irradiación ultravioleta (1 minuto a 1.1 vatios), tratamiento con

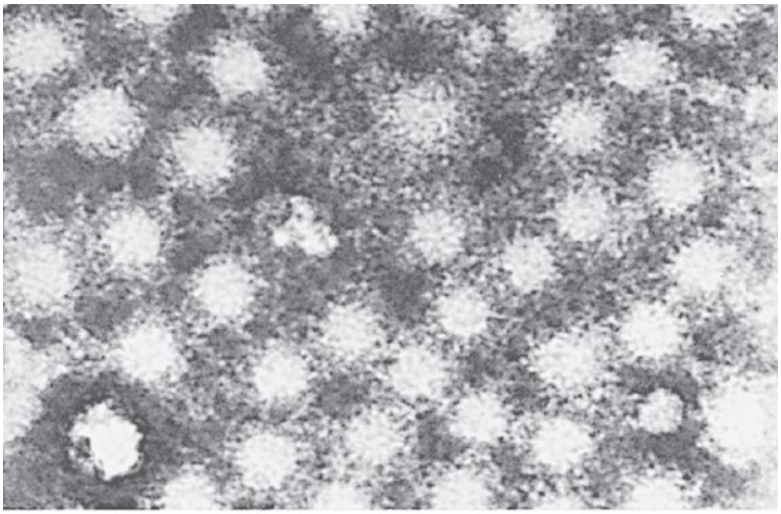
booksmedicos.org

formalina (1:4 000 para tres días a 37 °C) o tratamiento con cloro (10–15 ppm para 30 minutos). Calentar los alimentos a más de 85 °C (185 °F) durante un minuto y desinfectar las superficies con hipoclorito de sodio (1:100 dilución de blanqueador de cloro) son necesarios a fin de inactivar a HAV. La resistencia relativa de HAV a los procedimientos de desinfección enfatiza la necesidad de precauciones adicionales al tratar con pacientes con hepatitis y sus productos.

HAV se identificó inicialmente en heces y preparaciones hepáticas mediante el uso de microscopia electrónica inmunitaria (fig. 35–1). Las pruebas serológicas sensibles y reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) son métodos que han permitido detectar el HAV en las heces y otras muestras y medir anticuerpos específicos en suero.

FIGURA 35–1

Micrografía electrónica de virus de hepatitis A de 27 nm agregado con anticuerpo (222 000 ×). Observe la presencia de un anticuerpo "halo" alrededor de cada partícula. (Cortesía de D.W. Bradley, C.L. Hornbeck y J.E. Maynard.)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Varias líneas celulares de primates apoyarán el crecimiento de HAV, aunque las muestras aisladas frescas de virus son difíciles de adaptar y cultivar. Por lo general, no se observan efectos citopáticos. Las mutaciones en el genoma viral se seleccionan durante la adaptación al cultivo de tejidos.

Hepatitis tipo B

El HBV se clasifica como un hepadnavirus (cuadro 35–3). HBV establece infecciones crónicas, especialmente en aquellos infectados como los niños; es un factor importante en el desarrollo eventual de la enfermedad hepática y del carcinoma hepatocelular en esos individuos.

booksmedicos.org

Universidad Mariano Galvez de Guatemala
Access Provided by:
SILVERCHAIR INFORMATION SYSTEMS

CUADRO 35–3

Propiedades importantes de los hepadnavirus[a]

Virión: Aproximadamente 42 nm de diámetro en general (nucleocápsides, 18 nm).
Genoma: Una molécula de ADN bicatenario, circular, 3.2 kbp. En el virión, la cadena de ADN negativa es de longitud completa, y la cadena de ADN positiva está parcialmente completa. El gap debe completarse al comienzo del ciclo de replicación.
Proteínas: Dos polipéptidos principales (uno glicosilado) están presentes en HBsAg; un polipéptido está presente en HBcAg.
Envoltura: Contiene HBsAg y lípidos.
Replicación: Mediante una copia intermedia de ARN del genoma de ADN (HBcAg en el núcleo; HBsAg en el citoplasma). Tanto el virus maduro como las partículas esféricas de 22 nm consisten en HBsAg secretado de la superficie celular.
Características sobresalientes: La familia está compuesta por muchos tipos que infectan a los seres humanos y a los animales inferiores (p. ej., marmotas, ardillas y patos). Causa hepatitis aguda y crónica, que a menudo progresa a estados portadores permanentes y carcinoma hepatocelular.

HBcAg, antígeno central de hepatitis B; HBsAg, antígeno de superficie de hepatitis B.

[a] Para el virus de la hepatitis A, véase las propiedades de los picornavirus (cuadro 36–1); para el virus de la hepatitis C, véase la descripción de los flavivirus (cuadro 38–1).

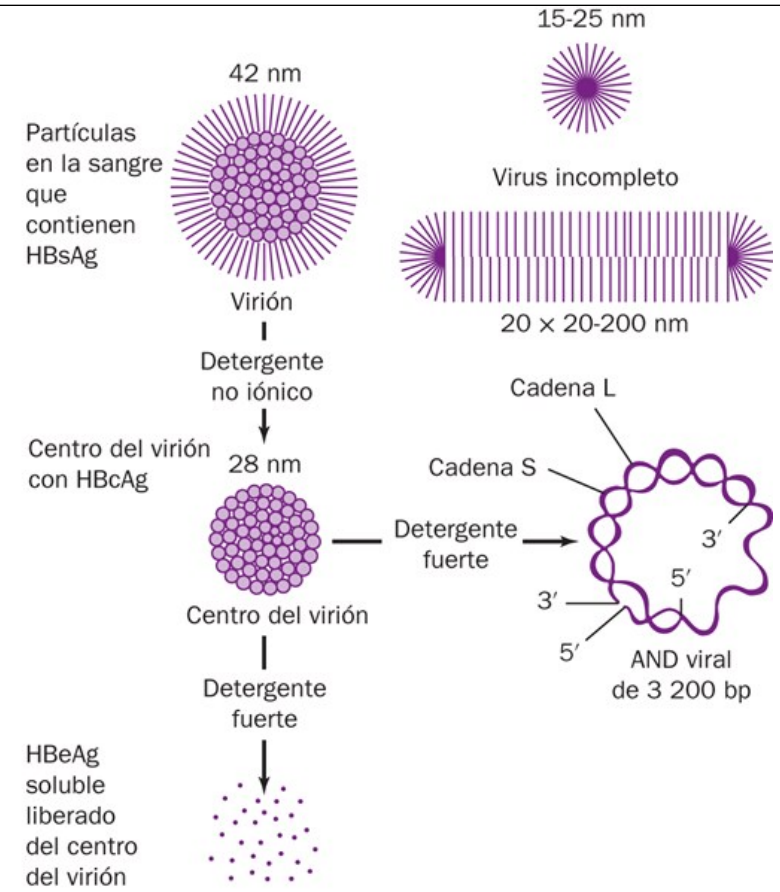
A. Estructura y composición

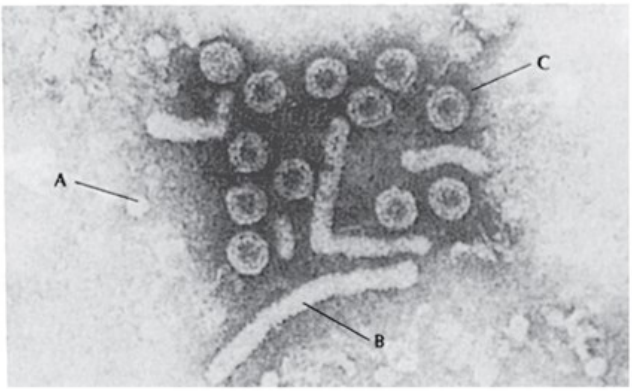
La microscopia electrónica de antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg, *hepatitis B surface antigen*)-suero positivo revela a tres formas morfológicas (figs. 35–2 y 35–3A). Las más numerosas son las partículas esféricas que miden 22 nm de diámetro (fig. 35–3B). Estas partículas pequeñas están compuestas exclusivamente de HBsAg, al igual que las formas tubulares o filamentosas, que tienen el mismo diámetro, pero pueden tener más de 200 nm de largo y ser resultado de la sobreproducción de HBsAg. Con menos frecuencia se observan viriones esféricos más grandes de 42 nm (originalmente denominados partículas de Dane) (fig. 35–2). La superficie externa, o envoltura, contiene HBsAg y rodea un centro de nucleocápside interna de 27 nm, que contiene un antígeno (o proteína) central de hepatitis B (HBcAg, *hepatitis B core antigen*) (fig. 35–3C). La longitud variable de una región monocatenaria del genoma de ADN circular da como resultado a partículas genéticamente heterogéneas con una amplia gama de densidades flotantes.

FIGURA 35–2

Formas virales y subvirales de hepatitis B. **A.** Representación esquemática de tres formas que contienen antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg) que se pueden identificar en el suero de los portadores del virus de la hepatitis B (HBV). La partícula de Dane esférica de 42 nm puede ser interrumpida por detergentes no iónicos liberando el centro de 28 nm que contiene parcialmente el genoma de ADN viral bicatenario. Un antígeno soluble, denominado antígeno de la hepatitis Be (HBeAg) puede liberarse de las partículas del centro mediante el tratamiento con un detergente fuerte. HBcAg, antígeno central de la hepatitis B. **B.** Micrografía electrónica que muestra tres formas distintas de HBsAg: partículas esféricas pleomórficas de 20 nm (A), formas filamentosas (B) y partículas de Dane esféricas de 42 nm, la forma infecciosa del HBV (C). (Cortesía de F.B. Hollinger.)

booksmedicos.org



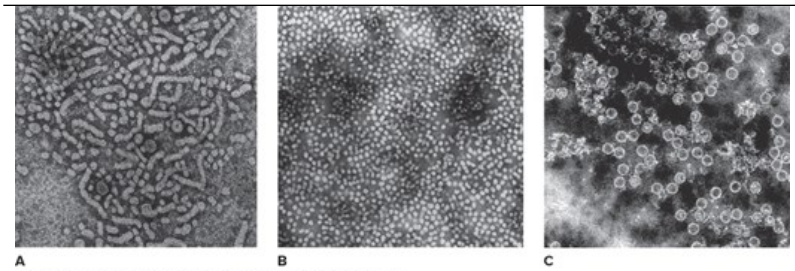


Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

FIGURA 35–3

A. Plasma humano positivo a antígeno de superficie de hepatitis B no fraccionado (HBsAg). Se muestran filamentos, partículas esféricas de 22 nm y unos pocos viriones de 42 nm (77 000 ×). **B.** HBsAg purificado (55 000 ×). (Cortesía de R.M. McCombs y J.P. Brunschwig.) **C.** Antígeno central de hepatitis B purificado de núcleos de hígado infectados (122 400 ×). El diámetro de las partículas del centro es de 27 nm. (Cortesía de H.A. Fields, G.R. Dreesman y G. Cabral.)

booksmedicos.org

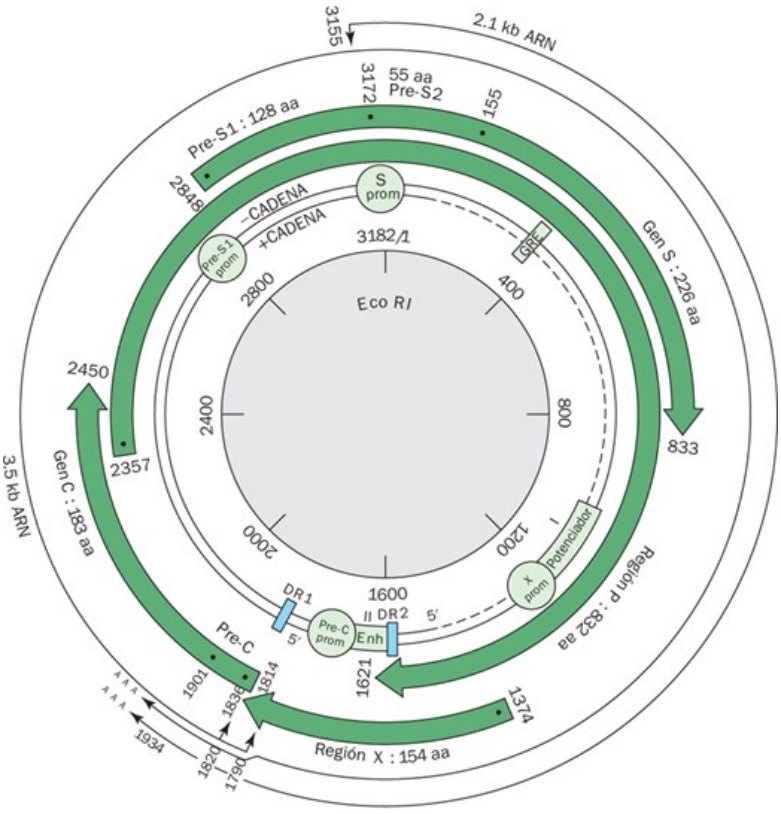


Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

El genoma viral (fig. 35–4) consiste en ADN circular parcialmente bicatenario, 3 200 pb de longitud. Diferentes cepas aisladas de HBV comparten 90–98% de homología de secuencia de nucleótidos. La cadena negativa de ADN de longitud completa (L o cadena larga) es complementaria a todos los ARNm de HBV; la cadena positiva (S o cadena corta) es variable y se encuentra entre 50 y 80% de la longitud de la unidad.

FIGURA 35–4

Organización genética del genoma del virus de la hepatitis B. Cuatro marcos de lectura abiertos que codifican siete péptidos se indican con *flechas grandes.* Las secuencias reguladoras (promotores [prom], potenciadores [Enh] y elemento sensible a glucocorticoides [GRE]) están marcadas. Sólo se representan las dos transcripciones principales (centro/pregenoma y ARNm de S). DR1 y DR2 son dos secuencias repetidas directamente de 11 pb en las extremidades 5′ del ADN de las cadenas positiva y negativa. (Reproducido con permiso de Buendia MA. Hepatitis B viruses and hepatocellular carcinoma. *Adv Cancer Res.* 1992;59:167. Academic Press, Inc.)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Hay cuatro marcos de lectura abiertos que codifican a siete polipéptidos. Estos son las proteínas estructurales de la superficie y centro del virión, un pequeño transactivador transcripcional (X) y una proteína grande de polimerasa (P) que tiene actividades de ADN polimerasa, transcriptasa inversa y RNasa H. El gen S tiene tres codones de iniciación en marco, y codifica los principales HBsAg así como a polipéptidos, que contienen además secuencias pre-S2 o pre-S1 y pre-S2. El gen C tiene dos codones de iniciación en el marco y codifica HBcAg más la proteína HBe, la cual se procesa produciendo hepatitis B soluble y el antígeno (HBeAg, *hepatitis Be antigen*).

booksmedicos.org

Las partículas que contienen HBsAg son antigénicamente complejas. Cada una contiene un antígeno específico del grupo, *a*, además de dos pares de subdeterminantes mutuamente excluyentes, *d*/*y* y *w*/*r*. Por tanto, se han observado cuatro fenotipos de HBsAg: *adw*, *ayw*, *adr* y *ayr*. En Estados Unidos, *adw* es el subtipo predominante. Estos marcadores específicos de virus son útiles en las investigaciones epidemiológicas porque los casos secundarios tienen el mismo subtipo que el caso índice.

La estabilidad de HBsAg no siempre coincide con la del agente infeccioso. Sin embargo, ambos son estables a −20 °C durante más de 20 años, y estables a la congelación y descongelación repetidas. El virus también es estable a 37 °C durante 60 minutos y sigue siendo viable después de ser secado y almacenado a 25 °C durante al menos 1 semana. HBV (pero no HBsAg) es sensible a temperaturas más altas (100 °C durante 1 minuto) o a periodos de incubación más largos (60 °C durante 10 horas). HBsAg es estable a un pH de 2.4 por hasta 6 horas, pero se pierde la infectividad del HBV. El hipoclorito de sodio, 0.5% (p. ej., blanqueador con cloro 1:10), destruye la antigenicidad en 3 minutos a bajas concentraciones de proteína, pero las muestras de suero sin diluir requieren de concentraciones más altas (5%). HBsAg no se destruye por la irradiación ultravioleta de plasma u otros productos sanguíneos, y la infectividad viral también puede resistir dicho tratamiento.

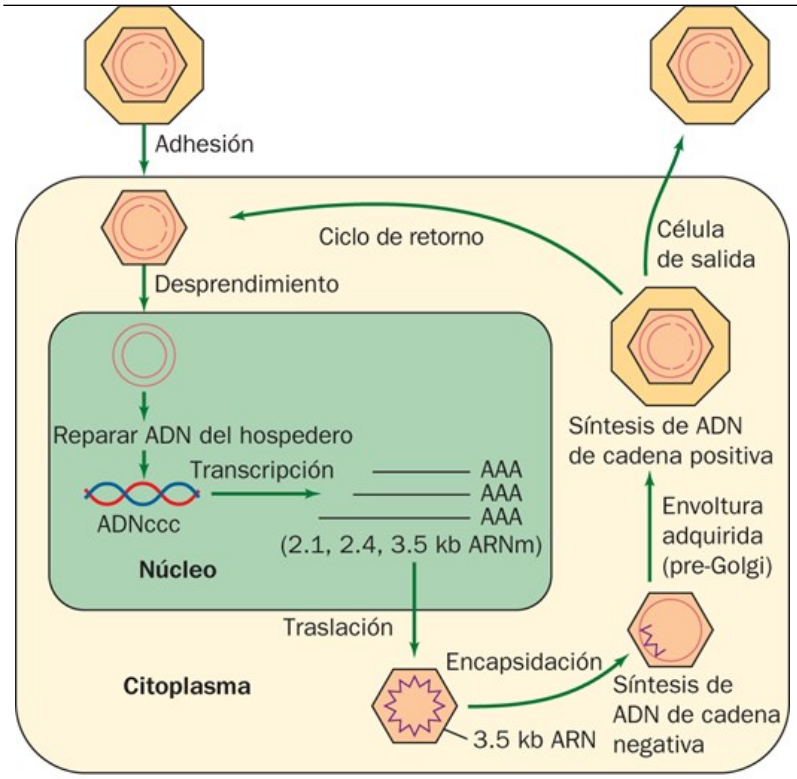
B. Replicación del virus de la hepatitis B

El virión infeccioso se adhiere a las células y queda sin recubrimiento (fig. 35–5). En el núcleo, el genoma viral parcialmente de doble se convierte en ADN circular bicatenario (ADNcc) cerrado covalentemente. El ADNcc sirve como plantilla para todas las transcripciones virales, incluida la de un ARN pregenómico de 3.5 kb. El ARN pregenómico se encapsida con HBcAg recién sintetizado. Dentro de los centros, la polimerasa viral sintetiza mediante transcripción inversa una copia de ADN de cadena negativa. La polimerasa comienza a sintetizar la cadena de ADN positiva, pero el proceso no se completa. Los núcleos brotan de las membranas pre-Golgi, adquieren envolturas que contienen HBsAg y pueden salir de la célula. Alternativamente, los centros pueden volver a importarse en el núcleo e iniciar otra ronda de replicación en la misma célula.

FIGURA 35–5

Ciclo de replicación del virus de la hepatitis B (HBV). La adhesión de HBV a un receptor en la superficie de los hepatocitos se produce a través de una porción de la región pre-S del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg). Después del desprendimiento del virus, las enzimas celulares no identificadas convierten a ADN parcialmente bicatenario en ADN circular cerrado (ccc) covalente que se puede detectar en el núcleo. ADNcc sirve como plantilla para la producción de ARNm de HBV y del pregenoma de ARN de 3.5 kb. El pregenoma está encapsulado por una señal de empaquetamiento ubicada cerca del extremo 5′ del ARN en partículas centrales recién sintetizadas, donde sirve como plantilla para la transcriptasa inversa del HBV codificada dentro del gen de la polimerasa. Una actividad ARnsa H de la polimerasa elimina la plantilla de ARN a medida que se sintetiza el ADN de cadena negativa. La síntesis de ADN de cadena positiva no se completa dentro del centro, lo que da como resultado a intermedios replicativos que consisten en ADN de cadena negativa de longitud completa más ADN de cadena positiva de longitud variable (20–80%). Las partículas centrales que contienen estos intermedios replicativos de ADN brotan de membranas pre-Golgi (adquiriendo HBsAg en el proceso) y pueden salir de la célula o volver a entrar en el ciclo de infección intracelular. (Reproducido con permiso de Butel JS, Lee TH, Slagle BL. Is the DNA repair system involved in hepatitis-B-virus-mediated hepatocellular carcinogenesis? *Trends Microbiol.* 1996;4:119.)

booksmedicos.org



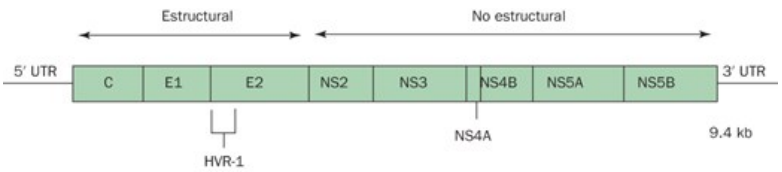
Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Hepatitis tipo C

Los estudios clínicos y epidemiológicos, y los experimentos de desafío cruzado en chimpancés en el pasado habían sugerido que había varios agentes de hepatitis no A, no B (NANB, *non-A, non-B*) que, según las pruebas serológicas, no estaban relacionados con HAV o HBV. El agente principal fue identificado como HCV. HCV es un virus de ARN de cadena positiva, clasificado como familia Flaviviridae, género *Hepacivirus*. Varios virus pueden ser diferenciados por análisis de secuencia de ARN en al menos seis genotipos principales (clados) y más de 100 subtipos. Los clados difieren entre sí en 25–35% a nivel de nucleótidos; los subtipos difieren entre sí en 15–25%. El genoma tiene un tamaño de 9.4 kb y codifica a una proteína central, dos glucoproteínas de la envoltura y a varias proteínas no estructurales (fig. 35–6). La expresión de clones de ADNc de HCV en la levadura, condujeron al desarrollo de pruebas serológicas para anticuerpos contra HCV. La mayoría de los casos de hepatitis NANB postransfusión fueron causados por HCV.

FIGURA 35–6

Organización genética del genoma del virus de la hepatitis C. El marco de lectura abierto único se expresa como una poliproteína que se procesa; se muestran las posiciones de los dominios estructurales y no estructurales. HVR-1 representa la región altamente variable de una glucoproteína de envoltura. (Redibujado con permiso de Chung RT, Liang TJ. Hepatitis C virus and hepatocellular carcinoma. In Parsonnet J [editor]. *Microbes and Malignancy: Infection as a Cause of Human Cancers*. Oxford University Press; 1999. Reproducido con permiso del Licenciante a través de PLSclear.)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

La mayoría de las nuevas infecciones con HCV son subclínicas. La mayoría (70–90%) de los pacientes con HCV desarrollan hepatitis crónica y muchos corren el riesgo de progresar a hepatitis crónica activa y cirrosis (10–20%). En 1–5% de las personas infectadas, HCV conduce al carcinoma hepatocelular, que es la quinta causa más común de cáncer en todo el mundo. Alrededor de 25 000 personas mueren anualmente de enfermedad hepática crónica y cirrosis en Estados Unidos; HCV parece ser uno de los principales contribuyentes a este lastre (~40%).

booksmedicos.org

El virus sufre variación de secuencia durante las infecciones crónicas. Esta población viral compleja en un hospedero se conoce como “cuasiespecies”. Esta diversidad genética no se correlaciona con las diferencias en la enfermedad clínica, aunque existen diferencias en respuesta a la terapia antiviral según el genotipo viral.

Hepatitis tipo D (hepatitis delta)

Un sistema antígeno-anticuerpo denominado antígeno delta (delta-Ag) y anticuerpo (anti-delta) se detecta en algunas infecciones por HBV. El antígeno se encuentra dentro de ciertas partículas de HBsAg. En la sangre, HDV (agente delta) contiene delta-Ag (HDAg) rodeado por una envoltura de HBsAg. Tiene un tamaño de partícula de 35–37 nm y una densidad de flotación de 1.24–1.25 g/mL en CsCl. El genoma de HDV consiste en ARN monocatenario, circular, de sentido negativo, de 1.7 kb de tamaño. Es el más pequeño de los patógenos humanos conocidos y se parece a los patógenos subvirales (es decir, viroides). No existe homología con el genoma del HBV. HDAg es la única proteína codificada por ARN de HDV y es distinta de los determinantes antigénicos del HBV. El HDV es un virus defectuoso que requiere la capa HBsAg para la transmisión. A menudo se asocia con las formas más graves de hepatitis en pacientes con HBsAg positivo. Se clasifica en el género *Deltavirus*, que no está asignado a ninguna familia de virus.

Hepatitis tipo E

HEV se transmite de forma entérica y se produce en forma de epidemia en los países en desarrollo, donde el suministro de agua o alimentos a veces se contamina fecalmente. Se documentó por primera vez en muestras recolectadas durante el brote de Nueva Delhi de 1955, cuando se registraron 29 000 casos de hepatitis ictérica después de la contaminación del suministro de agua potable de la ciudad con las aguas residuales. Una epidemia ocurrió en Cachemira, India, en 1978, que dio como resultado aproximadamente 1 700 muertes. Las mujeres embarazadas pueden tener una alta tasa de mortalidad (20%) si se desarrolla hepatitis fulminante. El genoma viral ha sido clonado y es un ARN monocatenario de sentido positivo de 7.2 kb de tamaño. El virus está clasificado en la familia de virus Hepeviridae, en el género *Hepevirus.* El HEV se parece, pero es distinto, a los calicivirus. Las cepas animales de HEV son comunes en todo el mundo. Hay evidencia de infecciones por HEV o similares a HEV en roedores, cerdos, ovejas y ganado en Estados Unidos, con transmisión ocasional a los seres humanos.

INFECCIONES POR VIRUS DE HEPATITIS EN SERES HUMANOS

Patología

Hepatitis es un término general que significa inflamación del hígado. Microscópicamente, hay una degeneración irregular de células parenquimatosas, con necrosis de los hepatocitos, una reacción inflamatoria lobular difusa e interrupción de los cordones de las células hepáticas. Estos cambios parenquimatosos se acompañan de hiperplasia de células reticuloendoteliales (Kupffer), infiltración periportal por células mononucleares y degeneración celular. Se observan con frecuencia áreas localizadas de necrosis. Más adelante en el curso de la enfermedad, hay una acumulación de macrófagos cerca de los hepatocitos degenerados. La preservación del marco reticular permite la regeneración de los hepatocitos para que la arquitectura altamente ordenada del lóbulo hepático pueda recuperarse en última instancia. El tejido hepático dañado generalmente se restaura en ocho a 12 semanas.

Los portadores crónicos de HBsAg pueden o no tener evidencia demostrable de enfermedad hepática. La hepatitis viral persistente (no resuelta), una enfermedad benigna leve que puede seguir a la hepatitis B aguda en 8–10% de los pacientes adultos, se caracteriza por valores de aminotransferasa esporádicamente anormales y hepatomegalia. Histológicamente, la arquitectura lobular se conserva, con inflamación portal, hepatocitos pálidos e hinchados (disposición en adoquines) y fibrosis de leve a ausente. Esta lesión se observa con frecuencia en portadores asintomáticos, generalmente no progresa hacia la cirrosis y tiene un pronóstico favorable.

La hepatitis activa crónica presenta un espectro de cambios histológicos desde inflamación y necrosis hasta colapso del marco reticular normal, con puente entre las tríadas porta o las venas hepáticas terminales. HBV se detecta en 10–50% de estos pacientes.

Ocasionalmente, durante la hepatitis viral aguda puede ocurrir un daño más extenso que impide la regeneración ordenada de las células hepáticas. Esta necrosis hepatocelular fulminante o masiva se observa en 1–2% de los pacientes con hepatitis B e ictericia. Es 10 veces más común en aquellos coinfectados con HDV que en ausencia de HDV.

Tanto HBV como HCV tienen funciones importantes en el desarrollo del carcinoma hepatocelular que puede aparecer muchos años (15–60) después

booksmedicos.org

del establecimiento de la infección crónica.

Manifestaciones clínicas

Las características clínicas de las infecciones por HAV, HBV y HCV se resumen en el cuadro 35–4. En casos individuales, no es posible hacer una distinción clínica confiable entre los casos causados por los virus de la hepatitis.

CUADRO 35–4

Características epidemiológicas y clínicas de los tipos A, B y C de la hepatitis viral

Característica	Tipo A de la hepatitis viral	Tipo B de la hepatitis viral	Tipo C de la hepatitis viral
Periodo de incubación	10–50 días (promedio, 25–30)	50–180 días (promedio, 60–90)	15–160 días (promedio, 50)
Distribución principal por edad	Niños,[a] adultos jóvenes	15–29 años,[b] bebés	Adultos[b]
Incidencia estacional	A lo largo del año pero tiende a llegar al punto máximo en otoño	A lo largo del año	A lo largo del año
Vía de infección	Predominantemente fecal-oral	Predominantemente parenteral	Predominantemente parenteral
Ocurrencia del virus			
Sangre	2 semanas antes hasta ≤1 semana después de la ictericia	De meses a años	De meses a años
Heces	2 semanas antes hasta 2 semanas después de la ictericia	Ausente	Probablemente ausente
Orina	Rara	Ausente	Probablemente ausente
Saliva, semen	Rara (saliva)	Frecuentemente presente	Presente (saliva)
Características clínicas y hallazgos de laboratorio			
Inicio	Abrupto	Insidioso	Insidioso
Fiebre >38 °C (100.4 °F)	Común	Menos común	Menos común
Duración de la elevación de la aminotransferasa	1–3 semanas	1–6+ meses	1–6+ meses
Inmunoglobulina (niveles IgM)	Elevadas	Normal a ligeramente elevada	Normal a ligeramente elevada
Complicaciones	No común, no cronicidad	Cronicidad en 5–10% (95% de los neonatos)	Cronicidad en 70–90%

booksmedicos.org

Tasas de mortalidad (casos de ictericia)	<0.5%	<1–2%	0.5–1%
Inmunidad			
Homóloga	Sí	Sí	Probablemente no
Heteróloga	No	No	No
Duración	Probablemente en el transcurso de toda la vida	Probablemente en el transcurso de toda la vida	Probablemente en el transcurso de toda la vida
Inmunoglobulina intramuscular (IG, gammaglobulina, ISG)	Previene regularmente la ictericia	Previene la ictericia sólo si la inmunoglobulina es de potencia suficiente contra HBV	Previene la ictericia sólo si la inmunoglobulina es de potencia suficiente contra HCV

HBsAg, antígeno de superficie de hepatitis B; HBV (*hepatitis B virus*), virus de la hepatitis B; IG (*immune globulinin*), inmunoglobulina; IgM (*immunoglobulin M*), inmunoglobulina M; ISG (*immune serum globulin*), inmunoglobulina sérica.

[a] La hepatitis no ictérica es común en los niños.

[b] Entre el grupo de edad de 15 a 29 años, las hepatitis B y C a menudo se asocian con el abuso de drogas, conducta sexual promiscua o la exposición a agujas no estériles. Los pacientes con el virus de la hepatitis B o C asociado a transfusiones son generalmente mayores de 29 años.

Otras enfermedades virales que pueden presentarse como hepatitis son mononucleosis infecciosa, fiebre amarilla, infección por citomegalovirus, herpes simple, rubeola y algunas infecciones por enterovirus. La hepatitis puede ocurrir ocasionalmente como una complicación de leptospirosis, sífilis, tuberculosis, toxoplasmosis y amebiasis, todas las cuales son susceptibles a una terapia farmacológica específica. Las causas no infecciosas son obstrucción biliar, cirrosis biliar primaria, enfermedad de Wilson, toxicidad del fármaco y reacciones de hipersensibilidad al fármaco.

En la hepatitis viral, la aparición de ictericia suele ir precedida de síntomas gastrointestinales, como náuseas, vómitos, anorexia y fiebre leve. La ictericia puede aparecer a los pocos días del periodo prodrómico, pero la hepatitis anicteriana es más común.

Las manifestaciones extrahepáticas de la hepatitis viral (principalmente HBV) incluyen un pródromo transitorio similar a la enfermedad del suero que consiste en fiebre, erupción cutánea y poliartritis, vasculitis necrotizante (poliarteritis nodosa) y glomerulonefritis. Se ha sugerido que los complejos inmunitarios circulantes son la causa de estos síndromes. Entre las enfermedades asociadas con las infecciones crónicas por el HCV se incluyen la crioglobulinemia mixta y la glomerulonefritis. Las manifestaciones extrahepáticas son inusuales con las infecciones por HAV.

La hepatitis viral no complicada rara vez continúa durante más de diez semanas sin mejoría. Las recaídas ocurren en 5–20% de los casos y se manifiestan por anomalías en la función hepática con o sin recurrencia de síntomas clínicos.

La media del periodo de incubación es diferente para cada tipo de hepatitis viral (cuadro 35–4). Sin embargo, existe una superposición considerable en el tiempo, y el paciente puede no saber cuándo ocurrió la exposición, por lo que el periodo de incubación no es muy útil para determinar la causa viral específica.

El inicio de la enfermedad tiende a ocurrir abruptamente con HAV (24 horas) en contraste con un inicio más insidioso como es el caso de HBV y HCV. La recuperación completa ocurre en la mayoría de los casos de hepatitis A (cuadro 35–5). La enfermedad es más grave en adultos que en niños, en quienes a menudo pasa inadvertida. Las recaídas de la infección por el HAV pueden ocurrir de uno a cuatro meses después de que los síntomas iniciales se hayan solucionado.

booksmedicos.org

CUADRO 35–5

Resultados de la infección por el virus de la hepatitis A[a]

Resultados	Niños	Adultos
Infección no aparente (subclínica) (%)	80–95	10–25
Enfermedad ictérica (%)	5–20	75–90
Recuperación completa (%)	>98	>98
Enfermedad crónica (%)	Ninguno	Ninguno
Tasa de mortalidad (%)	0.1	0.3–2.1

[a] Adaptado con permiso de Hollinger FB, Ticehurst JR. Hepatitis A virus. In Fields BN, Knipe DM, Howley PM (editors-in-chief). *Fields Virology*, 3a. ed. Lippincott-Raven, 1996.

El resultado después de la infección con HBV varía, desde la recuperación completa hasta la progresión a hepatitis crónica y, rara vez, la muerte por enfermedad fulminante. En adultos, 65–80% de las infecciones no son aparentes, y 90–95% de todos los pacientes se recuperan por completo. En contraste, 80–95% de los bebés y niños pequeños infectados con HBV se convierten en portadores crónicos (cuadro 35–6) y su suero sigue siendo positivo para HBsAg. La gran mayoría de las personas con HBV crónico permanecen asintomáticas durante muchos años; puede haber o no evidencia bioquímica e histológica de enfermedad hepática. Los portadores crónicos tienen un alto riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular.

CUADRO 35–6

Transmisión del virus de la hepatitis B y espectro de resultados de la infección

	Transmisión[a]		
Característica	**Vertical (Asia)**	**Contacto (África)**	**Parenteral, sexual**
Edad en el momento de la infección	Neonatos, niños	Niños pequeños	Adolescentes, adultos
Recuperación de la infección aguda (%)	5	20	90–95
Progresión a infección crónica (%)	95	80	5–10
Portadores crónicos[b] (% de la población total)	10–20	10–20	0.5

[a] La transmisión vertical y asociada a contacto se produce en regiones endémicas; las trasmisiones parenterales y sexuales son los principales modos de transmisión en regiones no endémicas.

[b] En alto riesgo de desarrollo de carcinoma hepatocelular.

La hepatitis fulminante ocasionalmente se desarrolla durante la hepatitis viral aguda, definida como encefalopatía hepática, dentro de las primeras ocho semanas de enfermedad en pacientes sin enfermedad hepática preexistente. Es fatal en 70–90% de los casos, con una supervivencia poco frecuente después de los 40 años. La enfermedad fulminante de HBV está asociada con la sobreinfección por otros agentes, entre ellos HDV. La

booksmedicos.org

mayoría de los pacientes que sobreviven tienen una restauración completa del parénquima hepático con función hepática normal después de la recuperación. La enfermedad fulminante rara vez ocurre con infecciones por HAV o HCV.

La hepatitis C suele ser clínicamente leve, con una elevación mínima o moderada de las enzimas hepáticas. La hospitalización es inusual y la ictericia ocurre en menos de 25% de los pacientes. A pesar de la naturaleza leve de la enfermedad, 70–90% de los casos progresan a enfermedad hepática crónica. La mayoría de los pacientes son asintomáticos, pero la evaluación histológica a menudo revela evidencia de hepatitis activa crónica, especialmente en aquellos cuya enfermedad se adquiere después de transfusión. Muchos pacientes (20–50%) desarrollan cirrosis y tienen un alto riesgo de carcinoma hepatocelular (5–25%) décadas después. Alrededor de 40% de las enfermedades hepáticas crónicas están relacionadas con HCV, lo que da como resultado un estimado de 8 000–10 000 muertes anuales en Estados Unidos. La enfermedad hepática en etapa terminal, asociada con HCV, es la indicación más frecuente para los trasplantes de hígado en adultos.

Hallazgos de laboratorio

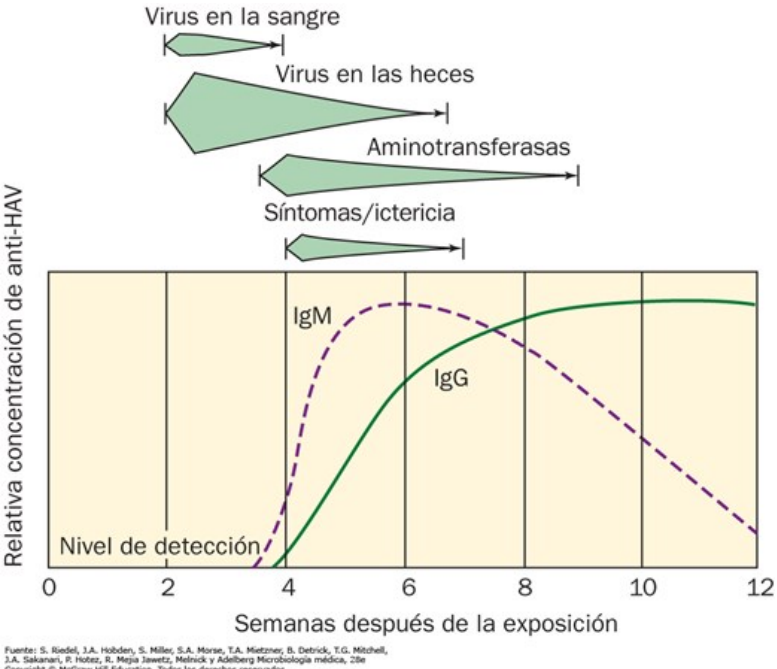
La biopsia hepática permite un diagnóstico tisular de hepatitis. Las pruebas para la función hepática anormal, como la alanina aminotransferasa sérica (ALT, *alanine aminotransferase*), la aspartato aminotransferasa (AST, *aspartate aminotransferase*) y la bilirrubina, complementan los hallazgos clínicos, patológicos y epidemiológicos.

A. Hepatitis A

Los eventos clínicos, virológicos y serológicos después de la exposición al HAV se muestran en la figura 35–7. Se han detectado partículas de virus mediante microscopia electrónica inmunitaria en extractos fecales de pacientes con hepatitis A (fig. 35–1). El virus aparece temprano en la enfermedad y desaparece dentro de las dos semanas posteriores al inicio de la ictericia.

FIGURA 35–7

Eventos inmunológicos y biológicos asociados con infección humana con virus de la hepatitis A. IgG, inmunoglobulina G; IgM, inmunoglobulina M. (Reproducido de Hollinger FB, Ticehurst JR: Hepatitis A virus. En: Fields BN, Knipe DM, Howley PM [editores jefes]. *Fields Virology*, 3rd ed. Lippincott-Raven; 1996. Modificado con permiso de Hollinger FB, Dienstag JL: Hepatitis viruses. In Lennette EH [editor]. *Manual of Clinical Microbiology*, 4th ed. American Society for Microbiology; 1985.)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

HAV se puede detectar en el hígado, las heces, la bilis y la sangre de seres humanos infectados naturalmente y primates no humanos infectados experimentalmente mediante inmunoensayos, pruebas de hibridación de ácido nucleico o PCR. HAV se detecta en las heces aproximadamente dos

booksmedicos.org

semanas antes del inicio de la ictericia hasta dos semanas después.

El anti-HAV aparece en la fracción de inmunoglobulina M (IgM) durante la fase aguda, con un pico aproximadamente dos semanas después de la elevación de las enzimas hepáticas (cuadro 35–7). La IgM anti-HAV generalmente disminuye a niveles no detectables en el transcurso de tres a seis meses. La IgG anti-HAV aparece poco después del inicio de la enfermedad y persiste durante décadas. Por tanto, la detección de anti-HAV específico de IgM en la sangre de un paciente con infección aguda confirma el diagnóstico de hepatitis A. La prueba inmunoabsorbente ligada a enzimas es el método de elección cuando se trata de medir los anticuerpos contra HAV.

CUADRO 35–7

Interpretación de los marcadores serológicos del virus de la hepatitis A, C y D en pacientes con hepatitis

Resultados de la prueba	Interpretación
Anti-HAV IgM positivo	Infección aguda con HAV
Anti-HAV IgG positivo	Infección pasada con HAV
Anti-HCV positivo	Infección actual o pasada con HCV
Anti-HD positivo, HBsAg positivo	Infección con HDV
Anti-HD positivo, anti-HBc IgM positivo	Coinfección con HDV y HBV
Anti-HD positivo, anti-HBc IgM negativo	Superinfección de infección de HBV crónica con HDV

Anti-HAV, anticuerpo contra el virus de la hepatitis A (HAV); anti-HBc, anticuerpo contra antígeno central de la hepatitis B; anti-HCV, anticuerpo a virus de la hepatitis C (HCV); anti-HD, anticuerpo contra el virus de la hepatitis D; HBcAg, antígeno central de la hepatitis B; HBV; HBsAg, antígeno de superficie de la hepatitis B; HBV, virus de la hepatitis B; IgG, inmunoglobulina G; IgM, inmunoglobulina M.

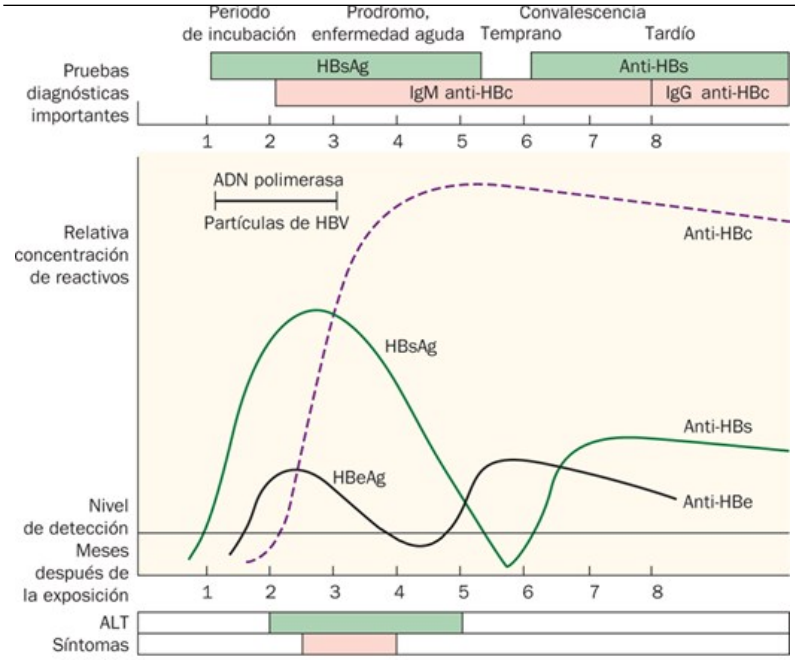
B. Hepatitis B

Los eventos clínicos y serológicos después de la exposición al HBV se representan en la figura 35–8 y se resumen en el cuadro 35–8. La actividad de la ADN polimerasa, el ADN de HBV y HBeAg, que son representativos de la etapa virémica de la hepatitis B, ocurren temprano en el periodo de incubación, concurrentemente o poco después de la primera aparición de HBsAg. Pueden estar presentes altas concentraciones de partículas de HBV en la sangre (hasta 10^{10} partículas /mL) durante la fase inicial de la infección; la comunicabilidad es más alta en este momento. HBsAg suele detectarse dos a seis semanas antes de la evidencia clínica y bioquímica de hepatitis, y persiste durante todo el curso activo de la enfermedad. Se cree que la desaparición de HBsAg está asociada con la recuperación de la infección, pero algunos pacientes continúan teniendo infección oculta por HBV con ADN detectable de HBV y aún pueden transmitir el virus.

FIGURA 35–8

Eventos clínicos y serológicos que ocurren en un paciente con infección aguda por el virus de la hepatitis B. Las pruebas diagnósticas comunes y su interpretación se presentan en el cuadro 35–8. ALT, alanina aminotransferasa; anti-HBc, anticuerpo contra el antígeno central de la hepatitis B; anti-HBe, anticuerpo contra la hepatitis B y antígeno; anti-HBs, anticuerpo contra el antígeno de superficie de la hepatitis B; HBeAg, hepatitis B y antígeno; HBsAg, antígeno de superficie de hepatitis B; HBV, virus de la hepatitis B; IgG, inmunoglobulina G; IgM, inmunoglobulina M. (Reproducido con permiso de Hollinger FB, Dienstag JL. Hepatitis B and D viruses. In Murray PR [editor]. *Manual of Clinical Microbiology*, 7a. ed. Washington DC: ASM Press; 1999. © 1999 American Society for Microbiology: No se permite la reproducción o distribución adicional sin el permiso previo por escrito de la American Society for Microbiology.)

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

booksmedicos.org

CUADRO 35–8

Interpretación de los marcadores serológicos del virus de la hepatitis B en pacientes con hepatitis[a]

Resultados de la prueba			
HBsAg	**Anti-HBs**	**Anti-HBc**	**Interpretación**
Positiva	Negativa	Negativa	Infección aguda temprana por HBV. Se requiere confirmación para excluir la reactividad inespecífica.
Positiva	(±)	Positiva	Infección por HBV, ya sea aguda o crónica. Diferenciar con IgM anti-HBc. Determinar el nivel de actividad replicativa (infectividad) con ADN de HBeAg o HBV.
Negativa	Positiva	Positiva	Indica infección previa por HBV e inmunidad a la hepatitis B.
Negativa	Negativa	Positiva	Las posibilidades incluyen infección por HBV en el pasado lejano, ser portador de HBV de haber tenido "bajo nivel", estar en un periodo de "ventana" entre la desaparición de HBsAg y la aparición de anti-HBs, o reacción falsa positiva o inespecífica. Investigar con ADN IgM anti-HBc y HBV. Cuando está presente, anti-HBe ayuda a validar la reactividad anti-HBc.
Negativa	Negativa	Negativa	Nunca infectado con el HBV. Las posibilidades de lesión hepática incluyen otro agente infeccioso, lesión tóxica del hígado, trastorno de la inmunidad, enfermedad hereditaria del hígado o enfermedad de las vías biliares.
Negativo	Positivo	Negativo	Respuesta exitosa de la vacuna a la inmunización contra el HBV.

Anti-HBc, anticuerpo contra nucleocápside o antígeno central de la hepatitis B; anti-HBe, anticuerpo contra el antígeno de la hepatitis B e; anti-HBs, anticuerpo contra el antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg); HBeAg, hepatitis B y antígeno; HBV, virus de la hepatitis B; IgM, inmunoglobulina M.

[a] Modificado y reproducido con permiso de Hollinger FB. Hepatitis B virus. En: Fields BN, Knipe DM, Howley PM (editors-in-chief). *Fields Virology*, 3a. ed. Lippincott-Raven; 1996.

Con frecuencia se detectan altos niveles de anti-HBc específico de IgM al inicio de la enfermedad clínica. Debido a que este anticuerpo está dirigido contra el componente interno central, de 27 nm del HBV, su aparición en el suero es indicativo de replicación viral. El anticuerpo contra HBsAg se detecta por primera vez en un periodo variable después de la desaparición de HBsAg. Está presente en bajas concentraciones. Antes de que HBsAg desaparezca, HBeAg se reemplaza por anti-HBe, lo que indica el inicio de la resolución de la enfermedad. Sin embargo, algunos pacientes pueden desarrollar hepatitis crónica negativa para HBeAg con mutantes de HBV precentral, generalmente asociados con una mutación del codón de parada en el nucleótido 1896 que da como resultado la ausencia de producción de HBeAg, pero con progresión viral continua.

Por definición, los portadores crónicos del HBV son aquellos en los que HBsAg persiste durante más de seis meses en presencia de HBeAg o anti-HBe. HBsAg puede persistir durante años después de la pérdida de HBeAg. En contraste con los altos títulos de anti-HBc específicos de IgM observados en la enfermedad aguda, se encuentran títulos bajos de anti-HBc de IgM en el suero de la mayoría de los portadores de HBsAg crónicos. Pequeñas cantidades de ADN del HBV generalmente son detectables en el suero mientras haya HBsAg.

Los métodos de detección más útiles son la prueba inmunosorbente ligada a enzimas y anticuerpos y PCR para ADN viral.

C. Hepatitis C

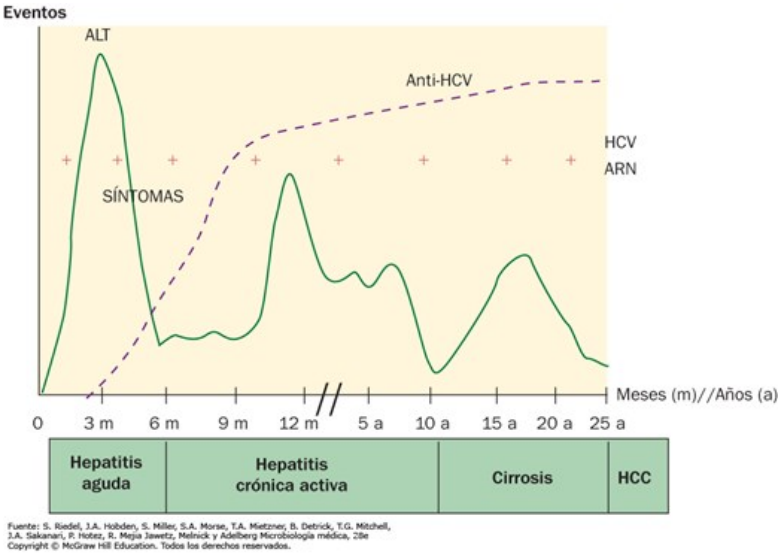
Los eventos clínicos y serológicos asociados con las infecciones por HCV se muestran en la figura 35–9. La mayoría de las infecciones primarias son asintomáticas o clínicamente leves (20–30% tienen ictericia; 10–20% tienen sólo síntomas inespecíficos como anorexia, malestar y dolor abdominal). Las pruebas serológicas están disponibles para el diagnóstico de infección por HCV. Los inmunoensayos enzimáticos detectan anticuerpos contra

booksmedicos.org

HCV, pero no distinguen entre infección aguda, crónica o resuelta (cuadro 35–7). Los anticuerpos anti-HCV pueden detectarse en 50–70% de los pacientes al inicio de los síntomas, pero en otros, la aparición de anticuerpos se retrasa de tres a seis semanas. Los anticuerpos se dirigen contra el centro, la envoltura y las proteínas NS3 y NS4 y tienden a tener un título relativamente bajo. Las pruebas basadas en ácido nucleico (p. ej., PCR de transcripción inversa) detectan la presencia de ARN de HCV circulante y son útiles para el diagnóstico de infección aguda poco después de la exposición y para controlar a los pacientes que reciben terapia antiviral. Las pruebas de ácido nucleico también se usan para genotipar cepas aisladas de HCV.

FIGURA 35–9

Eventos clínicos y serológicos asociados con la infección por el virus de la hepatitis C (HCV). ALT, alanina aminotransferasa; anti-HCV, anticuerpo contra HCV; HCC, carcinoma hepatocelular. (Reproducido con permiso de Garnier L, Inchauspé G, Trépo C. Hepatitis C virus. En: Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG [editores]. *Clinical Virology*, 2a. ed. ASM Press; 2002. Washington, DC. © 2002 American Society para Microbiología: No se permite la reproducción o distribución adicional sin el permiso previo por escrito de la American Society for Microbiology.)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

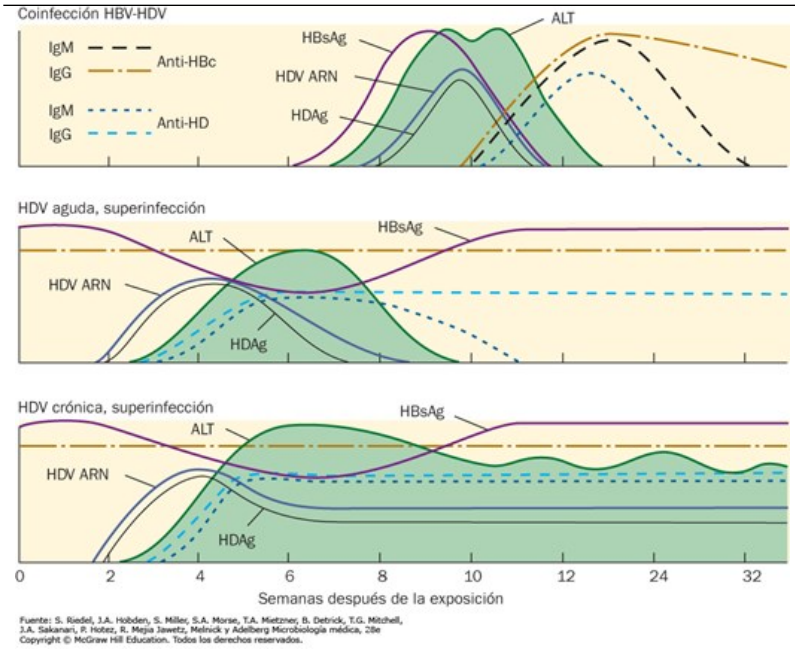
D. Hepatitis D

Los patrones serológicos después de la infección por HDV se muestran en la figura 35–10 y se enumeran en el cuadro 35–7. Debido a que HDV depende de una infección de HBV coexistente, la infección aguda de tipo D ocurre como una infección simultánea (coinfección) con HBV o como una sobreinfección de una persona infectada crónicamente con HBV. En el patrón de coinfección, el anticuerpo contra HDAg se desarrolla tarde en la fase aguda de la infección y puede ser de bajo título. Se prefieren las pruebas para HDAg o ARN de HDV en el suero, o para anti-HDV específico de IgM. Todos los marcadores de replicación de HDV desaparecen durante la convalecencia; incluso los anticuerpos HDV pueden desaparecer en meses o años. Sin embargo, la superinfección por HDV generalmente produce infección persistente por HDV (>70% de los casos). Los altos niveles de IgM e IgG anti-HD persisten, al igual que los niveles de ARN de HDV y HDAg. Las superinfecciones por HDV pueden estar asociadas con hepatitis fulminante.

FIGURA 35–10

Patrones serológicos de hepatitis tipo D después de la coinfección o superinfección de una persona con infección por el virus de la hepatitis B (HBV). **Arriba:** Hepatitis B y hepatitis D coexistentes. **Medio:** Hepatitis D aguda superpuesta a una infección crónica por HBV. **Abajo:** Hepatitis D aguda que progresa a hepatitis crónica, superpuesta a una infección crónica por HBV. ALT, alanina aminotransferasa; anti-HBc, anticuerpo contra nucleocápside o antígeno central de la hepatitis B; anti-HD, anticuerpo para el antígeno delta; HBsAg, antígeno de superficie de hepatitis B; HDAg, antígeno delta; HDV, virus de la hepatitis D; IgG, inmunoglobulina G; IgM, inmunoglobulina M. (Reproducido con permiso de Purcell RH *et al.* Hepatitis. In Schmidt NJ, Emmons RW [editors]. *Diagnostic Procedures for Viral, Rickettsial and Chlamydial Infections*, 6a. ed. American Public Health Association; 1989.)

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Interacciones virus-hospedero

Actualmente, hay evidencia de cinco virus de la hepatitis: A, B, C, D y E. Se cree que una sola infección con cualquiera confiere protección homóloga pero no heteróloga contra la reinfección. Una posible excepción puede ser HCV, ya que con este puede darse una reinfección.

La mayoría de los casos de hepatitis A ocurren presuntamente sin ictericia durante la infancia y al final de la edad adulta existe una resistencia generalizada a la reinfección. Sin embargo, estudios serológicos en Estados Unidos y varios países asiáticos indican que la incidencia de infección puede estar disminuyendo como resultado de proporcionales mejorías en el saneamiento, de un aumento de los niveles de vida y del uso ampliado de la vacuna en algunos países. Se ha estimado que entre 60–90% de los adultos jóvenes de ingresos de medios a altos, en Estados Unidos, pueden ser susceptibles a la hepatitis A.

La infección con HBV de un subtipo específico (p. ej., HBsAg / *adw*) parece conferir inmunidad a otros subtipos de HBsAg, probablemente debido a su especificidad de grupo *a* común. Los mecanismos inmunopatogenéticos que dan como resultado la persistencia viral y la lesión hepatocelular en la hepatitis tipo B aún no se han dilucidado. Como el virus no es citopático, se cree que la lesión hepatocelular durante la enfermedad aguda representa un ataque inmunitario del hospedero contra los hepatocitos infectados con HBV.

Se ha propuesto que las respuestas del hospedero, tanto imunitarias como genéticas, tengan en cuenta la frecuencia de la cronicidad de HBV en las personas infectadas durante la infancia. Alrededor de 95% de los infectados al nacer se convierten en portadores crónicos del virus, a menudo de por vida (cuadro 35–6). Este riesgo disminuye constantemente con el tiempo, por lo que el peligro de que los adultos infectados se conviertan en portadores disminuye a 10%. El carcinoma hepatocelular es más probable que ocurra en adultos que experimentaron infección por VHB a una edad muy temprana y se convirtieron en portadores. Por tanto, para que la vacunación sea máximamente efectiva contra el estado del portador, la cirrosis y el hepatoma, debe llevarse a cabo durante la primera semana de vida.

Los genotipos de HCV 1 a 4 son los tipos predominantes que circulan en los países occidentales y muestran algunas características diferenciales. El genotipo 1 se encuentra predominante en América del Norte, Japón y Europa occidental. Muestra la respuesta más pobre a la terapia con interferón (IFN, *interferon*) y puede tener un efecto más perjudicial en la progresión de la enfermedad tipo 1 del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que los otros genotipos de HCV. En contraste, el genotipo 2 del HCV responde mejor a las terapias basadas en IFN. El genotipo 3 muestra la tasa más alta de depuración espontánea y el genotipo 4 parece tener la frecuencia más alta que conduce a una infección crónica después de una infección aguda.

Se sabe menos sobre las respuestas inmunitarias del hospedero al HCV. La mayoría de las infecciones agudas son asintomáticas o leves, y las infecciones crónicas generalmente progresan lenta e insidiosamente. Parece que la respuesta inmunitaria se desarrolla lentamente y es relativamente débil, lo que refleja el hecho de que HCV tiene mecanismos para la evasión inmunitaria particularmente efectivos.

booksmedicos.org

Universidad Mariano Galvez de Guatemala
Access Provided by:
SILVERCHAIR INFORMATION SYSTEMS

Epidemiología

Las distribuciones globales de las infecciones por hepatitis A, B y C se muestran en la figura 35–11. Existen marcadas diferencias en las características epidemiológicas de estas infecciones (cuadro 35–4).

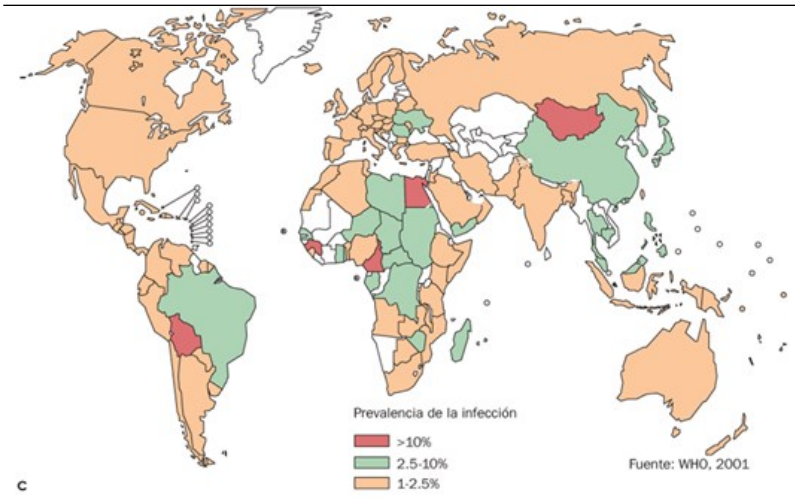
FIGURA 35–11

Distribución global del virus de la hepatitis causante de enfermedad en seres humanos. **A.** Virus de la hepatitis A. **B.** Virus de la hepatitis B. (*Fuente:* Organización Mundial de la Salud, 2011.) **C.** (*Fuente:* Organización Mundial de la Salud [WHO, World Health Organization], 2001.)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

booksmedicos.org



C

Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Hoy día en Estados Unidos ha disminuido notablemente el riesgo de que estos virus se transmitan a través de transfusiones por la notable mejora de las pruebas de detección, entre ellas las pruebas de ácido nucleico y el establecimiento de poblaciones de donantes voluntarios. Se calculó en 2012 que el riesgo de transmisión del HBV por transfusión de sangre era de uno en 1.7 millones y que el riesgo de trasmisión de HCV por esta misma vía era de una en 6 a 7 millones de donaciones.

A. Hepatitis A

HAV está muy extendida en todo el mundo. Los brotes de hepatitis tipo A son comunes en familias e instituciones, campamentos de verano, guarderías, unidades de cuidados intensivos neonatales y entre las tropas militares. El modo más probable de transmisión en estas condiciones es a través del contacto personal cercano, específicamente por la vía fecal-oral. Las muestras de heces pueden ser infecciosas desde dos semanas antes y hasta dos semanas después del inicio de la ictericia.

En condiciones de hacinamiento y de saneamiento deficiente, las infecciones por HAV se producen a una edad temprana; la mayoría de los niños en tales circunstancias se vuelven inmunes alrededor de los 10 años de edad. La enfermedad clínica es poco frecuente en lactantes y niños menores de 5 años; la enfermedad se manifiesta con mayor frecuencia en niños y adolescentes, entre 5 y 14 años de edad. La proporción de casos de anictéricos contra ictéricos en adultos es 1:3; en niños, puede ser tan alto como 12:1. Sin embargo, la excreción fecal de antígeno HAV y de ARN persiste por más tiempo en los jóvenes que en los adultos.

Las epidemias recurrentes son una característica destacada. Las epidemias repentinas y explosivas de hepatitis A generalmente son resultado de la contaminación fecal de una sola fuente (p. ej., agua potable, alimentos o leche). El consumo de ostras crudas o almejas mal cocidas al vapor, obtenidas de aguas contaminadas con aguas residuales también ha dado como resultado varios brotes de hepatitis A. El brote más grande de este tipo ocurrió en Shanghai en 1988, cuando más de 300 000 casos de hepatitis A se atribuyeron a almejas crudas provenientes de aguas contaminadas. Un brote multiestatal transmitido por alimentos, debido a fresas congeladas, ocurrió en Estados Unidos en 1997.

Otras fuentes identificadas de infección potencial son los primates no humanos. Ha habido más de 35 brotes en los cuales primates, generalmente chimpancés, han infectado a seres humanos por el contacto cercano con ellos.

HAV rara vez se transmite mediante el uso de agujas y jeringas contaminadas, o a través de donaciones de sangre. La hepatitis A asociada a transfusiones es rara porque la etapa virémica de la infección ocurre durante la fase prodrómica y es de corta duración, el título del virus en la sangre es bajo y no hay un estado de portador. Sin embargo, un informe de 1996 documentó la transmisión de HAV a personas con hemofilia a través de concentrados de factor de coagulación. Hay poca evidencia de que la transmisión de HAV por exposición a orina o secreciones nasofaríngeas de pacientes infectados. La hemodiálisis no desempeña ningún papel en la propagación de las infecciones de hepatitis A ni a los pacientes ni al personal.

En Estados Unidos, en la era anterior a las vacunas, se estimaba que había 271 000 infecciones por año. Desde el advenimiento de las vacunas contra la hepatitis A, las tasas de infección han disminuido drásticamente a aproximadamente unos 2 700 casos en 2011.

booksmedicos.org

Los grupos con mayor riesgo de contraer hepatitis A son los viajeros de países desarrollados a países en desarrollo, los hombres que tienen sexo con hombres, los consumidores de drogas inyectables y no inyectables, las personas con trastornos del factor de coagulación y las personas que trabajan con primates no humanos. Las personas con enfermedad hepática crónica tienen un mayor riesgo de hepatitis fulminante si se produce una infección por hepatitis A. Estos grupos deben ser vacunados.

B. Hepatitis B

HBV tiene distribución mundial. Los modos de transmisión y la respuesta a la infección varían, dependiendo de la edad al momento de la infección (cuadro 35–6). La mayoría de las personas infectadas en la etapa de bebés desarrollan infecciones crónicas. Como adultos, están sujetos a enfermedad hepática y tienen un alto riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular. Hay más de 350 millones de portadores, de los cuales aproximadamente un millón vive en Estados Unidos; 25% de los portadores desarrollan hepatitis crónica activa. En todo el mundo, alrededor de 600 000 muertes al año se atribuyen a la enfermedad hepática relacionada con HBV y al carcinoma hepatocelular.

Existe una alta carga de infecciones por el HBV entre las personas infectadas por VIH, con una prevalencia de 36% en 2008 en Estados Unidos.

Los principales modos de transmisión de HBV durante la infancia son de una madre infectada a su neonato durante el parto y de un contacto doméstico infectado a un bebé.

No existe una tendencia estacional para la infección por HBV y no hay una alta predilección para ningún grupo de edad, aunque existen grupos definidos de alto riesgo, como los toxicómanos parenterales, las personas hospitalizadas, el personal de atención médica, los pacientes con transfusión múltiple, los pacientes con trasplante de órganos, los pacientes con hemodiálisis y el personal del equipo de salud, las personas altamente promiscuas y los neonatos nacidos de madres con hepatitis B. La detección obligatoria de los donantes de sangre para detectar marcadores de infección por HBV (HBsAg, HBc Ab y ADN de HBV) ha reducido sustancialmente el número de casos de hepatitis asociada a transfusiones. Las personas han sido infectadas por jeringas, agujas o escalpelos esterilizados incorrectamente e incluso por tatuajes o perforaciones en las orejas.

Existen otros modos de transmisión de la hepatitis B. HBsAg se puede detectar en la saliva, los lavados nasofaríngeos, el semen, el líquido menstrual y las secreciones vaginales, así como en la sangre. Se produce la transmisión de los portadores a los contactos cercanos por vía oral o por exposición sexual u otra exposición íntima. Existe una fuerte evidencia de transmisión de personas con casos subclínicos y portadores de HBsAg a parejas homosexuales y heterosexuales a largo plazo. La transmisión por vía fecal-oral no se ha documentado. Recordando que puede haber más de mil millones de viriones/mL de sangre de un portador positivo de HBeAg y que el virus es resistente al secado, se debe suponer que todos los fluidos corporales de pacientes infectados con HBV pueden ser infecciosos. Las infecciones subclínicas son comunes, y estas infecciones no reconocidas representan el principal peligro para el personal del hospital.

El personal de atención médica (cirujanos médicos y dentales, patólogos, otros médicos, enfermeras, técnicos de laboratorio y personal de bancos de sangre) tienen una mayor incidencia de hepatitis y prevalencia de HBsAg o anti-HBs detectables que aquellos que no tienen exposición ocupacional a pacientes o productos sanguíneos. El riesgo que estos portadores de HBsAg aparentemente sanos (especialmente los cirujanos médicos y dentales) representan para los pacientes bajo su cuidado aún no se ha determinado, pero probablemente sea pequeño.

Las infecciones por hepatitis B son comunes entre los pacientes y el personal de las unidades de hemodiálisis. Hasta 50% de los pacientes de diálisis renal que contraen hepatitis B pueden convertirse en portadores crónicos de HBsAg, en comparación con 2% del grupo de personal médico, lo que enfatiza las diferencias en la respuesta inmunitaria del hospedero. Los contactos familiares también están en mayor riesgo.

El periodo de incubación de la hepatitis B es de 50–180 días, con una media entre 60 y 90 días. Parece variar con la dosis de HBV administrada y la vía de administración, prolongándose en pacientes que reciben una dosis baja del virus o que están infectados por una vía no percutánea.

C. Hepatitis C

Las infecciones por HCV son extensas en todo el mundo. La Organización Mundial de la Salud estima que aproximadamente 1% de la población mundial ha sido infectada, y los subgrupos de población en África tienen tasas de prevalencia de hasta 10%. Otras áreas de alta prevalencia se encuentran en América del Sur y Asia. Se estima que hay más de 70 millones de portadores crónicos en todo el mundo, que corren el riesgo de desarrollar cirrosis hepática, cáncer de hígado o ambos, y que más de 3 millones de ellos se encuentran en Estados Unidos.

HCV se transmite principalmente a través de exposiciones percutáneas directas a la sangre, aunque 10–50% de los casos, no se puede identificar la

booksmedicos.org

fuente de HCV. En un orden aproximadamente decreciente de prevalencia de infección están los consumidores de drogas inyectables (~80%), individuos con hemofilia tratados con productos de factor de coagulación antes de 1987, receptores de transfusiones de donantes con HCV, pacientes con hemodiálisis crónica (10%), personas que participan en prácticas sexuales de alto riesgo y trabajadores de la salud (1%). El virus puede transmitirse de madre a hijo, aunque no con tanta frecuencia como para HBV. Las estimaciones de la transmisión vertical de madre a hijo varían de 3 a 10%. Las madres con mayores cargas virales de HCV o coinfección con VIH transmiten con mayor frecuencia a HCV. Ningún riesgo de transmisión se ha asociado con la lactancia materna.

Se ha encontrado HCV en la saliva de más de un tercio de los pacientes con coinfecciones por VHC y VIH. HCV ha sido transmitido a través de preparaciones comerciales de inmunoglobulina intravenosa (IG, *immune globulin*), como lo ejemplifica un brote en Estados Unidos en 1994. La población de Egipto tiene una alta prevalencia de HCV (~20%), donde la transmisión se ha relacionado con un intento (de la década de 1950 a la década de 1980) para tratar la esquistosomiasis parasitaria por medio de terapias que incluían inyecciones múltiples, a menudo con agujas mal esterilizadas o reutilizadas. La infección por el HCV se ha asociado con los tatuajes y, en algunos países, con las prácticas de medicina popular. HCV puede ser transmitido a un receptor de trasplante de órgano de un donante positivo de HCV.

El periodo de incubación promedio para HCV es de seis a siete semanas. El tiempo promedio desde la exposición a la seroconversión es de ocho a nueve semanas, y aproximadamente 90% de los pacientes son anti-HCV positivos durante cinco meses.

D. Hepatitis D (agente delta)

HDV se encuentra en todo el mundo, pero con una distribución no uniforme. Su mayor prevalencia se ha reportado en Italia, Oriente Medio, Asia central, África occidental y América del Sur. HDV infecta a todos los grupos de edad. Las personas que han recibido transfusiones múltiples, drogadictos por vía intravenosa y sus contactos cercanos tienen un alto riesgo.

Se cree que las vías principales de transmisión son similares a las de HBV, aunque HDV no parece ser una enfermedad de transmisión sexual. La infección depende de la replicación del HBV porque HBV proporciona una envoltura HBsAg para HDV. El periodo de incubación varía de dos a 12 semanas y es más corto en los portadores de HBV que están superinfectados con el agente, que en las personas susceptibles que están infectadas simultáneamente con HBV y HDV. HDV se ha transmitido perinatalmente, pero afortunadamente no es frecuente en regiones del mundo (p. ej., Asia) donde la transmisión perinatal de HBV ocurre con frecuencia.

Se han identificado dos patrones epidemiológicos de infección delta. En los países mediterráneos, la infección por delta es endémica entre las personas con hepatitis B; se cree que la mayoría de las infecciones se transmiten por contacto íntimo. En áreas no endémicas, como Estados Unidos y el norte de Europa, la infección delta se limita a personas expuestas con frecuencia a sangre y productos sanguíneos, principalmente los consumidores de drogas intravenosas y los individuos con hemofilia.

La hepatitis D puede ocurrir en brotes explosivos y afectar bolsas enteras localizadas de portadores de hepatitis B. Se han producido brotes de hepatitis delta grave, a menudo fulminante y crónica durante décadas en poblaciones aisladas en las cuencas del Orinoco y el Amazonas de América del Sur. En Estados Unidos se ha descubierto que HDV participa en 20–30% de los casos de hepatitis B crónica, exacerbaciones agudas de hepatitis B crónica y hepatitis B fulminante, y que 3–12% de los donantes de sangre con HBsAg en suero tienen anticuerpos contra HDV. La hepatitis delta no es una enfermedad nueva, debido a que los lotes de globulina preparados a partir de plasma recolectado en Estados Unidos hace más de 40 años contienen anticuerpos contra HDV.

Tratamiento

El tratamiento de pacientes con hepatitis A, D y E es de apoyo y está dirigido a permitir que el daño hepatocelular se repare. HBV y HCV tienen tratamientos específicos, algunos pacientes logran la eliminación viral, conocida como respuesta virológica sostenida (véase cuadro 30–7).

A. Tratamiento de la hepatitis B

El tratamiento de la infección por el HBV se recomienda para pacientes con hepatitis crónica activa para prevenir la progresión de la fibrosis hepática y el desarrollo de carcinoma hepatocelular. El interferón pegilado alfa-2a, el entecavir y el tenofovir son terapias de primera línea dirigidas a la hepatitis B. Las pruebas de resistencia pueden indicar mutaciones virales específicas que influyen en la elección de la terapia. El tratamiento con interferón puede conducir a una tasa de pérdida de ADN de HBV de aproximadamente 25%. Entecavir es un inhibidor análogo a la guanosina de la polimerasa del

booksmedicos.org

HBV que durante el tratamiento conduce a 67% de ADN de HBV indetectable en pacientes con HBeAg positivo y 90% de ADN de HBV indetectable en pacientes con HBeAg negativo. Tenofovir es un inhibidor análogo a los nucleótidos de la transcriptasa inversa y de la polimerasa del HBV; tiene tasas de respuesta de 76 y 93% en pacientes con HBeAg positivo y HBeAg negativo, respectivamente. A los cinco años de terapia, estas tasas disminuyen a 65 y 83%, respectivamente.

La telbivudina, un análogo del nucleósido de citosina, es un agente terapéutico de segunda línea e inhibidor de la ADN polimerasa de HBV. La lamivudina, también conocida como 3TC, y el adefovir son inhibidores de la polimerasa viral análogos de nucleósidos que son agentes de tercera línea para la terapia. Se están realizando progresos continuos en el tratamiento del HBV; se espera que haya más fármacos aprobados disponibles en el futuro. En caso de pacientes con coinfección por VIH y HBV, se pueden elegir fármacos a fin de atacar a ambos patógenos simultáneamente.

B. Tratamiento de la hepatitis C

El interferón pegilado combinado con ribavirina ha sido el tratamiento estándar dirigido contra la hepatitis C crónica. La probabilidad de que los pacientes logren una respuesta virológica sostenida depende de varios factores, como la edad del paciente, la carga viral, el grado de fibrosis hepática, el genotipo de HCV y el polimorfismo del receptor IL28B del paciente. Los marcadores genéticos de mal pronóstico son el genotipo 1 de HCV y el polimorfismo humano TT en IL28B en rs12979860. La terapia antiviral se administra durante 24 o 48 semanas, según el genotipo viral; la terapia debe cesar si es poco probable que se logre una respuesta virológica sostenida. Esta terapia clásica conduce a una respuesta virológica sostenida en 30–35% de los pacientes con genotipo 1 de HCV y en 75–80% de los pacientes con genotipos 2 o 3.

Se han obtenido importantes mejorías en el tratamiento de HCV con dos fármacos inhibidores de proteasa de primera generación: el telaprevir y el boceprevir. Estos se dirigen a la proteasa viral, que escinde al polipéptido viral traducido en proteínas funcionales. Se administran para las infecciones por el genotipo 1 de HCV, en combinación con interferón y ribavirina, y mostraron tasas de respuesta virológica sostenidas de aproximadamente 60–80%, incluso en pacientes que fallaron el tratamiento previo. Sin embargo, estos fármacos son bastante tóxicos y la resistencia viral seleccionada es una preocupación.

Los antivirales de HCV de segunda generación han sido aprobados recientemente para su uso sobre la base de las pruebas clínicas que muestran más de 90% de respuesta virológica sostenida. Sofosbuvir es un inhibidor análogo de nucleótidos de la ARN polimerasa viral de HCV y el simepravir es un inhibidor de la proteasa de HCV. Estos fármacos tienen menos toxicidad que los antivirales de primera generación y una mayor eficacia. Se están realizando estudios a fin de determinar el efecto de las mutaciones virales específicas sobre la eficacia del fármaco. Los regímenes de tratamiento sin interferón ahora están disponibles para el tratamiento de la infección por HCV, con una toxicidad general reducida.

El trasplante ortotópico de hígado es un tratamiento dirigido a contrarrestar el daño hepático crónico en etapa terminal por hepatitis B y C. Sin embargo, el riesgo de reinfección en el injerto es de al menos 80% con HBV y 50% con HCV, presumiblemente de depósitos extrahepáticos en el cuerpo. Debido a que los hígados de los donantes son tan escasos, los hígados positivos para HBV o HCV pueden ser trasplantados en receptores seropositivos con enfermedad hepática en etapa terminal.

Prevención y control

Las vacunas virales y las preparaciones protectoras de IG están disponibles contra HAV y HBV. Ningún tipo de reactivo está disponible actualmente para prevenir las infecciones por HCV.

A. Precauciones estándar

Los procedimientos ambientales simples pueden limitar el riesgo de infección para los trabajadores de la salud, el personal de laboratorio y otros. Con este enfoque, todos los fluidos sanguíneos y corporales, y los materiales contaminados con ellos se tratan como si fueran infecciosos para VIH, HBV, HCV y otros patógenos transmitidos por la sangre. Entre las exposiciones que pueden poner a los trabajadores en riesgo de infección se incluyen las lesiones percutáneas (p. ej., pinchazos de aguja), o el contacto de la membrana mucosa o piel no intacta (p. ej., agrietadas, con cortes o dermatitis) con sangre, tejidos u otros fluidos corporales potencialmente infecciosos. Se han diseñado métodos a fin de evitar el contacto con estas muestras. Se recomiendan precauciones específicas como: usar guantes al manipular todos los materiales potencialmente infecciosos, usar prendas protectoras y quitárselas antes de abandonar el área de trabajo, usar máscaras y protección para los ojos siempre que las salpicaduras o el contacto con gotas de material infeccioso representen un riesgo, usar sólo agujas desechables y desecharlas tras su uso directamente en contenedores especiales sin volver a enfundarse, descontaminar las superficies de trabajo con una solución de lejía y todo el personal del laboratorio debe abstenerse de pipetear con la

booksmedicos.org

boca, y de comer, beber y fumar en el área de trabajo. Los objetos e instrumentos metálicos se pueden desinfectar en autoclave o mediante exposición a óxido de etileno gaseoso.

B. Hepatitis A

Las vacunas contra HAV inactivadas con formalina hechas de virus adaptados al cultivo celular se autorizaron en Estados Unidos en 1995. Las vacunas son seguras, efectivas y se recomiendan para su uso en personas mayores de un año.

Ahora se recomienda la vacunación de rutina de todos los niños, al igual que la vacunación de personas con mayor riesgo, entre ellas viajeros internacionales, hombres que tienen sexo con hombres y consumidores de drogas.

Hasta que todos los grupos susceptibles en riesgo sean inmunizados, aún se debe enfatizar en la prevención y el control de la hepatitis A mediante la interrupción de la cadena de transmisión y el uso de la inmunización pasiva.

La aparición de hepatitis en campamentos o instituciones es a menudo una indicación de falta de saneamiento y de higiene personal deficiente. Las medidas de control se dirigen hacia la prevención de contaminación fecal de alimentos, agua u otras fuentes por el individuo. Una higiene razonable, como el lavado de las manos, el uso de platos y cubiertos desechables, y el uso de hipoclorito de sodio a 0.5% (p. ej., dilución 1:10 de blanqueador de cloro) como desinfectante, es esencial para prevenir la propagación de HAV durante la fase aguda de la enfermedad.

La inmunoglobulina (γ) (IG) se prepara a partir de grandes grupos de plasma adulto normal y confiere protección pasiva en aproximadamente 90% de los individuos expuestos cuando se administra una a dos semanas después de la exposición a la hepatitis A. Su valor profiláctico disminuye con el tiempo; no está indicada su administración más de dos semanas después de la exposición o después de la aparición de síntomas clínicos. En las dosis generalmente recetadas, el IG no previene la infección, sino que hace que la infección sea leve o subclínica y permite que se desarrolle inmunidad activa. La vacuna contra HAV produce una inmunidad más duradera y debería reemplazar el uso de IG.

C. Hepatitis B

Una vacuna contra la hepatitis B ha estado disponible desde 1982. La vacuna inicial se preparó purificando HBsAg asociado con las partículas de 22 nm de portadores positivos de HBsAg sanos y tratando las partículas con agentes inactivadores del virus (formalina, urea, calor). Las preparaciones que contienen partículas intactas de 22 nm han sido altamente efectivas para reducir la infección por HBV. Aunque las vacunas derivadas de plasma todavía están en uso en ciertos países, han sido reemplazadas en Estados Unidos por vacunas recombinantes derivadas de ADN. Estas vacunas consisten en HBsAg producido por un ADN recombinante en células de levadura o en líneas celulares continuas de mamífero. HBsAg expresado en levadura forma partículas de 15–30 nm de diámetro, con las características morfológicas del antígeno de superficie libre en plasma, aunque el antígeno polipeptídico producido por levadura recombinante no está glicosilado. La vacuna formulada usando este material purificado tiene una potencia similar a la de la vacuna hecha de antígeno derivado de plasma.

La profilaxis previa a la exposición con una vacuna contra la hepatitis B disponible en el mercado actualmente es recomendada por la Organización Mundial de la Salud, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, *Centers for Disease Control and Prevention*) y el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (*Advisory Committee on Immunization Practices*) para todos los grupos susceptibles y en riesgo. En Estados Unidos, la vacuna contra HBV se recomienda para todos los niños como parte de su calendario regular de vacunación.

La vacuna contra la hepatitis B es la medida más efectiva para prevenir HBV y sus consecuencias. Existe una estrategia integral de salud pública para eliminar la transmisión de HBV en Estados Unidos. Implica la vacunación general de los bebés, la evaluación habitual de HBsAg en todas las mujeres embarazadas, la inmunoprofilaxis posterior a la exposición de los bebés nacidos de madres HBsAg positivas, la vacunación de niños y adolescentes no vacunados previamente y la vacunación de adultos no vacunados con mayor riesgo de infección.

Los grupos inmunodeprimidos (p. ej., pacientes en hemodiálisis y aquellos que reciben quimioterapia contra el cáncer, o los infectados con VIH) responden a la vacunación con menos eficiencia que las personas sanas.

Los estudios sobre inmunización pasiva con la inmunoglobulina específica contra la hepatitis B (HBIG, *hepatitis B immune globulin*) han demostrado un efecto protector si se administra poco después de la exposición. HBIG no se recomienda para una profilaxis previa a la exposición porque la vacuna contra HBV está disponible y es efectiva. Las personas expuestas a HBV por vía percutánea o por contaminación de las superficies mucosas deben recibir de inmediato las vacunas HBIG y HBsAg administradas simultáneamente en diferentes sitios para proporcionar protección inmediata con

booksmedicos.org

anticuerpos adquiridos pasivamente, seguidos de inmunidad activa generada por la vacuna.

No se ha documentado que IG, aislado del plasma por el método de fraccionamiento con etanol frío, transmita HBV, HAV, HCV o VIH en Estados Unidos. Se sabe que algunos IG, preparados fuera de Estados Unidos y mediante otros métodos, han sido implicados en brotes de hepatitis B y C.

Las mujeres que son portadoras de HBV o que contraen hepatitis tipo B durante el embarazo pueden transmitir la enfermedad a sus bebés. Se ha comprobado la efectividad de la vacuna contra la hepatitis y HBIG, en la prevención de la hepatitis B en bebés nacidos de madres con HBV positivo. La reducción del costo de la vacuna para los programas de salud pública ha hecho posible la vacunación de los neonatos en áreas de alta endemicidad. El alto costo de HBIG impide su uso en la mayoría de los países.

Los pacientes con hepatitis aguda tipo B generalmente no necesitan aislarse siempre que se sigan estrictamente las precauciones con respecto a la sangre y los instrumentos, tanto en las áreas generales de atención al paciente como en los laboratorios. Debido a que los cónyuges y los contactos íntimos de las personas con hepatitis aguda tipo B corren el riesgo de contraer hepatitis clínica tipo B, estos deben ser informados sobre las prácticas que podrían aumentar el riesgo de infección o transmisión. No hay evidencia de que los manipuladores de alimentos asintomáticos HBsAg positivos representen un riesgo para la salud del público en general.

D. Hepatitis C

No existe una vacuna contra la hepatitis C, aunque varias vacunas candidatas están siendo sometidas a pruebas. Las medidas de control se centran en actividades de prevención que reducen los riesgos de contraer HCV. Entre ellas se encuentran las pruebas de detección y análisis de donantes de sangre, plasma, órganos, tejidos y semen; la inactivación de virus de productos derivados del plasma, el asesoramiento de personas que consumen fármacos de alto riesgo o que tienen prácticas sexuales, la implementación de prácticas de control de infecciones en la atención médica y otros entornos, y educación profesional y pública.

E. Hepatitis D

La hepatitis D se puede prevenir al vacunar a las personas susceptibles a HBV con la vacuna contra la hepatitis B. Sin embargo, la vacunación no protege a los portadores de hepatitis B de la sobreinfección por HDV.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Cinco virus diferentes son agentes causantes de la hepatitis (inflamación del hígado): virus de la hepatitis A (HAV), virus de la hepatitis B (HBV), virus de la hepatitis C (HCV), virus de la hepatitis D (HDV) y virus de la hepatitis E (HEV).
- Los cinco virus de la hepatitis se clasifican en diferentes familias y géneros de virus, que varían en virión, propiedades del genoma y patrones de replicación.
- HAV y HEV se transmiten mediante exposición fecal-oral; HBV, HCV y HDV se transmiten por las vías parenterales.
- HAV provoca brotes de enfermedades, a menudo en campamentos o instituciones.
- HBV, HCV y HDV establecen infecciones crónicas con frecuencia; HAV y HEV, no.
- Los marcadores serológicos ayudan a determinar el agente causal de los casos individuales de hepatitis.
- La mayoría de las personas infectadas con el HBV en la infancia desarrollan infecciones crónicas y corren el riesgo de padecer enfermedades hepáticas en la edad adulta.
- La mayoría de las infecciones por HCV conducen a infecciones crónicas, incluso en adultos; esas personas corren el riesgo de un desarrollo posterior de enfermedad hepática.
- La enfermedad hepática asociada con HCV es la causa más frecuente de trasplante de hígado en adultos.
- Las superinfecciones por HDV de los portadores de HBV pueden provocar hepatitis fulminante altamente mortal.

booksmedicos.org

- HBV y HCV son causas de cáncer de hígado, el cual puede surgir muchos años después de la infección.
- Hay vacunas disponibles para HAV y HBV.

REFERENCIAS

Ahmad I, Holla RP, Jameel S: Molecular virology of hepatitis E virus. *Virus Res* 2011;161:47. [PubMed: 21345356]

Centers for Disease Control and Prevention. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP); Part 1: Immunization of Infants, Children, and Adolescents. *MMWR* 2005;54(RR-16).1–39.

Centers for Disease Control and Prevention. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP); Part 2: Immunization of Adults. *MMWR* 2006;55(RR-16).1–40.

Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1996;45(No. RR-15):1–38.

Chun HM, Fieberg AM, Hullsiek KH, et al: Epidemiology of hepatitis B virus infection in a US cohort of HIV-infected individuals during the past 20 years. *Clin Infect Dis* 2010;50:426. [PubMed: 20047484]

Deuffic-Burban S, Delarocque-Astagneau E, Abiteboul D, et al: Blood-borne viruses in health care workers: Prevention and management. *J Clin Virol* 2011;52:4. [PubMed: 21680238]

Emerson SU, Purcell RH: Hepatitis E virus. In Knipe DM, Howley PM (editors-in-chief). *Fields Virology*, 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

Hepatitis B vaccines. WHO position paper. *World Health Org Wkly Epidemiol Rec* 2009;84:405.

Hepatitis C. *Nature* 2011;474(7350):S1. [Entire issue.]

Hollinger FB, Emerson SU: Hepatitis A virus. In Knipe DM, Howley PM (editors-in-chief). *Fields Virology*, 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

Lemon SM, Walker C, Alter MJ, et al: Hepatitis C virus. In Knipe DM, Howley PM (editors-in-chief). *Fields Virology*, 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

O'Brien SF, Yi QL, Fan W, et al: Current incidence and residual risk of HIV, HBV, and HCV at Canadian Blood Services. *Vox Sang* 2012;103:83. [PubMed: 22289147]

Papatheodoris GV, Hadziyannis SJ: Diagnosis and management of pre-core mutant chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2001;8:311. [PubMed: 11555188]

Purdy MA, Khudyakov YE: The molecular epidemiology of hepatitis E virus infection. *Virus Res* 2011;161:31. [PubMed: 21600939]

Said ZNA: An overview of occult hepatitis B virus infection. *World J Gastroentero* 2011;17:1927.

Seeger C, Zoulim F, Mason WS: Hepadnaviruses. In Knipe DM, Howley PM (editors-in-chief). *Fields Virology*, 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

Taylor JM, Farci P, Purcell RH: Hepatitis D (delta) virus. In Knipe DM, Howley PM (editors-in-chief). *Fields Virology*, 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

booksmedicos.org

Centers for Disease Control and Prevention. Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HBV, HCV, and HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis. *MMWR* 2001;50(RR-11):1–67.

Weinbaum C, Lyerla R, Margolis HS: Prevention and control of infections with hepatitis viruses in correctional settings. *MMWR* 2003;52(RR-1):1–33. [PubMed: 12562146]

booksmedicos.org

ACCESS Medicina™

Universidad Mariano Galvez de Guatemala

Access Provided by:

SILVERCHAIR INFORMATION SYSTEMS

CAPÍTULO 36: Picornavirus (grupos de enterovirus y rinovirus)

INTRODUCCIÓN

Los picornavirus son una familia de virus con muchos miembros, pero se trata de virus pequeños en términos de tamaño de virión y complejidad genética. Están conformados por dos grupos principales de patógenos humanos: los **enterovirus** y los **rinovirus**. Los enterovirus son habitantes transitorios del tubo digestivo humanos y pueden ser aislados de la garganta o del intestino delgado. Los rinovirus están asociados con las vías respiratorias y pueden ser aislados principalmente de la nariz y la garganta. Los picornavirus menos comunes asociados con enfermedades en los seres humanos son el virus de hepatitis A, el parechovirus, el cardiovirus y el virus de Aichi. Varios géneros de picornavirus también están asociados con enfermedades de animales, plantas e insectos.

Muchos picornavirus causan enfermedades en los seres humanos: parálisis severa, meningitis aséptica, pleurodinia, miocarditis, lesiones cutáneas vesiculares y exantematosas, lesiones mucocutáneas, enfermedades respiratorias, enfermedad febril indiferenciada, conjuntivitis y enfermedad generalizada grave de los lactantes. Sin embargo, la infección subclínica es mucho más común que la enfermedad clínicamente manifiesta. La etiología es difícil de establecer, debido a que diferentes virus pueden producir el mismo síndrome; el mismo picornavirus puede causar más de un síndrome único y algunos síntomas clínicos no pueden distinguirse de los causados por otros tipos de virus. La enfermedad más grave causada por cualquier enterovirus es la poliomielitis.

A nivel mundial se está avanzando hacia el objetivo de la erradicación total de la poliomielitis.

PROPIEDADES DE LOS PICORNAVIRUS

Las propiedades más importantes de los picornavirus se muestran en el cuadro 36–1.

CUADRO 36–1

Propiedades importantes de los picornavirus

Virión: Icosaédrico, 28–30 nm de diámetro, contiene 60 subunidades
Composición: ARN (30%), proteína (70%)
Genoma: ARN monocatenario, lineal, de sentido positivo, 7.2–8.4 kb de tamaño, peso molecular 2.5 millones, infeccioso, contiene proteína ligada al genoma (VPg)
Proteínas: Cuatro polipéptidos principales escindidos de una poliproteína precursora grande. Las proteínas de la cápside superficial VP1 y VP3 son los principales sitios de unión de anticuerpos. VP4 es una proteína interna
Envoltura: Ninguna
Replicación: Citoplasma
Características sobresalientes: La familia está hecha de muchos tipos de enterovirus y rinovirus que infectan a los seres humanos y a los animales inferiores, causando varias enfermedades que van desde la poliomielitis a la meningitis aséptica y al resfriado común

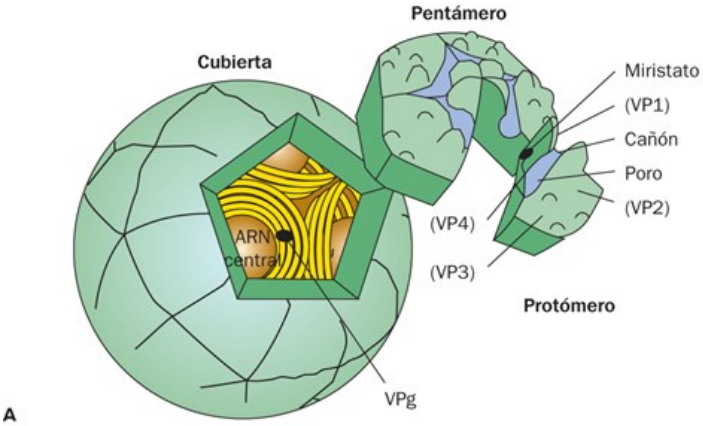
booksmedicos.org

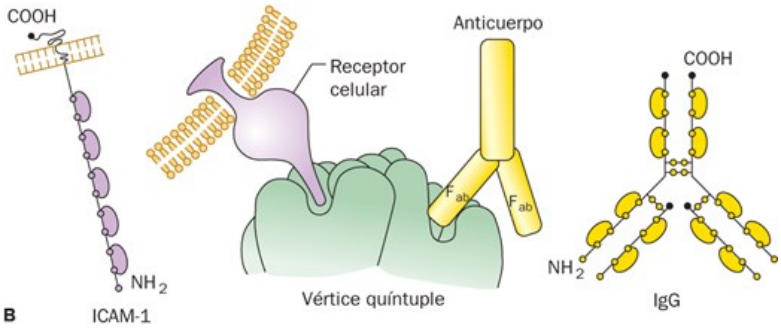
Estructura y composición

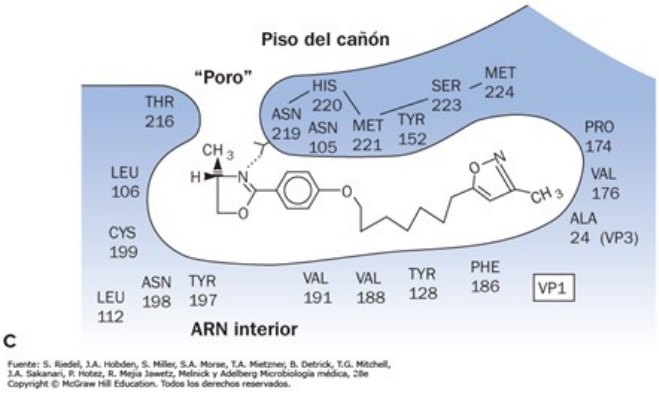
El virión de enterovirus y rinovirus consiste en una cubierta de cápside de 60 subunidades, cada una de cuatro proteínas (VP1-VP4) dispuestas con simetría icosaédrica alrededor de un genoma formado por una sola cadena de ARN de sentido positivo (fig. 36–1). Los parechovirus son similares, excepto que sus cápsides contienen sólo tres proteínas, porque VP0 no se divide en VP2 y VP4.

FIGURA 36–1

Estructura de un picornavirus típico. **A.** Diagrama que muestra la ubicación interna del genoma de ARN rodeado por una cápside compuesta por pentámeros de proteínas VP1, VP2, VP3 y VP4. Obsérvese que la depresión del "cañón" rodea el vértice del pentágono. **B.** Unión del receptor celular al piso del cañón. El receptor principal del rinovirus (molécula de adhesión intercelular 1 [ICAM-1]) tiene un diámetro de aproximadamente la mitad del que posee una molécula de anticuerpo de inmunoglobulina G (IgG). **C.** Ubicación de un sitio de unión a fármacos en el VP1 de un rinovirus. El fármaco antiviral que se muestra, WIN 52084, previene la adhesión viral por deformación del piso del cañón. (Reproducido con permiso de Rueckert RR. Picornaviridae: The viruses and their replication. In Fields BN, Knipe DM, Howley PM [editors-in-chief]. *Fields Virology*, 3rd ed. Lippincott-Raven, 1996.)







Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

booksmedicos.org

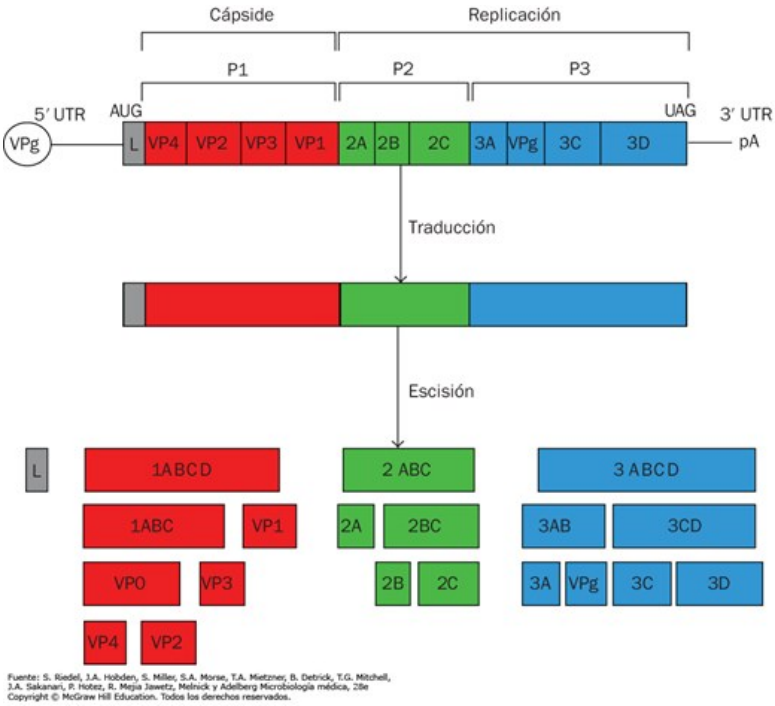
Mediante estudios de difracción de rayos X, se han determinado las estructuras moleculares de poliovirus y rinovirus. Las tres proteínas virales más grandes (VP1, VP2 y VP3) tienen una estructura central muy similar en la que el esqueleto peptídico de la proteína se enrolla sobre sí mismo para formar un barril de ocho hebras unidas por enlaces de hidrógeno (barril β). La cadena de aminoácidos entre el barril β y las porciones terminales amino y carboxilo de la proteína contiene una serie de bucles. Estos bucles incluyen a los principales sitios antigénicos que se encuentran en la superficie del virión y están involucrados en la neutralización de la infección viral.

Hay una hendidura o cañón prominente alrededor de cada vértice pentamérico en la superficie de la partícula del virus. Se cree que el sitio de unión al receptor utilizado a fin de unir el virión a una célula hospedera se encuentra cerca del piso del cañón. Esta ubicación, presumiblemente, protegería el sitio crucial de unión celular de la variación estructural, influenciada por la selección de anticuerpos en los hospederos, debido a que el cañón es demasiado estrecho para permitir la penetración profunda de las moléculas de anticuerpos (fig. 36–1).

El tamaño del ARN del genoma varía de 7.2 kb (rinovirus humano) y 7.4 kb (poliovirus, virus de la hepatitis A) a 8.4 kb (aftovirus). La organización del genoma es similar para todos (fig. 36–2). El genoma está poliadenilado en el extremo 3′ y tiene una pequeña proteína viral codificada (VPg, *viral-coded protein*) unida covalentemente al extremo 5′. El ARN genómico de sentido positivo es infeccioso.

FIGURA 36–2

Organización y expresión del genoma del picornavirus. El ARN genómico viral tiene proteína VPg ligada al genoma en el extremo 5′ y está poliadenilada en el extremo 3′. L especifica una proteína líder, encontrada en los cardiovirus y los aftovirus, pero no en los enterovirus, los rinovirus humanos o el virus de la hepatitis A humana. El genoma ARN monocatenario de sentido positivo es traducido en una poliproteína única. El dominio P1 (*rojo*) codifica a las proteínas de la cápside, y los dominios P2 (*verde*) y P3 (*azul*) codifican a las proteínas que no son de la cápside usadas durante el procesamiento y la replicación de la proteína. La escisión de la poliproteína es lograda por las proteinasas 2A y 3C codificadas por el virus. La proteína 2A realiza las primeras escisiones de la poliproteína; todas las otras escisiones están realizadas por la proteinasa 3C. (Reproducida con permiso de Kerkvliet J, Edukulla R, Rodriguez M. Novel roles of the picornaviral 3D polymerase in viral pathogenesis. *Adv Virol.* 2010;368068. Copyright © 2010 Jason Kerkvliet *et al.*)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Mientras que los enterovirus son estables a pH ácido (3–5) durante una a tres horas, los rinovirus son lábiles al ácido. Los enterovirus y algunos rinovirus se estabilizan contra la inactivación térmica con cloruro de magnesio. Los enterovirus tienen una densidad flotante en cloruro de cesio de aproximadamente 1.34 g/mL; rinovirus humanos, aproximadamente 1.4 g/mL.

Clasificación

booksmedicos.org

La familia **Picornaviridae** contiene 12 géneros, incluidos *Enterovirus* (enterovirus y rinovirus), *Hepatovirus* (virus de la hepatitis A), *Kobuvirus* (virus de Aichi), *Parechovirus* (parechoviruses), *Cardiovirus* (cardiovirus) y *Aphthovirus* (virus de la fiebre aftosa). Los primeros cinco grupos contienen a importantes patógenos humanos. Históricamente, los rinovirus se colocaron en un género separado, pero ahora se consideran miembros del género *Enterovirus.*

Los enterovirus de origen humano se subdividen en siete especies (enterovirus humano A-D y rinovirus humano A-C) principalmente sobre la base del análisis de secuencia. La antigua taxonomía de estos virus incluía: 1) poliovirus, tipos 1–3; 2) coxsackievirus del grupo A, tipos 1–24 (no hay tipos 15, 18 ni 23); 3) coxsackievirus del grupo B, tipos 1–6; 4) echovirus, tipos 1–33 (sin tipo 8, 10, 22, 23, 28 ni 34), y 5) enterovirus, tipos 68–116 (sin tipo 72) (cuadro 36–2). Desde 1969, a los nuevos tipos de enterovirus se les han asignado números de tipo de enterovirus en lugar de subclasificarse como coxsackievirus o echovirus. Se han conservado los nombres vernáculos de los enterovirus previamente identificados. Los coxsackievirus A caen en las especies de enterovirus humanos HEV-A y HEV-C, y los coxsackievirus B y los echovirus en HEV-B.

CUADRO 36–2

Características de los picornavirus humanos

	Enterovirus humanos A-D					Rinovirus humanos A-C[c]	Parechoviruses humanos[d]
Propiedad	**Polio**	**Coxsackie A[a]**	**Coxsackie B**	**Echo[a]**	**Entero[b]**		
Serotipos	1–3	1–24	1–6	1–33	68–116	>150	1–19
PH ácido (pH 3)	Estable	Estable	Estable	Estable	Estable	Lábil	Estable
Densidad (g/mL)	1.34	1.34	1.34	1.34	1.34	1.4	
Temperatura óptima para el crecimiento (°C)	37	37	37	37	37	33	37
Sitios comunes de aislamiento de seres humanos							
Nariz	0	0	0	0	0	+	0
Garganta	+	+	+	+	+	+	
Intestino delgado	+	+	+	+	+	0	+
Infectan a ratones recién nacidos[e]	0	+	+	0		0	

[a] Debido a las reclasificaciones, no hay coxsackievirus A15, A18 ni A23; ni los tipos de echovirus 8, 10, 22, 23, 28 ni 34; ni enterovirus tipo 72.

[b] Desde 1969, a los nuevos enterovirus se les ha asignado un número en lugar de subclasificarse como coxsackievirus o echovirus. Los enterovirus 103, 108, 112 y 115 esperan ser incluidos en la clasificación del Comité Internacional de Taxonomía de Virus (*International Committee or Taxonomy of Viruses*).

[c] El rinovirus 87 se reclasificó como enterovirus 68.

[d] Los parechovirus 1 y 2 se clasificaron previamente como los tipos de echovirus 22 y 23.

[e] Existe cierta variación en esta propiedad.

booksmedicos.org

Los rinovirus humanos tienen más de 100 tipos antigénicos y caen en las especies de rinovirus humanos A, B y C (HRV, *human rhinovirus*). Los rinovirus se dan en otras especies hospederas como los caballos y el ganado bovino.

El virus de la hepatitis A fue originalmente clasificado como enterovirus tipo 72, pero ahora ha sido asignado a un género separado. Se describe en el capítulo 35.

Se descubrió que los parechovirus, previamente clasificados como echovirus 22 y 23, difieren significativamente de los enterovirus tanto en propiedades biológicas como en características moleculares y fueron ubicados en un nuevo género, el de los *parechovirus*.

Otros picornavirus son el virus de la fiebre aftosa del ganado (*Aphthovirus*) y el virus de la encefalomiocarditis de los roedores (*Cardiovirus*).

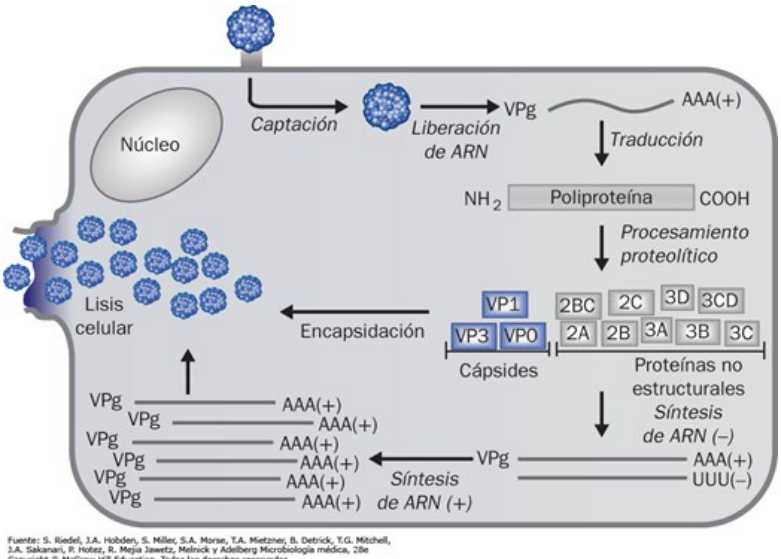
El rango del hospedero de los picornavirus varía grandemente de un tipo al próximo, e incluso entre las cepas de un mismo tipo. Muchos enterovirus (poliovirus, echovirus, algunos coxsackievirus) pueden crecer a 37 °C en las células de humanos y de monos; la mayoría de las cepas de rinovirus pueden ser recuperadas solamente en células humanas a 33 °C. Los coxsackievirus son patogénicos para los ratones recién nacidos.

Replicación de los picornavirus

El ciclo de replicación de los picornavirus se produce en el citoplasma de las células (fig. 36–3). Primero, el virión se adhiere a un receptor específico en la membrana plasmática. Los receptores de los poliovirus y los rinovirus humanos son miembros de la superfamilia de genes para la inmunoglobulina, una superfamilia que incluye a anticuerpos y a algunas moléculas de adhesión a la superficie celular; en contraste, los echovirus reconocen a un miembro de la superfamilia de adhesión de las integrinas. No todos los rinovirus ni todos los echovirus usan el mismo receptor celular. Los virus que causan la enfermedad de mano-pie-boca (enterovirus 71 y coxsackievirus A16) pueden usar ambos receptores, SCARB2 y PSGL1. La unión al receptor desencadena un cambio conformacional en el virión que da como resultado la liberación del ARN viral en el citosol celular. VPg es eliminado del ARN viral ya que se asocia con los ribosomas. La traducción ocurre a través de un mecanismo independiente de tapa; usa el sitio de entrada del ribosoma interno (IRES, *internal ribosome entry site*) corriente abajo desde el extremo terminal 5′ del genoma viral. Esto evita la necesidad de un complejo de factor de iniciación celular intacto (eIF4F), lo cual se requiere en muchos ARNm celulares protegidos. El eIF4 es con frecuencia escindido por una proteasa viral, lo que conduce al cierre de la síntesis de proteínas del hospedero y a la traducción preferencial de los ARN virales.

FIGURA 36–3

Descripción general del ciclo de replicación del picornavirus. (Reproducido con permiso de Zoll J, Heus HA, van Kuppeveld FJ *et al.* The structure-function relationship of the enterovirus 3′-UTR. *Virus Res.* 2009;139:209–216. Copyright Elsevier.)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

El ARN viral infectante es traducido en una poliproteína que contiene tanto proteínas de cubierta como proteínas de replicación esenciales. Esta poliproteína es rápidamente escindida en fragmentos por proteinasas codificadas en la poliproteína (fig. 36–2). La síntesis de nuevo ARN viral no puede comenzar hasta que se producen las proteínas de replicación codificadas por el virus, entre ellas una ARN polimerasa dependiente de ARN.

booksmedicos.org

Entonces es copiada la cadena de ARN viral infectante; la cadena complementaria sirve como plantilla para las síntesis de nuevas cadenas positivas. Se generan muchas cadenas positivas de cada plantilla de cadena negativa. Algunas nuevas cadenas positivas son recicladas como plantillas, lo que amplifica el conjunto de ARN de progenie; muchas cadenas positivas se empaquetan en los viriones.

La maduración involucra varios eventos de escisión. La proteína P1 precursora de cubierta (fig. 36–2) es escindida y forma agregados de VP0, VP3 y VP1. Cuando se alcanza una concentración adecuada, estos "protómeros" se ensamblan en pentágonos que envuelven VPg-ARN de cadena positiva que forman "proviriones". Los proviriones no son infecciosos hasta que una escisión final cambia VP0 a VP4 y VP2. Las partículas de virus maduras son liberadas cuando las células del hospedero se desintegran. El ciclo de multiplicación para la mayoría de los picornavirus toma 5–10 horas.

GRUPO ENTEROVIRUS

POLIOVIRUS

La poliomielitis es una enfermedad infecciosa aguda que en su forma grave afecta al sistema nervioso central (CNS, *central nervous system*). La destrucción de las neuronas motoras en la médula espinal provoca parálisis flácida. Sin embargo, la mayoría de las infecciones por poliovirus son subclínicas.

Los poliovirus han servido como enterovirus modelo en muchos estudios de laboratorio acerca de la biología molecular de la replicación de los picornavirus.

Propiedades de los virus

A. Propiedades generales

Las partículas de poliovirus son enterovirus típicos (véase epígrafe anterior). Son inactivadas cuando son sometidas a un calor de 55 °C durante 30 minutos, pero Mg^{2+}, 1 mol/L, previene esta inactivación. Mientras que el poliovirus purificado es inactivado por una concentración de cloro de 0.1 ppm, se requiere de concentraciones mucho más altas de cloro para desinfectar el virus que contienen las aguas residuales de las suspensiones fecales y con presencia de otras materias orgánicas. Los poliovirus no son afectados por el éter ni por el desoxicolato de sodio.

B. Susceptibilidad animal y crecimiento del virus

Los poliovirus tienen un rango de hospederos muy restringido. La mayoría de las cepas infectarán a los monos cuando son inoculadas directamente en el cerebro o la médula espinal. Los chimpancés y los monos cinomolgus también pueden infectarse por vía oral; en los chimpancés, la infección suele ser asintomática y los animales se convierten en portadores intestinales del virus.

La mayoría de las cepas pueden ser cultivadas en líneas celulares primarias o continuas derivadas de una variedad de tejidos humanos o derivadas de riñón, testículo o músculo de mono, pero no de tejidos de animales inferiores.

El poliovirus requiere de un receptor de membrana específico para primates cuando se trata de la infección; la ausencia de este receptor, en la superficie de las células no primates, las hace resistentes a los virus. Esta restricción puede ser superada mediante la transferencia de ARN de poliovirus infeccioso a células resistentes. La introducción del gen del receptor viral convierte a las células resistentes en células susceptibles. Se han desarrollado ratones transgénicos que albergan el gen del receptor de primates; son susceptibles a los poliovirus humanos.

C. Propiedades antigénicas

Hay tres tipos antigénicos de poliovirus basados en epítopos encontrados en las proteínas VP1, VP2 y VP3.

Patogenia y patología

La boca es el portal de entrada del virus; la multiplicación primaria tiene lugar en la orofaringe o en el intestino. El virus está por lo regular presente en la garganta y en las heces antes del inicio de la enfermedad. Una semana después de la infección queda poco virus en la garganta, pero este continúa siendo excretado en las heces durante varias semanas, a pesar de los altos niveles de anticuerpos en sangre.

booksmedicos.org

El virus puede encontrarse en la sangre de pacientes con poliomielitis no paralítica. Los anticuerpos contra el virus aparecen temprano en la enfermedad, generalmente antes de que ocurra la parálisis.

Se cree que el virus primero se multiplica en las amígdalas, los nódulos linfáticos del cuello, las placas de Peyer y el intestino delgado. La invasión al CNS se puede dar a través de la sangre circulante.

El poliovirus puede propagarse a lo largo de los axones de los nervios periféricos hasta el CNS, donde continúa progresando a lo largo de las fibras de las neuronas motoras inferiores hasta involucrar cada vez más a la médula espinal o al cerebro. El poliovirus invade ciertos tipos de células nerviosas y, en el proceso de multiplicación intracelular, puede dañarlas o destruirlas por completo.

El poliovirus no se multiplica en los músculos *in vivo*. Los cambios que ocurren en los nervios periféricos y los músculos voluntarios son secundarios a la destrucción de las células nerviosas. Algunas células que pierden su función pueden recuperarse por completo. La inflamación es secundaria al ataque a las células nerviosas.

Además de los cambios patológicos en el sistema nervioso, puede haber miocarditis, hiperplasia linfática y úlceras en las placas de Peyer.

Manifestaciones clínicas

Cuando un individuo susceptible a la infección está expuesto al virus, la respuesta oscila desde una infección asintomática, hasta una enfermedad febril de leve a grave seguida de una parálisis permanente. La mayoría de las infecciones son subclínicas; solo alrededor de 1% de las infecciones dan como resultado una enfermedad clínica.

El periodo de incubación suele ser de 7–14 días, pero puede variar de 3–35 días.

A. Enfermedad leve

Esta es la forma más común de enfermedad. El paciente sólo tiene una enfermedad leve, caracterizada por fiebre, malestar general, somnolencia, cefalea, náuseas, vómitos, estreñimiento y faringitis en varias combinaciones. La recuperación ocurre en unos pocos días.

B. Poliomielitis no paralítica (meningitis aséptica)

Además de los síntomas y signos enumerados en el párrafo anterior, el paciente con la forma no paralítica tiene rigidez y dolor en la espalda y el cuello. La enfermedad dura 2–10 días y la recuperación es rápida y completa. El poliovirus es sólo uno de los muchos virus que producen meningitis aséptica. En un pequeño porcentaje de casos, la enfermedad avanza a parálisis.

C. Poliomielitis paralítica

El síntoma predominante es la parálisis flácida resultante del daño de la neurona motora inferior. Sin embargo, también puede ocurrir una falta de coordinación secundaria a la invasión del tronco encefálico y espasmos dolorosos de músculos no paralizados. La cantidad de daños varía mucho. La recuperación máxima generalmente ocurre en el trascurso de seis meses, con una parálisis residual que dura mucho más.

D. Atrofia muscular por pospoliomielitis progresiva

Se ha observado un recrudecimiento de la parálisis y el desgaste muscular décadas después de haber padecido el individuo de poliomielitis paralítica. Aunque la atrofia muscular pospoliomielítica progresiva resulta rara, es un síndrome específico. No parece ser consecuencia de una infección persistente, sino más bien resultado de cambios fisiológicos y de envejecimiento en pacientes paralíticos que ya están afectados por la pérdida de las funciones neuromusculares.

Diagnóstico de laboratorio

El virus puede recuperarse de frotis de garganta tomados poco después del inicio de la enfermedad y de frotis rectales o muestras de heces recolectadas durante largos periodos. No se han identificado portadores permanentes entre individuos inmunocompetentes, pero se ha observado la excreción a largo plazo de poliovirus en algunas personas inmunodeficientes. El poliovirus se recupera con poca frecuencia del líquido

booksmedicos.org

cefalorraquídeo, a diferencia de algunos coxsackievirus y echovirus.

Las muestras deben enviarse inmediatamente al laboratorio y congelarse, si se demora la prueba. Los cultivos de células humanas o de mono se inoculan, se incuban y se observan. Los efectos citopatógenos aparecen en tres a seis días. Una cepa aislada se identifica y tipifica por neutralización con antisuero específico. El virus también se puede identificar más rápidamente mediante PCR.

Se requieren muestras de suero emparejadas para mostrar un aumento en el título de anticuerpos durante el curso de la enfermedad. Sólo la primera infección con poliovirus produce respuestas estrictamente específicas para el del tipo. Las infecciones posteriores con poliovirus heterotípicos inducen anticuerpos contra un antígeno grupal compartido por los tres tipos.

Inmunidad

La inmunidad es permanente para el tipo de virus que causa la infección y está predominantemente mediada por anticuerpos. Puede haber un bajo grado de resistencia heterotípica inducida por la infección, especialmente entre los poliovirus tipo 1 y tipo 2.

La inmunidad pasiva se transfiere de la madre a la descendencia. Los anticuerpos maternos desaparecen gradualmente durante los primeros seis meses de vida. El anticuerpo administrado pasivamente dura sólo de tres a cinco semanas.

Los anticuerpos neutralizadores de virus se forman poco después de la exposición al virus, a menudo antes del inicio de la enfermedad; aparentemente persisten de por vida. Su formación temprano en la enfermedad refleja el hecho de que la multiplicación viral ocurre en el cuerpo antes que la invasión del sistema nervioso. Debido a que el virus en el cerebro y la médula espinal no está influenciado por los altos títulos de anticuerpos en la sangre, la inmunización sólo tiene valor si precede a la aparición de síntomas relacionados con el sistema nervioso.

La proteína de superficie VP1 del poliovirus contiene varios epítopos neutralizantes de virus, cada uno de los cuales puede contener menos de diez aminoácidos. Cada epítopo es capaz de inducir anticuerpos neutralizantes de virus.

Erradicación global

La Organización Mundial de la Salud lanzó una gran campaña en 1988 para erradicar el virus de la poliomielitis en el mundo, como se hizo con el virus de la viruela. Hubo un estimado de 350 000 casos de poliomielitis en todo el mundo en 1988. Las Américas fueron certificadas como libres de poliovirus salvaje en 1994, la región del Pacífico Occidental en 2000 y Europa en 2002. Se están haciendo progresos a nivel mundial; todavía se producen menos de 2 000 casos de polio cada año, principalmente en África y el subcontinente indio. No se han visto casos de poliovirus salvaje tipo 2 desde 1999.

En 2016, sólo tres países, Afganistán, Nigeria y Pakistán, seguían siendo endémicos de la poliomielitis. La India fue certificada como libre de polio en marzo de 2014. Sin embargo, a veces se producen brotes de poliovirus salvaje en países previamente libres de polio debido a la importación del virus por viajes y migración. La vigilancia de los casos de parálisis flácida aguda, las pruebas de aguas residuales para detectar poliovirus y la cobertura de vacunación de los lactantes con la vacuna oral contra la polio es la estrategia seguida para identificar e interrumpir la transmisión de este virus.

Epidemiología

La poliomielitis ha tenido tres fases epidemiológicas: endémica, epidémica y la era de la vacuna. Las dos primeras reflejan patrones prevacunas. La explicación generalmente aceptada es que los sistemas mejorados de higiene y saneamiento en climas más fríos han promovido la transición de la enfermedad paralítica endémica a la epidémica en esas sociedades.

Antes de que comenzaran los esfuerzos de erradicación mundial, apareció la poliomielitis en todo el mundo: durante el año completo en los trópicos y durante el verano y el otoño en las zonas templadas. Los brotes de invierno eran raros.

La enfermedad se produce en todos los grupos de edad, pero los niños suelen ser más susceptibles que los adultos debido a la inmunidad adquirida de la población adulta. En zonas en vías de desarrollo, donde las condiciones de vida favorecen la amplia diseminación del virus, la poliomielitis es una enfermedad de la infancia y la primera infancia (“parálisis infantil”). En los países desarrollados, antes del advenimiento de la vacunación, la distribución por edad cambió de modo que la mayoría de los pacientes tenía más de cinco años y 25% tenía más de 15 años. La tasa de letalidad es variable. Es más alta en los pacientes de más edad y puede alcanzar de 5% a 10%.

booksmedicos.org

Antes del comienzo de las campañas de vacunación en Estados Unidos, había alrededor de 21 000 casos de poliomielitis paralítica por año.

Los seres humanos son el único reservorio conocido de infección. Bajo condiciones de hacinamiento y mala higiene, pero también de saneamiento, casi todos los niños se vuelven inmunes temprano en la vida y los poliovirus se mantienen infectando continuamente a una pequeña parte de la población. En zonas templadas con altos niveles de higiene, las epidemias han sido seguidas por periodos de poca propagación del virus hasta que un número suficiente de niños susceptibles han crecido proporcionando un reservorio para la transmisión en el área. El virus puede recuperarse de la faringe y el intestino de pacientes y portadores sanos. La prevalencia de la infección es más alta entre los contactos domésticos.

En climas templados, la infección con enterovirus, incluido el poliovirus, ocurre principalmente durante el verano. El virus está presente en las aguas residuales durante los periodos de alta prevalencia y puede servir como fuente de contaminación del agua utilizada para beber, bañarse o regar. Existe una correlación directa entre falta de higiene, saneamiento y hacinamiento y la adquisición de la infección y los anticuerpos a una edad temprana.

Prevención y control

Se encuentran disponibles tanto las vacunas de virus vivos como las de virus muertos o desactivados. La vacuna inactivada con formalina (Salk) se prepara a partir de virus cultivados en riñón de mono. La vacuna de virus desactivados induce anticuerpos humorales, pero no induce la inmunidad intestinal local, por lo que el virus aún puede multiplicarse en el intestino. La vacuna viva atenuada (Sabin) se cultiva en células diploides humanas o de mono, y se administra por vía oral. La vacuna puede estabilizarse con cloruro de magnesio para que pueda mantenerse sin perder potencia durante un año a 4 °C y durante semanas a temperatura ambiente moderada (~25 °C). La vacuna no estabilizada debe mantenerse congelada hasta su uso.

La vacuna viva contra la polio infecta, se multiplica e inmuniza al hospedero contra las cepas virulentas. En el proceso, la progenie infecciosa del virus de la vacuna se disemina en la comunidad. La vacuna produce no sólo inmunoglobulina M (IgM) y anticuerpos IgG en la sangre, sino también anticuerpos secretores de IgA en el intestino, lo que permite la inmunidad de la mucosa (fig. 30–10).

Tanto las vacunas de virus muertos como las de virus vivos inducen anticuerpos y protegen al CNS de una posterior invasión de virus salvajes. Sin embargo, el intestino desarrolla un grado mucho mayor de resistencia después de la administración de la vacuna de virus vivos.

El factor limitante potencial para la vacuna oral es la interferencia. Si el tubo digestivo de un niño está infectado con otro enterovirus en el momento en que se administra la vacuna, el establecimiento de la infección por poliomielitis y la inmunidad pueden quedar bloqueadas. Este puede ser un problema importante en algunas áreas, particularmente en regiones tropicales, donde las infecciones por enterovirus son comunes.

Los virus de la vacuna, particularmente los tipos 2 y 3, pueden mutar, en el curso de su multiplicación, en niños vacunados a una forma más virulenta. Sin embargo, sólo se han producido casos extremadamente raros de poliomielitis paralítica en receptores de la vacuna antipoliomielítica oral o en sus contactos cercanos (no más de un caso asociado a la vacuna por cada 2 millones de personas vacunadas).

La vacuna oral antipoliomielítica trivalente fue generalmente utilizada en Estados Unidos. Sin embargo, en 2000, el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (*Advisory Committee on Immunization Practices*) recomendó un cambio: el uso exclusivo de la vacuna de polio inactivada (cuatro dosis) para los niños en Estados Unidos. El cambio se realizó debido a la reducción del riesgo de enfermedades asociadas a virus salvajes como resultado del progreso continuo en la erradicación mundial del poliovirus. Este programa reduce la incidencia de la enfermedad asociada a la vacuna mientras mantiene la inmunidad individual y de la población contra los poliovirus.

La vacuna oral contra la poliomielitis se está utilizando en el programa mundial de erradicación. Después de que se logre la erradicación global, debe cesar el uso de la vacuna oral contra la poliomielitis. La continuación de su uso podría conducir a una reaparición de polio causada por la mutación y una mayor transmisibilidad y neurovirulencia del virus de la vacuna.

El embarazo no es una indicación ni una contraindicación para la inmunización. La vacuna de virus vivos no debe administrarse a individuos inmunodeficientes o inmunodeprimidos ni a sus contactos domésticos. Sólo la vacuna de virus desactivado debe usarse en esos casos.

No existen fármacos antivirales para el tratamiento de la infección por poliovirus; el tratamiento es sintomático. La inmunoglobulina puede brindar protección durante algunas semanas contra la enfermedad paralítica, pero no previene la infección subclínica. La inmunoglobulina es efectiva sólo si

booksmedicos.org

se administra poco antes de la infección; no tiene valor después de que se desarrollan síntomas clínicos. La respuesta primaria de salud pública para interrumpir la transmisión de casos reimportados es la vacunación a gran escala.

COXSACKIEVIRUS

Los coxsackievirus, un gran subgrupo de enterovirus, se dividieron en dos grupos, A y B, que tienen diferentes potenciales patogénicos para los ratones. Ahora se clasifican en los grupos A, B y C de HEV. Producen una variedad de enfermedades en los seres humanos, entre ellas meningitis aséptica y enfermedades febriles respiratorias e indiferenciadas. La herpangina (faringitis vesicular), la enfermedad de manos, pies y boca, y la conjuntivitis hemorrágica aguda son causadas por ciertos serotipos del grupo A del coxsackievirus; la pleurodinia (mialgia epidémica), la miocarditis, la pericarditis y la enfermedad generalizada grave de los lactantes son causadas por algunos coxsackievirus del grupo B. Además de estos, varios serotipos del grupo A y B pueden dar lugar a meningoencefalitis y parálisis. En general, la parálisis producida por enterovirus no polio es incompleta y reversible. Los coxsackievirus B son los agentes causantes más comúnmente identificados de enfermedad cardiaca viral en seres humanos (cuadro 36–3). Los coxsackievirus tienden a ser más patógenos que los echovirus. Algunas de las cepas más recientemente aisladas de enterovirus exhiben propiedades similares a las de los coxsackievirus.

CUADRO 36–3

Enterovirus y parechovirus humanos, y síndromes clínicos comúnmente asociados

	Enterovirus humanos A-D					
Síndrome	**Poliovirus tipos 1–3**	**Coxsackievirus A tipos 1–24**	**Coxsackievirus B tipos 1–6**	**Echovirus tipos 1–33**	**Enterovirus tipos 68–116**	**Parechovirus tipos 1–19**
Neurológico						
Meningitis aséptica	1–3	Muchos	1–6	Muchos	68,71	1
Parálisis	1–3	7, 9	2–5	2, 4, 6, 9, 11, 30	68, 70, 71	3
Encefalitis		2, 5–7, 9	1–5	2, 6, 9, 19	68, 70, 71	
Piel y mucosas						
Herpangina		2–6, 8, 10			71	
Enfermedad de manos, pies y boca		5, 10, 16	1		71	
Exantemas		Muchos	5	2, 4, 6, 9, 11, 16, 18		
Cardiaco y muscular						
Pleurodinia (mialgia epidémica)			1–5	1, 6, 9		
Miocarditis, pericarditis			1–5	1, 6, 9, 19		1
Ocular						

booksmedicos.org

Conjuntivitis hemorrágica aguda		24			70	
Respiratorio						
		21, 24	1, 3, 4, 5	4, 9, 11, 20, 25	68	1
Resfriados			4, 5		68	1
Neumonía		9, 16			71	
Neumonitis en niños						
Gastrointestinal						
Diarrea		18, 20–22, 24[b]	5	Muchos[b]		1
Hepatitis		4, 9	4, 9			
Otras						
Enfermedad febril indiferenciada	1–3		1–6			
Enfermedad generalizada en niños			1–5	11		
Diabetes mellitus			3, 4			

[a] Los ejemplos no incluyen todo. Otros tipos de enterovirus pueden estar asociados con una enfermedad determinada.

[b] Causalidad no establecida.

Propiedades del virus

Los coxsackievirus son altamente infecciosos para ratones recién nacidos, a diferencia de la mayoría de los restantes enterovirus humanos. Ciertas cepas (B1–6, A7, 9, 16 y 24) también crecen en el cultivo de células de riñón de mono. Algunas cepas del grupo A crecen en amnios humanos y en fibroblastos de pulmón embrionario humano. El tipo A14 produce lesiones similares a la poliomielitis en ratones adultos y en monos, pero sólo miositis en ratones lactantes. Las cepas de tipo A7 producen parálisis y lesiones graves del CNS en monos. Los virus del grupo A producen miositis generalizada en los músculos estriados de ratones recién nacidos, lo que da como resultado parálisis flácida sin otras lesiones observables. La composición genética de las cepas endogámicas de ratones determina su susceptibilidad a los coxsackievirus B.

Patogenia y patología

El virus se ha obtenido de la sangre en las primeras etapas de la infección natural en seres humanos. El virus también se encuentra en la garganta durante unos días al principio de la infección y en las heces hasta por cinco a seis semanas. La distribución del virus es similar a la de los otros enterovirus.

Manifestaciones clínicas

booksmedicos.org

El periodo de incubación de la infección por coxsackievirus varía de dos a nueve días. Las manifestaciones clínicas de la infección con varios coxsackievirus son diversas y pueden presentarse como enfermedades distintas (cuadro 36–3). Estas manifestaciones oscilan desde enfermedades febriles leves hasta enfermedades del CNS, la piel, enfermedades cardiacas y respiratorias. Los ejemplos que se muestran no incluyen todo; diferentes serotipos pueden estar asociados con un brote particular.

La **meningitis aséptica** es causada por todos los tipos de coxsackievirus del grupo B y por muchos coxsackievirus del grupo A, más comúnmente A7 y A9. Fiebre, malestar, dolor de cabeza, náuseas y dolor abdominal son los síntomas tempranos comunes. La enfermedad a veces progresa a una debilidad muscular leve, que sugiere poliomielitis paralítica. Los pacientes casi siempre se recuperan completamente de la paresia no poliovirus.

La **herpangina** es una faringitis febril severa causada por ciertos virus del grupo A. A pesar de su nombre, no tiene nada que ver con los herpesvirus. Hay un inicio brusco de fiebre y dolor de garganta con vesículas discretas en la mitad posterior del paladar, la faringe, las amígdalas o la lengua. La enfermedad es autolimitada y es más frecuente en los niños pequeños.

La **enfermedad de manos, pies y boca** se caracteriza por ulceraciones orales y faríngeas, y una erupción vesicular de las palmas de las manos y las plantas de los pies, que se puede extender a los brazos y las piernas. Las vesículas sanan sin costras, lo que las diferencia clínicamente de las vesículas de los herpesvirus y los poxvirus. Esta enfermedad se ha asociado particularmente con el coxsackievirus A16, pero también con B1 (y enterovirus 71). El coxsackievirus A6 también ha surgido como una causa de enfermedad severa de manos, pies y boca, a veces seguida de desprendimiento de uñas. El virus puede obtenerse no sólo de las secreciones fecales y faríngeas sino también del líquido vesicular. No debe confundirse con la fiebre aftosa del ganado, que es causada por un picornavirus no relacionado que normalmente no infecta a los seres humanos.

La **pleurodinia** (también conocida como mialgia epidémica) es causada por virus del grupo B. La fiebre y el dolor punzante en el pecho son generalmente abruptos en su inicio, pero a veces van precedidos de malestar general, cefalea y anorexia. El dolor en el pecho puede durar de dos días a dos semanas. El dolor abdominal se produce en aproximadamente la mitad de los casos, y en los niños, este puede ser el síntoma principal. La enfermedad es autolimitada y la recuperación es completa, aunque las recaídas son comunes.

La **miocarditis** es una enfermedad grave. Es una inflamación aguda del corazón o sus membranas de cobertura (pericarditis). Las infecciones por coxsackievirus B son una causa de enfermedad miocárdica primaria en adultos y niños. Alrededor de 5% de todas las infecciones sintomáticas por coxsackievirus inducen enfermedades cardiacas. Las infecciones pueden ser fatales en los neonatos o pueden causar daño cardiaco permanente a cualquier edad. Pueden ocurrir infecciones virales persistentes del músculo cardiaco, que mantienen la inflamación crónica.

Se estima que los enterovirus causan de 15 a 20% de las infecciones de las vías respiratorias, especialmente en el verano y el otoño. Varios coxsackievirus se han asociado con **resfriados comunes** y **enfermedades febriles indiferenciadas**.

La **enfermedad generalizada de los niños** es una enfermedad extremadamente grave en la que el bebé padece de infecciones virales simultáneas en varios órganos, incluidos el corazón, el hígado y el cerebro. El curso clínico puede ser rápidamente mortal o el paciente puede recuperarse por completo. La enfermedad generalmente es causada por coxsackievirus del grupo B. En casos severos, puede ocurrir miocarditis o pericarditis dentro de los primeros ocho días de vida; puede estar precedida por un breve episodio de diarrea y anorexia. La enfermedad a veces se puede adquirir por vía transplacentaria.

Aunque el tubo digestivo es el sitio primario de replicación para los enterovirus, allí no causan una enfermedad marcada. Ciertos coxsackievirus del grupo A se han asociado con **diarrea** en niños, pero la causalidad no está probada.

Diagnóstico de laboratorio

A. Recuperación de virus

El virus puede aislarse de los lavados de garganta durante los primeros días de enfermedad, y de las heces durante las primeras semanas. En las infecciones por coxsackievirus A21, la mayor cantidad de virus se encuentra en las secreciones nasales. En casos de meningitis aséptica, se han recuperado cepas del líquido cefalorraquídeo y del tubo digestivo. En casos de conjuntivitis hemorrágica, el virus A24 se aísla de frotis conjuntivales o de frotis de garganta o heces.

Las muestras pueden inocularse en cultivos de tejidos y en ratones lactantes. En el cultivo de tejidos, aparece un efecto citopático en el transcurso de 5–14 días. En ratones lactantes, los signos de enfermedad aparecen generalmente en una a dos semanas. Debido a la dificultad de la técnica, rara vez

booksmedicos.org

se intenta el aislamiento del virus en ratones lactantes.

B. Detección de ácido nucleico

Los métodos destinados a la detección directa de enterovirus proporcionan pruebas rápidas y sensibles, útiles para muestras clínicas. Las pruebas de PCR de transcripción inversa pueden ser ampliamente reactivas (permiten detectar muchos serotipos), o más específicas. Estas pruebas tienen ventajas sobre los métodos de cultivo celular porque muchas muestras clínicas de enterovirus tienen características de crecimiento pobres. Las pruebas de PCR en tiempo real son comparables en sensibilidad a las pruebas de PCR convencionales, y son menos laboriosas.

C. Serología

Los anticuerpos neutralizantes aparecen temprano durante el curso de la infección, tienden a ser específicos para el virus infeccioso y persisten durante años. Los anticuerpos séricos también se pueden detectar por otros métodos, como la inmunofluorescencia. Las pruebas serológicas son difíciles de evaluar (debido a la multiplicidad de tipos de virus) a menos que el antígeno utilizado en la prueba haya sido aislado de un paciente específico o durante un brote epidémico.

Los adultos tienen anticuerpos contra más tipos de coxsackievirus que los niños, lo que indica que las experiencias múltiples con estos virus son comunes y se incrementan con la edad.

Epidemiología

Se han encontrado virus del grupo coxsackie en todo el mundo. Asimismo, han hecho aislamientos principalmente de heces humanas, frotis faríngeos y aguas residuales. Los anticuerpos contra varios coxsackievirus se encuentran en el suero recogido de personas de todo el mundo y en la inmunoglobulina combinada.

Los tipos más frecuentes de coxsackievirus recuperados en todo el mundo durante un periodo de ocho años (1967–1974) fueron los tipos A9 y B2-B5. En Estados Unidos, de 1970 a 2005, las detecciones de coxsackievirus más comunes fueron los tipos A9, B2 y B4 en patrones endémicos y el tipo B5 en un patrón epidémico. Durante 2006–2008, el tipo B1 se convirtió en el enterovirus predominante identificado en Estados Unidos. Sin embargo, en cualquier año o área, puede predominar otro tipo. Mientras que un patrón epidémico se caracteriza por fluctuaciones en los niveles de circulación, un patrón endémico muestra una circulación estable de bajo nivel con pocos picos.

Los coxsackievirus se recuperan con mucha más frecuencia en el verano y a principios del otoño. Los niños desarrollan anticuerpos en el verano, lo que indica infección por coxsackievirus durante este periodo. Estos niños tienen tasas de incidencia mucho más altas de enfermedades menores febriles agudas durante el verano que los niños que no desarrollan anticuerpos contra el coxsackievirus.

La exposición familiar es importante en la adquisición de infecciones con coxsackievirus. Después de que el virus se introduce en un hogar, todas las personas susceptibles generalmente se infectan, aunque no desarrollan una enfermedad clínicamente aparente.

Los coxsackievirus comparten muchas propiedades con otros enterovirus. Debido a sus similitudes epidemiológicas, varios enterovirus pueden aparecer juntos en la naturaleza, incluso en el mismo hospedero humano o en las mismas muestras de aguas residuales.

Control

Actualmente no hay vacunas o fármacos antivirales disponibles para la prevención o el tratamiento de enfermedades causadas por coxsackievirus; se administra tratamiento sintomático.

OTROS ENTEROVIRUS

Los echovirus [virus entéricos citopatogénicos humanos huérfanos (*enteric cytopathogenic human orphan viruses*)], basados en la terminología histórica, fueron agrupados debido a que infectan las vías entéricas humanas y porque pueden obtenerse de los seres humanos sólo mediante la inoculación de ciertos cultivos de tejidos. Se conocen más de 30 serotipos, pero no todos se han asociado con enfermedades humanas. Los aislamientos más recientes se designan como enterovirus numerados. Los enterovirus del grupo D consisten en cinco serotipos (68, 70, 94, 111 y 120).

booksmedicos.org

La meningitis aséptica, la encefalitis, las enfermedades febriles con o sin erupción cutánea, los resfriados comunes y la enfermedad ocular se encuentran entre las enfermedades causadas por los echovirus y otros enterovirus.

Manifestaciones clínicas

A fin de establecer la asociación etiológica de un enterovirus con la enfermedad, se utilizan los siguientes criterios: 1) Hay una tasa mucho más alta de recuperación del virus de pacientes con la enfermedad que de individuos sanos, de la misma edad y nivel socioeconómico, que viven en la misma área al mismo tiempo. 2) Los anticuerpos contra el virus se desarrollan durante el curso de la enfermedad. Si el síndrome clínico puede ser causado por otros agentes conocidos, la evidencia virológica o serológica debe ser negativa para la infección concurrente con dichos agentes. 3) El virus se aísla de fluidos o tejidos corporales que manifiestan lesiones (p. ej., del líquido cefalorraquídeo en casos de meningitis aséptica).

Muchos echovirus se han asociado con meningitis aséptica. Las erupciones son más comunes en niños pequeños. La diarrea infantil puede estar asociada con algunos tipos, pero no se ha establecido la causalidad. Para muchos echovirus, no se han definido entidades de enfermedad.

En 2014 se reconoció un gran brote de enterovirus 68 en Estados Unidos, que causó enfermedades respiratorias graves en >1 000 individuos en todo el país, principalmente entre niños con asma o sibilancias previas. Si bien la mayoría de los pacientes se recuperaron, una pequeña fracción de estos casos se asoció con parálisis flácida aguda, lo que lo convierte en un problema importante de salud pública. El enterovirus 68 comparte varias características con los rinovirus, incluida la labilidad ácida y la temperatura de crecimiento óptima más baja; había sido previamente clasificado como rinovirus 87. La revisión retrospectiva demostró casos en 2012, y el análisis de secuencia posterior mostró que los virus asociados a mielitis flácida aguda se agruparon en un clado de cepa B1 que surgió en 2010.

El enterovirus 70 es la causa principal de la **conjuntivitis hemorrágica aguda**. Se aisló de la conjuntiva de pacientes con esta enfermedad ocular llamativa, que se produjo en forma de pandemia de 1969 a 1971 en África y el sudeste asiático. La conjuntivitis hemorrágica aguda tiene un inicio repentino de hemorragia subconjuntival. La enfermedad es más común en adultos, con un periodo de incubación de un día y una duración de 8–10 días. Por regla general, la recuperación es completa. El virus es altamente transmisible y se propaga rápidamente en condiciones de hacinamiento o antihigiénicas.

El enterovirus 71 se ha aislado de pacientes con **meningitis**, **encefalitis** y **parálisis** parecida a la poliomielitis. Es una de las principales causas de enfermedad del CNS, a veces mortal, en todo el mundo. Un brote de **enfermedad de manos, pies y boca** causado por el enterovirus 71 se produjo en China en 2008 e involucró cerca de 4 500 casos y 22 muertes entre bebés y niños pequeños.

Con la eliminación virtual de la poliomielitis en los países desarrollados, los síndromes del CNS asociados con coxsackievirus, echovirus y otros enterovirus han adquirido mayor importancia. Este último puede conducir a secuelas neurológicas y deterioro mental en niños menores de un año. Entre los enterovirus recuperados de muestras fecales de pacientes con **parálisis flácida aguda** en Australia entre 1996 y 2004 se incluyeron los coxsackievirus A24 y B5; los echovirus 9, 11 y 18, y los enterovirus 71 y 75. El enterovirus 71 fue el más común.

Diagnóstico de laboratorio

Es imposible en un caso individual diagnosticar una infección de echovirus por motivos clínicos. Sin embargo, en las siguientes situaciones epidémicas, deben considerarse los echovirus: 1) brotes de meningitis aséptica en verano y 2) epidemias de verano, especialmente en niños pequeños, de una enfermedad febril con erupción cutánea.

El diagnóstico depende de las pruebas de laboratorio. Las pruebas de detección de ácido nucleico, como PCR, son más rápidas y sensibles que el aislamiento del virus para el diagnóstico. Aunque el virus específico puede no ser identificado por PCR, a menudo no es necesario determinar el serotipo específico de infección por enterovirus asociado con una enfermedad.

El aislamiento del virus se puede lograr con frotis de la garganta, las heces, o los rectales y, en la meningitis aséptica, a partir de líquido cefalorraquídeo. Las pruebas serológicas no son prácticas (debido a los diferentes tipos virales), excepto cuando se ha aislado un virus de un paciente o durante un brote de una enfermedad clínica típica. Los anticuerpos neutralizantes e inhibidores de la hemaglutinación son específicos para cada tipo y pueden persistir durante años.

Si se aísla un agente en cultivo de tejidos, se puede analizar con diferentes grupos de antisueros contra enterovirus. La determinación del tipo de virus presente es mediante inmunofluorescencia o prueba de neutralización. La infección con dos o más enterovirus puede ocurrir simultáneamente.

booksmedicos.org

Epidemiología

La epidemiología de los echovirus es similar a la de otros enterovirus. Ocurren en todas partes del mundo y son más propensos a encontrarse en individuos más jóvenes que en personas mayores. En la zona templada, las infecciones ocurren principalmente en verano y otoño y son aproximadamente cinco veces más frecuentes en niños de familias de bajos ingresos que en aquellos que viven en circunstancias más favorables.

Los echovirus más comúnmente recuperados en todo el mundo en el periodo de 1967 a 1974 fueron los tipos 4, 6, 9, 11 y 30. En Estados Unidos, de 1970 a 2005, los echovirus más comúnmente detectados fueron los tipos 6, 9, 11, 13 y 30 junto con los coxsackievirus A9, B2, B4 y B5 y el enterovirus 71, y las enfermedades más frecuentes en esos pacientes fueron meningitis aséptica y encefalitis. Sin embargo, como con todos los enterovirus, la diseminación de diferentes serotipos puede ocurrir en ondas y extenderse ampliamente.

Parece haber un grupo central de enterovirus que circulan constantemente y que determina la mayor parte de la carga de la enfermedad. Quince serotipos representaron 83% de los informes en Estados Unidos entre 1970 y 2005. Los niños menores de un año representaron 44% de los informes de enfermedad.

Los estudios de familias en las que se introdujeron enterovirus demostraron la facilidad con la que estos agentes se diseminaron y la alta frecuencia de infección en personas que no habían formado anticuerpos en exposiciones anteriores. Esto es cierto para todos los enterovirus.

Control

Evitar el contacto con pacientes que muestran enfermedades febriles agudas es aconsejable en el caso de niños muy pequeños. No hay antivirus o vacunas (que no sean vacunas contra la poliomielitis) disponibles para el tratamiento o la prevención de enfermedades por enterovirus.

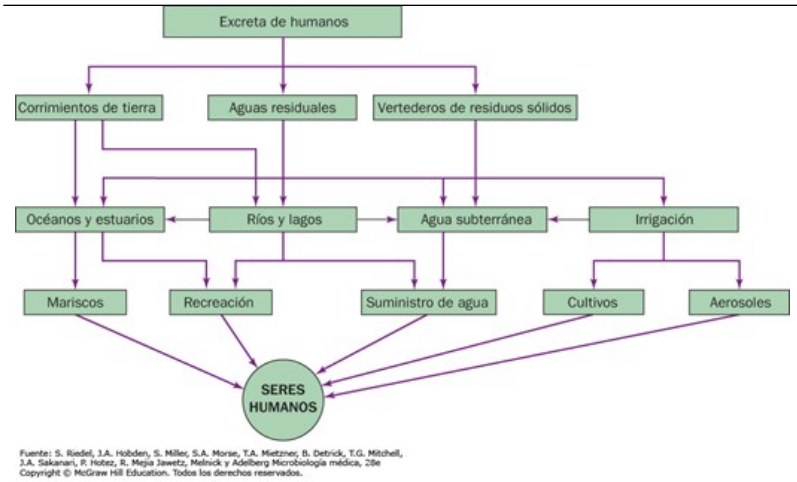
ENTEROVIRUS EN EL MEDIO AMBIENTE

Los seres humanos son el único reservorio conocido para los miembros del grupo enterovirus humano. Estos virus generalmente se expulsan por periodos más largos en las heces que en las secreciones del tubo digestivo superiores. Por tanto, la contaminación fecal (manos, utensilios, comida, agua) es la vía habitual de propagación del virus. Los enterovirus están presentes en cantidades variables en las aguas residuales. Esto puede servir como fuente de contaminación de los suministros de agua utilizados para beber, bañarse, regar o en la recreación (fig. 36–4). Los enterovirus sobreviven a su exposición a tratamientos de aguas residuales y a la cloración en la práctica común; los desechos humanos en gran parte del mundo se descargan en aguas naturales con poco o ningún tratamiento. Los brotes transmitidos por el agua causados por enterovirus son difíciles de reconocer y se ha demostrado que los virus pueden viajar largas distancias desde la fuente de contaminación y seguir siendo infecciosos. Su adsorción a materiales orgánicos y sedimentos protege a los virus de la inactivación y ayuda en su transporte. Se ha descubierto que los mariscos que se alimentan por filtración (ostras, almejas, mejillones) concentran los virus del agua y, si no se cocinan adecuadamente, pueden transmitir enfermedades. Los estándares bacteriológicos que utilizan índices de coliformes fecales como monitor de la calidad del agua probablemente no son un reflejo adecuado de un potencial de transmisión de enfermedades virales.

FIGURA 36–4

Vías de posible transmisión de virus entéricos en el medio ambiente. (Reproducido con permiso de Melnick JL, Gerba CP, Wallis C. Virus in water. *Bull World Health Org.* 1978;56:499.)

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

RINOVIRUS

Los rinovirus son los virus del resfriado común. Son los agentes más comúnmente obtenidos de personas con enfermedades leves de las vías respiratorias superiores. Por lo general, se aíslan de las secreciones nasofaríngeas, pero también se pueden encontrar en la garganta y las secreciones orales. Estos virus, así como los coronavirus, adenovirus, enterovirus, virus de la parainfluenza y virus de la influenza, causan infecciones de las vías respiratorias superiores, sobre todo el síndrome del resfriado común. Los rinovirus también son responsables de aproximadamente la mitad de las exacerbaciones del asma.

Clasificación

Los aislamientos de rinovirus humano se numeran secuencialmente. Se conocen más de 150 tipos. Las cepas aisladas de un mismo tipo comparten más de 70% de identidad de secuencia dentro de ciertas regiones codificantes de proteínas.

Los rinovirus humanos se pueden dividir en grupos de receptores mayores y menores. Los virus del grupo principal utilizan la molécula-1 de adhesión intercelular (ICAM-1, *intercelular adhesión molecule-1*) como receptor; los del grupo menor se unen a miembros de la familia de receptores de lipoproteínas de baja densidad (LDLR, *low-density lipoprotein receptor*).

Propiedades del virus

A. Propiedades generales

Los rinovirus comparten muchas propiedades con otros enterovirus, pero difieren del conjunto HEV A al D en tener una densidad flotante en cloruro de cesio de 1.40 g/mL y en ser lábiles al ácido. Los viriones son inestables por debajo de un pH de 5–6; su inactivación completa ocurre a un pH de 3. Los rinovirus son más termoestables que otros enterovirus y pueden sobrevivir durante horas en superficies ambientales.

La identidad de la secuencia de nucleótidos en todo el genoma es más de 50% en todos los rinovirus, en enterovirus y en rinovirus. Hay mayor o menor identidad para regiones genómicas particulares.

En 2009 se secuenciaron los genomas de todas las cepas conocidas de rinovirus y a partir de ellas se definieron las regiones conservadas y las divergentes. Esta información está facilitando una nueva comprensión del potencial patogénico, y el diseño de fármacos y vacunas antivirales.

B. Susceptibilidad animal y crecimiento del virus

Estos virus son infecciosos sólo para los seres humanos, los gibones y los chimpancés. Se pueden cultivar en varias líneas celulares humanas, incluidas WI-38 y MRC-5. Los cultivos de órganos de hurón y del epitelio traqueal humano pueden ser necesarios para algunas cepas resistentes. La mayoría crece mejor a 33 °C, que es similar a la temperatura de la nasofaringe en los seres humanos, que a 37 °C.

booksmedicos.org

C. Propiedades antigénicas

Se conocen más de 150 serotipos. Los nuevos serotipos se basan en la ausencia de reactividad cruzada en las pruebas de neutralización con antisueros policlonales. El rinovirus humano 87 se reclasificó como enterovirus humano 68.

Patogenia y patología

El virus ingresa a través de las vías respiratorias superiores. Los títulos altos de virus en las secreciones nasales, que pueden encontrarse tan pronto como de dos a cuatro días después de la exposición, se asocian con una enfermedad grave. A partir de entonces, las concentraciones virales disminuyen, aunque la enfermedad persiste. En algunos casos, el virus puede permanecer detectable durante tres semanas. Existe una correlación directa entre la cantidad de virus en las secreciones y la gravedad de la enfermedad.

La replicación se limita al epitelio superficial de la mucosa nasal. Las biopsias han demostrado que los cambios histopatológicos se limitan a la submucosa y al epitelio superficial. Estos cambios son edema e infiltración celular leve. La secreción nasal aumenta en cantidad y en concentración de proteínas.

Los rinovirus raramente causan enfermedad de las vías respiratorias inferiores en individuos sanos, aunque están asociados con la mayoría de las exacerbaciones agudas del asma. Los experimentos en condiciones controladas han demostrado que el enfriamiento, incluido el uso de ropa mojada, no produce resfriado ni aumenta la susceptibilidad al virus. Los escalofríos son un síntoma temprano del resfriado común.

Manifestaciones clínicas

El periodo de incubación es breve, de dos a cuatro días, y la enfermedad aguda generalmente dura siete días, aunque una tos no productiva puede persistir durante dos a tres semanas. El adulto promedio tiene uno o dos ataques cada año. Los síntomas habituales en adultos son estornudos, obstrucción nasal, secreción nasal y dolor de garganta; otros síntomas pueden ser cefalea, tos leve, malestar y sensación de frío. Hay poca o ninguna fiebre. La mucosa nasal y nasofaríngea se vuelve roja e hinchada. No existen hallazgos clínicos distintivos que permitan un diagnóstico etiológico de los resfriados causados por rinovirus en comparación con los resfriados causados por otros virus. La infección bacteriana secundaria puede producir otitis media aguda, sinusitis, bronquitis o neumonitis, especialmente en los niños.

Inmunidad

El anticuerpo neutralizante contra el virus infeccioso se desarrolla en el suero y las secreciones de la mayoría de las personas. En dependencia de la prueba utilizada, las estimaciones de la frecuencia de respuesta han oscilado entre 37% y más de 90%.

El anticuerpo se desarrolla entre 7–21 días después de la infección; el tiempo de aparición del anticuerpo neutralizante en las secreciones nasales es paralelo al de los anticuerpos séricos. Debido a que la recuperación de la enfermedad generalmente precede a la aparición de anticuerpos, parece que la recuperación no depende del anticuerpo. Sin embargo, el anticuerpo puede lograr la eliminación final de la infección. El anticuerpo sérico persiste durante años, pero disminuye en el título.

Epidemiología

La enfermedad se produce en todo el mundo. En las zonas templadas, las tasas de aparición son más altas a principios de otoño y a finales de primavera. Las tasas de prevalencia son más bajas en el verano. Los miembros de comunidades aisladas forman grupos altamente susceptibles.

Se cree que el virus se transmite a través del contacto cercano, por medio de secreciones respiratorias contaminadas con virus. Los dedos de una persona con resfriado generalmente están contaminados; la transmisión a personas susceptibles se produce por contaminación mano a mano, de manos a ojos o de manos a objetos y de objetos a manos (p. ej., el pomo de la puerta). Los rinovirus pueden sobrevivir durante horas en superficies ambientales contaminadas. La autoinoculación después de la contaminación manual puede ser un modo de propagación más importante que el de las partículas en el aire.

Las tasas de infección son más altas entre bebés y niños, y disminuyen con el aumento de la edad. La casa familiar es un sitio importante de propagación de rinovirus. La introducción del virus es generalmente atribuible a niños en edad preescolar y escolar. Las tasas de ataque secundario en una familia varían de 30 a 70%. Las infecciones en niños pequeños son sintomáticas, pero las infecciones en adultos a menudo son asintomáticas.

booksmedicos.org

En una sola comunidad, múltiples serotipos de rinovirus causan brotes de enfermedades a lo largo de una sola estación, y los diferentes serotipos predominan durante las diferentes estaciones de enfermedades respiratorias. Por lo general, hay un número limitado de serotipos que causan enfermedades en un momento dado.

Tratamiento y control

No hay un método de prevención o tratamiento específico disponible. El desarrollo de una potente vacuna contra el rinovirus es poco probable debido a la dificultad para hacer que los rinovirus crezcan en alto título en cultivo, la inmunidad fugaz y a la multiplicidad de serotipos que causan resfriados.

Se cree que los fármacos antivirales son una medida de control más probable para los rinovirus, debido a los problemas con el desarrollo de la vacuna. Muchos compuestos efectivos *in vitro* no han logrado ser clínicamente efectivos.

GRUPO PARECHOVIRUS

Este género se definió en la década de 1990 y contiene 19 tipos, de los cuales los tipos 1 y 2 se clasificaron originalmente como echovirus 22 y 23. Los parechovirus son muy divergentes de los enterovirus, ya que ninguna secuencia de proteínas tiene una identidad superior a 30% con la proteína correspondiente de otros picornavirus. La cápside contiene tres proteínas porque la proteína precursora VP0 no se escinde.

Las infecciones por parechovirus a menudo se adquieren en la primera infancia. Los virus se replican en las vías respiratorias y gastrointestinales. Se ha reportado que causan enfermedades similares a otros enterovirus, como enfermedades gastrointestinales y respiratorias leves, meningitis y sepsis neonatal.

El parechovirus humano 1 fue una de las 15 detecciones de enterovirus más comunes entre 2006 y 2008. Sin embargo, el parechovirus humano no puede detectarse mediante las pruebas de tipificación de ácidos nucleicos específicos de enterovirus comúnmente utilizados, por lo que puede no ser reportado. Existen métodos específicos de PCR para detectar parechovirus en muestras de pacientes.

FIEBRE AFTOSA (APHTHOVIRUS DEL GANADO)

Esta enfermedad altamente infecciosa de animales de pezuña hendida como el ganado bovino, ovino, porcino y caprino, es rara en Estados Unidos, pero es endémica en otros países. Puede ser transmitida a los seres humanos por contacto o ingestión. En los seres humanos, la enfermedad se caracteriza por fiebre, salivación y vesiculación de las membranas mucosas de la orofaringe, y de la piel de los pies.

El virus es un picornavirus típico y es lábil al ácido (las partículas son inestables por debajo de un PH de 6.8). Tiene una densidad flotante en cloruro de cesio de 1.43 g/mL. Existen al menos siete tipos con más de 50 subtipos.

La enfermedad en animales es altamente contagiosa en las primeras etapas de la infección cuando hay viremia y cuando las vesículas en la boca y en las patas se rompen y liberan grandes cantidades de virus. El material excretado permanece infeccioso durante largos periodos. La tasa de mortalidad en los animales suele ser baja, pero puede alcanzar 70%. Los animales infectados se convierten en productores pobres de leche y carne. Muchos bovinos sirven como focos de infección por hasta ocho meses. La inmunidad después de la infección es de corta duración.

Una variedad de animales es susceptible a la infección; el virus se ha obtenido de al menos 70 especies de mamíferos. La enfermedad típica se puede reproducir al inocular el virus en las almohadillas de las patas. Las vacunas tratadas con formalina se han preparado a partir de virus cultivados en cultivos de tejidos, pero estas vacunas no producen inmunidad duradera. Se están desarrollando nuevas vacunas basadas en técnicas de ADN recombinante.

Los métodos de control de la enfermedad están dictados por su alto grado de contagio y la resistencia del virus a la inactivación. Si se produce un foco de infección en Estados Unidos, todos los animales expuestos son sacrificados y sus cadáveres destruidos. Se establece una cuarentena estricta y no se considera que el área sea segura hasta que se compruebe que los animales susceptibles no desarrollen síntomas en el transcurso de 30 días. Otro método es cuantificar la manada y vacunar a todos los animales no afectados. Otros países han utilizado con éxito programas de vacunación sistemática. Algunas naciones (p. ej., Estados Unidos y Australia) prohíben la importación de materiales potencialmente infecciosos, como carne fresca, y la enfermedad se ha eliminado en estas áreas.

booksmedicos.org

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- La familia *Picornaviridae* es grande, con muchos miembros.
- Los picornavirus son virus pequeños, no envueltos, que contienen ARN monocatenario, y que se replican en el citoplasma.
- Se reconocen alrededor de 100 serotipos de enterovirus y 150 serotipos adicionales de rinovirus.
- Los principales patógenos humanos incluidos en esta familia de virus son poliovirus, coxsackievirus, rinovirus y otros enterovirus.
- Las enfermedades causadas por estos virus incluyen parálisis, meningitis aséptica, pleurodinia, miocarditis, hepatitis, lesiones cutáneas, enfermedades respiratorias, diarrea, fiebres, resfriados comunes, conjuntivitis y enfermedades graves de los bebés.
- Los rinovirus causan el resfriado común.
- La contaminación fecal es el medio habitual de propagación de enterovirus; las fuentes pueden involucrar agua, comida, manos y utensilios.
- Los rinovirus se transmiten por secreciones respiratorias contaminadas con virus; la contaminación de las manos es un modo importante de propagación.
- La infección subclínica con enterovirus es mucho más común que la enfermedad clínica.
- No se conocen reservorios animales para los enterovirus humanos.
- Están disponibles las vacunas de virus muertos o inactivados y de virus vivos contra la polio.
- Se está realizando un esfuerzo global para erradicar el poliovirus del mundo.
- La fiebre aftosa, una enfermedad grave y altamente contagiosa de los animales, es causada por un picornavirus no relacionado clasificado en el género *Aphthovirus*.

REFERENCIAS

Chumakov K, Ehrenfeld E: New generation of inactivated poliovirus vaccines for universal immunization after eradication of poliomyelitis. *Clin Infect Dis* 2008;47:1587. [PubMed: 18990066]

Enterovirus surveillance—United States, 1970–2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006;55(SS-8).

Greiniger AL, Naccache SN, Messacar K, et al: A novel outbreak enterovirus D68 strain associated with acute flaccid myelitis cases in the USA (2012–14): A retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2015;15:671. [PubMed: 25837569]

Harvala H, Simmonds P: Human parechoviruses: Biology, epidemiology and clinical significance. *J Clin Virol* 2009;45:1. [PubMed: 19372062]

Mahony JB: Detection of respiratory viruses by molecular methods. *Clin Microbiol Rev* 2008;21:716. [PubMed: 18854489]

Pallansch M, Roos R: Enteroviruses: Polioviruses, coxsackieviruses, echoviruses, and newer enteroviruses. In Knipe DM, Howley PM (editors-in-chief). *Fields Virology*, 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

Polio vaccines and polio immunization in the pre-eradication era: WHO position paper. *World Health Org Wkly Epidemiol Rec* 2010;85:213.

Turner RB, Couch RB: Rhinoviruses. In Knipe DM, Howley PM (editors-in-chief). *Fields Virology*, 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

Whitton JL, Cornell CT, Feuer R: Host and virus determinants of picornavirus pathogenesis and tropism. *Nat Rev Microbiol* 2005;3:765. [PubMed:

booksmedicos.org

16205710]

booksmedicos.org

Universidad Mariano Galvez de Guatemala
Access Provided by:
SILVERCHAIR

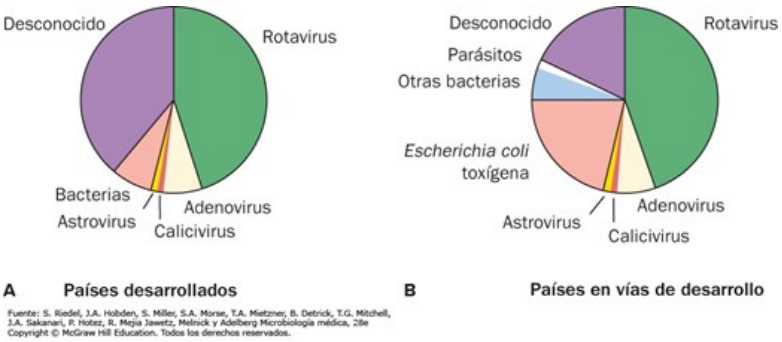
CAPÍTULO 37: Reovirus, rotavirus y calicivirus

INTRODUCCIÓN

Los reovirus son virus de tamaño mediano con un genoma de ARN segmentado bicatenario. La familia comprende a rotavirus humanos, la causa más importante de la gastroenteritis infantil en todo el mundo (fig. 37–1). La gastroenteritis aguda es una enfermedad muy frecuente con una repercusión importante en la salud pública. En los países en desarrollo, se estima que causa hasta 1.3 millones de muertes de niños en edad preescolar cada año, de los cuales el rotavirus es responsable de hasta aproximadamente 500 000 decesos. En Estados Unidos, la gastroenteritis aguda es sólo superada por las infecciones respiratorias agudas como causa de enfermedad en las familias.

FIGURA 37–1

Una estimación de la participación de los agentes etiológicos de las enfermedades diarreicas graves que requieren hospitalización de los lactantes y niños pequeños. **A.** En países desarrollados. **B.** En países en vías de desarrollo. (Reproducido de Kapikian AZ. Viral gastroenteritis. *JAMA.* 1993;269:627.)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Los calicivirus son virus pequeños con un genoma de ARN monocatenario. La familia contiene norovirus, la principal causa de gastroenteritis epidémica no bacteriana en todo el mundo. Los astrovirus también causan gastroenteritis.

REOVIRUS Y ROTAVIRUS

En el cuadro 37–1 se resumen las propiedades importantes de los reovirus.

booksmedicos.org

Universidad Mariano Galvez de Guatemala
Access Provided by:
SILVERCHAIR INFORMATION SYSTEMS

CUADRO 37–1

Propiedades importantes de los reovirus

Virión: Icosaédrico, 60 a 80 nm de diámetro, doble envoltura en la cápside
Composición: ARN (15%), proteína (85%)
Genoma: ARN bicatenario, lineal, segmentado (segmentos de 10 a 12); tamaño total del genoma 16 a 27 kbp
Proteínas: Nueve proteínas estructurales; el centro contiene varias enzimas
Envoltura: Ninguna (la pseudoenvoltura transitoria está presente durante la morfogénesis de la partícula de rotavirus)
Replicación: Citoplasma; viriones no descubiertos completamente
Características sobresalientes:
El reordenamiento genético ocurre rápidamente Los rotavirus son la principal causa de diarrea infantil Los reovirus son buenos modelos para los estudios moleculares de la patogenia viral

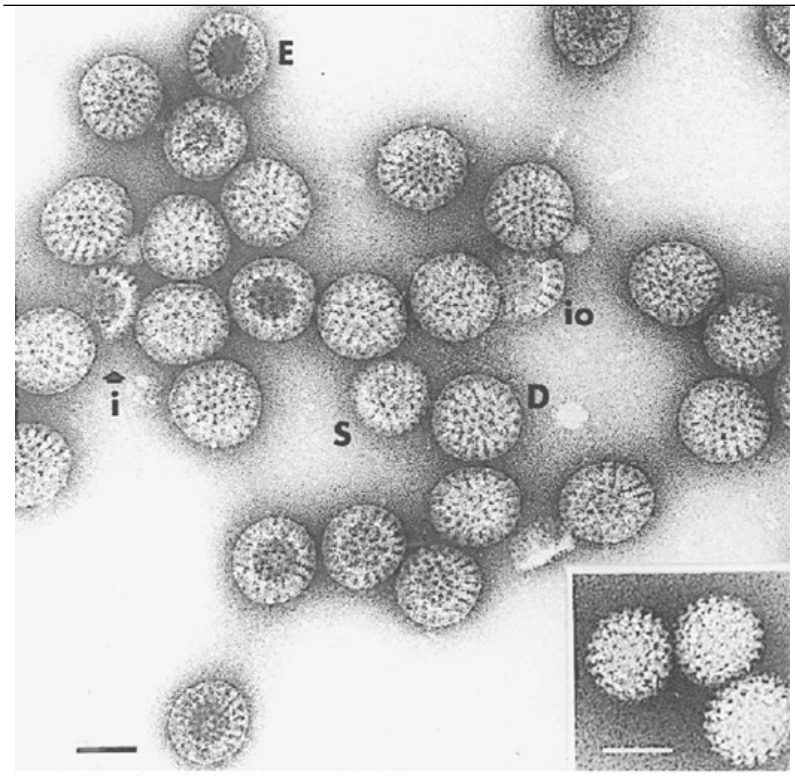
Estructura y composición

Los viriones miden entre 60 a 80 nm de diámetro y poseen dos cápsides concéntricas, cada una de las cuales es icosaédrica. (Los rotavirus tienen una estructura de tres capas.) No tienen envoltura. Las partículas virales de una sola capa que carecen de la cápside externa tienen un diámetro de 50 a 60 nm. El centro interno de las partículas tiene un diámetro de 33 a 40 bnm (fig. 37–2). La partícula de doble capa es la forma infecciosa completa del virus.

FIGURA 37–2

Micrografía electrónica de una preparación de rotavirus humano con tinción negativa. D: partículas de doble envoltura; E: cápsides vacías; i: fragmento de la envoltura interna; io: fragmentos de una combinación de envoltura interna y externa; S: partículas de envoltura simple. Recuadro: Partículas de envoltura simple mediante tratamiento de la preparación viral con sulfato de dodecilo sódico. Barras, 50 nm. (Cortesía de J. Esparza y F. Gil.)

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

El genoma del reovirus consta de un ARN bicatenario en 10–12 segmentos discretos con un tamaño total del genoma de 16 a 27 kbp, según el género. Los rotavirus contienen 11 segmentos de genoma, en tanto que los ortorreovirus y los orbovirus poseen 10 segmentos y los coltivirus tienen 12 segmentos. Los segmentos de ARN individuales varían en tamaño desde 680 pb (rotavirus) a 3 900 pb (ortorreovirus). El centro del virión contiene varias enzimas necesarias para la transcripción y la protección de los ARN virales.

Los rotavirus son estables al calor a 50 °C, a un rango de pH de 3 a 9 y a solventes lipídicos, como éter y cloroformo, pero se inactivan con etanol al 95%, fenol y cloro. El tratamiento limitado con enzimas proteolíticas incrementa la infecciosidad.

Clasificación

La familia **Reoviridae** se divide en 15 géneros. Cuatro de los géneros son capaces de infectar a los seres humanos: *Orthoreovirus, Rotavirus, Coltivirus* y *Orbivirus.* Los géneros se dividen en dos subfamilias: los miembros de los **Spinareovirinae** contienen virus con grandes espigas en los 12 vértices de la partícula (p. ej., *Orthoreovirus*), mientras que los miembros de los **Sedoreovirinae** tienen un aspecto más liso y carecen de las grandes proyecciones de la superficie (p. ej., *Rotavirus*).

Hay ocho especies o grupos de rotavirus (A-H), de los cuales tres especies (A, B, C) infectan a los humanos. Las cepas de origen humano y animal pueden clasificarse bajo el mismo serotipo. Otros grupos y serotipos de rotavirus se encuentran sólo en animales. Se reconocen tres serotipos diferentes de reovirus, junto con 100 serotipos diferentes de orbivirus, aproximadamente, y dos serotipos de coltivirus.

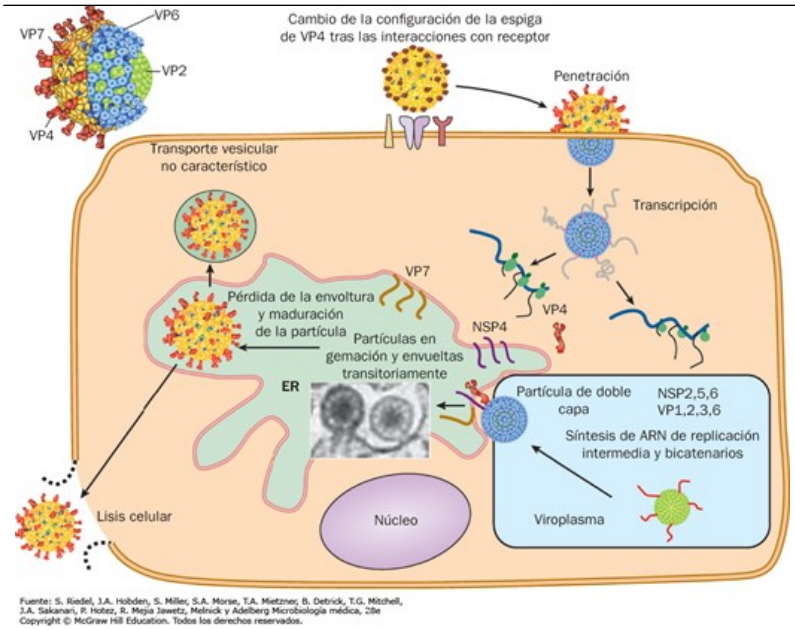
Replicación de reovirus

Las partículas virales se unen a receptores específicos en la superficie celular (fig. 37–3). La proteína de unión celular para los reovirus es la hemaglutinina viral (proteína σ1), un componente menor de la cápside externa.

FIGURA 37–3

Generalidades del ciclo de replicación del rotavirus. ER: retículo endoplásmico. (Cortesía de M.K. Estes.)

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Holden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Tras la adherencia y la penetración, ocurre la pérdida de la envoltura de las partículas virales en los lisosomas del citoplasma celular. Sólo se elimina la capa externa de los virus y se activa una ARN transcriptasa relacionada con el centro. Esta transcriptasa transcribe las moléculas de ARNm de la cadena negativa de cada segmento de ARN bicatenario del genoma que contiene el centro intacto. Hay secuencias terminales cortas, en ambos extremos de los segmentos de ARN, que se conservan entre todas las cepas de un subgrupo dado. Estas secuencias conservadas pueden ser señales de reconocimiento para la transcriptasa viral. Las moléculas funcionales de ARNm se corresponden en tamaño a los segmentos del genoma. La mayor parte de los segmentos de ARN codifican una sola proteína, aunque algunos (dependiendo del virus) codifican dos proteínas. Los centros de reovirus contienen todas las enzimas necesarias para la transcripción, la incorporación en la cápside y la extrusión de ARNm del centro, dejando en el interior los segmentos del genoma de ARN bicatenario.

Una vez que experimentan extrusión desde el centro, los ARNm son traducidos como productos génicos primarios. Algunos de los transcriptos de longitud completa son incorporados en la cápside para formar partículas virales inmaduras. Una replicasa viral es responsable de sintetizar cadenas de sentido negativo para formar los segmentos del genoma bicatenarios. Esta replicación, para formar progenie de ARN bicatenario, se produce en estructuras centrales parcialmente completadas. Se desconocen los mecanismos que aseguran el ensamblaje del complemento correcto de los segmentos del genoma en un centro viral en desarrollo. Sin embargo, el reordenamiento del genoma ocurre fácilmente en células infectadas de manera simultánea con diferentes virus del mismo subgrupo, lo que da origen a partículas de virus que contienen segmentos de ARN de las diferentes cepas progenitoras. Los polipéptidos virales probablemente se autoensamblan a fin de formar las cubiertas de la cápside interna y externa.

Los reovirus producen cuerpos de inclusión en el citoplasma en el que se encuentran partículas de virus. Estas fábricas virales están estrechamente asociadas con estructuras tubulares (microtúbulos y filamentos intermedios). La morfogénesis del rotavirus consiste en la gemación de partículas de una sola capa en el retículo endoplásmico rugoso. Las “pseudoenvolturas” que se adquieren así son luego retiradas y se añaden las cápsides externas (fig. 37–3). Esta vía inusual se utiliza porque la proteína principal de la cápside externa de los rotavirus está glucosilada.

La lisis celular da como resultado la liberación de viriones de progenie.

ROTAVIRUS

Los rotavirus son una causa importante de enfermedades diarreicas en lactantes humanos y animales pequeños, incluidos terneros y lechones. Las infecciones en humanos y animales adultos también son frecuentes. Entre los rotavirus se encuentran los agentes de la diarrea infantil humana, la diarrea de terneros de Nebraska, la diarrea epizoótica de ratones lactantes y el virus SA11 de los monos.

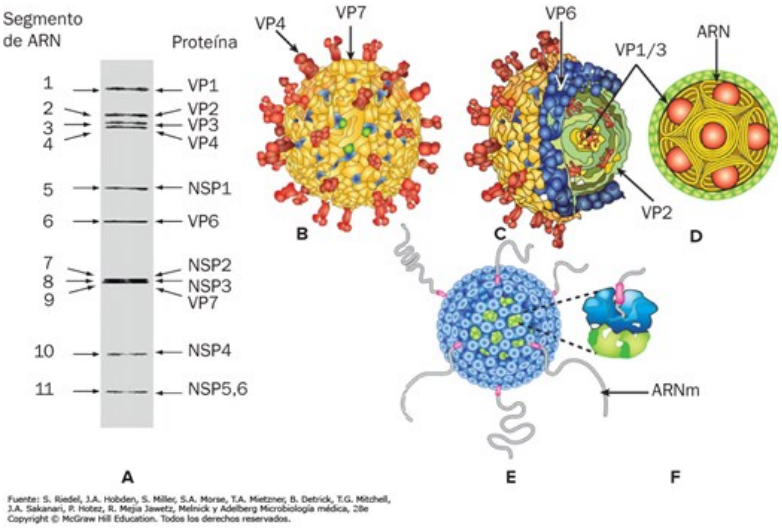
Los rotavirus se parecen a los reovirus en términos de morfología y mecanismos de replicación.

Clasificación y propiedades antigénicas

Los rotavirus se han clasificado en ocho especies (A a H) según los epítopos antigénicos y la secuencia de la proteína estructural interna VP6. Los rotavirus del grupo A son los patógenos humanos más frecuentes. Las proteínas de la cápside externa VP4 y VP7 portan epítopos importantes en la actividad neutralizante, de manera que la glucoproteína VP7 es el antígeno predominante. Estos antígenos tipo específicos se diferencian entre rotavirus y se pueden demostrar mediante pruebas de neutralización. Cinco cepas de serotipo predominantes de las especies de rotavirus A (G1 a G4, G9) son responsables de la mayor parte de las enfermedades humanas. Las distribuciones de los serotipos muestran diferencias geográficas. Se han identificado múltiples serotipos entre rotavirus humanos y animales. Algunos rotavirus humanos y animales comparten la especificidad del serotipo. Por ejemplo, el virus del mono SA11 es antigénicamente muy similar al serotipo humano 3. Las asignaciones de codificación de genes responsables de las especificidades estructurales y antigénicas de las proteínas de rotavirus se muestran en la figura 37–4.

FIGURA 37–4

Estructura del rotavirus. **A.** Diagrama de gel que muestra los 11 segmentos del genoma. Se indican las proteínas estructurales (VP, *structural proteins*) y no estructurales (NSP, *nonstructural proteins*) codificadas por estos segmentos. **B.** Representación de la superficie de la estructura del rotavirus en el análisis de criomicroscopia electrónica. Las dos proteínas de la capa externa son VP4, que forma las espigas, y VP7, que forma la capa de la cápside. **C.** Visión de corte que muestra la organización de tres capas del virión, con la capa VP6 intermedia y la capa VP2 más interna indicada. Las enzimas requeridas para la transcripción endógena (VP1) y el tapado (VP3) se unen como complejos heterodiméricos a la superficie interna de la capa VP2. **D.** Organización propuesta del genoma de ARN bicatenario dentro de la capa VP2 junto con complejos de enzimas de transcripción (VP1/3) representados como bolas. **E.** Salida de transcripciones de los canales en los vértices quíntuples de transcripción activa de partículas de doble capa. **F.** Primer plano de uno de los canales de salida. (Cortesía de B.V.V. Prasad.)



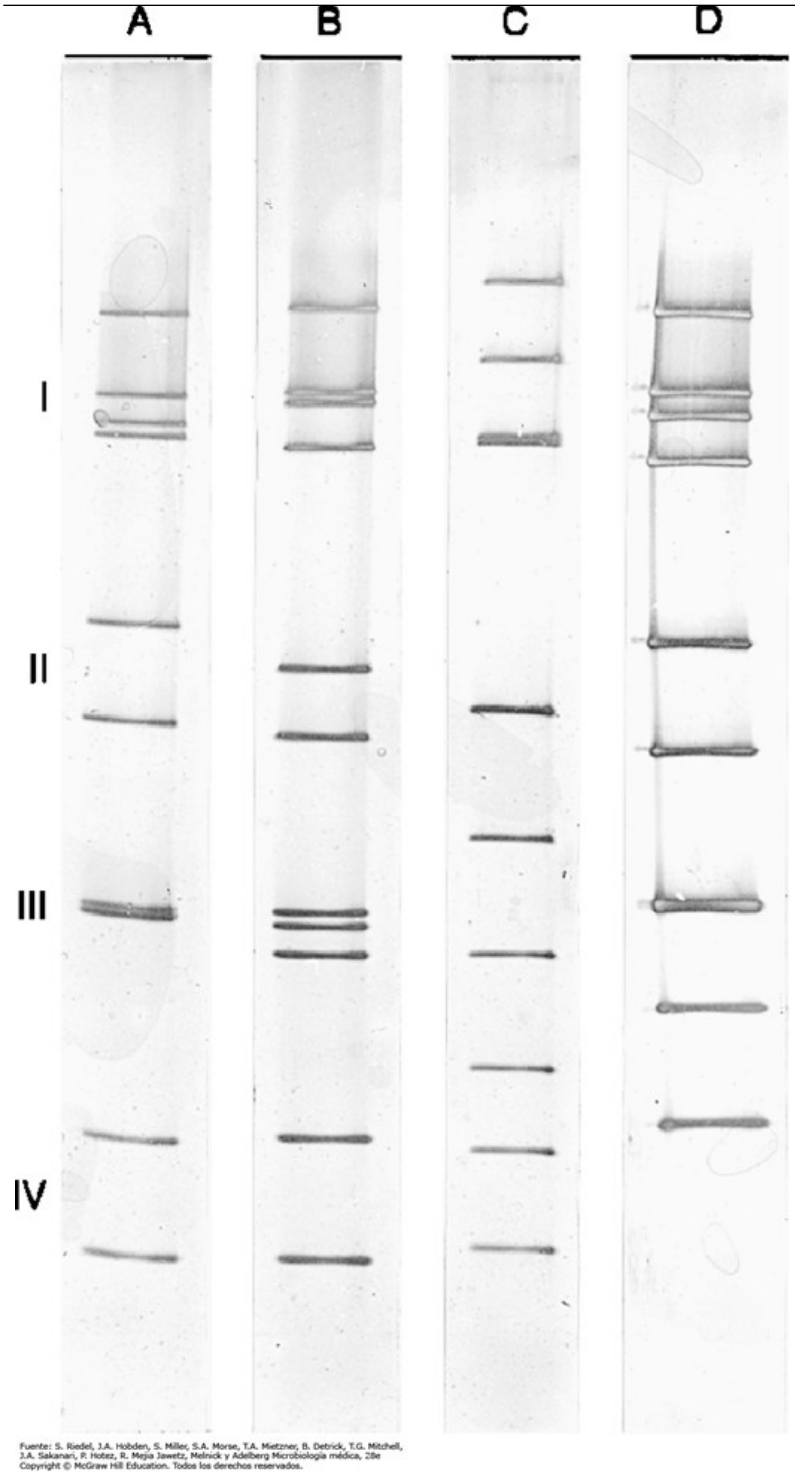
Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Los estudios epidemiológicos moleculares han analizado aislamientos basados en diferencias en la migración de los 11 segmentos del genoma después de la electroforesis del ARN en geles de poliacrilamida (fig. 37–5). Estas diferencias en los electroferotipos pueden usarse para diferenciar los virus de la especie A de otros grupos, pero no se pueden utilizar a fin de determinar los serotipos.

FIGURA 37–5

Perfiles electroforéticos de segmentos de ARN de rotavirus. Estos ARN virales se sometieron a electroforesis en geles de poliacrilamida al 10% y se visualizaron mediante tinción con plata. Se ilustran diferentes grupos de rotavirus y patrones de ARN: un virus de mono del grupo A (SA11; fila A), un rotavirus humano del grupo A (fila B), un virus de la diarrea del adulto humano del grupo B (fila C) y un virus de conejo del grupo A que exhibe un patrón de ARN “corto” (fila D). Los rotavirus contienen 11 segmentos de ARN del genoma, pero a veces dos o tres segmentos emigran muy cerca entre sí y son difíciles de separar. (Fotografía proporcionada por T. Tanaka y M.K. Estes.)

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Susceptibilidad animal

Los rotavirus tienen una amplia gama de hospederos. La mayor parte de las cepas se han recuperado de animales recién nacidos con diarrea. Las infecciones cruzadas pueden ocurrir en inoculaciones experimentales, pero no está claro si ocurren en la naturaleza. Los recién nacidos a menudo exhiben infección subclínica, tal vez por la presencia de anticuerpos maternos; la enfermedad manifiesta es más común en los animales destetados.

Propagación en el cultivo celular

booksmedicos.org

Los rotavirus son agentes difíciles de cultivar. La mayor parte de los rotavirus humanos del grupo A se pueden cultivar si se tratan previamente con la enzima proteolítica tripsina, y si se incluyen niveles bajos de tripsina en el medio de cultivo de tejidos. Esto desdobla una proteína de la cápside externa, y facilita la pérdida de la envoltura. Se han cultivado muy pocas cepas de rotavirus no pertenecientes al grupo A.

Patogenia

Los rotavirus infectan a las células en las vellosidades del intestino delgado (respetan la mucosa gástrica y colónica). Se multiplican en el citoplasma de los enterocitos y lesionan sus mecanismos de transporte. Una de las proteínas codificadas por rotavirus, NSP4, es una enterotoxina viral e induce la secreción al desencadenar una vía de transducción de señales dependiente de calcio. Las células lesionadas pueden desprenderse en la luz del intestino y liberar grandes cantidades de virus, que aparecen en las heces (hasta 10^{12} partículas por gramo de heces). La excreción viral por lo general dura de dos a 12 días en pacientes sanos, pero puede prolongarse en aquellos con mala nutrición y pacientes inmunodeprimidos. La diarrea causada por rotavirus también puede deberse a una absorción deficiente de sodio y glucosa, ya que las células lesionadas en las vellosidades son reemplazadas por células de las criptas inmaduras que no absorben. Puede tomar de tres a ocho semanas para que se restablezca el funcionamiento normal.

Manifestaciones clínicas y diagnóstico de laboratorio

Los rotavirus causan la mayor parte de la enfermedad diarreica en lactantes y niños en todo el mundo, pero no en los adultos (cuadro 37–2). Hay un periodo de incubación de uno a tres días. Los síntomas característicos consisten en diarrea líquida, fiebre, dolor abdominal y vómitos, que conducen a la deshidratación.

booksmedicos.org

CUADRO 37–2

Virus relacionados con la gastroenteritis aguda en seres humanos[a]

Virus	Tamaño (nm)	Epidemiología	Importante como causa de hospitalización
Rotavirus			
Grupo A	60–80	La causa individual más importante (viral o bacteriana) de la enfermedad diarreica grave endémica en lactantes y niños pequeños en todo el mundo (en los meses más fríos y en climas templados)	Sí
Grupo B	60–80	Brotes de enfermedades diarreicas en adultos y niños en China y el sudeste asiático	No
Grupo C	60–80	Casos esporádicos y brotes ocasionales de enfermedad diarreica en niños	No
Adenovirus entérico	70–90	Segundo agente viral más importante de la enfermedad diarreica endémica de lactantes y niños pequeños en todo el mundo	Sí
Calicivirus			
Norovirus	27–40	Causa importante de brotes de vómitos y enfermedades diarreicas en niños mayores y adultos en familias, comunidades e instituciones; a menudo asociado con la ingestión de alimentos	No
Sapovirus	27–40	Casos esporádicos y brotes ocasionales de enfermedades diarreicas en lactantes, niños pequeños y adultos mayores	No
Astrovirus	28–30	Casos esporádicos y brotes ocasionales de enfermedades diarreicas en lactantes, niños pequeños y adultos mayores	No

Fuente: Kapikian AZ. Viral gastroenteritis. *JAMA*;1993;269:627.

En lactantes y niños, la pérdida severa de electrólitos y líquidos puede ser fatal a menos que se trate. Los pacientes con casos más leves tienen síntomas durante tres a ocho días y luego se recuperan por completo. Sin embargo, la excreción viral en las heces puede persistir hasta 50 días después del inicio de la diarrea. Se presentan infecciones asintomáticas, con seroconversión. En los niños con inmunodeficiencias, el rotavirus puede causar una enfermedad grave y prolongada.

Los contactos adultos pueden ser infectados, como lo demuestra la seroconversión, pero pocas veces presentan síntomas, y el virus no se detecta con frecuencia en sus heces. Una fuente común de infección es el contacto con casos pediátricos. Sin embargo, se han producido epidemias de enfermedad grave en adultos, sobre todo, en poblaciones cerradas, como en una sala geriátrica. Los rotavirus del grupo B han sido implicados en grandes brotes de gastroenteritis severa en adultos en China y el sudeste asiático (cuadro 37–2).

El diagnóstico de laboratorio se basa en la demostración del virus en las heces recolectadas en las primeras etapas de la enfermedad y en un aumento en el título de anticuerpos. El virus en las heces se demuestra mediante inmunoensayos con enzimas antigénicas (EIA, *antigen enzyme immunoassays*) o reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*). El método de detección más sensible es la genotipificación de ácido nucleico del rotavirus obtenido de muestras de heces mediante PCR.

Epidemiología e inmunidad

Los rotavirus son la causa más importante en todo el mundo de gastroenteritis en los niños pequeños. Se estiman entre 3 y 5 mil millones los

booksmedicos.org

episodios anuales de diarrea en los niños menores de cinco años dentro de África, Asia y América Latina, lo que ocasiona hasta un millón de muertes. Los países desarrollados tienen una alta tasa de morbilidad, pero una baja tasa de mortalidad. Es característico que hasta 50% de los casos de gastroenteritis aguda en niños hospitalizados en todo el mundo se deba a rotavirus.

Las infecciones por rotavirus por lo general predominan durante la temporada de invierno. Las infecciones sintomáticas son más comunes en niños entre seis meses y dos años, y la transmisión parece ser por vía fecal-oral. Las infecciones intrahospitalarias son frecuentes.

Los rotavirus son ubicuos. A la edad de tres años, 90% de los niños tienen anticuerpos séricos contra uno o más tipos. Esta alta prevalencia de anticuerpos contra rotavirus se mantiene en adultos, lo que sugiere reinfecciones subclínicas por el virus. Las reinfecciones por rotavirus son comunes; se ha demostrado que los niños pequeños pueden sufrir hasta cinco reinfecciones a los dos años de edad. Las infecciones asintomáticas son más comunes con reinfecciones sucesivas. Los factores inmunitarios locales, como la inmunoglobulina secretor A (IgA) o el interferón, pueden ser importantes en la protección contra la infección por rotavirus. Las infecciones asintomáticas son comunes en los lactantes con menos de seis meses de vida, el tiempo durante el cual deben estar presentes los anticuerpos protectores maternos que los recién nacidos adquirieron de forma pasiva. Dicha infección neonatal no previene la reinfección, pero protege contra el desarrollo de enfermedades graves durante la reinfección.

Tratamiento y control

El tratamiento de la gastroenteritis es sintomático, a fin de corregir la pérdida de agua y electrólitos que puede provocar deshidratación, acidosis, choque y la muerte del paciente. El tratamiento consiste en la reposición de líquidos y el restablecimiento del equilibrio electrolítico por vía intravenosa u oral, según sea factible. La mortalidad infrecuente por diarrea infantil en los países desarrollados es el resultado del uso sistemático y eficaz del tratamiento de reposición.

En vista de la vía de transmisión fecal-oral, el tratamiento de las aguas residuales y las mejoras en las condiciones sanitarias son medidas de control importantes.

Una vacuna oral contra el rotavirus vivo atenuado fue autorizada en Estados Unidos en 1998 para la vacunación de lactantes. Se retiró un año después debido a informes de invaginación intestinal (obstrucción intestinal), como un efecto secundario poco frecuente, pero grave, asociado con la vacuna. En 2006, en Estados Unidos se autorizó una vacuna contra rotavirus, bovina, pentavalente a partir de virus vivos atenuados, que se administra por vía oral, seguida de la autorización de una vacuna humana de rotavirus, monovalente, con virus atenuados, que se administra por vía oral en 2008. Ambas vacunas son seguras y efectivas, y ninguna está asociada con intususcepción. De manera similar a otras vacunas vivas atenuadas, se debe evitar la inmunización de individuos inmunodeprimidos o sus familiares, ya que las cepas de vacunas pueden causar enfermedades en estos pacientes. Una vacuna segura y eficaz sigue siendo la mejor esperanza para reducir la morbilidad de la enfermedad por rotavirus en todo el mundo.

REOVIRUS

Se sabe que los virus de este género, que se han estudiado meticulosamente por biólogos moleculares, no producen enfermedad humana.

Clasificación y propiedades antigénicas

Los reovirus son ubicuos, con una gama muy amplia de hospederos mamíferos, aviares y reptiles. Se han aislado tres tipos de reovirus diferentes, pero relacionados, que se han obtenido de muchas especies y se han demostrado mediante las pruebas de neutralización y de inhibición de hemaglutinación. Los reovirus contienen una hemaglutinina para eritrocitos O humano o bovinos.

Epidemiología

Los reovirus causan muchas infecciones no manifiestas porque la mayor parte de las personas tienen anticuerpos séricos al inicio de la edad adulta. Los anticuerpos también están presentes en otras especies. Los tres tipos se han aislado de niños sanos, de niños pequeños durante brotes de enfermedades febriles leves, de niños con enteritis o enfermedad respiratoria leve y de chimpancés con rinitis epidémica.

Los estudios en voluntarios humanos no han logrado demostrar una relación clara de causa y efecto de los reovirus con la enfermedad humana. En voluntarios inoculados, el reovirus se recupera con mucha más facilidad de las heces que de la nariz o la garganta.

booksmedicos.org

Patogenia

Los reovirus se han convertido en sistemas de modelo importantes para el estudio de la patogenia de la infección viral a nivel molecular. Se utilizan recombinaciones definidas de dos reovirus con diferentes fenotipos patógenos para infectar a los ratones. Luego se utiliza el análisis de segregación para asociar características particulares de la patogenia con genes virales específicos y productos génicos. Las propiedades patógenas de los reovirus están determinadas principalmente por las especies de proteínas que se encuentran en la cápside externa del virión.

ORBIVIRUS Y COLTIVIRUS

Los orbivirus son un género dentro de la familia de los reovirus. Por lo común infectan insectos y muchos son transmitidos por insectos a los vertebrados. Se conocen unos 100 serotipos. Ninguno de estos virus causa enfermedades clínicas graves en humanos, pero pueden causar fiebres leves. Entre los patógenos animales graves se encuentran el virus de la fiebre catarral ovina y el virus de la enfermedad equina africana. Los anticuerpos contra los orbivirus se encuentran en muchos vertebrados, incluidos los humanos.

El genoma consta de 10 segmentos de ARN bicatenario, con un tamaño total del genoma de 18 kbp. El ciclo replicativo es similar al de los reovirus. Los orbivirus son sensibles al pH bajo, en contraste con la estabilidad general de otros reovirus.

Los coltivirus forman otra especie dentro de los ***Reoviridae***. La partícula viral tiene un diámetro de 80 nm con un genoma que consta de 12 segmentos de ARN bicatenario, que suman aproximadamente 29 kbp. El virus de la fiebre por garrapatas de Colorado, transmitido por las garrapatas, puede infectar a los humanos (véase capítulo 38). Se encuentra en el suroeste de Estados Unidos y puede causar fiebre, erupción cutánea y síntomas sistémicos en los pacientes infectados.

CALICIVIRUS

Además de los rotavirus y los adenovirus no cultivables, los miembros de la familia ***Caliciviridae*** son agentes importantes de la gastroenteritis viral en humanos. Los miembros más importantes son los norovirus, la cepa prototipo es el virus Norwalk. Las propiedades de los calicivirus se resumen en el cuadro 37–3.

CUADRO 37–3

Propiedades importantes de los calicivirus

Virión: Icosaédrico, 27 a 40 nm de diámetro, depresiones caliciformes en la superficie de la cápside
Genoma: ARN monocatenario, lineal, de sentido positivo, no segmentado; tamaño de 7.4–8.3 kb; contiene proteína unida al genoma (VPg)
Proteínas: Polipéptidos desdoblados a partir de una poliproteína precursora; la cápside está compuesta de una sola proteína
Envoltura: Ninguna
Replicación: Citoplasma
Características sobresalientes:
Los norovirus son la principal causa de gastroenteritis epidémica no bacteriana Los virus humanos no son cultivables

Clasificación y propiedades antigénicas

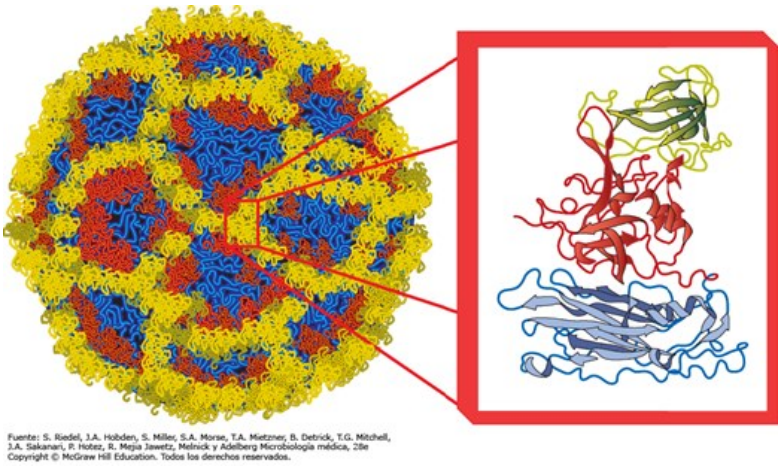
Los calicivirus son similares a los picornavirus, pero son ligeramente más grandes (27 a 40 nm) y contienen una sola proteína estructural principal (fig.

booksmedicos.org

37–6). Exhiben una morfología distintiva en el microscopio electrónico (fig. 37–7). La familia *Caliciviridae* se divide en cinco géneros: *Norovirus*, que incluye los virus Norwalk; *Sapovirus*, que incluye los virus similares a Sapporo; *Nebovirus*, que incluye virus entéricos bovinos; *Lagovirus*, el virus de la enfermedad hemorrágica del conejo, y *Vesivirus*, que incluye el virus del exantema vesicular de los cerdos, el calicivirus de los felinos y los virus marinos que se detectan en pinípedos, ballenas y peces. Los primeros dos géneros contienen virus humanos que no pueden ser cultivados; los dos últimos géneros contienen cepas animales que pueden cultivarse *in vitro*. El virus de la enfermedad hemorrágica del conejo se introdujo en 1995 en Australia como agente de control biológico para reducir la población de conejos salvajes de ese país.

FIGURA 37–6

Estructura de rayos X de la cápside del virus Norwalk (*izquierda*). Se ilustra la estructura de la subunidad de la cápside (*cuadro de la derecha*). Los dominios S, P1 y P2 están sombreados en *azul*, *rojo* y *amarillo*, respectivamente. (Cortesía de B.V.V. Prasad.)

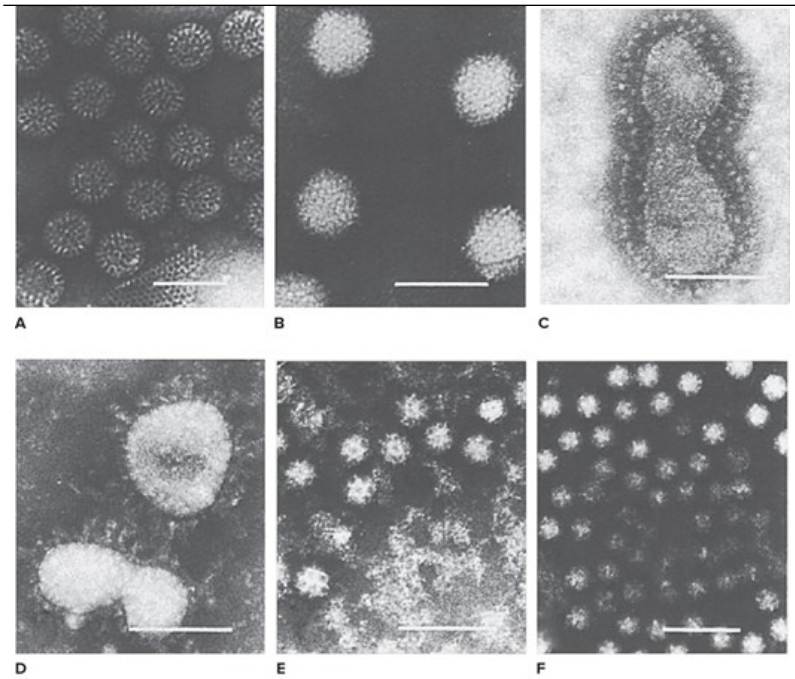


Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

FIGURA 37–7

Micrografías electrónicas de partículas virales encontradas en heces de pacientes con gastroenteritis. Estos virus se visualizaron después de la tinción negativa. Los virus específicos y los aumentos originales de las micrografías son los siguientes. **A.** Rotavirus (185 000×). **B.** Adenovirus entérico (234 000×). **C.** Coronavirus (249 000×). **D.** Torovirus (coronavirus) (249 000×). **E.** Calicivirus (250 000×). **F.** Astrovirus (196 000×). **G.** Virus Norwalk (calicivirus) (249 000×). **H.** Parvovirus (249 000×). Las micrografías electrónicas en los recuadros C a H fueron proporcionadas originalmente por T. Flewett; el recuadro E se obtuvo originalmente de CR Madeley. Barras, 100 nm. (Reproducido con autorización de Graham DY, Estes MK. Viral infections of the intestine. In: Gitnick G, *et al.*, eds. *Principles and Practice of Gastroenterology and Hepatology*. Elsevier; 1988:566.)

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Los serotipos de calicivirus humano no están definidos. Se han detectado múltiples genotipos de norovirus. Tres genotipos están asociados con la gastroenteritis humana, designados GI, GII y GIV. Desde 2001, los virus del genotipo GII.4 han causado la mayor parte de los brotes de gastroenteritis viral en todo el mundo. Los norovirus parecen padecer una derivación antigénica con el tiempo, probablemente en respuesta a la inmunidad poblacional.

Los receptores celulares para los norovirus son antígenos de histocompatibilidad del grupo sanguíneo que se expresan en los epitelios de la mucosa del tubo digestivo. El estado secretor de una persona está controlado por el gen fucosiltransferasa 2; los individuos secretores negativos son resistentes a la infección con cepas comunes del virus Norwalk.

Manifestaciones clínicas y diagnóstico de laboratorio

Los norovirus (virus de Norwalk) son la causa más importante de gastroenteritis viral epidémica en los adultos (cuadro 37–2). La gastroenteritis epidémica no bacteriana se caracteriza por 1) ausencia de bacterias patógenas; 2) gastroenteritis con instauración y restablecimiento rápidos y signos sistémicos relativamente leves, y 3) un patrón epidemiológico de una enfermedad altamente transmisible, que se propaga rápidamente sin predilección particular en términos de edad o geografía. Se han utilizado varios términos descriptivos en los informes de diferentes brotes (p. ej., gastroenteritis viral epidémica, diarrea viral y enfermedad por vómitos invernal), lo que depende de las manifestaciones clínicas predominantes.

La gastroenteritis viral de Norwalk tiene un periodo de incubación de 24 a 48 horas. El inicio es rápido y el curso clínico es breve, con una duración de 12 a 60 horas; los síntomas incluyen diarrea, náuseas, vómitos, febrícula, cólicos, cefalea y malestar general. La enfermedad puede ser incapacitante durante la fase sintomática, pero rara vez se requiere hospitalización. Las infecciones por norovirus son más propensas a inducir el vómito que

booksmedicos.org

aquellas con virus similares a Sapporo. La deshidratación es la complicación más común en individuos jóvenes y ancianos. La eliminación viral puede persistir hasta por un mes. No se han reportado secuelas.

Los experimentos voluntarios han demostrado que la aparición del virus Norwalk coincide con una enfermedad clínica. El anticuerpo se desarrolla durante la enfermedad y por lo general es protector a corto plazo contra la reinfección con el mismo agente. La inmunidad a largo plazo no se corresponde bien con la presencia de anticuerpos séricos. Algunos voluntarios pueden reinfectarse con el mismo virus después de aproximadamente dos años.

La técnica PCR con transcriptasa inversa es la técnica más utilizada para la detección de calicivirus humanos en muestras clínicas (heces, vómitos) y en las muestras ambientales (alimentos contaminados, agua). Debido a la diversidad genética entre las cepas circulantes, la elección de los pares de cebadores de PCR es muy importante. Pueden presentarse hasta 100 mil millones de copias del genoma viral por gramo de heces en la eliminación máxima (dos a cinco días después de la infección).

La microscopia electrónica se puede utilizar para detectar partículas de virus en muestras de heces. Sin embargo, las partículas de norovirus a menudo están presentes en baja concentración (a menos que la muestra se haya recogido en la eliminación viral máxima) y son difíciles de reconocer; pueden ser identificados por microscopia inmunoelectrónica (IEM). Los inmunoensayos ELISA basados en partículas similares a virus recombinantes pueden detectar respuestas de anticuerpos, con un aumento de cuatro veces o más en el título de anticuerpos IgG en sueros de fase aguda y convaleciente, indicativos de una infección reciente. Sin embargo, los reactivos necesarios no están ampliamente disponibles, y los antígenos no pueden detectar las respuestas a todos los tipos antigénicos de norovirus.

Epidemiología e inmunidad

Los calicivirus humanos tienen distribución mundial. Los norovirus son los causantes más comunes de gastroenteritis no bacteriana en Estados Unidos, y producen alrededor de 21 millones de casos cada año.

Los virus se asocian frecuentemente con los brotes epidémicos de gastroenteritis transmitida por el agua, alimentos y mariscos. Todos los grupos de edad pueden verse afectados. Los brotes ocurren durante todo el año, con un pico estacional durante los meses más fríos. La diseminación fecal-oral es el medio principal de transmisión. La mayor parte de los brotes involucran la transmisión en los alimentos o de persona a persona a través de fómites o la aerosolización de fluidos corporales contaminados (vómito, material fecal). Son característicos los brotes en entornos cerrados, como cruceros y hogares de ancianos.

Las características de los norovirus incluyen una baja dosis infecciosa (tan sólo 10 partículas de virus), una relativa estabilidad en el medio ambiente y múltiples modos de transmisión. Sobrevive en cloro a 10 ppm y a temperaturas de 60 °C; se puede mantener en los ostiones al vapor.

No hay un ensayo de neutralización *in vitro* disponible para estudiar la inmunidad. Los estudios con voluntarios han demostrado que aproximadamente 50% de los adultos son susceptibles a la enfermedad. Los anticuerpos contra virus de Norwalk se adquieren más tarde en la vida que los anticuerpos contra rotavirus, los cuales se desarrollan temprano en la infancia. En los países en desarrollo, la mayor parte de los niños han desarrollado anticuerpos contra los norovirus a los cuatro años de edad.

Tratamiento y control

El tratamiento es sintomático. La baja dosis infecciosa permite la transmisión eficiente del virus. El lavado de manos efectivo es probablemente el método más importante para prevenir la infección y transmisión del norovirus. Debido a la naturaleza infecciosa de las heces, se debe tener cuidado en su eliminación. La contención y desinfección de zonas contaminadas y ropa de cama pueden ayudar a disminuir la propagación viral. El procesamiento cuidadoso de los alimentos, y la educación de los manipuladores de alimentos son importantes debido a que se producen muchos brotes transmitidos por los alimentos. La purificación del agua potable y del agua de las piscinas debería disminuir los brotes de norovirus. No se dispone de vacuna.

ASTROVIRUS

Los astrovirus tienen un diámetro de aproximadamente 28 a 30 nm y exhiben una morfología similar a una estrella en el microscopio electrónico (fig. 37–7F). Contienen ARN monocatenario de sentido positivo, su tamaño es de 6.4 a 7.4 kb. La familia ***Astroviridae*** contiene dos géneros; todos los virus

booksmedicos.org

humanos se clasifican en el género *Mamastrovirus*. Al menos ocho serotipos de virus humanos son reconocidos por IEM y neutralización.

Los astrovirus causan enfermedades diarreicas y pueden eliminarse en cantidades extraordinariamente grandes en las heces. Los virus se transmiten por la vía fecal-oral a través de alimentos o agua contaminados, contacto de persona a persona o superficies contaminadas. Se reconocen como patógenos para lactantes y niños, ancianos internados en asilos y personas immunodeprimidas (cuadro 37–2). Se pueden eliminar durante periodos prolongados por los hospederos inmunodeprimidos.

Los astrovirus animales se encuentran en una variedad de mamíferos y aves, y recientemente se han identificado en varias especies de murciélagos. No es común realizar pruebas clínicas para un astrovirus, pero la detección se puede lograr mediante microscopia electrónica, antígenos o RT-PCR.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Los reovirus y rotavirus tienen un genoma de ARN segmentado, bicatenario, sin cubierta.
- No se ha sabido que los reovirus causen enfermedades humanas, pero son sistemas de modelo importantes para los estudios de patogenia molecular.
- Los rotavirus son la causa más importante de enfermedades diarreicas en lactantes y niños pequeños en todo el mundo.
- El reordenamiento genético ocurre fácilmente con rotavirus.
- Los calicivirus son pequeños virus sin envoltura con un genoma de ARN monocatenario no segmentado.
- Los norovirus, un género de calicivirus, son la principal causa de gastroenteritis epidémica no bacteriana en el mundo.
- Los rotavirus y los norovirus se transmiten principalmente por diseminación fecal-oral; los norovirus se han asociado con brotes de origen alimentario e hídrico.
- Se dispone de vacunas orales vivas atenuadas contra rotavirus que son seguras y efectivas; no hay vacuna contra los norovirus.

REFERENCIAS

Bresee JS, Nelson EA, Glass RI (guest editors): Rotavirus in Asia: Epidemiology, burden of disease, and current status of vaccines. *J Infect Dis* 2005;192 (Suppl 1). [Entire issue.]

Dennehy PH: Rotavirus vaccines: An overview. *Clin Microbiol Rev* 2008;21:198. [PubMed: 18202442]

Estes MK, Kapikian AZ: Rotaviruses. In Knipe DM, Howley PM (editors-in-chief) *Fields Virology*, 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

Green KY: *Caliciviridae*: The noroviruses. In Knipe DM, Howley PM (editors-in-chief). *Fields Virology*, 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

McDonald SM, Patton JT: Assortment and packaging of the segmented rotavirus genome. *Trends Microbiol* 2011;19:136. [PubMed: 21195621]

Monroe SS, Ando T, Glass RI (guest editors): International Workshop on Human Caliciviruses. *J Infect Dis* 2000;181(Suppl 12). [Entire issue.]

Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58(RR-2).

Rotavirus infection in Africa: Epidemiology, burden of disease, and strain diversity. *J Infect Dis* 2010;202(Suppl 1). [Entire issue.]

Rotavirus vaccines: An update. *World Health Org Wkly Epidemiol Rec* 2009;84:533.

Updated norovirus outbreak management and disease prevention guidelines. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011;60:1.

booksmedicos.org

Universidad Mariano Galvez de Guatemala
Access Provided by:
SILVERCHAIR INFORMATION SYSTEMS

WHO position paper: Rotavirus vaccines. *World Health Org Wkly Epidemiol Rec* 2007;82:285.

booksmedicos.org

Universidad Mariano Galvez de Guatemala
Access Provided by:
SILVERCHAIR

CAPÍTULO 38: Enfermedades virales transmitidas por artrópodos y por roedores

INTRODUCCIÓN

Los **virus transmitidos por artrópodos** (arbovirus) y los **virus transmitidos por roedores** representan agrupaciones ecológicas de virus, con ciclos de transmisión complejos que involucran a los artrópodos o a los roedores. Estos virus tienen diversas propiedades físicas y químicas, y se clasifican en varias familias de virus.

Los arbovirus y los virus transmitidos por roedores se clasifican entre las familias ***Arenaviridae, Bunyaviridae, Flaviviridae, Reoviridae*** y ***Togaviridae***. Los virus de la fiebre hemorrágica africana se clasifican en la familia ***Filoviridae*** (véase cuadro 38–1, fig. 38–1). Algunas de las enfermedades descritas aquí se consideran enfermedades infecciosas emergentes (véase capítulo 29).

CUADRO 38–1

Clasificación y propiedades de algunos virus transmitidos por artrópodos y roedores

Clasificación taxonómica	Arbovirus importantes y miembros de virus transmitidos por roedores	Propiedades de los virus
Arenaviridae		
Género *Arenavirus*	Nuevo Mundo: virus Chapare, Guanarito, Junin, Machupo, Sabia y Arroyo Whitewater. Viejo Mundo: Lassa, Lujo y los virus de la coriomeningitis linfocítica. Transmitidos a través de roedores	Esféricos, 50–300 nm de diámetro (media, 110–130 nm). Genoma: segmentado doble, polaridad negativa y bipolaridad, ARN monocatenario, de 10–14 kb de tamaño total. El virión contiene una transcriptasa. Cuatro polipéptidos principales. Envoltura. Replicación: citoplasma. Ensamble: incorpora ribosomas y produce gemación de la membrana plasmática
Bunyaviridae		
Género *Orthobunyavirus*	*Anopheles* A y B, *Bunyamwera*, encefalitis de California, virus de Guama, La Crosse, Oropouche y Turlock. Transmitidos por artrópodos (mosquitos)	Esféricos, 80–120 nm de diámetro. Genoma: segmentado triple, polaridad negativa y bipolaridad, ARN monocatenario, 11–19 kb de tamaño total. El virión contienen una transcriptasa. Cuatro polipéptidos principales. Envoltura. Replicación: citoplasma. Ensamble: gemación hacia el Golgi
Género *Hantavirus*	Virus de Hantaan (fiebre hemorrágica coreana), virus de Seúl (fiebre hemorrágica con síndrome renal), virus Sin Nombre (síndrome pulmonar por hantavirus). Transmitidos por roedores	
Género *Nairovirus*	Fiebre hemorrágica de Crimea-Congo, fiebre de las ovejas de Nairobi, y virus Sajalín. Transmitidos por artrópodos (garrapatas)	
Género *Phlebovirus*	Virus de Heartland, virus de la Lone Star, virus de la fiebre del Valle del Rift, virus de la fiebre de la mosca de la arena (*Phlebotomus*), fiebre severa con el virus del síndrome de	

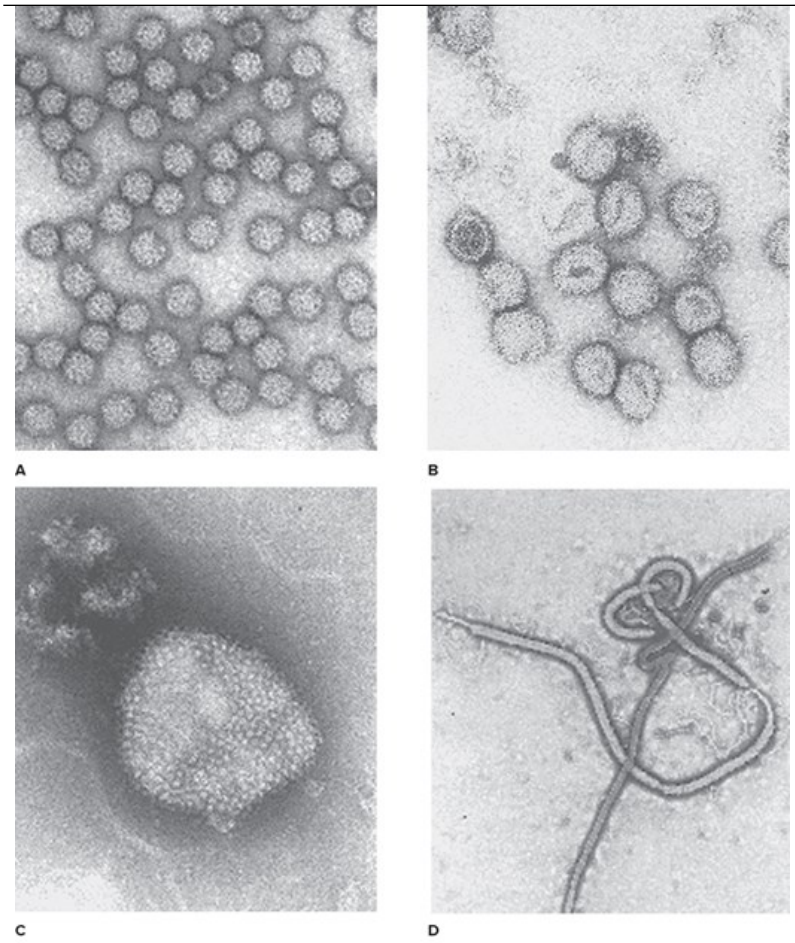
booksmedicos.org

	trombocitopenia (SFTSV), y virus Uukuniemi. Transmitidos por artrópodos (mosquitos, moscas de la arena, garrapatas).	
Filoviridae		
Género *Marburgvirus*	Virus de Marburgo	Filamentos largos, 80 nm de diámetro x longitud variable (>10 000 nm), aunque la mayoría promedia ~1 000 nm. Genoma: polaridad negativa, no segmentado, ARN monocatenario, 19 kb de tamaño. Siete polipéptidos. Envoltura. Replicación: citoplasma. Ensamble: gemación de la membrana plasmática
Género *Ebolavirus*	Virus del Ébola	
Flaviviridae		
Género *Flavivirus*	Encefalitis brasileña (virus Rocío), dengue, encefalitis japonesa B, enfermedad del bosque de Kyasanur, encefalomielitis ovina o *louping ill*, encefalitis del Valle Murray, fiebre hemorrágica Omsk, virus Powassan, encefalitis San Luis, fiebre del Nilo Occidental, fiebre amarilla, y virus de zika. Transmitidos por artrópodos (mosquitos, garrapatas)	Esféricos, 40–60 nm de diámetro. Genoma: polaridad positiva, ARN monocatenario, 11 kb de tamaño. ARN de genoma infeccioso. Envoltura. Tres polipéptidos estructurales, dos glucosilados. Replicación: citoplasma. Ensamble: retículo endoplasmático interior. Todos los virus serológicamente relacionados
Reoviridae		
Género *Coltivirus*	Virus de la fiebre de las garrapatas de Colorado. Transmitido por artrópodos (garrapatas y mosquitos)	Esféricos, 60–80 nm de diámetro. Genoma: 10–12 segmentos de ARN bicatenario, lineal, 16–27 kbp de tamaño total. Sin envoltura. De diez a 12 polipéptidos estructurales. Replicación y ensamble: citoplasma (véase capítulo 37)
Género *Orbivirus*	Virus de la enfermedad equina africana y de la lengua azul. Transmitidos por artrópodos (mosquitos)	
Togaviridae		
Género *Alphavirus*	Chikungunya, virus de la encefalitis equina oriental, occidental y venezolana, virus Mayaro, O'Nyong-nyong, Rio Ross, Bosque de Semliki, y Sindbis. Transmitido por artrópodos (mosquitos)	Esféricos, 70 nm de diámetro, las cápsulas del nucleosoma tienen 42 capsómeros. Genoma: polaridad positiva, ARN monocatenario, 11–12 kb de tamaño. Envoltura. Tres o cuatro polipéptidos estructurales principales, dos glucosilados. Replicación: citoplasma. Ensamble: gemación por brotación a través de las membranas celulares del hospedero. Todos los virus serológicamente relacionados

FIGURA 38–1

Micrografías electrónicas de arbovirus típicos y virus transmitidos por roedores. **A.** Un alfavirus, virus del bosque Semliki (*Togaviridae*). **B.** Un miembro representativo de Bunyaviridae, virus Uukuniemi. **C.** Un arenavirus, virus Tacaribe (*Arenaviridae*). **D.** Virus del Ébola (*Filoviridae*). (Cortesía de F.A. Murphy y E.L. Palmer.)

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Los arbovirus se transmiten mediante artrópodos succionadores de sangre de un hospedero vertebrado a otro. El vector adquiere una infección de por vida a través de la ingestión de sangre de un vertebrado virémico. Los virus se multiplican en los tejidos del artrópodo sin evidencia de enfermedad o daño. Algunos arbovirus se mantienen en la naturaleza por transmisión transovárica en artrópodos.

Las principales enfermedades por arbovirus en todo el mundo son la fiebre amarilla, el dengue, la encefalitis japonesa B, la encefalitis de San Luis, la encefalitis equina del este, la encefalitis transmitida por garrapatas, la fiebre del Nilo Occidental, la fiebre chikungunya, la enfermedad por el virus zika y la fiebre de las moscas de arena. En Estados Unidos, las infecciones arbovirales más importantes son la encefalitis de La Crosse, la fiebre del Nilo Occidental, la encefalitis de San Luis, la encefalitis equina del este y la encefalitis equina del oeste.

Las enfermedades virales transmitidas por roedores se mantienen en la naturaleza a través de la transmisión directa intraespecies o interespecies de roedor a roedor sin la participación de vectores de artrópodos. La infección viral suele ser persistente. La transmisión se produce por contacto con fluidos corporales o excreciones.

Las principales enfermedades virales transmitidas por roedores incluyen infecciones por hantavirus, fiebre de Lassa y fiebres hemorrágicas sudamericanas. En Estados Unidos, las enfermedades transmitidas por roedores más importantes son el síndrome pulmonar por hantavirus (HPS, *hantavirus pulmonary syndrome*) y la fiebre de las garrapatas de Colorado. Aquí también se consideran las fiebres hemorrágicas africanas: Marburgo y Ébola. Se desconocen sus reservorios, pero se sospecha que son roedores o murciélagos.

INFECCIONES POR ARBOVIRUS HUMANOS

Hay varios cientos de arbovirus, de los cuales aproximadamente 100 son patógenos humanos conocidos. Se cree que todos los que infectan a los seres humanos son zoonóticos, siendo los seres humanos los hospederos accidentales, que no desempeñan un papel importante en el mantenimiento o el ciclo de transmisión del virus. Las excepciones son la fiebre amarilla urbana, el chikungunya, el zika y el dengue. Algunos de los

booksmedicos.org

ciclos naturales son simples e implican la infección de un hospedero vertebrado no humano (mamífero o ave) transmitido por una especie de mosquito o garrapata (p. ej., fiebre amarilla de la jungla y la fiebre por garrapatas de Colorado). Otros, sin embargo, son más complejos. Por ejemplo, la encefalitis transmitida por garrapatas puede producirse después de la ingestión de leche cruda de cabras y vacas infectadas por el pastoreo en pasturas infestadas de garrapatas donde se produce un ciclo de garrapata-roedor.

Los virus individuales a veces se han nombrado después de una enfermedad (dengue, fiebre amarilla) o a partir del área geográfica donde se aisló el virus por primera vez (encefalitis de San Luis, fiebre del Nilo Occidental). Los arbovirus se encuentran en todas las zonas templadas y tropicales, pero son más frecuentes en los trópicos con su abundancia de animales y artrópodos.

Las enfermedades producidas por los arbovirus pueden dividirse en tres síndromes clínicos: 1) fiebres de tipo indiferenciado con o sin erupción maculopapular y generalmente benignas; 2) encefalitis (inflamación del cerebro), a menudo con una alta tasa de letalidad, y 3) fiebres hemorrágicas, también frecuentemente severas y fatales. Estas categorías son algo arbitrarias, y muchos arbovirus pueden estar asociados con más de un síndrome.

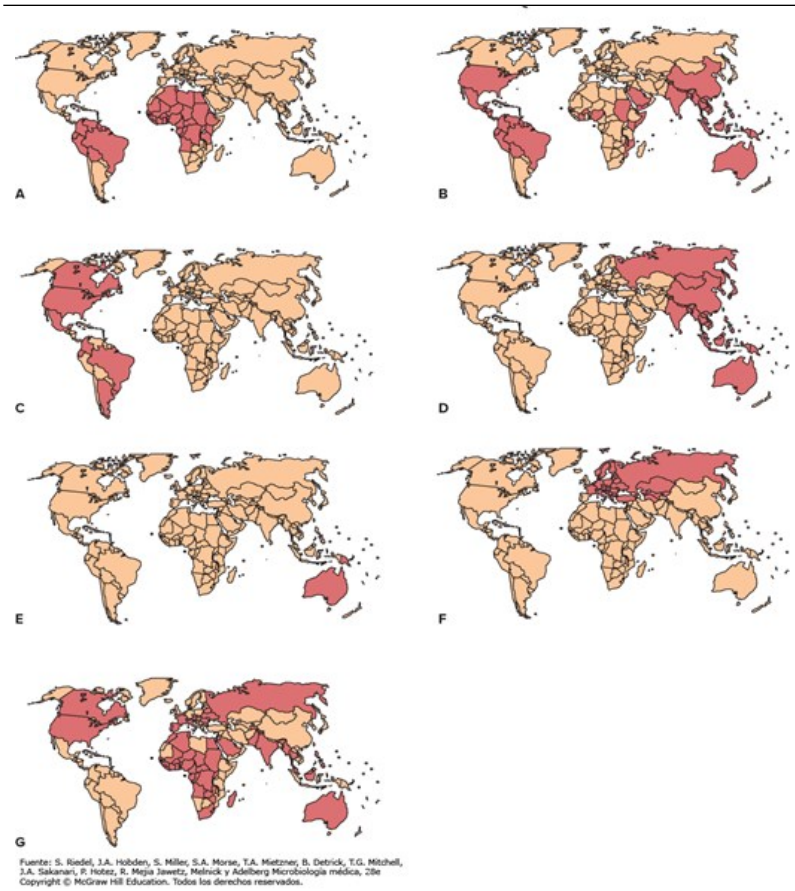
El grado de multiplicación viral y su sitio predominante de localización en los tejidos determinan el síndrome clínico. Por tanto, los arbovirus individuales pueden producir una enfermedad febril leve en algunos pacientes y encefalitis o una diátesis hemorrágica en otros. En particular, el virus zika puede pasar a través de la placenta e infectar el tejido fetal, por lo que se ha convertido en una causa importante de defectos de nacimiento en las regiones donde se produce la transmisión (véase más adelante).

Las infecciones por arbovirus se producen en distribuciones geográficas y patrones de vectores distintivos (véase fig. 38–2). Cada continente tiende a tener su propio patrón de arbovirus, y los nombres suelen ser sugerentes, como la encefalitis equina venezolana, la encefalitis japonesa B y la encefalitis del valle de Murray (Australia). Muchas encefalitis son infecciones por alfavirus y flavivirus, transmitidas por mosquitos, aunque el grupo de enfermedades de la encefalitis de California es causado por bunyavirus. En un continente dado, puede haber una distribución cambiante dependiendo de los hospederos y vectores virales en un año determinado. También puede haber cambios importantes en la distribución viral a nuevas áreas con condiciones permisivas para una mayor transmisión, como lo demuestra la introducción de los virus del Nilo Occidental, chikungunya y zika desde los continentes del Viejo Mundo al Nuevo Mundo.

FIGURA 38–2

Distribuciones conocidas de flavivirus seleccionados que causan enfermedades humanas. **A.** Virus de la fiebre amarilla. **B.** Virus del dengue. **C.** Virus de la encefalitis de San Luis. **D.** Virus de la encefalitis japonesa B. **E.** Virus de encefalitis del Valle de Murray. **F.** Virus de la encefalitis transmitida por garrapatas. **G.** Virus del Nilo Occidental. (Reproducido con permiso de Monath TP, Tsai TF. Flaviviruses. In Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG, eds. *Clinical Virology.* 2nd ed. Washington DC: ASM Press; 2002. © 2002 American Society for Microbiology. No están autorizadas otras reproducciones o distribuciones sin el permiso previo por escrito de la American Society for Microbiology.)

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Algunos arbovirus causan infecciones humanas significativas en Estados Unidos (véase cuadro 38–2). El número de casos varía ampliamente de año en año.

booksmedicos.org

CUADRO 38–2

Resumen de las principales infecciones por arbovirus humano y virus transmitidos por roedores que ocurren en Estados Unidos

Enfermedad[a]	Exposición	Distribución	Vectores principales	Infección: relación de casos (incidencia de edad)	Secuelas[b]	Tasa de mortalidad (%)
Encefalitis equina del este (*alfavirus*)	Rural	Atlántico, costa sur	*Aedes, Culex*	10:1 (bebés) 50:1 (mediana edad) 20:1 (ancianos)	+	30–70
Encefalitis equina del oeste (*Alphavirus*)	Rural	Pacífico, Montaña, Suroeste	*Culex tarsalis, Aedes*	50:1 (<5 años) 1 000:1 (>15 años)	+	3–7
Encefalitis equina venezolana (*alfavirus*)	Rural	Sur (también América del Sur y Central)	*Aedes, Psorophora, Culex*	25:1 (<15 años) 1 000:1 (>15 años)	±	Mortalidad rara
Encefalitis de San Louis (*Flavivirus*)	Urbana-rural	Extendida	*Culex*	800:1 (<9 años) 400:1 (9–59 años) 85:1 (>60 años)	±	3–10 (<65 años) 30 (>65 años)
Fiebre del Nilo Occidental (*Flavivirus*)	Urbana-rural	Extendida	*Culex, Aedes, Anopheles*	5:1 (fiebre) 150:1 (encefalitis)	±	3–15
Encefalitis de California (La Crosse) (*Orthobunyavirus*)	Rural	Norte central, Atlántico, Sur	*Aedes triseriatus*	Relación desconocida (la mayoría de los casos <20 años)	Raras	~1
Síndrome pulmonar por hantavirus (*Hantavirus*)	Rural	Suroeste, oeste	*Peromyscus maniculatus*[c]	15:1	Raras	30–40
Fiebre de garrapatas de Colorado (*Coltivirus*)	Rural	Pacífico, montaña	*Dermacentor andersoni*	Proporción desconocida (todas las edades afectadas)	Raras	Mortalidad rara

[a] Se muestra entre paréntesis bajo el nombre de cada enfermedad el género en el que se clasifican los virus que causan la infección. Las familias de virus se indican y describen en el cuadro 38–1.

[b] Secuelas: +, común; ±, ocasional.

[c] Roedor reservorio; no vector.

ENCEFALITIS POR TOGAVIRUS Y FLAVIVIRUS

Clasificación y propiedades de los togavirus y flavivirus

En la familia *Togaviridae*, el género *Alphavirus* consiste en aproximadamente 30 virus de 70 nm de diámetro que poseen un genoma de ARN monocatenario, de polaridad positiva (véase cuadro 38–1). La envoltura que rodea la partícula contiene dos glucoproteínas (véase fig. 38–1). Los alfavirus a menudo establecen infecciones persistentes en los mosquitos y se transmiten entre los vertebrados por los mosquitos u otros artrópodos

booksmedicos.org

que se alimentan de sangre. Tienen una distribución mundial. Todos los alfavirus están relacionados antigénicamente. Los virus se inactivan con pH ácido, calor, solventes lipídicos, detergentes, lejía, fenol, alcohol a 70% y formaldehído. La mayoría posee capacidad de hemaglutinación. El virus de la rubeola, clasificado en un género separado en la familia *Togaviridae*, no tiene un vector de artrópodos y no es un arbovirus (véase capítulo 40).

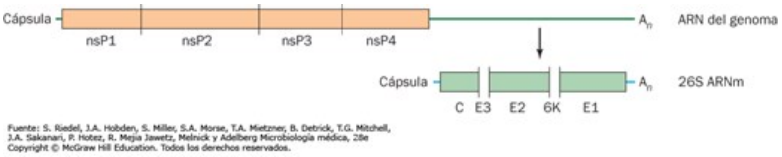
La familia *Flaviviridae* consta de aproximadamente 70 virus de 40–60 nm de diámetro que tienen un genoma de ARN monocatenario y polaridad positiva. Inicialmente, los flavivirus se incluyeron en la familia de los togavirus como "arbovirus del grupo B", pero se trasladaron a una familia separada debido a las diferencias en la organización del genoma viral. La envoltura viral contiene dos glucoproteínas. Algunos flavivirus se transmiten entre los vertebrados por mosquitos y garrapatas, pero otros se transmiten entre roedores o murciélagos sin ningún vector de insectos conocido. Muchos tienen distribución mundial. Todos los flavivirus están relacionados antigénicamente. Los flavivirus se desactivan de manera similar a los alfavirus, y muchos también exhiben capacidad hemaglutinante. El virus de la hepatitis C, clasificado en un género separado en la familia *Flaviviridae,* no tiene un vector de artrópodos y no es un arbovirus (véase capítulo 35).

Replicación de togavirus y flavivirus

El genoma del ARN del alfavirus tiene polaridad positiva (véase fig. 38–3). Los ARNm de longitud genómica y subgenómica (26S) se producen durante la transcripción. El transcrito de longitud genómica produce una poliproteína precursora que codifica las proteínas no estructurales (es decir, replicasa y transcriptasa) necesarias para la replicación del ARN viral. El ARNm subgenómico codifica proteínas estructurales. Las proteínas se elaboran por escisión postraduccional. Los alfavirus se replican en el citoplasma y maduran por cápsulas del nucleosoma incipientes a través de la membrana plasmática. Los datos de secuencia indican que el virus de la encefalitis equina del oeste es una recombinación genética de los virus de la encefalitis equina del este y Sindbis.

FIGURA 38–3

Organización genómica de los alfavirus. Las proteínas no estructurales (nsP) se traducen del RNA genómico como una poliproteína que es procesada en cuatro proteínas no estructurales por una proteasa viral presente en nsP2. Las proteínas estructurales se traducen a partir de un ARNm 26S subgenómico como una poliproteína que se procesa mediante una combinación de proteasas virales y celulares en una proteína de cápside (C), tres glucoproteínas de envoltura (E3, E2 y E1) y una proteína asociada a la membrana llamada 6K. C, E2 y E1 son componentes principales de los viriones y están *sombreados* en la figura. (Reproducido con permiso de Strauss JH, Strauss EG, Kuhn RJ. Budding of alphaviruses. *Trends Microbiol.* 1995;3:346.)



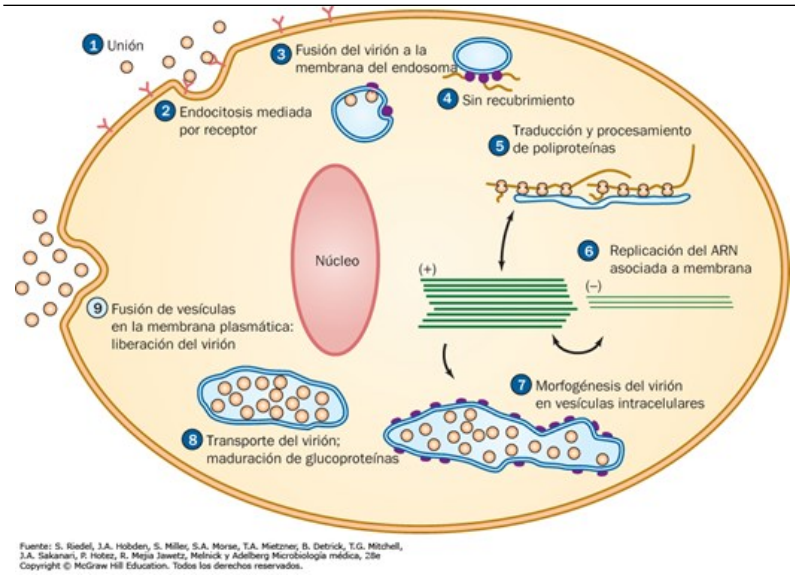
Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

El genoma de ARN de flavivirus también tiene polaridad positiva. Una proteína precursora grande se produce a partir de ARNm de longitud del genoma durante la replicación viral; se escinde por las proteasas virales y del hospedero para producir todas las proteínas virales, tanto estructurales como no estructurales. Los flavivirus se replican en el citoplasma y el ensamblaje de partículas se produce en las vesículas intracelulares (véase fig. 38–4). La proliferación de las membranas intracelulares es una característica de las células infectadas con flavivirus.

FIGURA 38–4

Ciclo de vida del flavivirus. (Cortesía de C.M. Rice.)

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Propiedades antigénicas de togavirus y flavivirus

Todos los alfavirus están relacionados antigénicamente. Debido a los determinantes antigénicos comunes, los virus muestran reacciones cruzadas en las técnicas de inmunodiagnóstico. La inhibición de la hemaglutinación (HI, *hemagglutination-inhibition*), la prueba inmunoabsorbente ligada a enzimas (ELISA, *ebzyme-linked immunosorbent assay*) y las pruebas de inmunofluorescencia definen a ocho complejos antigénicos o serogrupos de alfavirus, cuatro de los cuales están tipificados por encefalitis equina del oeste, encefalitis equina del este, encefalitis equina venezolana y virus del bosque Semliki. La identificación de un virus específico se puede lograr mediante las pruebas de neutralización. Del mismo modo, todos los flavivirus comparten sitios antigénicos. Se han identificado al menos ocho complejos antigénicos basados en pruebas de neutralización para alfavirus y 10 serocomplejos para flavivirus. La proteína de envoltura (E) es la hemaglutinina viral y contiene los determinantes específicos de grupo, serocomplejo y tipo. Las comparaciones de secuencias del gen de la glucoproteína E muestran que los virus dentro de un serocomplejo comparten más de 70% de secuencias de aminoácidos, pero la homología de aminoácidos en los serocomplejos es inferior a 50%.

Patogenia y patología

En hospederos vertebrados susceptibles, la multiplicación viral primaria ocurre en las células mieloides y linfoides o en el endotelio vascular. La multiplicación en el sistema nervioso central depende de la capacidad del virus para pasar la barrera hematoencefálica e infectar las células nerviosas. En la infección natural de aves y mamíferos, es habitual una infección asintomática. Durante varios días hay viremia, y los artrópodos vectores adquieren el virus succionando sangre durante este periodo, el primer paso en su diseminación a otros hospederos.

La enfermedad en los animales experimentales proporciona información sobre la enfermedad humana. Los ratones se han utilizado para estudiar la patogenia de la encefalitis. Después de la inoculación subcutánea, la replicación del virus se produce en tejidos locales y ganglios linfáticos regionales. Luego, el virus ingresa al torrente sanguíneo y se disemina. Dependiendo del agente específico, los diferentes tejidos admiten una mayor replicación del virus, incluidos los monocitos-macrófagos, las células endoteliales, los pulmones, el hígado y los músculos. El virus atraviesa la barrera hematoencefálica por mecanismos desconocidos, quizás involucrando neuronas olfativas o células vasculares cerebrales, y se propaga. La degeneración neuronal generalizada se produce en todas las encefalitis inducidas por arbovirus.

En la gran mayoría de las infecciones, el virus se controla antes de que ocurra la neuroinvasión. La invasión depende de muchos factores, incluido el nivel de viremia, el trasfondo genético del hospedero, las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas del hospedero y la virulencia de la cepa del virus. Los seres humanos muestran una susceptibilidad a las infecciones del sistema nervioso central que varía en dependencia de la edad, siendo los bebés y los adultos mayores los más susceptibles.

Las encefalitis equinas en los caballos son difásicas. En la primera fase (enfermedad menor), el virus se multiplica en el tejido no neural y está presente en la sangre varios días antes de los primeros signos de afectación del sistema nervioso central. En la segunda fase (enfermedad grave), el virus se multiplica en el cerebro, las células se lesionan y destruyen, y la encefalitis se vuelve clínicamente evidente. Son necesarias altas concentraciones de

booksmedicos.org

virus en el tejido cerebral antes de que se manifieste la enfermedad clínica.

Manifestaciones clínicas

Los periodos de incubación de las encefalitis se encuentran entre cuatro y 21 días. Las infecciones no manifiestas son comunes. Algunas personas infectadas desarrollan una enfermedad leve similar a la influenza y otras desarrollan encefalitis. Hay un inicio repentino con cefalea intensa, escalofríos y fiebre, náuseas y vómitos, dolores generalizados y malestar general. En el transcurso de 24–48 horas se desarrolla una somnolencia marcada y el paciente puede presentar estupor. En casos severos se desarrolla confusión mental, temblores, convulsiones y coma. La fiebre persiste por cuatro a 10 días. La tasa de mortalidad en las encefalitis varía (véase cuadro 38–2). Con la encefalitis japonesa B, la tasa de mortalidad en los grupos de mayor edad puede llegar a 80%. Las secuelas pueden ser leves a severas e incluyen deterioro mental, cambios de personalidad, parálisis, afasia y signos cerebelosos.

Diagnóstico de laboratorio

A. Aislamiento de virus y detección directa

Los intentos de aislamiento de virus requieren precauciones de bioseguridad, apropiadas para prevenir las infecciones de laboratorio. El virus se produce en la sangre sólo temprano en la infección, generalmente antes del inicio de los síntomas. El virus también se puede encontrar en muestras de líquido cefalorraquídeo y de tejidos, según el agente. Los alfavirus y los flavivirus generalmente pueden crecer en líneas celulares comunes, como Vero, BHK, HeLa y MRC-5. Las líneas celulares de mosquito son útiles. La inoculación intracerebral de ratones lactantes o hámsteres también se puede utilizar para el aislamiento del virus.

Las pruebas de detección de antígeno y reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) están disponibles para la detección directa de ARN viral o proteínas en muestras clínicas para algunos arbovirus. El uso de anticuerpos monoclonales específicos de virus en pruebas de inmunofluorescencia y pruebas de amplificación de PCR de primera mano ha facilitado la identificación rápida del virus en muestras clínicas.

B. Serología

Los anticuerpos neutralizantes e inhibidores de la hemaglutinación son detectables pocos días después del inicio de la enfermedad. Los anticuerpos neutralizantes e inhibidores de la hemaglutinación perduran durante años. La prueba de HI es la prueba de diagnóstico más simple, pero identifica el grupo en lugar del virus causal específico. Las pruebas serológicas más sensibles detectan la inmunoglobulina M (IgM) específica del virus en suero o el líquido cefalorraquídeo mediante ELISA.

Es necesario establecer un aumento cuádruple o mayor de anticuerpos específicos durante la infección para confirmar un diagnóstico. La primera muestra de suero debe tomarse tan pronto como sea posible después del inicio y la segunda muestra 2–3 semanas después. La reactividad cruzada dentro del grupo de alfavirus o flavivirus debe considerarse al hacer el diagnóstico. Después de una infección única por un miembro del grupo, también pueden aparecer anticuerpos contra otros miembros. El diagnóstico serológico se vuelve difícil cuando ocurre una epidemia causada por un miembro del grupo serológico en un área donde otro miembro del grupo es endémico.

Inmunidad

Se cree que la inmunidad es permanente después de una infección única. Se considera que tanto el anticuerpo humoral como las inmunitarias celulares son importantes en la protección y la recuperación de la infección. En áreas endémicas, la población puede desarrollar inmunidad como resultado de infecciones asintomáticas; la proporción de personas con anticuerpos contra el virus transmitido por el artrópodo local aumenta con la edad.

Debido a los antígenos comunes, la respuesta a la inmunización o a la infección con uno de los virus de un grupo puede modificarse por exposición previa a otro miembro del mismo grupo. Este mecanismo puede ser importante para conferir protección a una comunidad contra una epidemia de otro agente relacionado (p. ej., no existe encefalitis japonesa B en áreas endémicas para la fiebre del Nilo Occidental).

Epidemiología

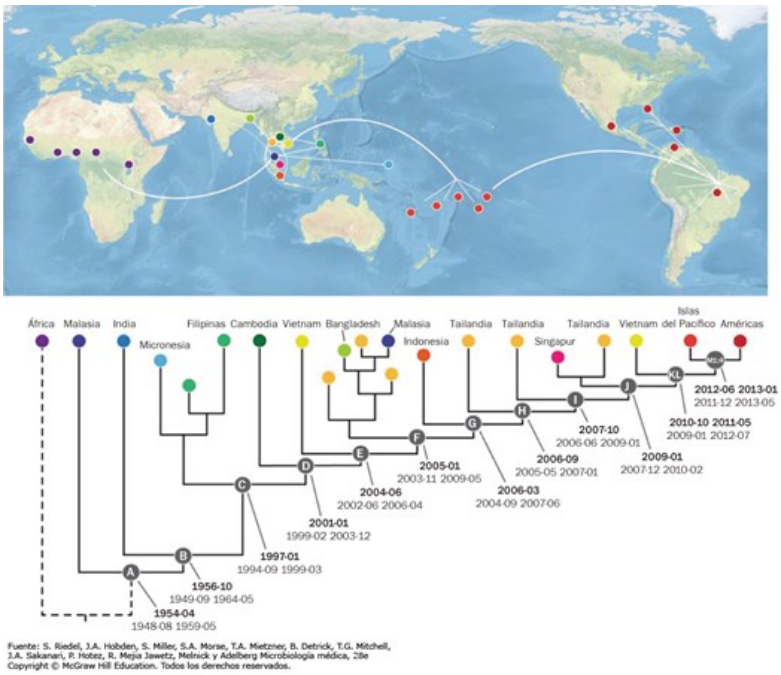
booksmedicos.org

En áreas altamente endémicas, casi toda la población humana puede infectarse con un arbovirus, y la mayoría de las infecciones son asintomáticas. Existen altas proporciones de casos por infección entre los grupos de edad especificados por muchas infecciones por arbovirus (véase cuadro 38–2). La mayoría de los casos ocurren en los meses de verano en el hemisferio norte cuando los artrópodos son más activos.

La reciente diseminación global de arbovirus ha sido bien documentada con su aparición en las regiones del Nuevo Mundo y las islas del Pacífico (véase fig. 38–5). La combinación de vectores de mosquitos disponibles con una población inmunitariamente *naïve* condujo a grandes brotes en la región de América y el Caribe por el virus del Nilo Occidental, chikungunya y zika.

FIGURA 38–5

Propagación global del virus zika determinada mediante filogenia viral. El virus zika se propagó de África al sudeste asiático en la década de 1950, seguido de la propagación regional a fines de la década de 1990 y principios de la década de 2000. La aparición del virus zika en las islas del Pacífico y las Américas se produjo en 2012–2013. El árbol filogenético muestra la relación del genoma viral y la fecha de los eventos de diversificación. (Reproducido con permiso de Pettersson JH, Bohlin J, Dupont-Rouzeyrol M, *et al.* Re-visiting the evolution, dispersal and epidemiology of Zika virus in Asia. *Emerg Microbes Infect.* 2018;7:79.)



A. Virus de encefalitis equina del este y del oeste

La encefalitis equina del este es la más grave de las encefalitis arbovirales, con la tasa de mortalidad más alta. Las infecciones son raras y esporádicas en Estados Unidos, con un promedio de cinco casos confirmados por año. En el caso de la encefalitis equina del oeste, la transmisión se produce a un nivel bajo en el oeste rural, donde las aves y los mosquitos *Culex tarsalis* participan en el ciclo de mantenimiento del virus. Las infecciones en seres humanos promedian aproximadamente 15 casos confirmados anualmente. Sin embargo, ha habido casos en el pasado (más recientemente en 1987) cuando los seres humanos y los equinos se infectaron a niveles epidémicos y epizoóticos. Los brotes han afectado amplias áreas del oeste de Estados Unidos y Canadá.

B. Virus de la encefalitis de San Luis

El virus de la encefalitis de San Luis es la causa más importante de encefalitis epidémica en seres humanos en América del Norte (véase fig. 38–2), ya que ha causado alrededor de 10 000 casos y 1 000 muertes desde que se reconoció por primera vez en 1933. Las tasas de seroprevalencia son generalmente bajas, y la incidencia de encefalitis de San Luis varía cada año en Estados Unidos. Actualmente hay entre 10–20 casos confirmados anualmente. Menos de 1% de las infecciones virales se manifiestan clínicamente. Se requiere la presencia de mosquitos infectados antes de que

booksmedicos.org

puedan ocurrir infecciones en los seres humanos, aunque los factores socioeconómicos y culturales (aire acondicionado, pantallas, control de mosquitos) afectan el grado de exposición de la población a estos vectores portadores de virus.

C. Virus de la fiebre del Nilo Occidental

La fiebre del Nilo Occidental es causada por un miembro del complejo antigénico del flavivirus de la encefalitis japonesa B. Se produce en Europa, el Medio Oriente, la antigua Unión Soviética, el suroeste de Asia y más recientemente Estados Unidos. En 1999 apareció inesperadamente en el área de la ciudad de Nueva York, provocando siete muertes y una extensa mortalidad en una serie de aves domésticas y exóticas. El análisis de secuencia de virus aislados mostró que se había originado en el Medio Oriente; probablemente cruzó el Atlántico a través de un ave, mosquito o un viajero humano infectado.

En el transcurso de tres años, el virus del Nilo Occidental ha completado un movimiento transcontinental a través de Estados Unidos y se ha establecido como una presencia permanente en la Norteamérica templada. El virus del Nilo Occidental ha sido detectado en todos los 48 estados contiguos. Es actualmente la causa principal de la encefalitis arboviral en Estados Unidos. Otros arbovirus que causan casos esporádicos de enfermedad neuroinvasiva en Estados Unidos incluyen virus La Crosse y virus de la encefalitis de San Luis y de la encefalitis del este. Se estima que alrededor de 80% de las infecciones del Nilo Occidental son asintomáticas, con alrededor de 20% causantes de fiebre del Nilo Occidental y menos de 1% causante de enfermedad neuroinvasiva (meningitis, encefalitis o parálisis fláccida aguda). La encefalitis fatal es común en los ancianos. Una deficiencia genética resultante en una variante no funcional de la quimiocina receptora CCR5, ha sido identificada como un factor de riesgo para las infecciones sintomáticas del Nilo Occidental. Una epidemia del virus del Nilo Occidental en el año 2002 en Estados Unidos incluyó casos documentados de transmisión de persona a persona a través de trasplante de órganos, transfusión de sangre, en el útero y tal vez la lactancia materna. La detección en donaciones de sangre para el virus del Nilo Occidental se implementó en Estados Unidos en 2003.

El virus del Nilo Occidental produce viremia y una enfermedad febril aguda leve con linfadenopatía y erupción cutánea. La afectación meníngea transitoria puede ocurrir durante la etapa aguda. Sólo existe un tipo de virus antigénico, y la inmunidad es presumiblemente permanente.

Una vacuna contra el virus del Nilo Occidental para caballos estuvo disponible en 2003. No existe una vacuna humana. La prevención de la enfermedad del virus del Nilo Occidental depende del control de mosquitos y la protección contra las picaduras de los mismos.

D. Virus de la encefalitis japonesa B

La encefalitis japonesa B es la principal causa de encefalitis viral en Asia (véase fig. 38–2). Alrededor de 50 000 casos ocurren anualmente en China, Japón, Corea y el subcontinente indio, con 10 000 muertes, principalmente entre niños y adultos mayores. La tasa de mortalidad puede superar 30%. Un alto porcentaje de sobrevivientes (hasta 50%) se quedan con secuelas neurológicas y psiquiátricas. Según los informes, las infecciones durante el primer y segundo trimestres del embarazo han provocado la muerte fetal.

Los estudios de seroprevalencia indican una exposición casi general al virus de la encefalitis japonesa B en la edad adulta. La proporción estimada de infecciones asintomáticas a infecciones sintomáticas es de 300 a uno. No hay tratamiento. Varias vacunas eficaces contra la encefalitis japonesa están disponibles en Asia. Una vacuna inactivada derivada del cultivo de células Vero fue autorizada en Estados Unidos en 2009.

E. Virus chikungunya

Este alfavirus transmitido por mosquitos es miembro del complejo antigénico del bosque Semliki. Reapareció en Kenia en 2004 después de una ausencia de varias décadas y posteriormente causó brotes masivos de infección en la India, el sudeste de Asia y la región del Océano Índico. El virus causó un brote en Italia en 2007. Ocasionalmente, se reportan casos en viajeros que regresan a Estados Unidos. En 2013, el virus chikungunya se estableció en la región del Caribe, y desde entonces se ha extendido rápidamente por toda América Central y América del Sur tropical. Clínicamente, la infección se asemeja a la fiebre del dengue, pero es más probable que cause fiebre alta, sarpullido y dolor articular intenso; las infecciones asintomáticas son poco frecuentes. No hay vacuna disponible.

F. Virus de la encefalitis transmitida por garrapatas

Este flavivirus es una causa importante de encefalitis en Europa, Rusia y el norte de China. Cada año se reportan entre 10 000 y 12 000 casos de encefalitis transmitida por garrapatas, y la mayoría de los casos ocurren en los estados bálticos, Eslovenia y Rusia. La enfermedad ocurre

booksmedicos.org

principalmente a principios del verano, particularmente en seres humanos expuestos a las garrapatas *Ixodes persulcatus* e *Ixodes ricinus* en áreas boscosas durante actividades al aire libre. Tres subtipos de virus causan enfermedades humanas: el subtipo europeo, el del Lejano Oriente y el siberiano, con la variante del Lejano Oriente que parece ser la más virulenta. Muchas especies de animales pueden infectarse por el virus; la transmisión de persona a persona no ha sido reportada.

No existe un tratamiento específico para la encefalitis transmitida por garrapatas. Las medidas de protección personal, como usar ropa adecuada, pueden ayudar a reducir el riesgo de exposición. Se dispone de vacunas eficaces, producidas en Austria, Alemania y Rusia, que se basan en las cepas europeas y del Lejano Oriente del virus.

G. Virus zika

El virus zika fue descubierto en 1947 en Uganda, con brotes esporádicos posteriores en África tropical y el sudeste asiático. En 2007 hubo un gran brote de zika en Micronesia, seguido de otro brote en la Polinesia Francesa en 2014, con evidencia de transmisión transplacentaria en mujeres embarazadas. En 2015 se descubrió que una investigación sobre un brote de erupción cutánea en el noreste de Brasil fue causada por Zika. La introducción del virus zika en esta nueva área con una población inmunitariamente *naïve* fue seguido por un gran brote en todo el país con informes de microcefalia neonatal, que condujo a la declaración de una urgencia nacional de salud pública con respecto a defectos de nacimiento en mujeres embarazadas infectadas. El rango del virus zika continuó expandiéndose a través de Sudamérica tropical, Centroamérica y el Caribe luego de la distribución de su vector primario, el mosquito *Aedes*.

El virus zika se puede encontrar en la sangre, la orina y otros fluidos corporales, incluido el semen, lo que conduce a una posible transmisión sexual. La mayoría de las personas infectadas son asintomáticas, otras pueden desarrollar sarpullido, artralgia, conjuntivitis y fiebre. Los casos severos son raros; sin embargo, el virus puede pasar a través de la placenta durante el embarazo e infectar el tejido neuronal fetal, lo que produce microcefalia y anomalías neurológicas. El tratamiento generalmente es de apoyo, y la detección está disponible para mujeres embarazadas potencialmente expuestas a la infección. La prevención de la exposición al mosquito en regiones endémicas es importante a fin de reducir las tasas de infección.

Tratamiento y control

No existe un tratamiento específico para las infecciones por arbovirus. El control biológico del hospedero vertebrado natural generalmente no es práctico, especialmente cuando los hospederos son aves silvestres. El método más efectivo es el control de artrópodos, como la eliminación del hábitat y la pulverización de insecticidas para matar mosquitos. Las medidas personales incluyen evitar los mosquitos mediante el uso de repelentes y el uso de ropa protectora. Las casas deben tener pantallas de ventanas adecuadas.

Se han desarrollado vacunas eficaces contra el virus muerto a fin de proteger a los caballos contra la encefalitis equina del este, del oeste y venezolana. Una vacuna atenuada de virus vivos para la encefalitis equina venezolana está disponible con el propósito de reducir las epidemias entre los caballos. Estas vacunas no son para uso humano. Vacunas humanas inactivadas experimentales contra los virus de la encefalitis equina oriental, del este, del oeste y venezolana están disponibles en investigación para proteger a los trabajadores de laboratorio. En varios países asiáticos se encuentran en uso tanto vacunas de virus muertos como vacunas de virus vivos atenuados para seres humanos contra la encefalitis japonesa B. La vacuna está disponible en Estados Unidos para personas que viajan a países endémicos.

Ciclos de transmisión del arbovirus hospedero-vector

La infección de seres humanos por virus de encefalitis transmitida por mosquitos ocurre cuando un mosquito u otro artrópodo pica primero a un animal infectado y luego a un ser humano.

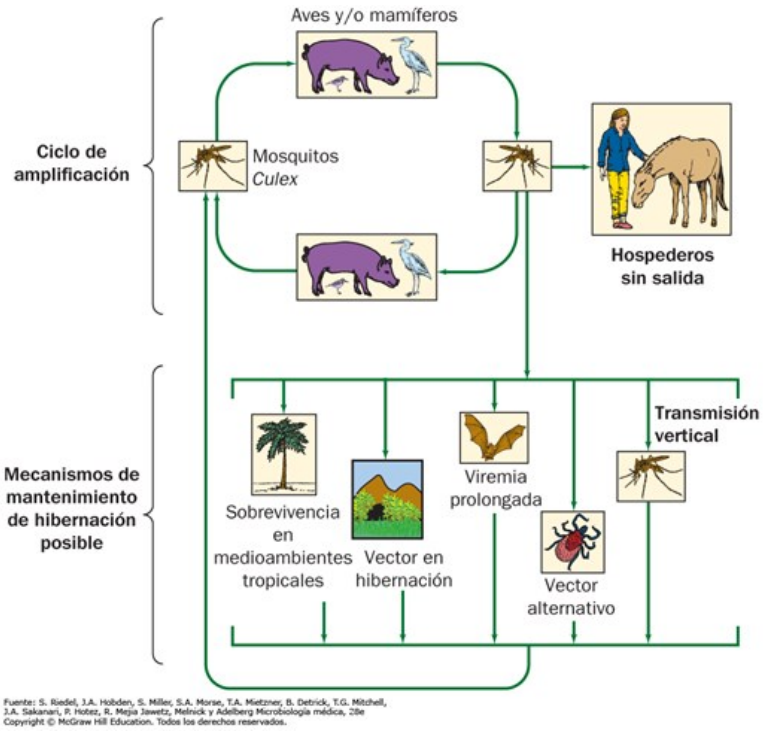
Las encefalitis equinas (del este, del oeste y venezolanas) son transmitidas por mosquitos culicinos a caballos o seres humanos desde un ciclo mosquito-ave-mosquito (véase fig. 38–6). Los equinos, de forma similar a los seres humanos, son hospederos no esenciales para el mantenimiento del virus. Tanto la encefalitis equina venezolana como la del este son graves en los caballos, con hasta 90% de los animales afectados muertos. La encefalitis equina del oeste epizoótica es con menos frecuencia mortal para los caballos. Además, la encefalitis equina del oeste produce epizootias severas en ciertas aves de caza nacionales. Un ciclo mosquito-ave-mosquito también se produce en la encefalitis de San Luis, el virus del Nilo Occidental, y la encefalitis japonesa B. Los cerdos son un importante hospedero de la encefalitis japonesa B. Los mosquitos permanecen infectados de por vida (de varias semanas a meses). Solamente la hembra se alimenta de la sangre y se puede alimentar y trasmitir el virus a más de una vez. Las células del intestino medio del mosquito son el sitio de la multiplicación viral primaria. Esto es seguido por viremia e invasión de órganos,

booksmedicos.org

principalmente glándulas salivares y tejidos nerviosos, donde ocurre la multiplicación viral secundaria. El artrópodo permanece sano.

FIGURA 38–6

Ciclo de transmisión generalizada de flavivirus transmitidos por mosquitos que causan encefalitis. Se muestran la amplificación de la estación de verano y los posibles mecanismos de hibernación. Los seres humanos son hospederos sin salida y no contribuyen a perpetuar la transmisión del virus. Las aves silvestres son los hospederos virémicos más comunes, pero los cerdos desempeñan un papel importante en el caso del virus de la encefalitis japonesa. El patrón que se muestra se aplica a muchos (pero no a todos) los flavivirus. (Adaptado de Monath TP, Heinz FX. Flaviviruses. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, eds-in-chief. *Fields Virology*. 3rd ed. Lippincott-Raven; 1996.)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

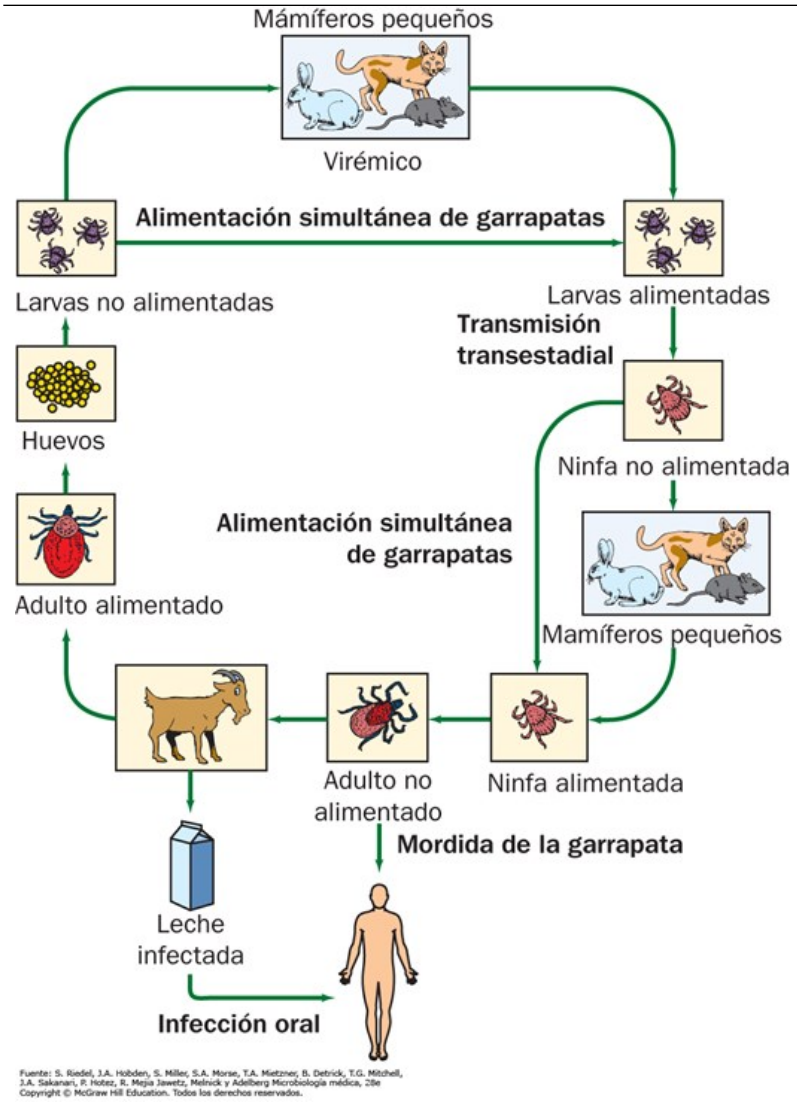
La infección de los murciélagos insectívoros con arbovirus produce una viremia que dura de seis a 12 días sin ninguna enfermedad o cambios patológicos en el murciélago. Cuando la concentración viral es alta, el murciélago infectado puede contagiar mosquitos que son por tanto capaces de transmitir la infección a las aves salvajes y domésticas al igual que a otros murciélagos.

Existe también encefalitis por flavivirus transmitidos por garrapatas. Las garrapatas se pueden convertir en infecciosas en cualquier etapa de su metamorfosis, y el virus puede ser transmitido transováricamente (véase fig. 38–7). El virus es secretado en la leche de las cabras infectadas por largos periodos, y la infección puede ser transmitida a individuos que toman leche sin pasteurizar. El virus de la encefalitis Powassan fue el primer miembro del complejo primavera-verano de Rusia aislado en Norteamérica. El caso fatal original fue reportado en Canadá en 1959.

FIGURA 38–7

Ciclo de transmisión generalizada de flavivirus transmitidos por garrapatas, que muestra hospederos para larvas, ninfas y garrapatas adultas. El virus pasa a las siguientes etapas de la garrapata durante la muda (transmisión transestadial), así como transováricamente a la progenie de las garrapatas adultas. Las garrapatas masculinas y femeninas están involucradas en la transmisión. El virus de la encefalitis transmitida por garrapatas puede transmitirse a las garrapatas no infectadas que se alimentan de un hospedero vertebrado sin el requisito de una infección virémica activa del hospedero. (Adaptado de Monath TP, Heinz FX. Flaviviruses. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, eds-in-chief. *Fields Virology*. 3rd ed. Lippincott-Raven; 1996.)

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Hibernación de los arbovirus

La epidemiología de las encefalitis transmitidas por artrópodos debe tener en cuenta el mantenimiento de los virus en la naturaleza en la ausencia de seres humanos. Los virus han sido aislados de mosquitos y garrapatas, los cuales sirven de reservorio para la infección. En las garrapatas, los virus pueden pasar de generación en generación por la vía transovárica, y en estos casos, la garrapata actúa como un verdadero reservorio del virus, así como su vector (véase fig. 38–7). En climas tropicales, donde las poblaciones de mosquitos están presentes durante todo el año, los arbovirus se alternan continuamente entre los mosquitos y los reservorios animales.

En los climas templados, el virus puede reintroducirse cada año desde el exterior (p. ej., por aves que migran desde áreas tropicales), o puede sobrevivir durante el invierno en el área local. Los mecanismos de hibernación posibles, pero no probados, incluyen los siguientes (véanse figs. 38–6 y 38–7): 1) los mosquitos en hibernación en el momento de su aparición pueden reinfectar a las aves; 2) el virus puede permanecer latente en invierno en murciélagos, aves, mamíferos o artrópodos, y 3) los vertebrados de sangre fría (serpientes, tortugas, lagartos, caimanes, ranas) pueden actuar como reservorios de invierno.

FIEBRE AMARILLA

El virus de la fiebre amarilla es el miembro prototipo de la familia *Flaviviridae*. Causa fiebre amarilla, una enfermedad aguda, febril, transmitida por mosquitos, que se produce en los trópicos y subtrópicos de África y América del Sur (véase fig. 38–2). Los casos graves se caracterizan por disfunción hepática y renal y hemorragia, con una alta tasa de mortalidad.

booksmedicos.org

Según el análisis de secuencia, se han identificado al menos siete genotipos del virus de la fiebre amarilla, cinco en África y dos en América del Sur. Hay un solo serotipo.

El virus de la fiebre amarilla se multiplica en muchos tipos diferentes de animales y en mosquitos, y crece en huevos embrionados, cultivos de células de embriones de pollo y linajes celulares, incluidas las originarias del mono, el ser humano, el hámster y el mosquito.

Patogenia y patología

El virus es introducido por un mosquito a través de la piel, donde se multiplica. Se propaga a los ganglios linfáticos locales, el hígado, el bazo, el riñón, la médula ósea y el miocardio, donde puede persistir durante días. Está presente en la sangre en las primeras etapas de la infección.

Las lesiones de la fiebre amarilla son causadas por la localización y propagación del virus en un órgano en particular. Las infecciones pueden provocar lesiones necróticas en el hígado y los riñones. Los cambios degenerativos también ocurren en el bazo, los ganglios linfáticos y el corazón. La enfermedad grave se caracteriza por hemorragia y colapso circulatorio. La lesión por virus al miocardio puede contribuir al choque.

Manifestaciones clínicas

El periodo de incubación es de tres a seis días. En el inicio abrupto, el paciente tiene fiebre, escalofríos, cefalea, mareos, mialgia y dolor de espalda seguido de náuseas, vómitos y bradicardia. Durante este periodo inicial, que dura varios días, el paciente es virémico y una fuente de infección para los mosquitos. La mayoría de los pacientes se recuperan en este punto, pero en aproximadamente 15% de los casos, la enfermedad progresa a una forma más grave, con fiebre, ictericia, insuficiencia renal y manifestaciones hemorrágicas. El vómito puede ser negro con sangre alterada. Cuando la enfermedad progresa a la etapa grave (insuficiencia hepática), la tasa de mortalidad es alta (20% o más), especialmente entre niños pequeños y adultos mayores. La muerte ocurre entre los días siete a 10 de la enfermedad. La encefalitis es rara.

Por otro lado, la infección puede ser tan leve que no se reconoce. Independientemente de la gravedad, no hay secuelas; los pacientes o mueren o se recuperan por completo.

Diagnóstico de laboratorio

A. Detección o aislamiento de virus

El antígeno del virus o del ácido nucleico se pueden identificar en muestras de tejido mediante inmunohistoquímica, captura de antígeno ELISA o las pruebas de PCR. El virus puede recuperarse de la sangre los primeros cuatro días después del inicio o del tejido *post mórtem* mediante la inoculación intracerebral de ratones o mediante el uso de líneas celulares.

B. Serología

Los anticuerpos IgM aparecen durante la primera semana de enfermedad. La detección de anticuerpos IgM por captura de ELISA en una muestra única proporciona un diagnóstico presuntivo, con la confirmación de un aumento de cuatro veces o más en el título de anticuerpos neutralizantes entre las muestras de suero de fase aguda y de fase convaleciente. Los métodos serológicos más antiguos, como el HI, han sido reemplazados en gran medida por ELISA. Los anticuerpos inhibidores específicos de la hemaglutinación aparecen primero seguidos rápidamente por los anticuerpos contra otros flavivirus.

Inmunidad

Los anticuerpos neutralizantes se desarrollan aproximadamente una semana después de la enfermedad y son responsables de la eliminación viral. Los anticuerpos neutralizantes perduran de por vida y brindan una protección completa contra la enfermedad. La demostración de anticuerpos neutralizantes es la única prueba útil para la inmunidad a la fiebre amarilla.

Epidemiología

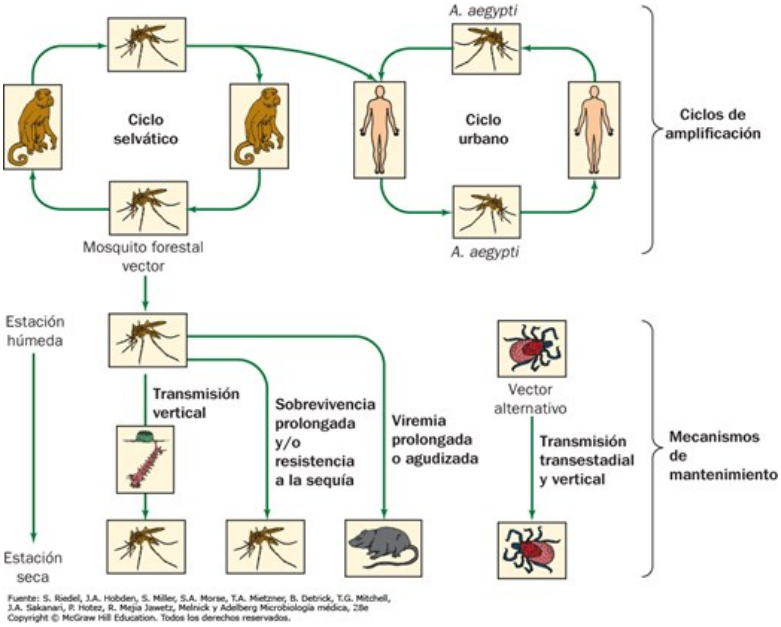
Se reconocen dos ciclos epidemiológicos principales de transmisión de la fiebre amarilla: 1) fiebre amarilla urbana y 2) selvática, o fiebre amarilla de la

booksmedicos.org

jungla (véase fig. 38–8). La fiebre amarilla urbana implica la transmisión de persona a persona por mosquitos domésticos de *Aedes*. En el hemisferio occidental y África occidental, esta especie es principalmente *Aedes aegypti*, que se reproduce en las acumulaciones de agua que acompañan a los asentamientos humanos. En áreas donde *A. aegypti* ha sido eliminado o suprimido, la fiebre amarilla urbana ha desaparecido.

FIGURA 38–8

Ciclos de transmisión de los virus de la fiebre amarilla y el dengue. Estos virus tienen ciclos de mantenimiento enzoóticos que involucran vectores de *Aedes* y primates no humanos. Los virus del dengue se transmiten principalmente entre seres humanos y *A. aegypti* que se reproducen en contenedores de agua domésticos. En el caso de la fiebre amarilla, la transmisión selvática (selva) está muy extendida en toda la distribución geográfica del virus. En América tropical, los casos de fiebre amarilla en seres humanos se derivan del contacto con los vectores de mosquitos forestales, y no ha habido casos de fiebre amarilla urbana (transmitida por *A. aegypti*) durante más de 50 años. En África, los vectores selváticos son responsables de la transmisión del virus mono-mono e interhumana, y existe una participación frecuente de *A. aegypti* en las regiones de sabana urbana y seca. (Adaptado de Monath TP, Heinz FX. Flavivirus. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, eds-in-chief. *Fields Virology*. 3rd ed. Lippincott-Raven; 1996.)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

La fiebre amarilla de la selva es principalmente una enfermedad de los monos. En América del Sur y África se transmite de mono a mono por los mosquitos arbóreos (es decir, *Haemagogus* y *Aedes*) que habitan en la bóveda del bosque húmedo. La infección en animales puede ser grave o inaparente. El virus se multiplica en mosquitos, que siguen siendo infecciosos de por vida. Las personas involucradas en actividades de tala de bosques entran en contacto con estos mosquitos en el bosque y se infectan.

La fiebre amarilla no ha invadido Asia a pesar de que el vector, *A. aegypti*, está ampliamente distribuido allí.

La fiebre amarilla continúa infectando y matando a miles de personas en todo el mundo, debido a que no han sido inmunizadas. Se estima que anualmente, la fiebre amarilla severa afecta a 200 000 personas, de las cuales mueren alrededor de 30 000 (15%). La mayoría de los brotes (~90%) ocurren en África. Las epidemias generalmente ocurren en una zona de urgencia típica para la fiebre amarilla: sabana húmeda y semihúmeda contigua a una selva tropical donde el ciclo selvático se mantiene en una gran población de monos. Durante las epidemias en África, la relación infección:caso varía de 20:1 a 2:1. Todos los grupos de edad son susceptibles.

La fiebre amarilla en las Américas presenta características epidemiológicas típicas de su ciclo selvático: la mayoría de los casos se presentan en niños y hombres de 15–45 años dedicados a actividades agrícolas o forestales.

Tratamiento, prevención y control

No hay tratamiento con fármacos antivirales.

booksmedicos.org

Los programas intensivos de reducción de mosquitos prácticamente han eliminado la fiebre amarilla urbana en gran parte de América del Sur; sin embargo, el control de vectores no es práctico en muchas partes de África. El último brote reportado de fiebre amarilla en Estados Unidos ocurrió en 1905. Sin embargo, con la velocidad de los viajes aéreos modernos, existe la amenaza de un brote de fiebre amarilla dondequiera que esté presente el *A. aegypti*. La mayoría de los países insisten en el control adecuado de los mosquitos en los aviones y la vacunación de todas las personas al menos 10 días antes de llegar, o que provengan de una zona endémica.

La cepa 17D del virus de la fiebre amarilla es una excelente vacuna de virus vivos atenuados. Durante el paso en serie de una cepa pantrópica del virus de la fiebre amarilla a través de cultivos de tejidos, se recuperó la cepa 17D relativamente avirulenta. Esta cepa perdió su capacidad de inducir enfermedades viscerotrópicas o neurotrópicas y se ha utilizado como vacuna durante más de 70 años.

La virulenta cepa Asibi del virus de la fiebre amarilla se ha secuenciado y su secuencia se compara con la de la cepa de vacuna 17D, que se deriva de ella. Estas dos cepas están separadas por más de 240 pasajes. Los dos genomas de ARN (10 862 nucleótidos de largo) difieren en 68 posiciones de nucleótidos, lo que da como resultado un total de 32 diferencias de aminoácidos.

La vacuna se prepara en huevos y se dispensa como un polvo seco. Es un virus vivo y debe mantenerse frío. Una dosis única produce una buena respuesta de anticuerpos en más de 95% de las personas vacunadas que persiste durante al menos 30 años. Después de la vacunación, el virus se multiplica y puede aislarse de la sangre antes de que se desarrollen los anticuerpos.

La vacunación está contraindicada para bebés menores de nueve meses de edad, durante el embarazo y en personas con alergias al huevo o sistemas inmunitarios alterados (p. ej., infección por el virus de inmunodeficiencia humana con recuentos bajos de células T CD4, malignidad, trasplante de órganos).

La vacuna 17D es segura. Se han administrado más de 400 millones de dosis de la vacuna contra la fiebre amarilla, y las reacciones adversas graves son extremadamente raras. Ha habido alrededor de dos docenas de casos en todo el mundo de enfermedad neurotrópica asociada a la vacuna (encefalitis posvacunal), la mayoría de los cuales ocurrieron en bebés. En 2000 se describió un síndrome grave llamado enfermedad viscerotrópica asociada a la vacuna contra la fiebre amarilla. Se han reportado menos de 20 casos de falla del sistema de órganos múltiple en receptores de vacunas en todo el mundo.

La vacunación es la medida preventiva más efectiva contra la fiebre amarilla, una infección potencialmente grave con una alta tasa de mortalidad para la que no existe un tratamiento específico.

DENGUE

El dengue (**fiebre quebrantahuesos**) es una infección transmitida por mosquitos causada por un flavivirus que se caracteriza por fiebre, cefalea intensa, dolor muscular y articular, náuseas y vómitos, dolor ocular y erupción cutánea. Las formas graves de la enfermedad, la fiebre hemorrágica del dengue y el síndrome de choque del dengue afectan principalmente a los niños. El dengue es endémico en más de 100 países.

Manifestaciones clínicas

La enfermedad clínica comienza de 4–7 días (rango, de tres a 14 días) después de una picadura de mosquito infecciosa. El inicio de la fiebre puede ser repentino o puede haber síntomas prodrómicos de malestar general, escalofríos y cefalea. Pronto se desarrollan dolores, especialmente en la espalda, articulaciones, músculos y globos oculares. La fiebre dura de dos a siete días, correspondiente a la carga viral máxima. La temperatura puede disminuir aproximadamente al tercer día y volver a subir aproximadamente cinco a ocho días después del inicio (forma de “silla de montar”). La mialgia y el dolor óseo profundo (fiebre quebrantahuesos) son característicos. Una erupción puede aparecer al tercer o cuarto día y durar de uno a cinco días. Los ganglios linfáticos se agrandan con frecuencia. La fiebre del dengue clásico es una enfermedad autolimitada. La convalecencia puede llevar semanas, aunque las complicaciones y la muerte son poco frecuentes. Especialmente en niños pequeños, el dengue puede ser una enfermedad febril leve que dura poco tiempo.

Un síndrome grave (**fiebre hemorrágica del dengue o síndrome de choque del dengue**) puede ocurrir en individuos (generalmente niños) con anticuerpos adquiridos pasivamente (como el anticuerpo materno) o heterólogos adquiridos no neutralizantes preexistentes contra el dengue, causados por una infección previa con un serotipo diferente de virus. Aunque los síntomas iniciales simulan el dengue normal, la condición del paciente empeora. La característica patológica clave de la fiebre hemorrágica del dengue es el aumento de la permeabilidad vascular con fuga de

booksmedicos.org

plasma en los espacios intersticiales asociados con el aumento de los niveles de citocinas vasoactivas. Esto puede conducir a un choque potencialmente mortal en algunos pacientes.

Diagnóstico de laboratorio

Los métodos basados en la PCR de transcriptasa inversa (RT-PCR) están disponibles para la identificación rápida y la serotipificación del virus del dengue en suero de fase aguda, aproximadamente durante el periodo de fiebre. El aislamiento del virus es difícil. El enfoque actual preferido es la inoculación de una línea celular de mosquito con suero del paciente junto con pruebas de ácido nucleico, a fin de identificar a un virus recuperado.

El diagnóstico serológico se complica por la reactividad cruzada de los anticuerpos IgG a los antígenos de flavivirus heterólogos. Hay varios métodos disponibles; los métodos más utilizados son la ELISA IgM o IgG de captura específica de proteínas virales de envoltura/membrana y la prueba de HI. Los anticuerpos IgM se desarrollan a los pocos días de la enfermedad. Los anticuerpos neutralizantes e inhibidores de la hemaglutinación aparecen en el transcurso de una semana después del inicio de la fiebre del dengue. El análisis de sueros agudos y convalecientes emparejados para mostrar un aumento significativo en el título de anticuerpos es la evidencia más confiable de una infección activa por dengue.

Inmunidad

Existen cuatro serotipos del virus que se pueden distinguir por pruebas moleculares y por pruebas de neutralización. La infección confiere protección de por vida contra ese serotipo, pero la protección cruzada entre serotipos es de corta duración. La reinfección con un virus de un serotipo diferente después del ataque primario tiene más probabilidades de provocar una enfermedad grave (fiebre hemorrágica del dengue).

La patogenia del síndrome grave involucra el anticuerpo preexistente contra el dengue. Se postula que los complejos virus-anticuerpo se forman a los pocos días de la segunda infección por dengue, y que los anticuerpos potenciadores no neutralizantes promueven la infección de un mayor número de células mononucleares, seguido de la liberación de citocinas, mediadores vasoactivos y procoagulantes, que conducen a la coagulación intravascular diseminada, vista en el síndrome de fiebre hemorrágica. Las respuestas inmunitarias celulares de reacción cruzada al virus del dengue también pueden estar involucradas.

Epidemiología

Los virus del dengue se distribuyen por todo el mundo en las regiones tropicales (véase fig. 38–2). La mayoría de las regiones subtropicales y tropicales del mundo donde existen vectores de *Aedes* son áreas endémicas. En los últimos 20 años, el dengue epidémico se ha convertido en un problema en las Américas. En 1995 ocurrieron más de 200 000 casos de dengue y más de 5 500 casos de fiebre hemorrágica del dengue en América Central y del Sur. Los patrones cambiantes de la enfermedad probablemente estén relacionados con el rápido crecimiento de la población urbana, el hacinamiento y los ineficientes esfuerzos de control de mosquitos.

En 2008, el dengue fue la enfermedad viral transmitida por mosquitos más importante que afecta a los humanos. Se estima que hay 50 millones o más de casos de dengue anualmente en todo el mundo, con 400 000 casos de dengue hemorrágico. Esta última es una de las principales causas de muerte infantil en varios países asiáticos.

El riesgo del síndrome de fiebre hemorrágica es de aproximadamente 0.2% durante la primera infección por dengue, pero es al menos 10 veces mayor durante la infección con un segundo serotipo del virus del dengue. La tasa de mortalidad con la fiebre hemorrágica del dengue puede alcanzar 15%, pero puede reducirse a menos de 1% con el tratamiento adecuado.

La proporción de infecciones asintomáticas a manifiestas es variable, pero puede ser de aproximadamente 15 a uno para las infecciones primarias; la proporción es menor en las infecciones secundarias.

En las comunidades urbanas, las epidemias de dengue son explosivas e involucran a porciones apreciables de la población. A menudo comienzan durante la temporada de lluvias, cuando el mosquito vector, *A. aegypti*, es abundante (véase fig. 38–8). El mosquito se reproduce en climas tropicales o semitropicales en receptáculos de retención de agua o en plantas cercanas a viviendas humanas.

A. aegypti es el mosquito vector primario para el dengue en el hemisferio occidental. La hembra adquiere el virus alimentándose de un humano virémico. Después de un periodo de ocho a 14 días, los mosquitos son infecciosos y probablemente lo sigan siendo de por vida (uno a tres meses). En

booksmedicos.org

los trópicos, la cría de mosquitos durante todo el año mantiene la enfermedad.

La Segunda Guerra Mundial fue responsable de la propagación del dengue desde el sudeste asiático en toda la región del Pacífico. Sólo el dengue tipo 2 estuvo presente en las Américas durante años. Luego, en 1977, se detectó por primera vez un virus dengue tipo 1 en el hemisferio occidental. En 1981, el dengue tipo 4 se reconoció por primera vez en el Hemisferio Occidental, seguido en 1994 por el dengue tipo 3. Los virus ahora se propagan por América Central y del Sur, y la fiebre hemorrágica del dengue es endémica en muchos países.

El dengue endémico en el Caribe y México es una amenaza constante para Estados Unidos, donde los mosquitos *A. aegypti* son frecuentes en los meses de verano. Simultáneamente con el aumento de la actividad epidémica del dengue en los trópicos, ha habido un aumento en el número de casos importados a Estados Unidos. Para 2010, el dengue era la principal causa de enfermedad febril entre los viajeros que regresaban del Caribe, América Latina y Asia. El primer caso de dengue hemorrágico adquirido localmente en Estados Unidos ocurrió en el sur de Texas en 2005. De 2009 a 2010 ocurrieron 28 casos de dengue adquirido localmente en Key West, Florida.

El *Aedes albopictus*, un mosquito de origen asiático, fue descubierto en Texas en 1985; en 1989 se había extendido por todo el sureste de Estados Unidos, donde prevalece *A. aegypti*, el vector principal del virus del dengue. A diferencia de *A. aegypti*, que no puede hibernar en los estados del norte, *A. albopictus* puede hibernar más al norte, lo que aumenta el riesgo de epidemia de dengue en Estados Unidos.

Tratamiento y control

No hay tratamiento con fármacos antivirales. La fiebre hemorrágica del dengue puede tratarse con tratamiento de reemplazo de líquidos. No hay vacuna, pero las vacunas candidatas están en desarrollo. El desarrollo de la vacuna es difícil porque una vacuna debe proporcionar protección contra los cuatro serotipos de virus. Los anticuerpos terapéuticos capaces de neutralizar múltiples genotipos de dengue también están en desarrollo.

El control depende de las medidas antimosquitos, incluida la eliminación de los lugares de reproducción y el uso de insecticidas. Las ventanas y puertas protegidas pueden reducir la exposición a los vectores.

ENCEFALITIS POR BUNYAVIRUS

La familia *Bunyaviridae* contiene más de 300 virus, transmitidos principalmente por artrópodos. Las partículas esféricas que miden 80–120 nm contienen un genoma de ARN monocatenario, segmentado triple de polaridad negativa o bipolaridad de 11–19 kb de tamaño total. La envoltura tiene dos glucoproteínas. Varios virus miembros producen encefalitis transmitidas por mosquitos de seres humanos y animales; otros causan fiebres hemorrágicas. La transmisión transovárica ocurre en algunos mosquitos. Algunos son transmitidos por las moscas de arena. HPS es causado por un virus transmitido a través de los roedores. Los bunyavirus son sensibles a la inactivación por calor, detergentes, formaldehído y bajo pH; algunos son hemaglutinantes (véase fig. 38–1).

El complejo del virus de la encefalitis de California comprende 14 virus relacionados antigénicamente por el virus del género Orthobunya, de esta familia. Esto incluye el virus La Crosse, un importante patógeno humano en Estados Unidos (véase cuadro 38–2). El virus de La Crosse es una causa importante de encefalitis y meningitis aséptica en niños, particularmente en el Medio Oeste superior. La mayoría de los casos ocurren entre julio y septiembre en niños menores de 16 años. Hay alrededor de 80–100 casos de encefalitis de La Crosse reportados por año.

Los virus son transmitidos por varios mosquitos del bosque, principalmente los *Aedes triseriatus.* Los principales hospederos vertebrados son mamíferos pequeños como ardillas, conejos y otros. La infección humana es tangencial. La hibernación puede ocurrir en los huevos del mosquito vector. El virus se transmite por vía transovárica, y los mosquitos adultos que se desarrollan a partir de huevos infectados pueden transmitir el virus por picadura.

La aparición de la infección viral por encefalitis de California es abrupta, generalmente con cefalea intensa, fiebre y, en algunos casos, vómitos y convulsiones. Aproximadamente la mitad de los pacientes desarrollan convulsiones, y la tasa de mortalidad es de aproximadamente 1%. Con menos frecuencia, los pacientes sólo tienen meningitis aséptica. La enfermedad dura de 10 a 14 días, aunque la convalecencia puede ser prolongada. Las secuelas neurológicas son raras. Hay muchas infecciones por cada caso de encefalitis. La confirmación serológica mediante HI, ELISA o pruebas de neutralización se realiza en las muestras agudas y convalecientes.

FIEBRE POR LA MOSCA DE LA ARENA

booksmedicos.org

La fiebre por la mosca de la arena es una enfermedad leve transmitida por insectos que ocurre comúnmente en países que bordean el mar Mediterráneo y en Rusia, Irán, Pakistán, India, Panamá, Brasil y Trinidad. La fiebre de la mosca de la arena (también llamada fiebre de *Phlebotomus*) es causada por un bunyavirus del género *Phlebovirus* (véase cuadro 38–1).

La enfermedad es transmitida por la mosca de la arena hembra, *Phlebotomus papatasi*, un insecto de unos pocos milímetros de tamaño. En los trópicos, la mosca de arena es frecuente durante todo el año; en climas más fríos, sólo durante las estaciones cálidas. Se produce transmisión transovárica.

En áreas endémicas, la infección es común en la infancia. Cuando llegan adultos no inmunes (p. ej., tropas), pueden ocurrir grandes brotes entre los recién llegados y ocasionalmente esta infección se confunde con la malaria.

En los seres humanos, la picadura de la mosca de arena produce pequeñas pápulas con picazón en la piel que persisten por hasta cinco días. La enfermedad comienza abruptamente después de un periodo de incubación de tres a seis días. El virus se encuentra en la sangre brevemente cerca del momento en que aparecen los síntomas. Las características clínicas consisten en cefalea, malestar, náuseas, fiebre, fotofobia, rigidez del cuello y la espalda, dolor abdominal y leucopenia. Todos los pacientes se recuperan. No hay tratamiento específico.

Las moscas de arena son más comunes justo por encima del suelo. Debido a su pequeño tamaño, pueden pasar a través de pantallas ordinarias y mosquiteros. Los insectos se alimentan principalmente de noche. La prevención de enfermedades en áreas endémicas depende del uso de repelentes de insectos durante la noche y de insecticidas residuales alrededor de las viviendas.

FIEBRE DEL VALLE DEL RIFT

El agente de esta enfermedad, un bunyavirus del género *Phlebovirus*, es un virus zoonótico transmitido por mosquitos, patógeno principalmente para el ganado doméstico. Los seres humanos se infectan secundariamente durante el curso de las epizootias en animales domésticos. La infección puede ocurrir entre los trabajadores de laboratorio.

Las epizootias ocurren periódicamente después de fuertes lluvias que permiten eclosiones del vector primario y el reservorio (mosquitos de la especie *Aedes*). La viremia en los animales conduce a la infección de otros vectores con transmisión colateral a los seres humanos. La transmisión a los seres humanos es principalmente por contacto con sangre animal infectada y fluidos corporales y picaduras de mosquitos.

La enfermedad en seres humanos suele ser una enfermedad febril leve de corta duración, y la recuperación casi siempre es completa. Las complicaciones incluyen retinitis, encefalitis y fiebre hemorrágica. Puede ocurrir pérdida permanente de la visión (1–10% de los casos con retinitis). Alrededor de 1% de los pacientes infectados mueren.

La fiebre del Valle del Rift existe en la mayoría de los países del África subsahariana. Se extendió en 1977 a Egipto, donde causó enormes pérdidas de ovejas y ganado y miles de casos en seres humanos, con 600 muertes. Se produjo un gran brote en África occidental en 1987 y en África oriental en 1997. La primera propagación documentada del virus de la fiebre del Valle del Rift fuera de África se produjo en 2000 en Yemen y Arabia Saudita.

VIRUS DE LA FIEBRE GRAVE CON SÍNDROME DE TROMBOCITOPENIA

Este virus fue descubierto en 2010 como la causa de fiebre severa con síndrome de trombocitopenia en el noreste y centro de China. La enfermedad se presenta con fiebre, trombocitopenia, leucopenia y enzimas hepáticas elevadas. Se cree que se transmite por garrapatas, pero puede pasar de persona a persona. Los seres humanos rara vez son seropositivos, pero los animales domesticados suelen ser seropositivos, como ovejas, vacas, cerdos, perros, gallinas y hasta 80% de las cabras. La infección tiene una tasa de letalidad de 12%. El diagnóstico se basa en la serología o PCR utilizando regiones altamente conservadas de los tres segmentos del genoma L, M y S.

VIRUS DE HEARTLAND

Un nuevo Phlebovirus en la familia bunyavirus fue descubierto en Missouri en 2012 y fue llamado virus Heartland. Se han identificado ocho casos en seres humanos en Missouri y Tennessee, con un caso fatal. Los pacientes presentaron fiebre, fatiga, anorexia, náuseas o diarrea y tenían leucopenia, trombocitopenia y enzimas hepáticas elevadas. Se cree que las garrapatas de Lone Star transmiten el virus. Otro Phlebovirus relacionado, el virus de Lone Star, se ha recuperado de las garrapatas Lone Star y puede infectar las líneas celulares humanas, pero no se han reportado casos en seres humanos.

booksmedicos.org

VIRUS DE LA FIEBRE POR GARRAPATA DE COLORADO

El virus de la fiebre por garrapatas de Colorado es un miembro de la familia *Reoviridae* (véase capítulo 37) y está clasificado en el género *Coltivirus*. Otros miembros de la familia *Reoviridae* incluyen la peste equina africana y los virus de la lengua azul dentro del género *Orbivirus*. Los rotavirus y los ortoreovirus no tienen vectores artrópodos.

La fiebre por garrapata de Colorado, también llamada fiebre de montaña o fiebre por garrapatas, se transmite a través de las garrapatas (véase cuadro 38–1). El virus parece ser antigénicamente distinto de otros virus conocidos, y sólo se reconoce un tipo antigénico.

La fiebre por garrapata de Colorado es una enfermedad febril leve, sin erupción cutánea. El periodo de incubación es de cuatro a seis días. La enfermedad tiene un inicio repentino con fiebre y mialgia. Los síntomas incluyen cefalea, dolores musculares y articulares, letargo, náuseas y vómitos. La temperatura suele ser difásica. Después del primer episodio de dos días, el paciente puede sentirse bien, pero los síntomas reaparecen y duran tres a cuatro días más. La enfermedad en seres humanos es autolimitada (véase cuadro 38–2).

El virus puede aislarse de la sangre completa mediante la inoculación de cultivos celulares. La viremia puede persistir durante cuatro semanas o más. Las pruebas de RT-PCR pueden detectar ARN viral en eritrocitos y en plasma. Aparecen anticuerpos neutralizantes específicos en la segunda semana de enfermedad que pueden detectarse mediante pruebas de reducción de placa. Otras pruebas serológicas incluyen ELISA y pruebas de anticuerpos fluorescentes. Se cree que una infección única produce inmunidad duradera.

Hay varios cientos de casos reportados de fiebre de garrapata de Colorado anualmente, pero se cree que es sólo una fracción del total de casos. La enfermedad se limita a las áreas donde se distribuye la garrapata del bosque *Dermacentor andersoni*, principalmente a grandes altitudes en el oeste de Estados Unidos y el suroeste de Canadá. Los pacientes han estado en un área infestada de garrapatas antes del inicio de los síntomas. Los casos ocurren principalmente en hombres jóvenes, el grupo con mayor exposición a las garrapatas. *D. andersoni* recolectada en la naturaleza puede portar el virus. Esta garrapata es un verdadero reservorio, y el virus se transmite transováricamente por las garrapatas hembras adultas. La infección natural ocurre en roedores, que actúan como hospederos en etapas inmaduras de la garrapata.

No hay un tratamiento específico. La enfermedad se puede prevenir evitando las áreas infestadas de garrapatas y usando ropa protectora o productos químicos repelentes.

FIEBRES HEMORRÁGICAS TRANSMITIDAS POR ROEDORES

Las fiebres hemorrágicas zoonóticas transmitidas por roedores incluyen fiebres asiáticas (p. ej., virus Hantaan y Seúl), sudamericanas (p. ej., virus Junin y Machupo) y africanas (virus Lassa). Los hantavirus también causan un HPS en Estados Unidos (p. ej., el virus Sin Nombre). Se desconocen los reservorios naturales de los virus de Marburgo y del Ébola (fiebre hemorrágica africana), pero se sospecha que son roedores o murciélagos. Los agentes causales se clasifican en bunyavirus, arenavirus y filovirus (véase cuadro 38–1).

ENFERMEDADES DE BUNYAVIRUS

Los hantavirus se clasifican en el género *Hantavirus* de la familia *Bunyaviridae*. Los virus se encuentran en todo el mundo y causan dos enfermedades humanas graves y a menudo fatales: fiebre hemorrágica con síndrome renal y HPS. Se estima que hay 100 000–200 000 casos de infección por hantavirus anualmente en todo el mundo. Hay varios hantavirus distintos, cada uno asociado con un roedor hospedero específico. Las infecciones por virus en roedores son de por vida y sin efectos nocivos. La transmisión entre roedores parece ocurrir horizontalmente, y la transmisión a los seres humanos se produce al inhalar aerosoles de secreciones de roedores (orina, heces, saliva). La presencia de enfermedades asociadas a hantavirus está determinada por la distribución geográfica de los reservorios de roedores.

Fiebre hemorrágica con síndrome renal

La fiebre hemorrágica con síndrome renal (HFRS, *hemorrhagic fever with renal syndrome*) es una infección viral aguda que causa una nefritis intersticial, la cual puede conducir a insuficiencia renal aguda e insuficiencia renal en formas graves de la enfermedad. Los virus Hantaan y Dobrava causan la enfermedad grave que se produce en Asia (particularmente China, Rusia y Corea) y en Europa (principalmente en los Balcanes). Puede producirse hemorragia generalizada y choque, con una tasa de mortalidad de 5–15%. Una forma moderada de HFRS causada por el virus de Seúl

booksmedicos.org

ocurre en toda Eurasia. En una forma clínica leve, llamada nefropatía epidémica, causada por el virus Puumala y prevalente en Escandinavia, la nefritis generalmente se soluciona sin complicaciones hemorrágicas y las muertes son raras (<1%).

Se sabe que las ratas callejeras están infectadas persistentemente con hantavirus, y se ha sugerido que las ratas en los barcos comerciales pueden haber dispersado el hantavirus en todo el mundo. Los estudios serológicos indicaron que las ratas marrones de Noruega en Estados Unidos están infectadas con el virus de Seúl. Se demostró que las ratas de laboratorio infectadas son fuentes de brotes de Hantaan en institutos científicos de Europa y Asia, pero estas infecciones no se han detectado en ratas de laboratorio criadas en Estados Unidos. Se han producido infecciones por hantavirus en personas cuyas ocupaciones las ponen en contacto con ratas (p. ej., estibadores).

HFRS se trata con tratamiento de apoyo. La prevención depende del control de roedores y la protección contra la exposición a excrementos de roedores y material contaminado.

Síndrome pulmonar por hantavirus

En 1993 se produjo un brote de enfermedad respiratoria grave en Estados Unidos, ahora denominado síndrome pulmonar por hantavirus (HPS, *hantavirus pulmonary syndrome*). Se descubrió que era causado por un nuevo hantavirus (virus Sin Nombre). Este agente fue el primer hantavirus reconocido en causar enfermedad en América del Norte y el primero en causar principalmente un síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos. Desde entonces, se han detectado numerosos hantavirus en roedores en América del Norte, Central y del Sur (véase cuadro 38–2; fig. 38–9).

FIGURA 38–9

Distribución geográfica de los hantavirus en el Nuevo Mundo relacionados con sus roedores reservorios únicos (en *bastardilla*). Los hantavirus conocidos por ser patogénicos se muestran en *rojo.* (Reproducido con permiso de MacNeil A, Nichol ST, Spiropoulou CF. Hantavirus pulmonary syndrome. *Virus Res.* 2011;162:138. Copyright Elsevier.)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

El ratón ciervo (*Peromyscus maniculatus*) es el principal reservorio de roedores para el virus Sin Nombre. Los ratones ciervos están muy extendidos, y alrededor de 10% de los analizados muestran evidencia de infección con el virus Sin Nombre. Otros hantavirus conocidos por causar HPS en Estados Unidos incluyen el virus de Nueva York, el virus del Canal Black Creek y el virus Bayou, cada uno con un roedor hospedero diferente. HPS es más común en América del Sur que en Estados Unidos. El virus de los Andes es un hantavirus causante y se encuentra en Argentina y en Chile. El virus del Choclo ha sido identificado en Panamá.

Las infecciones con hantavirus no son comunes, con relativamente menos infecciones subclínicas, particularmente con el virus Sin Nombre. HPS es generalmente grave, con tasas de mortalidad reportadas de 30% o más. Esta tasa de casos-mortalidad es sustancialmente más alta que la de otras infecciones por hantavirus. La enfermedad comienza con fiebre, cefalea y mialgia, seguida de edema pulmonar rápidamente progresivo, que a menudo conduce a un compromiso respiratorio severo. No hay signos de hemorragia. Los antígenos hantavirales se detectan en células endoteliales y

booksmedicos.org

macrófagos en pulmón, corazón, bazo y ganglios linfáticos. La patogenia de HPS implica el deterioro funcional del endotelio vascular. La transmisión de hantavirus de persona a persona rara vez ocurre, aunque se ha observado durante brotes de HPS causados por el virus de los Andes.

El diagnóstico de laboratorio depende de la detección de ácido nucleico viral por RT-PCR, la detección de antígenos virales en tejidos fijados por inmunohistoquímica o la detección de anticuerpos específicos utilizando proteínas recombinantes. Se puede usar una prueba ELISA para detectar anticuerpos IgM para diagnosticar infecciones agudas. Un aumento cuádruple en el título de anticuerpos IgG entre sueros de fase aguda y convaleciente es diagnóstica. Los anticuerpos IgG son de larga duración. El aislamiento de los hantavirus es difícil y requiere el uso de instalaciones de contención.

El tratamiento actual para HPS consiste en mantener una oxigenación adecuada y apoyar el funcionamiento hemodinámico. El fármaco antiviral ribavirina es de algún beneficio como tratamiento en HPS. Las medidas preventivas se basan en el control de las poblaciones de roedores y evitar el contacto con estos y sus excrementos. Se debe tener cuidado a fin de evitar la inhalación de excreta seca en aerosol al limpiar estructuras infestadas por roedores.

ENFERMEDADES POR ARENAVIRUS

Los arenavirus se caracterizan por partículas pleomórficas que contienen un genoma de ARN segmentado; están rodeados por una envoltura con grandes peplómeros en forma de maza, y mide 50–300 nm de diámetro (media, 110–130 nm) (véase fig. 38–1). El genoma del arenavirus consta de dos moléculas de ARN monocatenario con una organización genética bipolaridad inusual.

Según los datos de secuencia, los arenavirus se dividen en virus del Viejo Mundo (p. ej., virus Lassa) y virus del Nuevo Mundo. La última división se divide en tres grupos, con el grupo A que incluye el virus Pichinde y el grupo B que contiene los virus patógenos humanos, como el virus Machupo. Algunos aislamientos, como el virus Arroyo Whitewater, parecen ser recombinantes entre los linajes del Nuevo Mundo A y B.

Los arenavirus establecen infecciones crónicas en roedores. Cada virus está generalmente asociado con una sola especie de roedor. La distribución geográfica de un arenavirus dado está determinada en parte por el rango de sus hospederos roedores. Los seres humanos son infectados cuando entran en contacto con las excretas de los roedores. Algunos virus causan fiebre hemorrágica severa. Algunos arenavirus son conocidos por infectar el feto y pueden causar muerte fetal en los seres humanos.

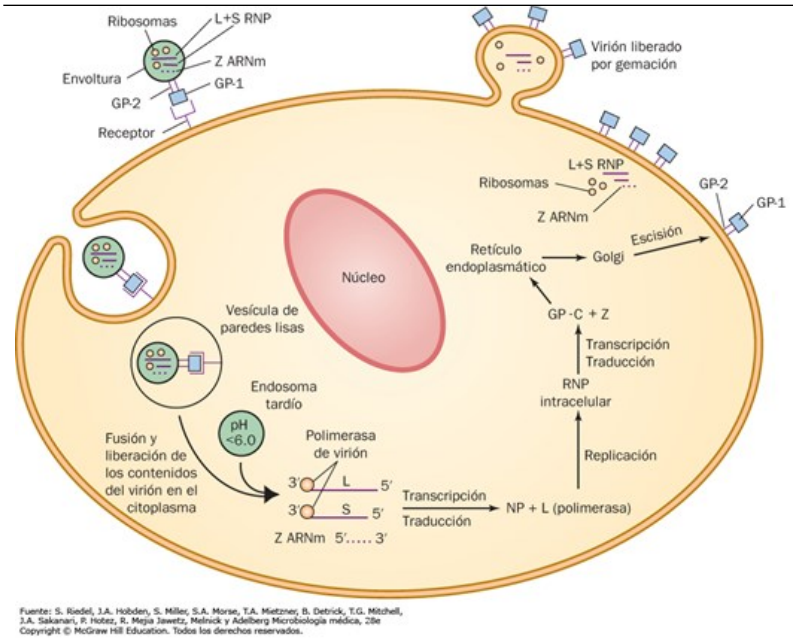
Múltiples arenavirus causan enfermedad humana, incluyendo Lassa, Junin, Machupo, Guanarito, Sabia, Arroyo Whitewater, y coriomeningitis linfocítica (véase cuadro 38–1). Debido a que estos arenavirus son infecciosos por aerosoles, se debe tener mucho cuidado al procesar muestras de roedores y seres humanos. Se requieren condiciones de contención de alto nivel en el laboratorio. La transmisión de arenavirus en los roedores hospederos naturales puede ocurrir a través de vías verticales y horizontales. La leche, la saliva y la orina pueden estar involucradas en la transmisión. Se cree que los vectores de artrópodos no están involucrados.

En la figura 38–10 se muestra un ciclo de replicación generalizado. Los ribosomas del hospedero son incorporados en la cápside durante la morfogénesis de las partículas virales. Los arenavirus generalmente no causan efectos citopáticos cuando se replican en células cultivadas.

FIGURA 38–10

Ciclo de vida del arenavirus. (Cortesía de P.J. Southern.)

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Virus fiebre de Lassa y fiebre hemorrágica Lujo

Los primeros casos reconocidos de fiebre de Lassa ocurrieron en 1969 entre estadounidenses estacionados en la aldea nigeriana de Lassa. El virus Lassa es altamente virulento: la tasa de mortalidad es de aproximadamente 15% de los pacientes hospitalizados con fiebre de Lassa. En general, cerca de 1% de las infecciones por el virus Lassa son fatales. En África occidental se estima que la cifra anual puede alcanzar varios cientos de miles de infecciones y 5 000 muertes. El virus Lassa está activo en todos los países de África occidental situados entre Senegal y la República del Congo. Los casos ocasionales identificados fuera del área endémica generalmente son importados por personas que regresan de África occidental.

El periodo de incubación de la fiebre de Lassa es de una a tres semanas desde el momento de la exposición. La enfermedad puede involucrar muchos sistemas de órganos, aunque los síntomas pueden variar en cada paciente. El inicio es gradual, con fiebre, vómitos y dolor de espalda y pecho. La enfermedad se caracteriza por fiebre muy alta, úlceras bucales, dolores musculares severos, erupción cutánea con hemorragias, neumonía y daño cardiaco y renal. La sordera es una complicación común, que afecta a aproximadamente 25% de los pacientes durante la recuperación; la pérdida auditiva es a menudo permanente.

Las infecciones por el virus Lassa causan la muerte fetal en más de 75% de las mujeres embarazadas. Durante el tercer trimestre, la mortalidad materna aumenta (30%) y la mortalidad fetal es muy alta (>90%). Se producen casos febriles benignos.

El diagnóstico generalmente implica la detección de anticuerpos IgM e IgG por ELISA. La inmunohistoquímica se puede utilizar para detectar antígenos virales en muestras de tejido *post mórtem*. Las secuencias virales se pueden detectar mediante pruebas de RT-PCR en laboratorios de investigación y salud pública.

La rata doméstica (*Mastomys natalensis*) es el principal reservorio roedor del virus Lassa. Las medidas de control de roedores son una forma de minimizar la propagación del virus, pero a menudo no son prácticas en áreas endémicas. El virus puede transmitirse por contacto de humano a humano. Cuando el virus se propaga dentro de un hospital, el contacto humano es el modo de transmisión. Los procedimientos de enfermería de barrera meticulosa y las precauciones estándar para evitar el contacto con sangre y fluidos corporales contaminados con virus pueden prevenir la transmisión al personal del hospital.

El fármaco antiviral ribavirina es el fármaco de elección para la fiebre de Lassa y es más efectivo si se administra temprano en el proceso de la enfermedad. No existe una vacuna, aunque un virus vaccinia recombinante que expresa el gen de la glucoproteína del virus Lassa puede inducir inmunidad protectora tanto en cobayas como en monos.

El virus Lujo fue identificado en 2008 como una causa de fiebre hemorrágica en Sudáfrica. La fuente de infección es desconocida; se transmitió del paciente índice a tres trabajadores de la salud. Un cuarto trabajador de la salud que posteriormente fue infectado y tratado con ribavirina fue el único

booksmedicos.org

que sobrevivió (tasa de letalidad de 80%). Se cree que los roedores son el hospedero primario, similar a otros arenavirus.

Fiebres hemorrágicas sudamericanas

Basado en estudios serológicos y filogenéticos de ARN viral, los arenavirus sudamericanos se consideran miembros del complejo Tacaribe. La mayoría tiene depósitos de roedores cricétidos. Los virus tienden a prevalecer en un área particular, limitada en su distribución. Se han descubierto numerosos virus; los patógenos humanos graves son los virus Junín, Machupo, Guanarito y Sabia, estrechamente relacionados. La hemorragia es más común en las fiebres hemorrágicas argentinas (Junín) y otras sudamericanas que en la fiebre de Lassa.

La **fiebre hemorrágica de Junín** (fiebre hemorrágica argentina) es un importante problema de salud pública en ciertas áreas agrícolas de Argentina; se reportaron más de 18 000 casos entre 1958 y 1980, con una tasa de mortalidad de 10–15% en pacientes no tratados. Muchos casos continúan ocurriendo cada año. La enfermedad tiene una marcada variación estacional, y la infección se produce casi exclusivamente entre los trabajadores de los campos de maíz y trigo que están expuestos al roedor reservorio, *Calomys musculinus*.

El virus Junín produce inmunodepresión humoral y mediada por células; las muertes causadas por la fiebre hemorrágica de Junín pueden estar relacionadas con la incapacidad de iniciar una respuesta inmunitaria mediada por células. La administración de plasma humano de etapa convaleciente a pacientes durante la primera semana de la enfermedad redujo la tasa de mortalidad de 15–30% a 1%. Algunos de estos pacientes desarrollan un síndrome neurológico autolimitado de tres a seis semanas después. Se utiliza una vacuna eficaz con virus Junin atenuado para vacunar a individuos de alto riesgo en América del Sur.

El primer brote de **fiebre hemorrágica de Machupo** (fiebre hemorrágica boliviana) se identificó en Bolivia en 1962. Se estima que de 2 000 a 3 000 personas fueron afectadas por la enfermedad, con una tasa de letalidad de 20%. Se emprendió en Bolivia un programa eficaz de control de roedores dirigido contra *Calomys callosus* infectado, el hospedero del virus Machupo, y ha reducido en gran medida el número de casos de fiebre hemorrágica de Machupo.

El **virus Guanarito** (el agente de la **fiebre hemorrágica venezolana**) se identificó en 1990; tiene una tasa de mortalidad de alrededor de 33%. Su aparición estuvo ligada a la tala de tierras forestales para uso en pequeñas granjas. El **virus Sabia** se aisló en 1990 de un caso fatal de fiebre hemorrágica en Brasil. Tanto el virus Guanarito como el virus Sabia inducen una enfermedad clínica similar a la de la fiebre hemorrágica argentina y probablemente tienen tasas de mortalidad similares.

Virus de la coriomeningitis linfocítica

El virus de la coriomeningitis linfocítica (LCM, *lymphocitic choriomeningitis*) se descubrió en 1933 y está muy extendido en Europa y en Estados Unidos. Su vector natural es el ratón doméstico, *Mus musculus*. Es endémico en ratones, pero también puede infectar a otros roedores. Alrededor de 5% de los ratones en Estados Unidos portan el virus. Puede infectar crónicamente colonias de ratones o hámsteres y puede infectar a roedores mascotas.

El virus LCM se transmite ocasionalmente a los seres humanos, presumiblemente a través de excrementos de ratón. No hay evidencia de propagación horizontal de persona a persona. LCM en los seres humanos es una enfermedad aguda manifestada por meningitis aséptica o una enfermedad sistémica leve similar a la influenza. Raramente hay una encefalomielitis severa o una enfermedad sistémica mortal en personas sanas (tasa de mortalidad <1%). Muchas infecciones son subclínicas. El periodo de incubación suele ser de una a dos semanas y la enfermedad dura de una a tres semanas.

Las infecciones por virus LCM pueden ser graves en personas con sistemas inmunitarios deficientes. En 2005, cuatro receptores de trasplantes de órganos sólidos en Estados Unidos fueron infectados de un donante de órganos común. Tres de los cuatro receptores de órganos murieron 23–27 días después del trasplante. Se determinó que el origen del virus provenía de un hámster mascota adquirido recientemente por el donante de órganos. El virus de LCM también puede ser transmitido verticalmente de la madre al feto y la infección temprana del feto en el embarazo puede conducir a graves consecuencias, como la hidrocefalia, la ceguera y la muerte fetal.

Las infecciones generalmente son diagnosticadas serológicamente utilizando ELISA por anticuerpos IgM e IgG. Otros enfoques de diagnóstico incluyen tinciones de tejido inmunohistoquímicas para antígenos virales, RT-PCR para ácido nucleico viral y cultivo viral usando células Vero. Los estudios serológicos en áreas urbanas han mostrado tasas de infección en los seres humanos que oscilan de 2 a 5%.

Los estudios experimentales han demostrado que la respuesta inmunitaria puede ser protectora o nociva en ratones infectados por virus LCM. Los

booksmedicos.org

linfocitos T se requieren para controlar la infección, pero pueden también inducir a la enfermedad mediada por inmunidad. El resultado depende de la edad, el estado inmunitario, la base genética del ratón y la vía de inoculación del virus. Los ratones infectados en edad adulta pueden desarrollar una enfermedad fatal rápidamente causada por la respuesta inflamatoria mediada por linfocitos T en el cerebro. Los ratones infectados congénitamente o neonatalmente no desarrollan enfermedad aguda, pero portan una infección persistente a lo largo de toda la vida. No pueden eliminar la infección debido a que fueron infectados antes de que el sistema inmunitario celular madurara. Desarrollan una respuesta de anticuerpos fuertes que puede conducir a la circulación de complejos antígeno-anticuerpo virales y a la enfermedad del complejo inmunitario.

ENFERMEDADES POR FILOVIRUS

Clasificación y propiedades de los filovirus

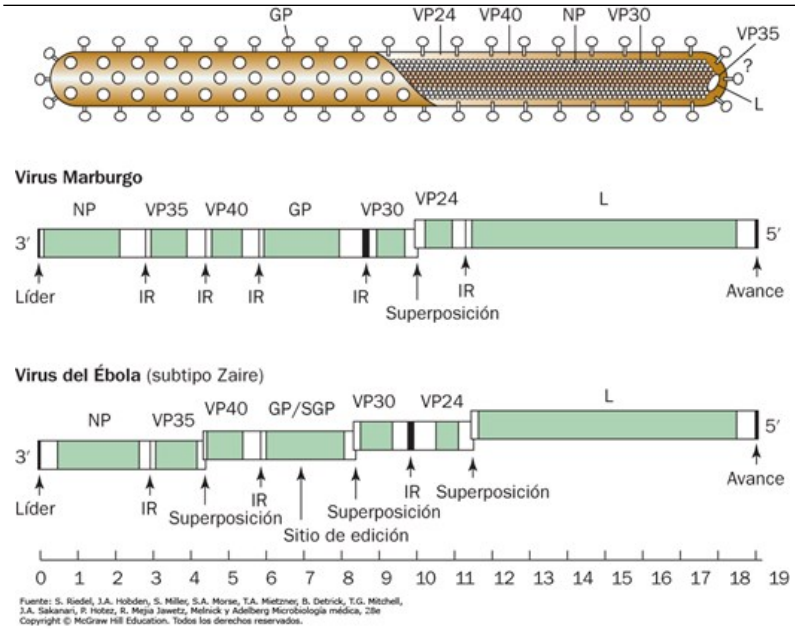
Los filovirus son partículas pleomórficas, que aparecen como hebras filamentosas largas o como formas raramente conformadas de 80 nm de diámetro (véase fig. 38–1). Las partículas de longitud unitaria son de 665 (Marburgo) a 805 nm (Ébola). Los dos filovirus conocidos (virus de Marburgo y virus del Ébola) son distintos antigénicamente y son clasificados en géneros separados (véase cuadro 38–1). Los cuatro subtipos del virus del Ébola (Zaire, Sudán, Reston, Costa de Marfil) difieren de uno a otro por hasta 40% a nivel de nucleótidos, pero comparten algunos epítopos comunes. Los subtipos parecen ser estables con el tiempo.

El genoma de filovirus grande es ARN de polaridad negativa, no segmentado, monocatenario de 19 kb de tamaño y contiene siete genes (véase fig. 38–11). Una estrategia de codificación inusual con el virus del Ébola es que la glucoproteína de la envoltura está codificada en dos marcos de lectura y requiere la edición transcripcional o un cambio de marco transcripcional para ser expresada. La glucoproteína constituye los picos de superficie virales en la forma de trímeros de 10 nm de longitud. Los viriones se liberan por brotación de la membrana plasmática.

FIGURA 38–11

Estructura del virión y organización del genoma de los filovirus. Se muestra la organización del genoma del virus de Marburgo y el subtipo Zaire del virus del Ébola. El diagrama del virión muestra a un ARN monocatenario de polaridad negativa encerrado en la cápsula del nucleosoma y envuelto en una membrana bicapa lipídica. Las proteínas estructurales asociadas con la cápsula del nucleosoma son la nucleoproteína (NP), VP30, VP35 y la proteína polimerasa (L). Las proteínas asociadas a la membrana son la proteína de matriz (VP40), VP24 y la GP (glucoproteína peplomérica). Los genes que codifican las proteínas estructurales se identifican y dibujan a escala en las estructuras del genoma. Las áreas sombreadas denotan las regiones de codificación y las áreas blancas las secuencias no codificantes. Los genes comienzan con un sitio de inicio transcripcional conservado y terminan con un sitio de parada transcripcional (poliadenilación); los genes adyacentes están separados entre sí por una región intergénica (IR) o se superponen entre sí. El sitio en el que se agrega el A adicional dentro del gen GP durante la edición transcripcional se indica en el diagrama del Ébola. El producto genético primario del gen GP de los virus del Ébola es el SGP, una glucoproteína secretada no estructural. En los extremos 3' y 5' de los genomas se encuentran las secuencias complementarias líder y de avance, respectivamente. (Adaptado de Peters CJ, Sánchez A, Rollin PE, *et al.* Virus Filoviridae: Marburg and Ebola. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, eds-in-chief. Fields Virology. 3rd ed. Lippincott-Raven; 1996.)

booksmedicos.org



Los filovirus son altamente virulentos y requieren instalaciones de contención máxima (Nivel de Bioseguridad 4) para el trabajo de laboratorio. La infectividad del filovirus se destruye por calentamiento durante 30 minutos a 60 °C, por radiación ultravioleta y radiación γ, por solventes lipídicos, y por blanqueador y desinfectantes fenólicos. Se sospecha que los hospederos y vectores naturales son murciélagos de la fruta africanos.

Fiebres hemorrágicas africanas (virus de Marburgo y del Ébola)

Los virus de Marburgo y del Ébola son altamente virulentos en los seres humanos y primates no humanos, con aproximadamente la mitad de las infecciones que terminan en la muerte. El periodo de incubación es de tres a nueve días para la enfermedad de Marburgo y de dos a 21 días para el Ébola. Causan enfermedades agudas similares caracterizadas por fiebre, cefalea, dolor de garganta y dolor muscular seguido de dolor abdominal, vómitos, diarrea y erupción cutánea, con hemorragia interna y externa, que a menudo conduce a choque y muerte. Los filovirus tienen tropismo por las células del sistema de macrófagos, las células dendríticas, los fibroblastos intersticiales y las células endoteliales. Existen títulos muy altos de virus en muchos tejidos, incluidos el hígado, el bazo, los pulmones y los riñones, y en la sangre y otros fluidos. Estos virus tienen las tasas de mortalidad más altas (25–90%) de todas las fiebres hemorrágicas virales.

La enfermedad por el virus de Marburgo fue reconocida en 1967 entre los trabajadores de laboratorio expuestos a tejidos de monos verdes africanos (*Cercopithecus aethiops*) importados a Alemania y Yugoslavia. Se produjo transmisión de pacientes al personal médico, con altas tasas de mortalidad. Los estudios de anticuerpos han indicado que el virus está presente en África Oriental y causa infección en monos y seres humanos. Los casos registrados de la enfermedad son poco frecuentes, pero se han documentado brotes en Kenia, Sudáfrica, la República Democrática del Congo y Angola. El virus de Marburgo puede infectar a conejillos de indias, ratones, hámsteres, monos y varios sistemas de cultivo celular.

El virus del Ébola se descubrió en 1976 cuando ocurrieron dos epidemias graves de fiebre hemorrágica en Sudán y Zaire (actual República Democrática del Congo). Los brotes involucraron más de 500 casos y al menos 400 muertes causadas por fiebre hemorrágica clínica. En cada brote, el personal del hospital se infectó a través del contacto cercano y prolongado con los pacientes, su sangre o sus excretas. Estos subtipos de virus del Ébola (Zaire, Sudán) son altamente virulentos. El tiempo medio de muerte desde el inicio de los síntomas es de siete a ocho días.

Se han producido brotes posteriores de fiebre hemorrágica del Ébola en Uganda (2000), la República del Congo (1995, 2001, 2002, 2003 y 2018), Gabón (1994, 1996, 1997 y 2002), Sudáfrica (1996) y Sudán (2004). Las epidemias a menudo son detenidas por la institución de métodos de enfermería de barrera y la capacitación del personal del hospital, junto con estrictas medidas de cuarentena.

El brote de Ébola más grande conocido ocurrió en África occidental en 2014–2016, con más de 28 000 casos y 11 000 muertes en Guinea, Liberia y Sierra Leona. Intensas respuestas internacionales de urgencia y medidas de cuarentena seguidas, eventualmente contuvieron el brote en junio de 2016. Se identificaron casos importados en otros siete países, con algunos casos de transmisión secundaria en el entorno de atención médica. El brote tuvo un impacto importante en la economía regional y los servicios de atención médica, con hasta 8% de los trabajadores de la salud que murieron a causa de

booksmedicos.org

la enfermedad, y los reveses en el tratamiento y el control de otras enfermedades.

Las infecciones por filovirus parecen ser inmunodepresoras. Los casos fatales a menudo muestran respuestas inmunitarias humorales deterioradas. Sin embargo, los anticuerpos contra el filovirus aparecen a medida que los pacientes se recuperan y son detectables por ELISA. Los antígenos virales en suero se pueden detectar mediante ELISA, proporcionando una prueba de detección rápida de muestras humanas. RT-PCR también se puede utilizar en muestras clínicas. Un peligro para realizar pruebas de filovirus es que los sueros de los pacientes y otras muestras pueden contener virus contagiosos. Las pruebas sólo se pueden realizar en condiciones de aislamiento biológico adecuado. Los aislamientos de virus frescos se pueden cultivar en líneas celulares como las líneas celulares de mono Vero y MA-104.

Es probable que los virus de Marburgo y del Ébola tengan un hospedero reservorio, muy probablemente el murciélago de la fruta, y se transmitan a los seres humanos sólo accidentalmente. Los monos no se consideran hospederos reservorios porque la mayoría de los animales infectados mueren demasiado rápido como para mantener la supervivencia del virus. Las infecciones humanas son altamente transmisibles a los contactos humanos, generalmente por contacto directo con sangre, fluidos corporales o víctimas fallecidas de forma reciente. Por lo general, los brotes de infección por el virus del Ébola se asocian con la introducción del virus en la comunidad por una persona infectada, seguida de la diseminación por propagación de persona a persona, a menudo dentro de las instalaciones médicas.

Debido a que los reservorios naturales de los virus de Marburgo y del Ébola son aún desconocidos, no puede ser organizada ninguna actividad de control. El uso de instalaciones de aislamiento en los entornos hospitalarios se mantiene como los medios más efectivos para controlar los brotes de Ébola. Las técnicas estrictas de enfermería de barrera deben ser implementadas. Debe mantenerse un cuidado extremo con la sangre infectada, secreciones, tejidos y residuos. El personal involucrado en la trasportación y el cuidado de primates no humanos debe ser instruido acerca de los potenciales peligros que conlleva el cuidado de estos animales.

No existen tratamientos antivirales específicos, aunque los tratamientos basados en anticuerpos experimentales están bajo investigación. El tratamiento está dirigido al mantenimiento de la función renal y el equilibrio electrolítico y el enfrentamiento a las hemorragias y el choque. Ahora está disponible una vacuna experimental y está siendo probada su efectividad como medida de control de brotes.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Los arbovirus y los virus transmitidos por roedores tienen ciclos de transmisión complejos que involucran artrópodos o roedores. Estos virus se clasifican en varias familias de virus diferentes (Arena-, Bunya-, Flavi-, Reo- y *Togaviridae*).
- Las enfermedades por arbovirus se dividen en tres categorías generales: fiebres (generalmente benignas), encefalitis y fiebres hemorrágicas. Las dos últimas categorías pueden ser fatales.
- Las principales enfermedades transmitidas por mosquitos son fiebre amarilla, dengue, chikungunya, encefalitis japonesa B, encefalitis equina, fiebre del Nilo Occidental y zika.
- Todos los alfavirus, en la familia *Togaviridae*, están relacionados antigénicamente; todos los flavivirus están relacionados antigénicamente.
- Las infecciones no aparentes son comunes con los virus de la encefalitis viral y la neuroinvasión rara vez ocurre.
- Los seres humanos son hospederos accidentales de infecciones por arbovirus y no son esenciales para los ciclos vitales virales.
- El virus del Nilo Occidental es la principal causa de encefalitis arboviral en Estados Unidos.
- La vacuna viva atenuada contra la fiebre amarilla se desarrolló en la década de 1930 y es muy segura.
- La fiebre del dengue es una enfermedad autolimitada, pero el dengue hemorrágico y el síndrome de choque del dengue son graves y potencialmente fatales.
- La fiebre hemorrágica del dengue ocurre con infecciones secundarias en presencia de anticuerpos preexistentes de una infección primaria por diferentes serotipos virales.
- La encefalitis japonesa B a menudo deja secuelas graves, pero las infecciones por fiebre amarilla no tienen ninguna.

booksmedicos.org

- El virus zika surgió en Brasil en 2015 y causa microcefalia fetal durante la infección en mujeres embarazadas.
- Las principales enfermedades virales transmitidas por roedores son las infecciones por hantavirus, la fiebre de Lassa y las fiebres hemorrágicas sudamericanas. Se sospecha que los reservorios de las fiebres hemorrágicas africanas de Marburgo y del Ébola son murciélagos o posiblemente roedores.
- Las fiebres hemorrágicas transmitidas por roedores son causadas por bunyavirus (hantavirus) y arenavirus (fiebre de Lassa).
- El virus Lassa se distribuye en África occidental. Alrededor de 1% de las infecciones por el virus Lassa son fatales. Las infecciones a menudo causan la muerte fetal.
- Los virus de Marburgo y del Ébola (clasificados como filovirus) se encuentran en África y son altamente virulentos en los seres humanos, con infecciones que frecuentemente terminan en la muerte.
- La prevención de muchas infecciones por arbovirus implica la protección contra las picaduras de mosquitos o garrapatas, el control de mosquitos, el uso de ropa protectora, el uso de productos químicos repelentes o la prevención de áreas infestadas.

REFERENCIAS

Briese T, Paweska JT, McMullan LK, et al: Genetic detection and characterization of Lujo virus, a new hemorrhagic fever-associated arenavirus from southern Africa. *PLoS Pathog* 2009;5:e1000455. [PubMed: 19478873]

Brinton MA: The molecular biology of West Nile Virus: A new invader of the western hemisphere. *Annu Rev Microbiol* 2002;56:371. [PubMed: 12142476]

Calisher CH, Childs JE, Field HE, et al: Bats: important reservoir hosts of emerging viruses. *Clin Microbiol Rev* 2006;19:531. [PubMed: 16847084]

Centers for Disease Control and Prevention. Japanese Encephalitis Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR* 2010;59(RR-1).

Centers for Disease Control and Prevention. Yellow Fever Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR* 2010;59(RR-7).

Feldmann H, Geisbert T, Kawaoka Y (guest editors): Filoviruses: Recent advances and future challenges. *J Infect Dis* 2007;196 (Suppl 2). [Entire issue.]

Griffin DE: Alphaviruses. In Knipe DM, Howley PM (editors-in-chief) *Fields Virology*, 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

Gubler DJ, Kuno G, Markoff L: Flaviviruses. In Knipe DM, Howley PM (editors-in-chief) *Fields Virology*, 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

Japanese encephalitis vaccines: WHO position paper. *World Health Org Wkly Epidemiol Rec* 2006;81:331.

Li D: A highly pathogenic new bunyavirus emerged in China. *Emerg Microbes Infect* 2013;2:e1. [PubMed: 26038435]

MacNeil A, Nichol ST, Spiropoulou CF: Hantavirus pulmonary syndrome. *Virus Res* 2011;162:138. [PubMed: 21945215]

McMullan LK, Folk SM, Kelly AJ, et al: A new phlebovirus associated with severe febrile illness in Missouri. *N Engl J Med* 2012;367:834. [PubMed: 22931317]

Rift Valley fever fact sheet. *World Health Org Wkly Epidemiol* Rec 2008;83:17.

Rothman AL: Immunity to dengue virus: a tale of original antigenic sin and tropical cytokine storms. *Nat Rev Immunol* 2011;11:532. [PubMed:

booksmedicos.org

21760609]

Shu PY, Huang JH: Current advances in dengue diagnosis. *Clin Diagn Lab Immunol* 2004;11:642. [PubMed: 15242935]

Süss J: Epidemiology and ecology of TBE relevant to the production of effective vaccines. *Vaccine* 2003;21(Suppl 1):S19. [PubMed: 12628811]

Swei A, Russell BJ, Naccache SN, et al: The genome sequence of Lone Star virus, a highly divergent bunyavirus found in the *Amblyomma americanum* tick. *PLoS One* 2013;8.

Vaccines against tick-borne encephalitis: WHO position paper. *World Health Org Wkly Epidemiol Rec* 2011;86:241.

Walter CT, Barr JN: Recent advances in the molecular and cellular biology of bunyaviruses. *J Gen Virol* 2011;92:2467. [PubMed: 21865443]

Yellow fever vaccine: WHO position paper. *World Health Org Wkly Epidemiol Rec* 2003;78:349.

Zhao L, Zhai S, Wen H, et al: Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus, Shandong Province, China. *Emerg Infect Dis* 2012;18:963. [PubMed: 22608264]

booksmedicos.org

Universidad Mariano Galvez de Guatemala
Access Provided by:
SILVERCHAIR

CAPÍTULO 39: Ortomixovirus (virus de la influenza)

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades respiratorias son responsables de más de la mitad de todas las enfermedades agudas que se presentan cada año en Estados Unidos. Los **Orthomyxoviridae** (virus de la influenza) son un factor importante que determina la morbilidad y mortalidad causadas por enfermedades respiratorias, y los brotes de infección a veces ocurren en epidemias mundiales. La influenza ha sido responsable de millones de muertes en todo el mundo. La mutabilidad y la alta frecuencia del reagrupamiento genético, así como los cambios antigénicos resultantes en las glucoproteínas de la superficie viral, hacen que los virus de la influenza sean un reto formidable en las actividades de control. La influenza tipo A tiene una gran variabilidad antigénica y es responsable de la mayor parte de los casos de influenza epidémica. La influenza tipo B puede producir cambios antigénicos y algunas veces causa epidemias. La influenza tipo C muestra una estabilidad antigénica y sólo produce una enfermedad leve en individuos inmunodeprimidos.

PROPIEDADES DE ORTOMIXOVIRUS

Se conocen tres tipos inmunológicos de virus de la influenza, designados A, B y C. En los de virus de la influenza del grupo de tipo A ocurren cambios antigénicos continuamente y, en menor grado, en el grupo de tipo B, en tanto el tipo C parece ser antigénicamente estable. También se conocen cepas de influenza A para aves acuáticas, pollos, patos, cerdos, caballos y focas. Algunas de las cepas aisladas de animales son antigénicamente similares a las cepas que circulan en la población humana.

Las siguientes descripciones se basan en el virus de la influenza tipo A, el tipo mejor caracterizado (cuadro 39–1).

CUADRO 39–1

Propiedades importantes de los ortomixovirus[a]

Virión: Esférico, pleomórfico, 80 a 120 nm de diámetro (nucleocápside helicoidal, 9 nm)
Composición: ARN (1%), proteína (73%), lípidos (20%), carbohidratos (6%)
Genoma: ARN monocatenario, segmentado (ocho moléculas), de polaridad negativa, tamaño total de 13.6 kb
Proteínas: Nueve proteínas estructurales, una no estructural
Envoltura: Contiene hemaglutinina y neuraminidasa virales de proteínas
Replicación: Transcripción nuclear; 5′ términos de ARN celular depurados como cebador; las partículas maduran mediante gemación a partir de la membrana plasmática
Características sobresalientes: El reordenamiento genético es frecuente entre los miembros del mismo género Los virus de la influenza causan epidemias mundiales

[a] Descripción del virus de la influenza A, género *Influenzavirus A.*

booksmedicos.org

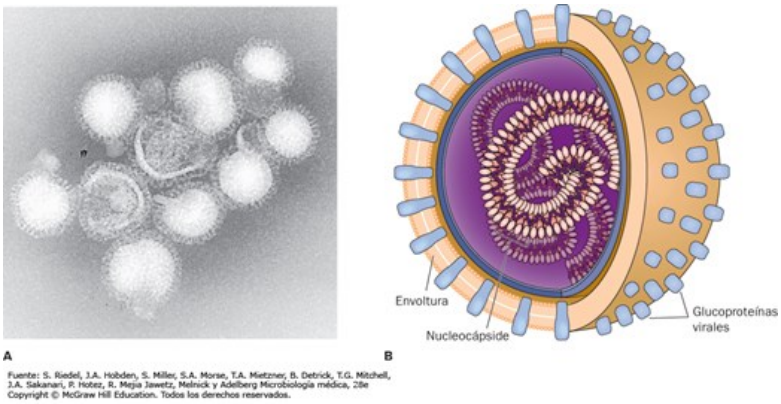
Universidad Mariano Galvez de Guatemala
Access Provided by:
SILVERCHAIR INFORMATION SYSTEMS

Estructura y composición

Las partículas del virus de la influenza son por lo general esféricas y de aproximadamente 100 nm de diámetro (80 a 120 nm), aunque los viriones pueden mostrar una gran variación en su tamaño (véase fig. 39–1).

FIGURA 39–1

Virus de la influenza. **A.** Micrografía electrónica del virus de la influenza A/Hong Kong/1/68(H3N2). Téngase en cuenta las formas pleomórficas y las proyecciones de glucoproteína que cubren las superficies de las partículas (315 000×). (Cortesía de F.A. Murphy y E.L. Palmer). **B.** Vista esquemática del virus de la influenza. Las partículas virales tienen genomas segmentados que consisten en siete u ocho moléculas de ARN diferentes, cada una recubierta por proteínas de la cápside y formando a los nucleocápsides helicoidales. Las glucoproteínas virales (hemaglutinina y neuraminidasa) se proyectan como espigas a través de la envoltura lipídica. (Reproducido con autorización de Willey JM, Sherwood LM, Woolverton CJ. *Prescott, Harley y Klein's Microbiology*. 7th ed. McGraw Hill; 2008. © McGraw-Hill Education.)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Los genomas de ARN monocatenarios y de polaridad negativa de los virus de la influenza A y B se presentan como ocho segmentos separados; los virus de la influenza C contienen siete segmentos de ARN, que carecen de un gen de neuraminidasa. Se conocen asignaciones de tamaños y de codificación de proteínas para todos los segmentos (véase cuadro 39–2). La mayor parte de los segmentos codifican una sola proteína. Los primeros 12 a 13 nucleótidos en cada extremo de cada segmento genómico se conservan entre los ocho segmentos de ARN; estas secuencias son importantes en la transcripción viral.

booksmedicos.org

CUADRO 39–2

Asignaciones de codificación de segmentos de ARN del virus de la influenza tipo A

Segmento de genoma		Polipéptido codificado			
Número[a]	Tamaño (número de nucleótidos)	Designación	Peso molecular previsto[b]	Número aproximado de moléculas por virión	Función
1	2 341	PB2	85 700	30–60	Componentes de transcriptasa de ARN
2	2 341	PB1	86 500		
3	2 233	PA	84 200		
4	1 778	AH	61 500	500	Hemaglutinina; trímero; glucoproteína de la envoltura; media la inserción del virus en la célula; activado por desdoblamiento; actividad de fusión a un pH ácido
5	1 565	NP	56 100	1 000	Relacionado con proteínas de ARN y de polimerasa; estructura helicoidal; nucleocápside
6	1 413	NA	50 000	100	Neuraminidasa; tetrámero; glucoproteína de la envoltura; enzima
7	1 027	M_1 M_2	27 800 11 000	3 000 20–60	Proteína de la matriz; componente principal del virión; reviste el interior de la envoltura; interviene en el ensamble; interacciona con RNP y NS_2 del virus Proteína integral de la membrana; canal iónico; esencial para la pérdida de la envoltura del virus; de ARNm empalmado
8	890	NS_1 NS_2	26 800 14 200	0 130–200	No estructural; gran abundancia; inhibe el empalme pre-ARNm; reduce la respuesta al interferón Componente menor de viriones; exportación nuclear de RNP virales; de ARNm empalmado

HA: hemaglutinina; M1: proteína de matriz; M2: proteína integral de membrana; NA: neuraminidasa; NP: nucleoproteína; NS1 y NS2 son proteínas no estructurales; PB2: PB1 y PA son proteínas de polimerasa; RNP: ribonucleoproteína.

[a] Los segmentos de ARNt están numerados en orden decreciente de tamaño.

[b] Los pesos moleculares de las dos glucoproteínas, HA y NA, parecen mayores (alrededor de 76 000 y 56 000, respectivamente) debido al carbohidrato agregado.

Adaptado con autorización de Lamb RA, Krug RM. Orthomyxoviridae: The viruses and their replication. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, eds-in-chief. *Fields Virology*. 3rd ed. Lippincott-Raven; 1996.

Las partículas del virus de la influenza contienen nueve proteínas estructurales diferentes. La nucleoproteína (NP, *nucleoprotein*) se asocia con el ARN viral para formar una estructura de ribonucleoproteína (RNP, *ribonucleoprotein*) de 9 nm de diámetro que asume una configuración helicoidal y forma el nucleocáside viral. Tres proteínas de gran tamaño (PB1, PB2 y PA) están unidas a la RNP viral y son responsables de la transcripción y

booksmedicos.org

replicación de ARN. La proteína de la matriz (M_1), que forma una capa debajo de la envoltura lipídica viral, es importante en la morfogénesis de partículas y es un componente principal del virión (alrededor de 40% de la proteína viral).

Una envoltura lipídica derivada de la célula rodea la partícula del virus. Dos glucoproteínas codificadas por virus, hemaglutinina (HA, *hemagglutinin*) y neuraminidasa (NA, *neuraminidase*), se insertan en la envoltura y se exponen como espigas de aproximadamente 10 nm de largo en la superficie de la partícula. Estas dos glucoproteínas de superficie determinan la variación antigénica de los virus de la influenza y la inmunidad del hospedero. La hemaglutinina representa aproximadamente 25% de la proteína viral y la neuraminidasa, casi 5%. La proteína de canal iónico M_2 y la proteína NS_2 también están presentes en la envoltura pero sólo algunas copias por partícula.

Dado el carácter segmentado del genoma, cuando una célula se infecta simultáneamente con dos virus diferentes en un determinado tipo, mezclas de segmentos del gen progenitor pueden ensamblarse en viriones de la progenie. Este fenómeno, llamado **reagrupamiento genético**, puede producir cambios súbitos en los antígenos de la superficie viral, una propiedad que explica las características epidemiológicas de la influenza y plantea importantes dificultades para el desarrollo de vacunas.

Los virus de la influenza son relativamente resistentes *in vitro* y pueden almacenarse a una temperatura de 0 a 4 °C durante semanas sin que pierdan su viabilidad. Los disolventes de lípidos, los desnaturalizantes de proteínas, el formaldehído y la irradiación destruyen la infecciosidad. Tanto la infecciosidad como la hemaglutinación son más resistentes a la inactivación a pH alcalino que a pH ácido.

Clasificación y nomenclatura

El género *Influenzavirus A* contiene cepas humanas y animales de influenza tipo A, *Influenzavirus B* contiene cepas humanas de tipo B e *Influenzavirus C* contiene virus de la influenza tipo C de seres humanos y de cerdos.

Las diferencias antigénicas manifestadas por dos de las proteínas estructurales internas, las proteínas del nucleocáside (NP, *nucleocapsid*) y la matriz (M, *matrix*), se utilizan para clasificar los virus de la influenza en los tipos A, B y C. Estas proteínas no poseen reactividad cruzada entre los tres tipos. Las variaciones antigénicas en las glucoproteínas de superficie, HA y NA, se usan para clasificar los subtipos de los virus de tipo A.

El sistema de nomenclatura estándar para las cepas de virus de la influenza incluye la siguiente información: tipo, hospedero de origen, origen geográfico, número de cepa y año de aislamiento. Las descripciones antigénicas de HA y NA se dan entre paréntesis para el tipo A. El hospedero de origen no está indicado para las cepas humanas, como A/Hong Kong/03/68(H3N2), pero está indicado para otros, como A/cerdos/Iowa/15/30(H1N1).

Hasta el momento, se han aislado 18 subtipos de HA (H1-H18) y 11 subtipos de NA (N1-N11), en muchas combinaciones diferentes, de seres humanos y de animales.

La familia Orthomyxoviridae también contiene el género *Thogotovirus*, cuyos miembros no se sabe que causan enfermedades en seres humanos.

Estructura y función de la hemaglutinina

La proteína HA de virus de la influenza fija las partículas de virus a las células susceptibles, y es el principal antígeno contra el cual se dirigen los anticuerpos neutralizantes (protectores). La variabilidad de HA es la causa principal de la evolución continua de nuevas cepas y de las epidemias de influenza subsiguientes. La hemaglutinina deriva su nombre de su capacidad a fin de aglutinar eritrocitos bajo ciertas condiciones.

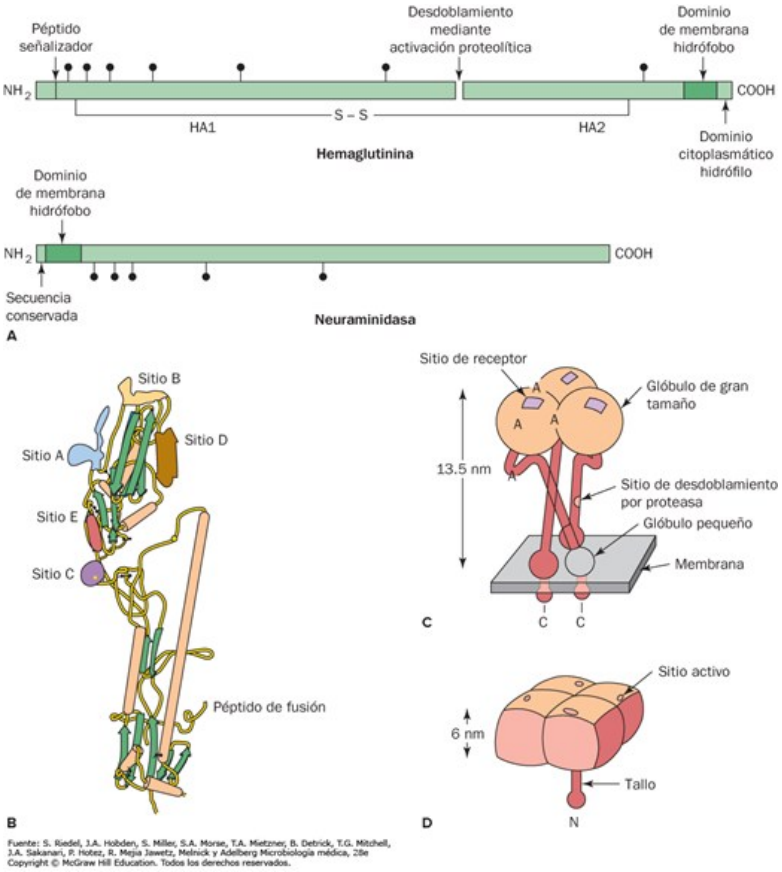
La secuencia primaria de HA contiene 566 aminoácidos (véase fig. 39–2A). Una secuencia de señal corta en el terminal amino inserta el polipéptido en el retículo endoplásmico; después, se retira la señal. La proteína HA se desdobla en dos subunidades, HA1 y HA2, que permanecen fuertemente unidas por un enlace de disulfuro. Un tramo hidrófobo cerca del terminal carboxilo de HA2 ancla la molécula de HA en la membrana, con una pequeña cola hidrófila que se extiende hacia el citoplasma. Los residuos de oligosacáridos se agregan en varios sitios.

FIGURA 39–2

Glucoproteínas de superficie hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA) del virus de la influenza. **A.** Estructuras primarias de los polipéptidos HA y NA. El desdoblamiento de HA en HA1 y HA2 es necesaria para que el virus sea infeccioso. HA1 y HA2 permanecen unidos por un enlace disulfuro (S-S). No se produce desdoblamiento postraduccional con NA. Se muestran los puntos de inserción del hidrato de carbono. Los aminoácidos hidrofóbicos que

booksmedicos.org

anclan las proteínas en la membrana viral se encuentran cerca del terminal carboxilo de HA y el terminal amino de NA. **B.** Plegamiento de los polipéptidos HA1 y HA2 en un monómero HA. Cinco lugares antigénicos principales (lugares A-E) que sufren cambios se muestran como *áreas sombreadas*. El terminal amino de HA2 proporciona actividad de fusión (péptido de fusión). La partícula de fusión se entierra en la molécula hasta que queda expuesta por un cambio en la configuración inducido por un pH bajo. **C.** Estructura del trímero de HA tal como ocurre en una partícula de virus o en la superficie de las células infectadas. Se muestran algunos de los sitios involucrados en la variación antigénica (A). Los residuos del terminal carboxilo (C) sobresalen a través de la membrana. **D.** Estructura del tetrámero de NA. Cada molécula de NA tiene un lugar activo en su superficie superior. La región amino terminal (N) de los polipéptidos ancla el complejo en la membrana. (Redibujado con autorización de [A, B] Murphy BR, Webster RG. Influenza viruses, pp. 1185 and 1186, and [C, D] Kingsbury DW. Orthomyxo-and paramyxoviruses and their replication, pp. 1163 and 1172. In: Fields BN, ed.-in-chief. *Virology*. Raven Press; 1985.)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

La estructura tridimensional de la proteína HA se ha podido conocer gracias a la cristalografía de rayos X. La molécula de HA se pliega en una estructura compleja (véase fig. 39–2B). Cada dímero de HA1 y HA2 ligado forma un tronco alargado recubierto por un glóbulo de gran tamaño. La base del tronco lo ancla en la membrana. Cinco sitios antigénicos en la molécula de HA exhiben mutaciones considerables. Estos sitios ocurren en regiones expuestas en la superficie de la estructura, aparentemente no son esenciales para la estabilidad de la molécula y están involucrados en la neutralización viral. Otras regiones de la molécula de HA se conservan en todas las cepas, probablemente porque son necesarias para que la molécula retenga su estructura y función.

La espiga de HA en la partícula del virus es un trímero compuesto por tres dímeros de HA1 y HA2 entrelazados (véase fig. 39–2C). La trimerización imparte una mayor estabilidad a la espiga que la que podría lograr un monómero. El lugar de unión al receptor celular (lugar de adherencia del virus) es un saco ubicado en la parte superior de cada glóbulo grande. El saco es inaccesible al anticuerpo.

El desdoblamiento que separa HA1 y HA2 es necesario a fin de que la partícula del virus sea infecciosa y esté mediada por proteasas celulares. Los virus de la influenza normalmente se mantienen circunscritos a las vías respiratorias, porque las enzimas proteasas que desdoblan HA se expresan sólo en esos lugares. Se han observado ejemplos de virus más virulentos que se han adaptado para usar una enzima más ubicua, como la plasmina, para desdoblar HA y promover la infección generalizada de las células. El terminal amino de HA2, generado por el fenómeno de desdoblamiento, es necesario para que la envoltura viral se fusione con la membrana celular, un paso esencial en el proceso de la infección viral. El pH bajo desencadena

booksmedicos.org

un cambio en la configuración que activa la actividad de fusión.

Estructura y función de la neuraminidasa

La antigenicidad de NA, la otra glucoproteína presente en la superficie de las partículas del virus de la influenza, también es importante a fin de determinar el subtipo de cepas del virus de la influenza aislado.

La espiga de NA en la partícula viral es un tetrámero compuesto por cuatro monómeros idénticos (véase fig. 39–2D). Un tronco delgado está coronado con una cabeza de forma de caja. Hay un punto catalítico para NA en la parte superior de cada cabeza, de modo que cada espiga de NA contenga cuatro lugares activos.

La NA funciona al final del ciclo de replicación viral. Es una enzima sialidasa que elimina el ácido siálico de los glucoconjugados. Facilita la liberación de partículas virales de las superficies celulares infectadas durante el proceso de gemación y ayuda a prevenir la autoagregación de viriones al eliminar los residuos de ácido siálico de las glucoproteínas virales. Es posible que la NA ayude al virus a abrirse camino a través de la capa de mucina en las vías respiratorias para llegar a los blancos celulares epiteliales.

Variación antigénica menor y variación antigénica mayor

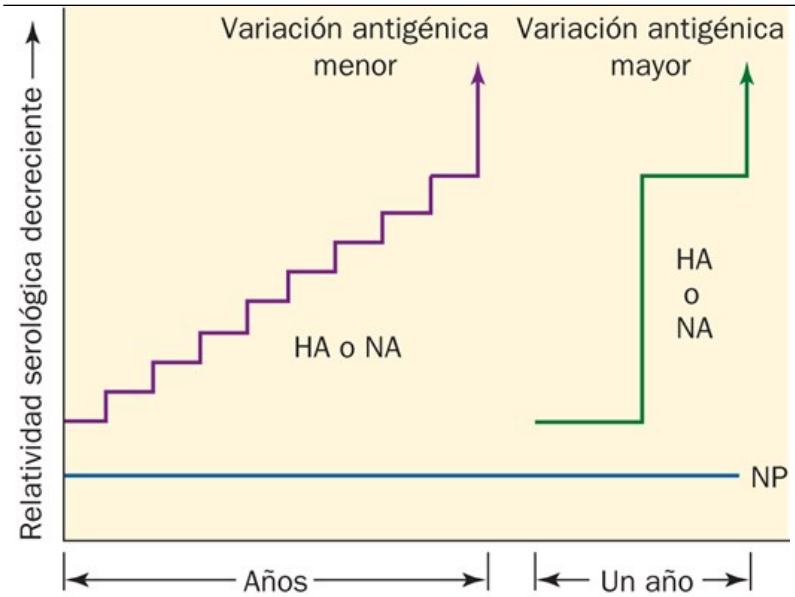
Los virus de la influenza son notables debido a los frecuentes cambios antigénicos que ocurren en HA y NA. Las variantes antigénicas del virus de la influenza tienen una ventaja selectiva sobre el virus progenitor en presencia de anticuerpos dirigidos contra la cepa original. Este fenómeno es responsable de las características epidemiológicas únicas de la influenza. Otros agentes de las vías respiratorias no muestran variación antigénica significativa.

Los dos antígenos de superficie de la influenza sufren variaciones antigénicas independientes entre sí. Los cambios antigénicos menores se denominan **variación antigénica menor**; los principales cambios antigénicos en HA o NA, llamados **variación antigénica mayor**, dan como resultado la aparición de un nuevo subtipo (véase fig. 39–3). El cambio antigénico tiene más probabilidad de producir una epidemia.

FIGURA 39–3

La variación antigénica menor y la variación antigénica mayor participan en los cambios antigénicos de las dos glucoproteínas de superficie (hemaglutinina [HA] y neuraminidasa [NA]) del virus de la influenza. La variación antigénica menor es un cambio gradual en la antigenicidad causada por mutaciones puntuales que afectan los sitios antigénicos principales en la glucoproteína. La variación antigénica mayor es un cambio brusco causado por un reagrupamiento genético con una cepa no relacionada. Los cambios en HA y NA ocurren independientemente. Las proteínas internas del virus, como la nucleoproteína (NP), no experimentan cambios antigénicos.

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

La variación antigénica menor se debe a la acumulación de mutaciones puntuales en el gen, que dan como resultado cambios de aminoácidos en la proteína. Los cambios de secuencia pueden alterar los lugares antigénicos en la molécula de manera que un virión puede evadir al reconocimiento por parte del sistema inmunitario del hospedero. El sistema inmunitario no causa la variación antigénica, sino que funciona como una fuerza de selección que permite que se expandan nuevas variantes antigénicas. Una variante debe sufrir dos o más mutaciones antes que surja una nueva cepa de importancia epidemiológica.

La **variación antigénica mayor** refleja cambios drásticos en la secuencia de una proteína de la superficie viral, causada por el reagrupamiento genético entre los virus de la influenza humana, porcina y aviar. Los virus de la influenza B y C no muestran un cambio antigénico porque existen pocos virus relacionados en los animales.

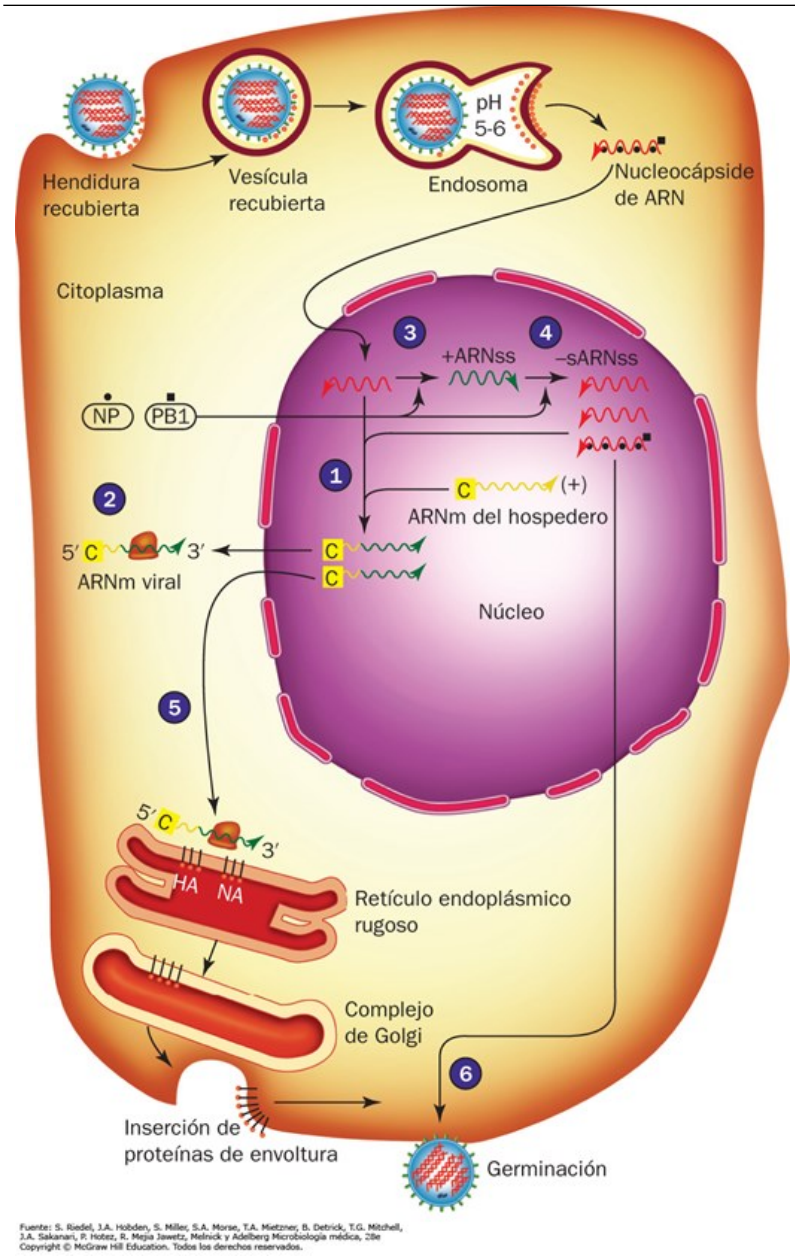
Replicación del virus de la influenza

En la figura 39–4 se resume el ciclo de replicación del virus de la influenza. El ciclo de multiplicación viral procede con rapidez. Hay una inactivación de la síntesis de proteínas de la célula del hospedador aproximadamente tres horas después de la infección, lo que permite la traducción selectiva de los ARNm virales. Se producen nuevos virus descendientes al cabo de ocho a 10 horas.

FIGURA 39–4

Diagrama esquemático del ciclo vital del virus de la influenza. Después de la endocitosis mediada por el receptor, los complejos de ribonucleoproteína viral se liberan en el citoplasma y se transportan al núcleo, donde ocurren la replicación y la transcripción 1). Los ARN mensajeros se exportan al citoplasma para su traducción. 2) Las proteínas virales iniciales necesarias para la replicación y la transcripción, incluidas la nucleoproteína (NP) y una proteína polimerasa (PB1), se transportan de regreso al núcleo. La actividad de la ARN polimerasa de la proteína PB1 sintetiza ARN monocatenario de polaridad positiva (ARNss) a partir de moléculas de ARN monocatenario genómico de polaridad negativa (-ARNss). 3) Estos modelos de +ARNss se copian por la actividad de ARN polimerasa de la proteína PB1. 4) Algunos de estos nuevos segmentos del genoma sirven como plantillas para la síntesis de más ARNm viral. Más adelante en la infección, se convierten en genomas de la progenie. Las moléculas de ARNm virales transcritas de algunos segmentos del genoma codifican proteínas estructurales como la hemaglutinina (HA) y la neuraminidasa (NA). Estos mensajes son traducidos por los ribosomas asociados al retículo endoplásmico y se envían a la membrana celular. 5). Los segmentos del genoma viral se empaquetan como progenie viriones que brotan de la célula hospedera 6). ER, retículo endoplásmico. (Reproducido con autorización de Willey JM, Sherwood LM, Woolverton CJ, eds. *Prescott, Harley, and Klein's Microbiology.* McGraw-Hill; 2008:457. © McGraw-Hill Education.)

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

A. Adhesión, penetración y pérdida de la envoltura viral

El virus se adhiere al ácido siálico de la superficie celular a través del sitio del receptor ubicado en la parte superior del glóbulo grande de la HA. Las partículas de virus se internalizan dentro de los endosomas a través de la endocitosis mediada por receptores. El siguiente paso consiste en la fusión entre la envoltura viral y la membrana celular, que desencadena la pérdida de la envoltura. El bajo pH dentro del endosoma es necesario para la fusión de membrana mediada por virus que libera RNP virales hacia el citosol. El pH ácido provoca un cambio de configuración en la estructura de HA para que el “péptido de fusión” HA2 esté en contacto correcto con la membrana. La proteína de canal iónico M2 presente en el virión permite la entrada de iones del endosoma hacia la partícula viral, lo que desencadena el cambio de configuración en la hemaglutinina. Las nucleocápsides virales son liberadas luego hacia el citoplasma de las células.

B. Transcripción y traducción

Los mecanismos de transcripción utilizados por los ortomixovirus son muy diferentes de los de otros virus de ARN por cuanto intervienen de manera más íntima las funciones celulares. La transcripción viral ocurre en el núcleo. Estos ARNm se producen a partir de nucleocápsides virales. La

booksmedicos.org

polimerasa codificada por el virus, que consiste en un complejo de las tres proteínas P, es la principal responsable de la transcripción. Su acción debe ser inducida por terminales 5′ rematados y metilados que son depurados de los transcriptos celulares recién sintetizados por la ARN polimerasa II celular. Esto explica por qué la replicación del virus de la influenza es inhibida por la dactinomicina y la amanitina α, que bloquean la transcripción celular, en tanto que otros virus de ARN no se ven afectados debido a que no utilizan transcriptos celulares en la síntesis de ARN viral.

Seis de los segmentos del genoma producen ARNm monocistrónicos que se traducen en el citoplasma en seis proteínas virales. Las otras dos transcripciones experimentan empalmes, cada uno genera dos ARNm que se traducen en diferentes marcos de lectura. En las primeras etapas después de la infección, las proteínas NS_1 y NP son sintetizadas de preferencia. En etapas posteriores, las proteínas estructurales se sintetizan con altas tasas. Las dos glucoproteínas, HA y NA, se modifican utilizando la vía secretora.

La proteína no estructural del virus de la influenza NS1 tiene una función postranscripcional en la regulación de la expresión del gen viral y celular. La proteína NS_1 se une a las secuencias de poli (A), inhibe el empalme previo a ARNm e inhibe la exportación nuclear de ARNm empalmados, asegurando un conjunto de moléculas celulares donantes para proporcionar los cebadores necesarios para la síntesis de ARNm viral. La proteína NS_2 interactúa con la proteína M_1 y participa en la exportación nuclear de RNP virales.

C. Replicación del ARN viral

La replicación del genoma viral se logra mediante las mismas proteínas de polimerasa codificadas por el virus que participan en la transcripción. Los mecanismos que regulan las funciones alternativas de transcripción y replicación de las mismas proteínas están relacionados con la abundancia de una o más de las proteínas nucleocápsides virales.

Al igual que con todos los demás virus de cadena negativa, las plantillas para la síntesis de ARN viral permanecen recubiertas con nucleoproteínas. Los únicos ARN completamente libres son los ARNm. El primer paso en la replicación del genoma es la producción de copias de cada segmento de cadena positiva. Estas copias de antigenomas difieren de los ARNm en ambos terminales; los extremos 5′ no están cubiertos, y los extremos 3′ no están truncados ni poliadenilados. Estas copias sirven como plantillas destinadas a la síntesis de copias fieles de ARN genómicos.

Puesto que hay secuencias comunes en ambos extremos de todos los segmentos virales de ARN, el aparato de síntesis de ARN puede reconocerlos de manera eficiente. La combinación de segmentos genómicos derivados de diferentes progenitores en células coinfectadas es presumiblemente la causa de la alta frecuencia de reagrupamiento genético característico de los virus de la influenza dentro de un género. Se han observado frecuencias de reagrupamiento tan alto como 40%.

D. Maduración

El virus madura por germinación desde la superficie de la célula. Los componentes virales individuales llegan al lugar de gemación por diferentes caminos. Las nucleocápsides se ensamblan en el núcleo y se desplazan hacia la superficie celular. Las glucoproteínas, HA y NA, se sintetizan en el retículo endoplasmático; son modificados y ensamblados en trímeros y tetrámeros, respectivamente; y se insertan en la membrana plasmática. La proteína M_1 hace las veces de un puente que vincula la nucleocápside a los extremos citoplásmicos de las glucoproteínas. Los viriones descendientes brotan de la célula. Durante esta secuencia de eventos, HA se divide en HA1 y HA2 si la célula hospedera posee la enzima proteolítica apropiada. NA elimina los ácidos siálicos terminales de las glucoproteínas de la superficie celular y viral, lo que facilita la liberación de partículas virales de la célula y evita su agregación.

Muchas de las partículas no son infecciosas. Las partículas a veces no logran incorporar en la cápside el complemento completo de segmentos de genoma; a menudo uno de los segmentos grandes de ARN falta. Estas partículas no infecciosas son capaces de causar hemaglutinación y pueden interferir con la replicación del virus intacto.

Los sistemas de genética inversa que permiten la generación de virus de la influenza infecciosos a partir de ADNc clonados de segmentos de ARN virales están disponibles y permiten estudios de mutagénesis y funcionales.

INFECCIONES POR VIRUS DE LA INFLUENZA EN SERES HUMANOS

En el cuadro 39–3 se muestra una comparación del virus de la influenza A con otros virus que infectan el sistema respiratorio humano. Aquí se

booksmedicos.org

analizará el virus de la influenza.

CUADRO 39–3

Comparación de virus que infectan el sistema respiratorio humano

Virus	Enfermedad	Número de serotipos	Inmunidad de por vida a la enfermedad	Vacuna disponible	Latencia viral
Virus de ARN					
Virus de la influenza A	Influenza	Múltiples	No	+	–
Metaneumovirus	CRUP, bronquiolitis	Varios	No	–	–
Virus de la parainfluenza	Tos áspera	Múltiples	No	–	–
Virus sincitial respiratorio	Bronquiolitis, neumonía	Dos	No	–	–
Virus de la rubeola	Rubeola	Uno	Sí	+	–
Virus del sarampión	Sarampión	Uno	Sí	+	–
Virus de las parotiditis	Parotiditis, meningitis	Uno	Sí	+	–
Rinovirus	Resfriado común	Múltiples	No	–	–
Coronavirus	Resfriado común	Múltiples	No	–	–
Virus coxsackie	Herpangina, pleurodinia	Múltiples	No	–	–
Virus de ADN					
Virus del herpes simple tipo 1	Gingivoestomatitis	Uno	No	–	+
Virus de Epstein Barr	Mononucleosis infecciosa	Uno	Sí	–	+
Virus de la *varicella-zoster*	Varicela, culebrilla	Uno	Sí [a]	+	+
Adenovirus	Faringitis, neumonía	Múltiples	No	–	+

[a] Inmunidad de por vida a reinfecciones con *varicella* (varicela), pero no a la reactivación de herpes zóster (culebrilla).

booksmedicos.org

Patogenia y anatomía patológica

El virus de la influenza se disemina entre las personas por las gotitas de secreciones respiratorias presentes en el aire o por el contacto con las manos o superficies contaminadas. Algunas células del epitelio respiratorio se infectan si las partículas virales depositadas evitan su eliminación por el reflejo tusígeno y evaden la neutralización mediante anticuerpos preexistentes de inmunoglobulina A (IgA) o la inactivación por inhibidores inespecíficos en las secreciones mucosas. Pronto se producen viriones descendientes y se diseminan a las células adyacentes, donde se repite el ciclo de replicación. La NA viral reduce la viscosidad de la película mucosa en el sistema respiratorio, dejando al descubierto los receptores de la superficie celular y favoreciendo la propagación del fluido que contiene virus a las porciones inferiores del sistema respiratorio. En poco tiempo, muchas células del sistema respiratorio se infectan y tarde o temprano mueren.

El periodo de incubación desde la exposición al virus y el inicio de la enfermedad varían de un día a cuatro días, en dependencia del tamaño de la dosis viral y el estado inmunitario del hospedero. La eliminación del virus comienza el día anterior a la aparición de los síntomas, alcanza su punto máximo en un periodo de 24 horas, permanece elevada durante uno a dos días y luego disminuye en los próximos cinco días. El virus infeccioso muy pocas veces se aísla de la sangre.

El interferón es detectable en las secreciones respiratorias aproximadamente un día después de que comienza la eliminación del virus. Los virus de la influenza son sensibles a los efectos antivirales del interferón, y se cree que la respuesta inmunitaria innata contribuye a la recuperación del hospedero de la infección. Durante otras una a dos semanas no se pueden detectar anticuerpos específicos y respuestas mediadas por las células.

Las infecciones por influenza causan la destrucción celular de la mucosa superficial del sistema respiratorio, pero no afectan a la capa basal del epitelio. La reparación completa del daño celular, probablemente, tarda hasta un mes. El daño viral al epitelio del sistema respiratorio disminuye su resistencia a los patógenos bacterianos secundarios, especialmente a los estafilococos, estreptococos y *Haemophilus influenzae*.

El edema y las infiltraciones mononucleares en respuesta a la liberación de citocinas y la muerte celular causada por la replicación viral probablemente explican los síntomas locales. La fiebre y los síntomas sistémicos asociados con la influenza reflejan la acción de las citocinas.

Manifestaciones clínicas

La influenza ataca principalmente a las vías respiratorias superiores. Conlleva un riesgo grave para los adultos mayores, los niños muy pequeños y las personas con afecciones médicas subyacentes, como problemas pulmonares, renales o cardiacos, diabetes, cáncer o inmunodepresión.

A. Influenza no complicada

Los síntomas de la influenza clásica por lo general aparecen abruptamente e incluyen escalofríos, cefalea y tos seca, seguidos casi inmediatamente de fiebre alta, mialgias generalizadas, malestar general y anorexia. La fiebre por lo común dura de tres a cinco días, al igual que los síntomas sistémicos. Los síntomas respiratorios suelen durar otros tres a cuatro días. La tos y la debilidad pueden persistir de dos a cuatro semanas después de que desaparezcan los síntomas principales. Pueden ocurrir infecciones leves o asintomáticas. Estos síntomas pueden ser inducidos por cualquier cepa de influenza A o B. En cambio, la influenza C rara vez produce el síndrome de influenza, causando una enfermedad de resfriado común. La coriza y la tos pueden durar varias semanas.

Los síntomas clínicos de la influenza en los niños son similares a los de los adultos, aunque los niños pueden tener una fiebre más alta y una mayor incidencia de manifestaciones gastrointestinales como vómitos. Pueden ocurrir convulsiones febriles. Los virus de la influenza A son una causa importante de tos seca, que puede ser grave, en niños menores de un año de edad. Por último, se puede desarrollar otitis media.

Cuando la influenza aparece en su forma epidémica, las manifestaciones clínicas son lo suficientemente consistentes como para que la enfermedad pueda diagnosticarse presuntamente. Los casos esporádicos no pueden diagnosticarse con base en las manifestaciones clínicas, ya que estas pueden no distinguirse de las causadas por otros microorganismos patógenos del sistema respiratorio. Sin embargo, esos otros agentes pocas veces causan neumonía viral grave, que puede ser una complicación de la infección por el virus de la influenza A.

B. Neumonía

Las complicaciones graves por lo general ocurren sólo en adultos mayores e individuos debilitados, en especial aquellos con enfermedad crónica

booksmedicos.org

subyacente. El embarazo parece ser un factor de riesgo para las complicaciones pulmonares letales en algunas epidemias. La repercusión letal de una epidemia de influenza se refleja en el exceso de muertes causadas por neumonía y por enfermedades cardiopulmonares.

La neumonía que complica las infecciones de influenza puede ser viral, bacteriana secundaria o una combinación de ambas. El incremento de la secreción mucosa ayuda a transportar agentes a las vías respiratorias inferiores. La infección por influenza aumenta la susceptibilidad de los pacientes a la sobreinfección bacteriana. Esto se atribuye a la pérdida de la depuración por los cilios, la disfunción de las células fagocíticas y la generación de un medio de multiplicación bacteriana enriquecido por el exudado alveolar. Los patógenos bacterianos suelen ser *Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae* y *H. influenzae.*

La neumonía viral y bacteriana combinada es aproximadamente tres veces más común que la neumonía primaria por influenza. Una base molecular para un efecto sinérgico entre virus y bacterias puede ser que algunas cepas de *S. aureus* secreten una proteasa capaz de desdoblar la influenza HA, de esta manera permitir la producción de cantidades mucho más altas de virus infecciosos en los pulmones.

C. Síndrome de Reye

El síndrome de Reye es una encefalopatía aguda de niños y adolescentes, a menudo entre 2 y 16 años de edad. La tasa de mortalidad es alta (10 a 40%). Se desconoce la causa del síndrome de Reye, pero es una complicación poco frecuente y reconocida de las infecciones por influenza B, influenza A y de la infección por herpesvirus de varicela-zóster. Existe una relación epidemiológica entre el uso de salicilato y el posterior desarrollo del síndrome de Reye. La incidencia del síndrome ha disminuido con el uso reducido de salicilatos en niños con síntomas similares a los gripales.

Inmunidad

La inmunidad a la influenza es de larga duración y específica de subtipos. Mientras que los anticuerpos contra HA y NA son importantes en la inmunidad a la influenza, los anticuerpos contra las otras proteínas codificadas por el virus no son protectores. La resistencia al inicio de la infección está relacionada con el anticuerpo contra la HA, pero la disminución de la gravedad de la enfermedad y la capacidad de transmitir virus a los contactos están relacionadas con el anticuerpo dirigido contra la NA.

La protección se correlaciona tanto con los anticuerpos séricos como con los anticuerpos secretores de IgA en las secreciones nasales. El anticuerpo secretor local es probablemente importante a la hora de prevenir la infección. Los anticuerpos séricos persisten durante muchos meses o años; Los anticuerpos secretores son de menor duración (por lo general sólo varios meses). El anticuerpo también modifica el curso de la enfermedad. Una persona con bajos títulos de anticuerpos puede estar infectada, pero experimentará una forma leve de enfermedad. La inmunidad puede ser incompleta; puede ocurrir una reinfección con el mismo virus.

Los tres tipos de virus de la influenza no tienen relación antigénica y, por tanto, no inducen protección cruzada. Cuando un tipo viral sufre una variación antigénica menor, una persona con un anticuerpo preexistente a la cepa original puede tener sólo una infección leve con la nueva cepa. Las infecciones subsiguientes a las inmunizaciones refuerzan la respuesta de anticuerpo al primer subtipo de influenza experimentado años antes, un fenómeno denominado “pecado antigénico original”.

Se considera que la principal función de las respuestas inmunitarias medidas por células en la influenza es el despeje de una infección establecida; los linfocitos T citotóxicos producen lisis de las células infectadas. La respuesta de linfocitos T citotóxicos es de reacción cruzada (capaces de producir lisis de las células infectadas con cualquier subtipo de virus) y al parecer está dirigido contra las dos proteínas internas (NP, M) y las glucoproteínas de superficie.

Diagnóstico de laboratorio

Las manifestaciones clínicas de las infecciones respiratorias virales pueden ser producidas por muchos virus diferentes. En consecuencia, el diagnóstico de influenza se basa en la identificación de los antígenos virales o de ácido nucleico viral en las muestras, el aislamiento del virus o la demostración de una respuesta inmunológica específica por parte del paciente.

Los frotis nasofaríngeos y el aspirado nasal o líquido de lavado son las mejores muestras para las pruebas de diagnóstico y deben obtenerse dentro de los tres días posteriores al inicio de los síntomas.

A. Reacción en cadena de la polimerasa

booksmedicos.org

Se prefieren las pruebas rápidas basadas en la detección de ARN de influenza en muestras clínicas que utilizan reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR, *reverse transcription polymerase chain reaction*) para el diagnóstico de influenza. La prueba RT-PCR es rápida (<1 día), sensible y específica. Existen tecnologías moleculares múltiples que permiten la detección rápida de múltiples patógenos en una sola prueba.

B. Aislamiento e identificación de virus

La muestra a analizar para el aislamiento del virus debe mantenerse a 4 °C hasta la inoculación en cultivo celular, ya que el congelamiento y el deshielo reducen la capacidad para aislar el virus. Sin embargo, si el tiempo de almacenamiento superará los cinco días, la muestra debe congelarse a una temperatura de −70 °C.

Los procedimientos de cultivo viral toman de tres a 10 días. Por lo regular los huevos embrionados y las células renales de simio primario han sido los métodos de aislamiento de elección para los virus de la influenza, aunque se pueden utilizar algunos linajes celulares continuos. Los cultivos celulares inoculados se incuban en ausencia de suero, que puede contener factores inhibidores virales inespecíficos, y en presencia de tripsina, que desdobla y activa la HA para que el virus de replicación se disemine por todo el cultivo.

Los cultivos de células pueden analizarse para detectar la presencia de virus por hemadsorción de tres a cinco días después de la inoculación, o el fluido de cultivo puede examinarse para detectar virus después de cinco a siete días por hemaglutinación o inmunofluorescencia. Si los resultados son negativos, se pasa a cultivos en fresco. Este paso puede ser necesario porque las cepas virales primarias a menudo son difíciles de cultivar y se multiplican con lentitud.

Las cepas virales se pueden identificar mediante la inhibición de la hemaglutinación (HI, *hemagglutination inhibition*), un procedimiento que permite la determinación rápida del tipo y el subtipo de la influenza. Para hacer esto, se deben usar sueros de referencia para las cepas que predominan en la actualidad. La hemaglutinación por la nueva cepa será inhibida por un antisuero específico para el subtipo homólogo.

Para un diagnóstico rápido, los cultivos, obtenidos mediante el método de centrifugación y cultivo, se pueden inocular y teñir de uno a cuatro días después con anticuerpos monoclonales contra los agentes respiratorios. Los cultivos virales rápidos también se pueden probar mediante RT-PCR a fin de identificar un agente cultivado.

Es posible identificar al antígeno viral directamente en las células exfoliadas durante aspirados nasales utilizando anticuerpos fluorescentes. Esta prueba es rápida (toma sólo unas pocas horas) pero no es tan sensible como PCR o el aislamiento viral, no proporciona detalles completos sobre la cepa viral y no produce un aislamiento que pueda caracterizarse. Las pruebas rápidas de detección de antígeno de influenza están disponibles comercialmente y toman menos de 15 minutos. Sin embargo, estas pruebas varían en sensibilidad y especificidad, y un resultado negativo no descarta la infección por influenza.

C. Serología

Durante la infección con el virus de la influenza se producen anticuerpos contra varias proteínas virales (HA, NA, NP y matriz). La respuesta inmunitaria contra la glucoproteína HA está asociada con la resistencia a la infección.

Las pruebas serodiagnósticas sistemáticas en uso se basan en el HI y en el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA, *enzyme-linked immunoserbent assay*). Los sueros combinados agudos y convalecientes son necesarios porque las personas normales por lo general tienen anticuerpos contra la influenza. Debe producirse un aumento de cuatro veces o más en el título para indicar infección por influenza. Los sueros humanos a menudo contienen inhibidores inespecíficos de mucoproteínas que deben destruirse antes del análisis mediante HI.

La prueba HI revela la cepa del virus responsable de la infección sólo si se dispone del antígeno correcto. Las pruebas de neutralización son las más específicas y las que mejor pronostican la susceptibilidad a la infección, pero tienen menor rendimiento y son más dilatadas de realizar que las demás pruebas. El ensayo inmunosorbente ligado a enzimas es más sensible que otros ensayos.

Se pueden encontrar complicaciones al intentar identificar la cepa de infectar el virus de la influenza por la respuesta de anticuerpos del paciente porque con frecuencia ocurren respuestas anamnésicas.

Epidemiología

booksmedicos.org

Los virus de la influenza se encuentran en todo el mundo y causan brotes anuales de intensidad variable. Se estima que las epidemias anuales de influenza estacional causan de 3 a 5 millones de casos de enfermedades graves y de 250 000 a 500 000 fallecimientos en todo el mundo. La repercusión económica de los brotes de influenza A es significativa debido a la morbilidad asociada a las infecciones. Los costos económicos se han estimado en $10 a 60 millones por millón de habitantes en los países desarrollados, en dependencia de la magnitud de la epidemia.

Los tres tipos de influenza varían notablemente en sus patrones epidemiológicos. La influenza C es menos significativa; causa enfermedad respiratoria leve y esporádica, pero no influenza epidémica. La influenza B a veces causa epidemias, pero la influenza tipo A puede extenderse a través de continentes y en todo el mundo en epidemias masivas llamadas pandemias.

La incidencia de la gripe alcanza su máximo durante el invierno. En Estados Unidos, las epidemias de influenza por lo general ocurren de enero a abril (y de mayo a agosto en el hemisferio sur). Debe existir una cadena continua de transmisión de persona a persona para el mantenimiento del agente entre epidemias. Se puede detectar cierta actividad viral en grandes centros de población a lo largo de cada año, lo que indica que el virus se mantiene endémico en la población y causan algunas infecciones asintomáticas o leves.

A. Cambio antigénico

Los brotes periódicos aparecen debido a cambios antigénicos en una o ambas glucoproteínas superficiales del virus. Cuando el número de personas susceptibles en una población alcanza un nivel suficiente, la nueva cepa del virus provoca una epidemia. El cambio puede ser gradual (de ahí el término “variación antigénica menor”) debido a mutaciones puntuales reflejadas en alteraciones en los puntos antigénicos principales en la glucoproteína (véase fig. 39–3) o drástico y abrupto (de ahí el término “variación antigénica mayor”) debido a reagrupamiento genético durante la infección concomitante por una cepa no relacionada.

Los tres tipos de virus de la influenza exhiben variación antigénica menor. Sin embargo, sólo la influenza A experimenta una variación antigénica mayor, presumiblemente porque los tipos B y C están restringidos a los humanos, pero los virus de la influenza A relacionados circulan en poblaciones de animales y aves. Estas cepas animales muestran la variación antigénica menor por el reagrupamiento genético de los genes de la glucoproteína. Los virus de la influenza A se han aislado de muchas aves acuáticas, especialmente patos; de aves domésticas, como pavos, pollos, gansos y patos; de cerdos y caballos, e incluso de focas y ballenas. Las encuestas serológicas indican una alta prevalencia de infección por el virus de la influenza en gatos domésticos.

Los brotes de influenza ocurren en oleadas, aunque no hay una periodicidad regular en la aparición de epidemias. La experiencia en cualquier año reflejará la interacción entre la magnitud de la variación antigénica menor del virus predominante y la inmunidad que se desvanece en la población. El periodo entre los brotes epidémicos de influenza A tiende a ser de dos a tres años; el periodo interepidémico para el tipo B es más largo (tres a seis años).

Cada 10 a 40 años, cuando aparece un nuevo subtipo de influenza A, se produce una pandemia. Los estudios de seroepidemiología sugieren la causa de epidemias en 1890 (H2N8) y 1900 (H3N8), con confirmación virológica conocida de epidemias en 1918 (H1N1), 1957 (H2N2) y 1968 (H3N2). El subtipo H1N1 resurgió en 1977, aunque no se materializó una epidemia.

A principios de 2009 apareció un nuevo virus H1N1 de origen porcino que alcanzó la propagación de la pandemia a mediados de año. Fue un reagrupamiento cuádruple, que contenía genes de virus porcinos de América del Norte y Eurasia, así como también de virus de la influenza aviar y humana. El virus se transmitió con facilidad entre los humanos y se propagó a nivel mundial, causando más de 18 000 muertes. La gravedad de la enfermedad fue comparable a la de la influenza estacional. El virus pandémico, designado A (H1N1) pdm09, se ha convertido en un virus de la influenza estacional, continúa circulando con otros virus estacionales, y parece haber desplazado al virus de la cepa H1N1 que circulaba anteriormente.

La vigilancia de los brotes de influenza es necesaria a fin de identificar la aparición temprana de nuevas cepas, con el objetivo de preparar vacunas contra ellas antes de que ocurra una epidemia. Esa vigilancia se extiende a las poblaciones de animales, especialmente aves, cerdos y caballos. El aislamiento de un virus con una HA alterada a fines de la primavera durante una miniepidemia señala una posible epidemia el invierno siguiente. Se ha observado que esta señal de advertencia, denominada “onda precursora”, precede a las epidemias de influenza A y B.

B. Influenza aviar

booksmedicos.org

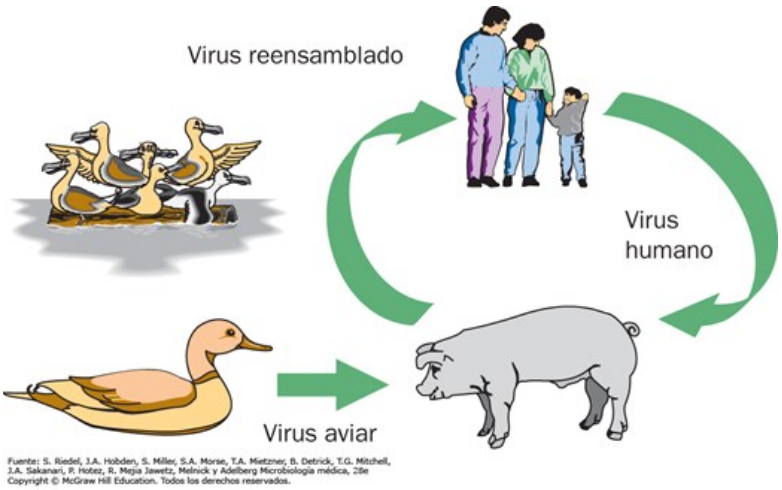
Los análisis de secuencia de los virus de la influenza A, aislados de muchos hospederos en diferentes regiones del mundo, respaldan la teoría de que todos los virus de la influenza de mamíferos se derivan del reservorio de influenza aviar. De los 18 subtipos de HA encontrados en las aves, sólo unos pocos se han transferido a mamíferos (H1, H2, H3, H5, H7 y H9 en humanos; H1, H2 y H3 en cerdos y H3 y H7 en caballos). El mismo patrón es válido para NA. Se conocen 11 subtipos de NA para las aves, de los cuales sólo dos se encuentran en humanos (N1, N2).

La influenza aviar varía desde infecciones no aparentes hasta infecciones altamente letales en pollos y pavos. La mayor parte de las infecciones de influenza en patos son avirulentas. Los virus de la influenza de los patos se multiplican en las células que recubren el tubo digestivo y se eliminan en altas concentraciones de material fecal en agua, donde permanecen viables durante días o semanas, especialmente a bajas temperaturas. Es probable que la influenza aviar sea una infección transmitida por el agua, que pasa de aves y cerdos salvajes a domésticos.

Hasta la fecha, todas las cepas pandémicas humanas han sido reagrupadas entre los virus de la influenza animal y humana. La evidencia apoya el modelo de que los cerdos hacen las veces de conductos mezcladores para los reagrupamientos, pues sus células contienen receptores reconocidos por virus humanos y aviares (véase fig. 39–5). La cepa pandémica de 2009 fue una nueva variedad que contenía genes virales de origen porcino, así como los de los virus de la influenza aviar y humana. Los niños en edad escolar son los vectores predominantes de transmisión de la influenza. El hacinamiento en las escuelas favorece la transmisión de virus en aerosol, que los niños llevan el virus a sus familias.

FIGURA 39–5

El cerdo hace las veces de un hospedero intermedio para la generación de los virus de la gripe humanos-aviares reensamblados con potencial pandémico. (Reimpreso con autorización de Macmillan Publishers Ltd: Claas ECJ, Osterhaus ADME. New clues to the emergence of flu pandemics. *Nat Med*. 1998;4:1122. Copyright © 1998.)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

En 1997, en Hong Kong, se produjo la primera infección documentada de humanos por el virus de la influenza aviar A (H5N1). La fuente fue la avicultura doméstica. Para 2006, la presencia geográfica de este virus de la influenza aviar H5N1 altamente patógena en aves silvestres y domésticas se había expandido para incluir muchos países en Asia, África, Europa y Medio Oriente. Los brotes fueron los más grandes y severos registrados. De alrededor de 425 casos humanos confirmados por laboratorio en mayo de 2009, más de la mitad fueron mortales. Hasta el momento, las cepas de casos humanos han contenido todos los segmentos de genes de ARN de virus aviarios, lo que indica que, en esas infecciones, el virus aviar había saltado directamente de un ave a un humano. Toda la evidencia hasta la fecha indica que el contacto cercano con aves enfermas ha sido la fuente de infección humana por H5N1. La preocupación es que, con suficientes oportunidades, el virus de la influenza aviar H5N1 altamente patógeno adquirirá la capacidad de propagarse de manera eficiente y mantenerse entre los humanos, ya sea por reagrupamiento o por mutación adaptativa. Esto resultaría en una devastadora pandemia de influenza. Se han encontrado otras cepas de influenza aviar en infecciones humanas después de la exposición cercana a las aves, incluidos los virus H7N9 y H9N2.

C. Reconstrucción del virus de la influenza de 1918

La tecnología de PCR ha producido fragmentos genéticos del virus de la influenza de muestras de tejido pulmonar archivadas de víctimas de la epidemia de influenza española de 1918. Se han determinado las secuencias de codificación completas de los ocho segmentos de ARN virales, y las

booksmedicos.org

secuencias documentan que se trataba de un virus de la influenza A H1N1. Parece que el virus de 1918 no fue un reagrupamiento, sino que se derivó completamente de una fuente aviar que se adaptó a los humanos. Usando la genética inversa, se construyó un virus infeccioso que contenía todos los segmentos génicos del virus de la pandemia de 1918. A diferencia de los virus de la influenza ordinarios, el virus de 1918 era altamente patógeno, incluida la capacidad de matar ratones rápidamente. Los genes HA y polimerasa de 1918 parecían ser responsables de la alta virulencia.

Prevención y tratamiento con fármacos

El clorhidrato de amantadina y un análogo, la rimantadina, clasificados como medicamentos adamantanos, son inhibidores del canal de iones M2 para uso sistémico en el tratamiento y la profilaxis de la influenza A. Los inhibidores de NA zanamivir y oseltamivir (aprobados en 1999) y peramivir (aprobados en 2014) son útiles para el tratamiento tanto de la influenza A como de la influenza B. A fin de que sea lo más eficaz posible, los medicamentos deben administrarse muy temprano en la enfermedad. Los virus resistentes surgen con mayor frecuencia durante el tratamiento con inhibidores de M2 que con inhibidores de NA y con mayor frecuencia en niños que en adultos. La resistencia al oseltamivir se ha asociado con la mutación H275Y en el gen NA. Durante los años 2013 y 2014, todos los virus de la influenza circulantes fueron resistentes a los inhibidores de M2, pero la mayor parte fueron sensibles a los inhibidores de NA. En dependencia de la susceptibilidad de las cepas predominantemente circulantes, el subtipo puede ser útil a la hora de determinar el tratamiento óptimo.

Prevención y control mediante vacunas

Las vacunas virales inactivadas son el principal medio de prevención de la influenza en Estados Unidos. Sin embargo, ciertas características de los virus de la influenza hacen que la prevención y el control de la enfermedad por inmunización sean especialmente difíciles. Las vacunas existentes se vuelven obsoletas continuamente a medida que los virus experimentan variación antigénica menor y variación antigénica mayor. Los programas de vigilancia de las agencias gubernamentales y la Organización Mundial de la Salud monitorean constantemente los subtipos de influenza que circulan por todo el mundo para detectar rápidamente la aparición y propagación de nuevas cepas.

Un avance importante sería la capacidad de diseñar una vacuna que estimule la producción de una respuesta de anticuerpos ampliamente neutralizante y que resulte efectiva contra muchos subtipos de influenza.

Hay otros problemas que merecen mención. Aunque la protección puede alcanzar de 70 a 100% en adultos sanos, la frecuencia de protección es menor (30 a 60%) entre los ancianos y los niños pequeños. Las vacunas virales inactivadas generalmente no generan una buena IgA local o respuestas inmunes mediadas por células. La respuesta inmunitaria está influenciada por si la persona es influida por el hecho de que la persona está “sensibilizada” al haber tenido una experiencia antigénica previa con un virus de la influenza A del mismo subtipo.

A. Preparación de vacunas virales inactivadas

Las vacunas inactivadas contra los virus de la influenza A y B tienen licencia para uso parenteral en seres humanos. Los organismos federales y la Organización Mundial de la Salud hacen recomendaciones cada año sobre qué cepas deben incluirse en la vacuna. La vacuna suele ser un coctel que contiene uno o dos virus tipo A y un virus tipo B de las cepas aisladas en los brotes del invierno anterior.

Las cepas de siembra seleccionadas se cultivan en huevos embrionados, el sustrato utilizado para la producción de vacunas. A veces, las cepas naturales crecen muy poco en los huevos para permitir la producción de vacunas, en cuyo caso se produce un virus reensamblado en el laboratorio. El virus reensamblado, que porta los genes para los antígenos de superficie de la vacuna deseada con los genes de replicación de un virus de laboratorio adaptado a huevo, se utilizan luego para la producción de la vacuna. En 2012 estuvo disponible una vacuna basada en células animales, la cual superó las limitaciones de su producción mediante huevos.

El virus se cosecha, se purifica, se concentra por centrifugación zonal y se inactiva con formalina o propiolactona β. La cantidad de HA está estandarizada en cada dosis de vacuna (alrededor de 15 µg de antígeno), pero la cantidad de NA no está estandarizada porque es más lábil en condiciones de purificación y almacenamiento. Cada dosis de vacuna contiene el equivalente de aproximadamente 10 mil millones de partículas de virus.

Las vacunas son preparados de virus enteros (WV, *whole virus*), de subvirión (SV, *subvirion*) o de antígeno de superficie. La vacuna WV contiene virus completos, inactivado; la vacuna SV contiene virus purificado que se destruye con detergentes, y las vacunas de antígeno de superficie contienen glucoproteínas HA y NA purificadas. Todas son eficaces.

booksmedicos.org

B. Vacunas de virus vivos

Una vacuna de virus vivos debe atenuarse a fin de no inducir la enfermedad para cuya prevención fue diseñada. En vista del cambio constante de los virus de la influenza en la naturaleza y las intensas actividades de laboratorio necesarias para atenuar un virus virulento, la única estrategia factible es idear una manera de transferir genes atenuantes definidos de un virus donante maestro atenuado a cada nueva cepa epidémica o pandémica.

Un virus donante adaptado al frío, con capacidad para multiplicarse a una temperatura de 25 °C, pero no a 37 °C, la temperatura de las vías respiratorias inferiores, debe replicarse en la nasofaringe, que tiene una temperatura más fresca (33 °C). En 2003 se autorizó en Estados Unidos una vacuna viva atenuada, adaptada al frío, sensible a la temperatura y con virus de la influenza trivalente, administrada por atomización nasal. Fue la primera vacuna contra la influenza con virus vivo aprobada en Estados Unidos, así como la primera vacuna de administración nasal en este país.

C. Uso de vacunas contra la influenza

La única contraindicación para la vacunación es un historial de alergia a la proteína del huevo, aunque la vacuna basada en células supera esta limitación. Cuando las cepas de la vacuna se cultivan en huevos, algunos antígenos de proteínas de huevo están presentes en la vacuna.

La vacuna anual contra la influenza se recomienda para todos los niños de 6 meses a 18 años, y para grupos de alto riesgo. Estos incluyen individuos con mayor riesgo de complicaciones asociadas con la infección por influenza (aquellos con enfermedad cardiaca o pulmonar crónica, incluidos niños con asma o trastornos metabólicos o renales; residentes de hogares para ancianos; personas infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana, y los de 65 años de edad y mayores) y personas que pueden transmitir la influenza a grupos de alto riesgo (personal médico, empleados en centros de atención crónica, miembros del hogar). La vacuna intranasal de virus vivos no se recomienda actualmente para individuos en los grupos de alto riesgo.

Prevención por higiene de manos

Aunque la transmisión del virus de la influenza ocurre principalmente por la propagación de aerosoles, la transmisión manual también es potencialmente importante. Los estudios han demostrado que el lavado de manos con agua y jabón o el uso de desinfectantes a base de alcohol son muy efectivos para reducir la cantidad de virus en las manos humanas.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Los virus de la influenza son los principales patógenos respiratorios.
- La influenza tipo A es muy variable antigénicamente y causa la mayor parte de las epidemias y todas las pandemias mundiales.
- La influenza tipo B a veces sufre cambios antigénicos y puede causar epidemias.
- La influenza tipo C es antigénicamente estable.
- Las cepas de influenza A también se encuentran en aves acuáticas, patos, aves domésticas, cerdos y caballos.
- El genoma viral es un ARN monocatenario de polaridad negativa que consta de ocho segmentos separados.
- Las glucoproteínas de superficie, HA y NA, determinan la antigenicidad del virus de la influenza y la inmunidad del hospedero.
- Los cambios antigénicos menores en HA y NA, denominados **variación antigénica menor**, ocurren independientemente y son causados por la acumulación de mutaciones puntuales.
- Un cambio antigénico importante en HA o NA, llamado **variación antigénica mayor**, provocan un nuevo subtipo de virus de la influenza y es causado por el reagrupamiento genético de segmentos del genoma entre virus humanos y animales.
- Debido a que muchos virus diferentes pueden causar infecciones respiratorias, el diagnóstico de la infección por influenza no se puede realizar de manera confiable clínicamente y se basa en ensayos de laboratorio.
- La inmunidad a la influenza es de larga duración y específica de subtipo. Sólo los anticuerpos contra HA y NA son protectores.

booksmedicos.org

- Existen vacunas inactivadas y de virus vivos, pero se vuelven obsoletas continuamente a medida que surgen nuevas variantes antigénicas de los virus de la influenza.
- Existen medicamentos antivirales, pero los virus resistentes emergen con frecuencia, especialmente a los inhibidores del canal de iones M2.
- Virus de la influenza aviar A: H5N1, H7N9 y H9N2 causan infecciones humanas esporádicas, pero no han adquirido la capacidad de transmisión sostenida de persona a persona.

REFERENCIAS

Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011;60:1.

Avian influenza fact sheet. *World Health Org Wkly Epidemiol Rec* 2006;81:129.

Gambotto A, Barratt-Boyes SM, de Jong MD, et al: Human infection with highly pathogenic H5N1 influenza virus. *Lancet* 2008;371:1464. [PubMed: 18440429]

Horimoto T, Kawaoka Y: Influenza: Lessons from past pandemics, warnings from current incidents. *Nat Rev Microbiol* 2005;3:591. [PubMed: 16064053]

Influenza vaccination of health-care personnel. Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006;55(RR-2):1. [PubMed: 16410759]

Medina RA, García-Sastre A: Influenza A viruses: New research developments. *Nat Rev Microbiol* 2011;9:590. [PubMed: 21747392]

Neumann G, Noda T, Kawaoka Y: Emergence and pandemic potential of swine-origin H1N1 influenza virus. *Nature* 2009;459:931. [PubMed: 19525932]

Olsen B, Munster VJ, Wallensten A, et al: Global patterns of influenza A virus in wild birds. *Science* 2006;312:384. [PubMed: 16627734]

Palese P, Shaw ML: Orthomyxoviridae: The viruses and their replication. In Knipe DM, Howley PM (editors-in-chief) *Fields Virology*, 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

Prevention and control of influenza with vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010;59(RR-8):1. [PubMed: 20075837]

Seasonal and pandemic influenza: At the crossroads, a global opportunity. *J Infect Dis* 2006;194(Suppl 2). [Entire issue.]

Special section: Novel 2009 influenza A H1N1 (swine variant). *J Clin Virol* 2009;45:169. [10 articles.] [PubMed: 19540800]

Swerdlow DL, Finelli L, Bridges CB (guest editors): The 2009 H1N1 influenza pandemic: field and epidemiologic investigations. *Clin Infect Dis* 2011;52(Suppl 1). [Entire issue.]

Taubenberger JK, Morens DM (guest editors): Influenza. *Emerg Infect Dis* 2006;12:1. [Entire issue.] [PubMed: 16610160]

Wright PF, Neumann G, Kawaoka Y: Orthomyxoviruses. In Knipe DM, Howley PM (editors-in-chief) *Fields Virology*, 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

booksmedicos.org

Universidad Mariano Galvez de Guatemala
Access Provided by:
SILVERCHAIR

CAPÍTULO 40: Paramixovirus y virus de la rubeola

INTRODUCCIÓN

Los paramixovirus se encuentran entre los agentes más importantes de las infecciones respiratorias en lactantes y preescolares (virus sincitial respiratorio [RSV, *respiratory syncytial virus*] y los virus de parainfluenza) así como los agentes causales de dos de las más comunes enfermedades contagiosas de la infancia (parotiditis y sarampión). La Organización Mundial de la Salud estima que las infecciones respiratorias agudas y la neumonía son responsables cada año en todo el mundo de la muerte de 4 millones de niños menores de cinco años. Los paramixovirus son los principales patógenos respiratorios en este grupo de edad.

Todos los miembros de la familia **Paramyxoviridae** inician la infección a través de las vías respiratorias. Mientras que la replicación de los patógenos respiratorios se limita a los epitelios respiratorios, el sarampión y la parotiditis se diseminan por todo el cuerpo y producen enfermedad generalizada.

El virus de la rubeola, aunque clasificado como togavirus debido a sus propiedades químicas y físicas (véase capítulo 29), puede ser considerado como paramixovirus teniendo en cuenta sus bases epidemiológicas.

PROPIEDADES DE LOS PARAMIXOVIRUS

Las principales propiedades de los paramixovirus se enumeran en el cuadro 40–1.

CUADRO 40–1

Propiedades importantes de los paramixovirus

Virión: Esférico, pleomórfico, 150 nm o más de diámetro (nucleocápside helicoidal, 13 o 18 nm)
Composición: ARN (1%), proteína (73%), lípido (20%), carbohidrato (6%)
Genoma: ARN monocatenario, lineal, no segmentado, sentido negativo, ~15 kb
Proteínas: De seis a ocho proteínas estructurales
Envoltura: Contiene glucoproteína viral (G, H o HN) (la cual a veces lleva actividad de hemaglutinina o neuraminidasa) y glucoproteína de fusión (F); muy frágil
Replicación: Citoplasma; las partículas brotan de la membrana plasmática
Características sobresalientes: Antigénicamente estable Las partículas son lábiles, pero altamente infecciosas

Estructura y composición

La morfología de los **Paramixovirus** es pleomórfica, con partículas de 150 nm o más de diámetro, que en ocasiones alcanzan hasta 700 nm. Una partícula típica se muestra en la figura 40–1. La envoltura de los paramixovirus parece ser frágil, hace que las partículas virales sean lábiles a las

booksmedicos.org

condiciones de almacenamiento, y propensas a la distorsión en micrografías electrónicas.

FIGURA 40–1

Ultraestructura del virus de la parainfluenza tipo 1. El virión está parcialmente alterado, mostrando el nucleocápside. Las proyecciones de superficie son visibles a lo largo del borde de la partícula. (Cortesía de F. A. Murphy y E. L. Palmer.)



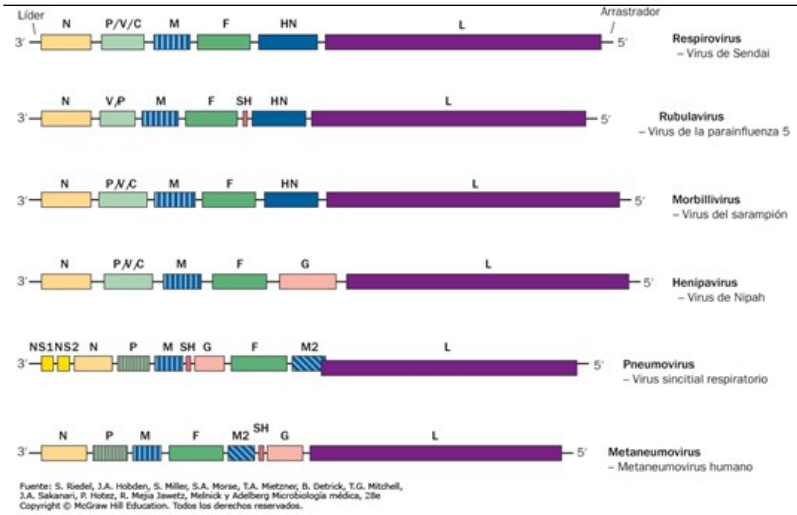
Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Su genoma viral es ARN lineal, de sentido negativo, no segmentado, monocatenario, de aproximadamente 15 kb de tamaño (fig. 40–2). Debido a que el genoma no está segmentado, esto niega cualquier oportunidad de reordenamiento genético frecuente, lo que da como resultado estabilidad antigénica.

FIGURA 40–2

Mapas genéticos de los miembros representativos de los géneros de la familia Paramixoviridae. Los tamaños de los genes (*cuadros*) se dibujan aproximadamente a escala. (Copyright G. D. Parks y R. A. Lamb, 2006.)

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

La mayoría de los paramixovirus contienen seis proteínas estructurales. Tres proteínas forman complejos con el ARN viral: la proteína del nucleocápside (N, *nucleocapsid*) que forma el nucleocápside helicoidal (13 o 18 nm de diámetro) y representa la principal proteína interna y otras dos proteínas grandes (designadas P y L), las cuales están involucradas en la actividad de la polimerasa viral que funciona en la transcripción y la replicación de ARN.

Tres proteínas participan en la formación de la envoltura viral. La proteína de la matriz (M) subyace a la envoltura viral; tiene afinidad tanto por las glucoproteínas N como por las de la superficie viral y es importante en el ensamble del virión. El nucleocápside está rodeado por una envoltura lipídica tachonada con espigas de 8 a 12 nm de dos glucoproteínas transmembranas diferentes. Las actividades de estas glucoproteínas de superficie ayudan a diferenciar los diversos géneros de la familia Paramixoviridae (cuadro 40–2). La glucoproteína más grande (HN o G) puede o no poseer actividades de hemaglutinación y neuraminidasa y es responsable de la adhesión a la célula hospedera. Se ensambla como un tetrámero en el virión maduro. La otra glucoproteína (F) media la fusión de la membrana y las actividades de la hemolisina. Los neumovirus y metaneumovirus contienen dos proteínas de envoltura pequeñas adicionales (M2–1 y SH).

booksmedicos.org

CUADRO 40–2

Características de los géneros en las subfamilias de la familia Paramixoviridae

	Paramixovirinae				Pneumovirinae	
Propiedad	**Respirovirus**	**Rubulavirus**	**Morbillivirus**	**Henipavirus[a]**	**Pneumovirus**	**Metaneumovirus**
Virus humanos	Parainfluenza 1, 3	Parotiditis, parainfluenza 2, 4a, 4b	Sarampión	Hendra, Nipah	Virus sincitial respiratorio	Metaneumovirus humano
Serotipos	1 cada uno	1 cada uno	1	Desconocido	2	Varios
Diámetro del nucleocápside (nm)	18	18	18	18	13	13
Fusión de membrana (proteína F)	+	+	+	+	+	+
Hemolisina[b]	+	+	+	Desconocido	0	0
Hemaglutinina[c]	+	+	+	0	0	0
Hemadsorción	+	+	+	0	0	0
Neuraminidasa[c]	+	+	0	0	0	0
Inclusiones	C	C	N, C	C	C	C

C, citoplasma; N, núcleo.

[a] Paramixovirus zoonóticos.

[b] Actividad de hemolisina transportada por la glucoproteína F.

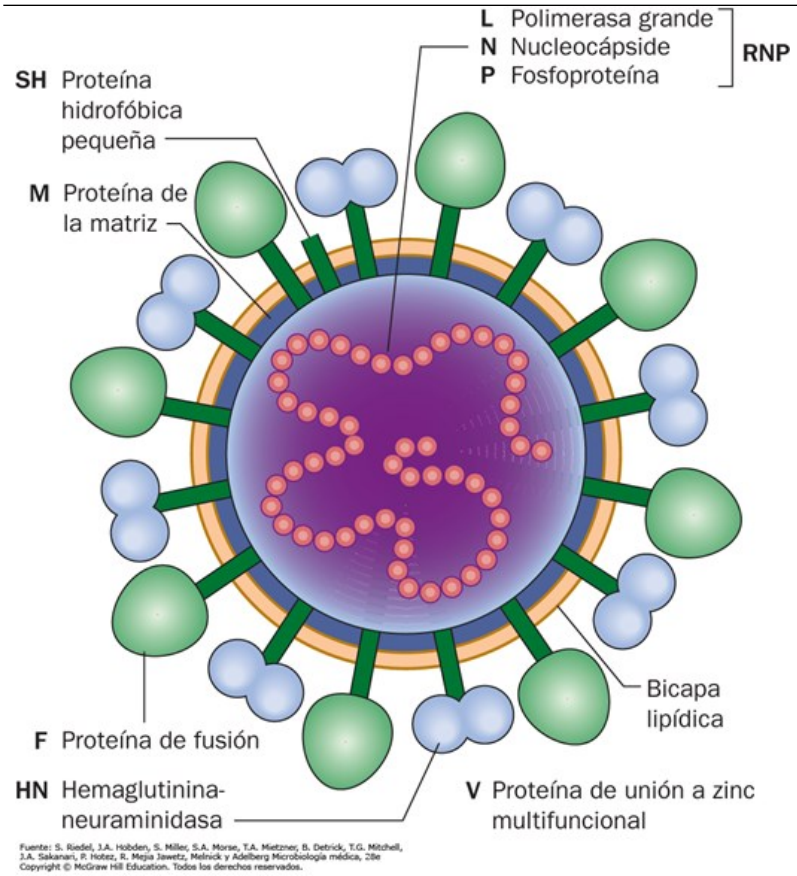
[c] Actividades de hemaglutinación y neuraminidasa transportadas por la glucoproteína HN de los respirovirus y los rubulavirus; la glucoproteína H de los morbilivirus carece de actividad de neuraminidasa; la glucoproteína G de otros paramixovirus carece de ambas actividades.

En la figura 40–3 se muestra un diagrama de una partícula de paramixovirus.

FIGURA 40–3

Diagrama esquemático de un paramixovirus que muestra los componentes principales (no dibujados a escala). La proteína de la matriz viral (M) subyace a la bicapa lipídica. Insertadas a través de la membrana viral se encuentran la glucoproteína de unión hemaglutinina-neuraminidasa (HN) y la glucoproteína de fusión (F). Sólo algunos paramixovirus contienen la proteína SH. Dentro del virus se encuentra el ARN del virión de cadena negativa, que está encerrado en la proteína del nucleocápside (N). Asociadas con el nucleocápside están las proteínas L y P, y al juntarse, este complejo tiene actividad de transcriptasa de ARN dependiente de ARN. La proteína V sólo se encuentra en los viriones de rubulavirus. (Derechos de autor G. D. Parks y R. A. Lamb, 2006.)

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Clasificación

La familia Paramixoviridae se divide en dos subfamilias y siete géneros, seis de los cuales contienen patógenos humanos (véase cuadro 40–2). La mayoría de los miembros son monotípicos (es decir, se componen de un solo serotipo); todos son antigénicamente estables.

El género *Respirovirus* contiene dos serotipos del virus de parainfluenza humana, y el género *Rubulavirus* contiene otros dos virus de parainfluenza, así como el virus de la parotiditis. Algunos virus animales están relacionados con las cepas humanas. El virus Sendai de ratones, el cual fue el primer virus de parainfluenza aislado y ahora se reconoce como una infección común en colonias de ratones, es un subtipo de virus humano tipo 1. El virus de la parainfluenza de los simios 5 (PIV5), un contaminante común de las células primarias de mono, es el mismo que el virus de la parainfluenza canina tipo 2; el virus de la fiebre de transporte del ganado vacuno y ovino es un subtipo de tipo 3. El virus de la enfermedad de Newcastle, el prototipo del virus de la parainfluenza aviar del género *Avulavirus*, también está relacionado con los virus humanos.

Los miembros dentro de un género comparten determinantes antigénicos comunes. Aunque los virus se pueden distinguir antigénicamente mediante el uso de reactivos bien definidos, la hiperinmunización estimula los anticuerpos de reacción cruzada que reaccionan con los cuatro virus de la parainfluenza, el virus de la parotiditis y el virus de la enfermedad de Newcastle. Estas respuestas de anticuerpos heterotípicos, las cuales incluyen anticuerpos dirigidos contra las proteínas internas y de superficie del virus, se observan comúnmente en personas mayores. Este fenómeno dificulta determinar mediante un serodiagnóstico el tipo de infección más probable. Todos los miembros de los géneros *Respirovirus* y *Rubulavirus* poseen actividades de hemaglutinación y neuraminidasa, ambas llevadas por la glucoproteína HN, así como propiedades de fusión de membrana y hemolisina, ambas funciones de la proteína F.

El género *Morbillivirus* contiene al virus del sarampión (rubeola) de los humanos, así como al virus del moquillo canino, el virus de la peste bovina del ganado y los morbilivirus acuáticos que infectan a los mamíferos marinos. Estos virus están relacionados antigénicamente entre sí, pero no con miembros de los otros géneros. Mientras que la proteína F está altamente conservada entre los morbilivirus, las proteínas HN/G muestran más variabilidad. El virus del sarampión tiene una hemaglutinina, pero carece de actividad de neuraminidasa. El virus del sarampión induce la formación de inclusiones intranucleares, pero otros paramixovirus no.

booksmedicos.org

El género *Henipavirus* contiene a paramixovirus zoonóticos que pueden infectar y causar enfermedades en los seres humanos. Los virus Hendra y Nipah, ambos originarios de los murciélagos frutales, son miembros del género. Estos virus carecen de actividad de neuraminidasa.

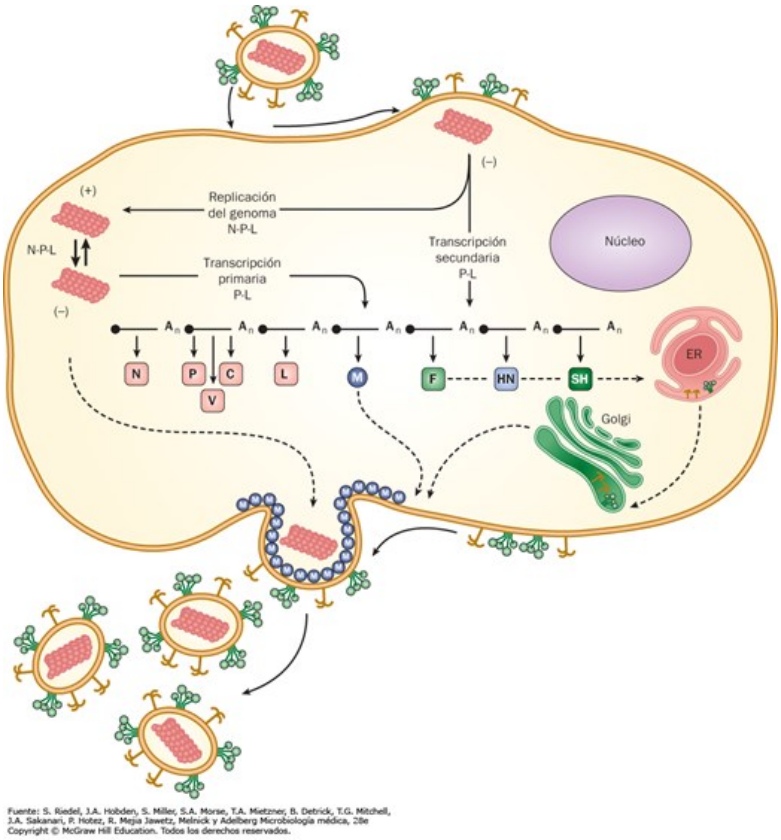
Los virus sincitiales respiratorios de los seres humanos y el ganado bovino y el virus de la neumonía de ratones constituyen el género *Pneumovirus*. Hay dos cepas de RSV de los seres humanos antigénicamente distintas, los subgrupos A y B. La glucoproteína de superficie más grande de los neumovirus carece de actividades de hemaglutinación y neuraminidasa características de los respirovirus y los rubulavirus, por lo que se denomina proteína G. La proteína F del RSV exhibe actividad de fusión de membrana, pero no actividad de hemolisina. Los metaneumovirus humanos son patógenos respiratorios de los seres humanos clasificados en el género *Metapneumovirus*.

Replicación de paramixovirus

El típico ciclo de replicación de paramixovirus se ilustra en la figura 40–4.

FIGURA 40–4

Ciclo de vida del paramixovirus. La partícula viral infectante se fusiona con la membrana plasmática y libera el nucleocápside viral en el citoplasma. Las *líneas continuas* representan la transcripción y la replicación del genoma. Las *líneas punteadas* indican el transporte de proteínas virales recién sintetizadas a la membrana plasmática. Los viriones de la progenie se liberan de la célula mediante un proceso de gemación. Todo el ciclo de replicación del paramixovirus tiene lugar en el citoplasma celular. ER (*endoplasmic reticulum*), retículo endoplásmico. (Copyright G. D. Parks y R. A. Lamb, 2006.)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

A. Adhesión, penetración y desenvoltura del virus

Los paramixovirus se unen a las células hospederas a través de la glucoproteína hemaglutinina (proteína HN, H o G). En el caso del virus del sarampión, el receptor es la molécula CD46 de membrana o la molécula CD150. A continuación, la envoltura del virión se fusiona con la membrana celular por la acción del producto de segmentación de la glucoproteína F_1 de fusión. La proteína F_1 experimenta un replegamiento complejo durante el proceso de

booksmedicos.org

fusión de la membrana viral y celular. Si el precursor de F_0 no está desdoblado, no tiene actividad de fusión, no ocurre penetración del virión y la partícula viral no puede iniciar la infección. La fusión por F_1 ocurre al pH neutro del ambiente extracelular, permitiendo la liberación del nucleocápside viral directamente en la célula. Por tanto, los paramixovirus pueden desviar la internalización a través de los endosomas.

B. Transcripción, traducción y replicación de ARN

Los paramixovirus contienen un genoma de ARN de cadena negativa, no segmentado. Las transcripciones de ARN mensajero se hacen en el citoplasma celular por la ARN polimerasa viral. No hay necesidad de cebadores exógenos y, por tanto, no depende de las funciones nucleares celulares. Los ARNm son mucho más pequeños que el tamaño genómico; cada uno representa un solo gen. Las secuencias reguladoras transcripcionales en los límites de los genes señalan el inicio y la terminación de la transcripción. La posición de un gen en relación con el extremo 3′ del genoma se correlaciona con la eficiencia de la transcripción. Mientras que la clase más abundante de transcripciones producidas por una célula infectada es del gen N, ubicado más cerca del extremo 3′ del genoma, el menos abundante es del gen L, ubicado en el extremo 5′ (véase fig. 40–2).

Las proteínas virales se sintetizan en el citoplasma, y la cantidad de cada producto génico corresponde al nivel de transcripciones de ARNm de ese gen. Las glucoproteínas virales se sintetizan y glucosilan en la vía secretora.

El complejo de la proteína polimerasa viral (proteínas P y L) también es responsable de la replicación del genoma viral. Para una síntesis exitosa de una plantilla intermedia de antigenoma de cadena positiva, el complejo de polimerasa debe ignorar las señales de terminación intercaladas en los límites de los genes. Los genomas de progenie de longitud completa se copian de la plantilla de antigenoma.

El genoma no segmentado de paramixovirus niega la posibilidad de reajuste de los segmentos genéticos (es decir, reordenamiento genético), tan importante para la evolución natural de los virus de la influenza. Las proteínas de superficie HN/H/G y F de los paramixovirus exhiben una variación antigénica mínima durante largos periodos. Es sorprendente que no experimenten variación antigénica como resultado de las mutaciones introducidas durante la replicación, debido a que las ARN polimerasas tienden a ser propensas a errores. Una posible explicación para esto es que casi todos los aminoácidos en las estructuras primarias de las glucoproteínas de los paramixovirus pueden estar involucrados en roles estructurales o funcionales, dejando poca oportunidad para las sustituciones que no disminuirían notablemente la viabilidad del virus.

C. Maduración

El virus madura por gemación de la superficie celular. Las nucleocápsides de progenie se forman en el citoplasma y migran a la superficie celular. Son atraídos hacia los sitios en la membrana plasmática, los cuales están tachonados con espigas de glucoproteína viral HN/H/G y F_0. La proteína M es esencial para la formación de partículas y sirve para unir la envoltura viral al nucleocápside. Durante la gemación, la mayoría de las proteínas del hospedero son excluidas de la membrana.

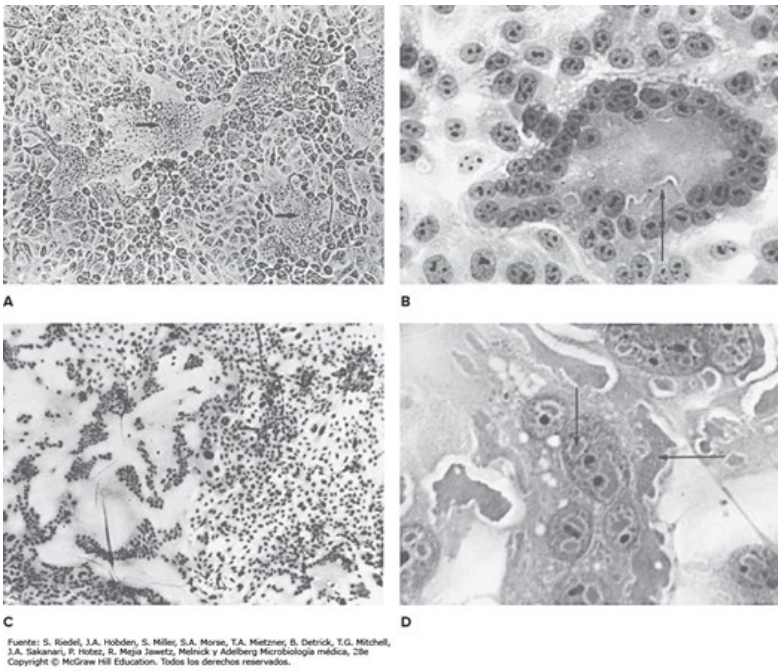
La actividad de la neuraminidasa de la proteína HN de los virus de la parainfluenza y del virus de la parotiditis presumiblemente funciona para prevenir la autoagregación de partículas de virus. Otros paramixovirus no poseen una actividad de neuraminidasa (véase cuadro 40–2).

Si están presentes las proteasas de la célula hospedera apropiadas, las proteínas F_0 en la membrana plasmática se activarán mediante desdoblamiento. La proteína de fusión activada causará la fusión de las membranas celulares adyacentes, lo que dará como resultado la formación de sincitios grandes (véase fig. 40–5). La formación de sincitios es una respuesta común a la infección por paramixovirus. Las inclusiones citoplasmáticas acidofílicas se forman regularmente (véase fig. 40–5). Se cree que las inclusiones reflejan sitios de síntesis viral y se ha descubierto que contienen nucleocápsides y proteínas virales reconocibles. El virus del sarampión también produce inclusiones intranucleares (véase fig. 40–5).

FIGURA 40–5

Formación sincitial inducida por paramixovirus. **A.** Virus sincitial respiratorio en células MA104 (sin teñir, 100x). Los sincitios (*flechas*) son resultado de la fusión de membranas plasmáticas; los núcleos se acumulan en el centro. **B.** Virus sincitial respiratorio en células HEp-2 (tinción con hematoxilina y eosina [H&E], 400×). El sincitio contiene muchos núcleos e inclusiones citoplasmáticas acidófilas (flecha). **C.** Virus del sarampión en las células renales humanas (tinción H&E, 30x). El sincitio enorme contiene cientos de núcleos. **D.** Virus del sarampión en las células renales humanas (tinción H&E, 400×). La célula gigante multinucleada contiene inclusiones nucleares acidófilas (*flecha vertical*) e inclusiones citoplasmáticas (*flecha horizontal*). (Usado con permiso de I. Jack.)

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

INFECCIONES POR EL VIRUS DE LA PARAINFLUENZA

Los virus de la parainfluenza son ubicuos y causan enfermedades respiratorias comunes en personas de todas las edades. Son los principales patógenos de la enfermedad grave de las vías respiratorias en lactantes y preescolares. Las reinfecciones con virus de parainfluenza son comunes.

Patogenia y patología

La replicación del virus de la parainfluenza en el hospedero inmunocompetente parece estar limitada a los epitelios respiratorios. La viremia, si es que ocurre, es poco común. La infección puede afectar sólo la nariz y la garganta, lo que provoca un síndrome de “resfriado común”. Sin embargo, la infección puede ser más extensa y, especialmente con los tipos 1 y 2, puede involucrar la laringe y la tráquea superior, lo que da como resultado laringotraqueobronquitis (crup). Esta enfermedad se caracteriza por la obstrucción respiratoria causada por la inflamación de la laringe y las estructuras relacionadas. La infección puede extenderse más profundamente a la tráquea y los bronquios inferiores, culminando en neumonía o bronquiolitis, especialmente con el tipo 3, pero a una frecuencia mucho menor que la observada con el RSV.

La duración de la eliminación del virus de la parainfluenza es de aproximadamente una semana tras el inicio de la enfermedad; algunos niños pueden excretar el virus varios días antes de los síntomas. El tipo 3 puede excretarse hasta cuatro semanas después del inicio de la enfermedad primaria. Esta eliminación persistente en preescolares facilita la propagación de la infección. La eliminación viral prolongada puede ocurrir en niños con función inmunitaria comprometida y en adultos con enfermedad pulmonar crónica.

Los factores que determinan la gravedad de la enfermedad del virus de la parainfluenza no están claros, pero incluyen a propiedades virales y del hospedero, como la susceptibilidad de la proteína al desdoblamiento por diferentes proteasas, la producción de una proteasa apropiada por las células del hospedero, el estado inmunitario del paciente y la hiperreactividad de las vías respiratorias.

La producción de anticuerpos IgE específicos del virus durante las infecciones primarias se ha asociado con la gravedad de la enfermedad. El mecanismo puede implicar la liberación de los mediadores de la inflamación que alteran la función de las vías respiratorias.

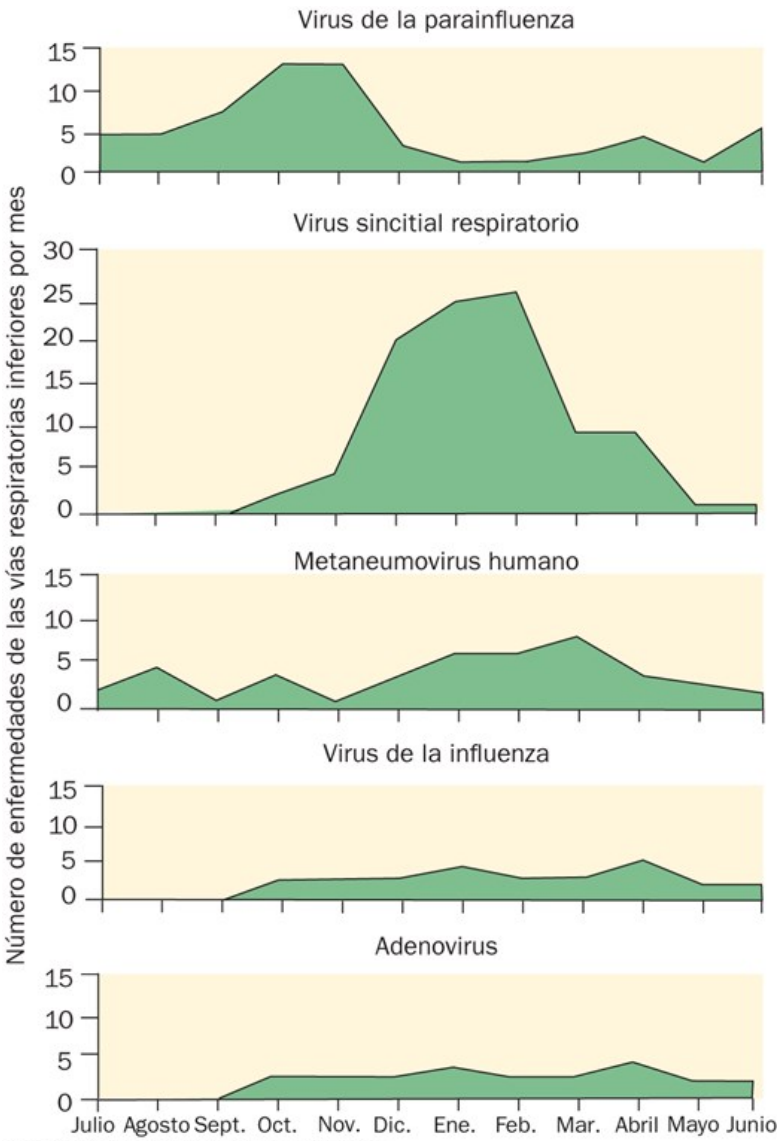
Manifestaciones clínicas

La importancia relativa de los virus de parainfluenza, como causa de enfermedades respiratorias en diferentes grupos de edad, se indica en el cuadro 30–5. Su presencia en infecciones de las vías respiratorias inferiores en preescolares muestra la variación estacional, que se observa en la figura 40–6.

booksmedicos.org

FIGURA 40–6

Patrones de las infecciones de las vías respiratorias inferiores en lactantes y preescolares por paramixovirus y otros virus. Información obtenida a partir de 25 años de observación (1976–2001) que abarcan 2 009 niños desde el nacimiento hasta los cinco años de edad. (Reproducido con permiso de Williams JV, Harris PA, Tollefson SJ, *et al*. Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. *N Engl J Med.* 2004;350:443–450. Copyright © 2004 Massachusetts Medical Society.)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Las infecciones primarias en preescolares generalmente producen rinitis y faringitis, a menudo con fiebre y algunas bronquitis. Sin embargo, los niños con infecciones primarias causadas por el virus de la parainfluenza tipo 1, 2 o 3 pueden tener enfermedad grave, que oscilan desde laringotraqueítis y crup (particularmente con los tipos 1 y 2) hasta bronquiolitis y neumonía (particularmente con el tipo 3). La enfermedad grave asociada con el tipo 3 ocurre principalmente en lactantes menores de seis meses; el crup o laringotraqueobronquitis es más probable que ocurra en niños mayores entre las edades de seis meses y 18 meses. Más de la mitad de las infecciones iniciales con el virus de la parainfluenza tipo 1, 2 o 3 provocan enfermedades febriles. Se estima que sólo 2–3% se convierten en crup. El virus de la parainfluenza tipo 4 generalmente no causa enfermedad grave, incluso en la primera infección.

La complicación más común de la infección por el virus de la parainfluenza es la otitis media.

Los niños y adultos inmunodeprimidos son susceptibles a infecciones graves. Las tasas de mortalidad después de la infección por parainfluenza en

booksmedicos.org

receptores de trasplante de médula ósea oscilan entre 10 y 20%.

El virus de la enfermedad de Newcastle es un paramixovirus aviar que produce neumoencefalitis en pollos jóvenes y enfermedad respiratoria en las aves de mayor edad. En los seres humanos, puede producir inflamación de la conjuntiva. La recuperación se completa de 10–14 días. La infección en seres humanos es una enfermedad ocupacional limitada a los trabajadores que manipulan aves infectadas.

Inmunidad

Los virus de parainfluenza tipos 1, 2 y 3 son serotipos distintos que carecen de una neutralización cruzada significativa (véase cuadro 40–2). Prácticamente todos los lactantes tienen anticuerpos maternos contra los virus en el suero, pero estos anticuerpos no previenen la infección o la enfermedad. La reinfección de niños mayores y adultos también se produce en presencia de anticuerpos provocados por una infección anterior. Sin embargo, esos anticuerpos modifican el curso de la enfermedad; estas reinfecciones generalmente se presentan como poco más que infecciones no febriles de las vías respiratorias superiores (resfriados).

La infección natural estimula la aparición de anticuerpos de inmunoglobulina A (IgA) en las secreciones nasales y la resistencia concomitante a la reinfección. Los anticuerpos secretores de IgA son más importantes para proporcionar protección contra la reinfección, pero desaparecen en unos pocos meses. Las reinfecciones son, por tanto, comunes incluso en los adultos.

Los anticuerpos séricos se fabrican contra las proteínas de la superficie viral HN y F, pero se desconocen sus funciones relativas para determinar la resistencia. A medida que ocurren reinfecciones sucesivas, la respuesta de anticuerpos se vuelve menos específica debido a los determinantes antigénicos compartidos entre los virus de parainfluenza y el virus de la parotiditis. Esto dificulta el diagnóstico del paramixovirus específico asociado con una infección dada mediante pruebas serológicas.

Diagnóstico de laboratorio

Las pruebas de amplificación de ácido nucleico son los métodos de diagnóstico preferidos debido a su sensibilidad y especificidad, su capacidad de detectar una amplia gama de virus y la rapidez de los resultados.

Los métodos de detección de antígenos también son útiles para el diagnóstico rápido. La respuesta inmunitaria a la infección inicial por el virus de la parainfluenza en la vida es específica del tipo. Sin embargo, con infecciones repetidas, la respuesta se vuelve menos específica y las reacciones cruzadas se extienden incluso al virus de la parotiditis. El diagnóstico definitivo se basa en el aislamiento viral de las muestras apropiadas.

A. Detección de ácido nucleico

Las pruebas de reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa (RT-PCR) se pueden utilizar para detectar ARN viral en hisopos nasofaríngeos, lavados o aspirados, o en muestras de las vías respiratorias inferiores, como líquido de lavado broncoalveolar. Los análisis de secuencia son útiles en estudios de epidemiología molecular de las infecciones por virus de la parainfluenza.

B. Detección de antígeno

La detección de antígenos virales puede realizarse en células nasofaríngeas exfoliadas mediante pruebas de inmunofluorescencia directa o indirecta. Estos métodos son bastante rápidos y simples de realizar, pero están limitados por la baja sensibilidad y el rango de los virus detectados.

C. Aislamiento e identificación de virus

Los métodos rápidos de cultivo celular pueden detectar varios virus respiratorios capaces de ser cultivados *in vitro,* pero son más lentos para proporcionar resultados que los métodos de detección de ácido nucleico o antígeno y no pueden detectar fácilmente infecciones mixtas. Una línea celular continua de riñón de mono, LLC-MK2, es adecuada para el aislamiento de virus de parainfluenza. La inoculación rápida de muestras en cultivos celulares es importante para un aislamiento viral exitoso porque la infectividad viral disminuye rápidamente. Para un diagnóstico rápido, las muestras se inoculan en células que crecen en cubreobjetos en viales de concha y se incuban. De uno a tres días después, las células se fijan y se prueban por inmunofluorescencia. Otra forma de detectar la presencia de virus es realizar hemadsorción utilizando eritrocitos de cobayo. Dependiendo de la cantidad de virus, pueden ser necesarios 10 días o más de incubación antes de que los cultivos se vuelvan positivos para la hemadsorción. El cultivo de

booksmedicos.org

virus es necesario si se desea un aislamiento viral para fines de investigación.

D. Diagnóstico serológico

El serodiagnóstico debe basarse en sueros pareados. Las respuestas de los anticuerpos pueden medirse usando pruebas de neutralización, inhibición de la hemaglutinación (HI, *hemmaglutination-inhibition*) o pruebas por inmunoabsorción ligadas a enzimas (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*). Un aumento cuádruple en el título es indicativo de infección con un virus de parainfluenza, al igual que la aparición de anticuerpos IgM específicos. Sin embargo, debido al problema de los antígenos compartidos, es imposible confiar en el tipo de virus específico involucrado.

Epidemiología

Los virus de la parainfluenza son una causa importante de enfermedad de las vías respiratorias inferiores en preescolares (véase fig. 40–6). Los virus de parainfluenza están ampliamente distribuidos geográficamente. El tipo 3 es más frecuente, con aproximadamente dos tercios de los lactantes infectados durante el primer año de vida; prácticamente todos tienen anticuerpos contra el tipo 3 a los dos años de edad. Las infecciones con los tipos 1 y 2 ocurren a una tasa menor, alcanzando prevalencias de alrededor de 75 y 60%, respectivamente, a los cinco años de edad.

El tipo 3 es endémico, con algún aumento durante la primavera; los tipos 1 y 2 tienden a causar epidemias durante el otoño o el invierno, con frecuencia en un ciclo de dos años.

Las reinfecciones son comunes durante la infancia y en los adultos y provocan enfermedades leves de las vías respiratorias superiores. Según se informa, 67% de los niños son reinfectados con parainfluenza tipo 3 durante el segundo año de vida. Las reinfecciones pueden requerir hospitalización en los adultos con enfermedades pulmonares crónicas (p. ej., asma).

Los virus de la parainfluenza se transmiten por contacto directo de persona a persona o por aerosoles de gotas grandes. El tipo 1 se ha obtenido de muestras de aire recolectadas en la vecindad de pacientes infectados. Las infecciones pueden ocurrir a través de la nariz y los ojos.

Los virus de la parainfluenza generalmente son introducidos en un grupo por niños en edad preescolar y luego se transmiten fácilmente de persona a persona. El periodo de incubación parece ser de cinco a seis días. El virus tipo 3 generalmente infectará a todos los individuos susceptibles en una población semicerrada, como una familia o una guardería, en poco tiempo. Los virus de la parainfluenza son causas problemáticas de infección intrahospitalaria en salas pediátricas en hospitales. Otras situaciones de alto riesgo incluyen centros de cuidados de día y escuelas.

Tratamiento y prevención

Las precauciones de aislamiento de contacto son necesarias a fin de controlar los brotes intrahospitalarios del virus de la parainfluenza. Estos incluyen la restricción de visitantes, el aislamiento de pacientes infectados y la vestimenta adecuada y el lavado de manos por parte del personal médico.

El fármaco antiviral ribavirina se ha utilizado con algún beneficio en el tratamiento de pacientes inmunodeprimidos con enfermedad de las vías respiratorias inferiores.

No hay vacuna disponible.

INFECCIONES POR VIRUS SINCITIAL RESPIRATORIO

El virus sincitial respiratorio (RSV, *respiratory syncytial virus*) es la causa más importante de enfermedad de las vías respiratorias inferiores en lactantes y preescolares, por lo general supera a todos los demás patógenos microbianos como la causa de bronquiolitis y neumonía en lactantes menores de un año. Se estima que representa aproximadamente 25% de las hospitalizaciones pediátricas causadas por enfermedades respiratorias en Estados Unidos.

Patogenia y patología

La replicación de RSV ocurre inicialmente en las células epiteliales de la nasofaringe. El virus puede extenderse a las vías respiratorias inferiores y causar bronquiolitis y neumonía. Los antígenos virales se pueden detectar en las vías respiratorias superiores y en las células epiteliales esfaceladas.

booksmedicos.org

La viremia ocurre raramente.

El periodo de incubación entre la exposición y el inicio de la enfermedad es de tres a cinco días. La eliminación del virus puede persistir durante una a tres semanas en lactantes y preescolares, pero los adultos sólo eliminan el virus durante uno o dos días. Los títulos virales altos están presentes en las secreciones de las vías respiratorias de niños pequeños. El tamaño del inóculo es un determinante importante de infección exitosa en los adultos (y posiblemente también en los niños).

Un sistema inmunitario intacto parece ser importante a la hora de solucionar una infección, debido a que los pacientes con inmunidad celular alterada pueden infectarse persistentemente con RSV y eliminar el virus durante meses.

Aunque las vías respiratorias de los lactantes muy pequeños son estrechas y se obstruyen más fácilmente por la inflamación y el edema, sólo un subconjunto de lactantes pequeños desarrolla una enfermedad grave por RSV. Se ha reportado que la susceptibilidad a la bronquiolitis está genéticamente vinculada a los polimorfismos en los genes de inmunidad innata.

Manifestaciones clínicas

El espectro de enfermedades respiratorias causadas por RSV en lactantes va desde la infección no aparente, el resfriado común y la bronquiolitis a la neumonía. La bronquiolitis es el síndrome clínico distintivo asociado con este virus. Alrededor de un tercio de las infecciones primarias por RSV involucra a las vías respiratorias inferiores con la gravedad suficiente para requerir atención médica. Casi 2% de los lactantes infectados requieren hospitalización, resultado que ha arrojado un estimado de 75 000 a 125 000 hospitalizaciones anualmente en Estados Unidos, con el pico de incidencia a los dos o tres meses de edad. Se ha reportado que mayores cargas virales en las secreciones respiratorias es un indicador de hospitalizaciones más largas.

La progresión de los síntomas puede ser muy rápida y culminar en la muerte. Con la disponibilidad de cuidados intensivos pediátricos modernos, la tasa de mortalidad en lactantes normales es baja (~1% de los pacientes hospitalizados). Pero si una infección por RSV se superpone a una enfermedad preexistente, como una enfermedad cardiaca congénita, la tasa de mortalidad puede ser alta.

La reinfección es común tanto en niños como en adultos. Aunque las reinfecciones tienden a ser sintomáticas, la enfermedad generalmente se limita a las vías respiratorias superiores, parecida a un resfriado, en individuos sanos.

Las infecciones por RSV representan aproximadamente un tercio de las infecciones respiratorias en pacientes con trasplante de médula ósea. La neumonía se desarrolla en aproximadamente la mitad de los niños y adultos inmunodeprimidos infectados, especialmente si la infección ocurre en el periodo inicial posterior al trasplante. Las tasas de mortalidad reportadas varían de 20 a 80%.

Las infecciones en los adultos mayores pueden causar síntomas similares a los de la enfermedad por virus de la influenza. Se puede desarrollar neumonía. Las estimaciones de la prevalencia del RSV en los centros de atención a largo plazo incluyen tasas de infección de 5–10%, neumonía en 10–20% de los infectados y tasas de mortalidad de 2–5%.

Los niños que han tenido bronquiolitis por RSV y neumonía cuando eran lactantes a menudo exhiben episodios recurrentes de sibilancias durante muchos años. Sin embargo, no se ha demostrado una relación causal entre las infecciones por RSV y las anomalías a largo plazo. Puede ser que ciertos individuos tengan rasgos fisiológicos subyacentes que los predispongan tanto a infecciones graves de RSV como a la enfermedad reactiva de las vías respiratorias.

RSV es una causa importante de otitis media. Se estima que entre 30–50% de los episodios de invierno en lactantes pueden ser causados por una infección de RSV.

Inmunidad

Se cree que los altos niveles de anticuerpos neutralizantes, que se transmiten por vía materna y están presentes durante los primeros meses de vida, son esenciales en la inmunidad protectora contra las enfermedades de las vías respiratorias inferiores. La enfermedad sincitial respiratoria severa comienza a ocurrir en lactantes de dos a cuatro meses de edad cuando los niveles de anticuerpos maternos están disminuyendo. Sin embargo, la infección primaria y la reinfección pueden ocurrir en presencia de anticuerpos virales. El anticuerpo neutralizante en suero parece estar fuertemente correlacionado con la inmunidad contra la enfermedad de las vías respiratorias inferiores, pero no de las vías respiratorias superiores.

booksmedicos.org

RSV no es un inductor efectivo de interferón, en contraste con las infecciones por virus de influenza y parainfluenza, en las cuales los niveles de interferón son altos y se correlacionan con la desaparición del virus.

Tanto el suero como los anticuerpos secretores se fabrican en respuesta a la infección por RSV. La infección primaria con un subgrupo induce anticuerpos de reacción cruzada contra el virus del otro subgrupo (véase cuadro 40–2). Los lactantes más pequeños tienen respuestas de anticuerpos secretoras de IgG e IgA más bajas al RSV que los lactantes mayores. La inmunidad celular es importante en la recuperación de la infección.

Se ha observado una asociación entre el anticuerpo IgE específico del virus y la gravedad de la enfermedad. Los anticuerpos IgE secretores virales se han correlacionado con la aparición de bronquiolitis.

Es evidente que la inmunidad es sólo parcialmente efectiva y a menudo se supera en condiciones naturales; las reinfecciones son comunes, pero la gravedad de la enfermedad subsiguiente disminuye.

Diagnóstico de laboratorio

Los métodos descritos para el diagnóstico de virus de parainfluenza son aplicables a RSV. La detección de RSV es una fuerte evidencia de que el virus está involucrado en una enfermedad actual porque rara vez se encuentra en personas sanas. La detección de ARN viral o antígeno viral en las secreciones respiratorias es la prueba de elección.

Existen grandes cantidades de virus en hisopos nasofaríngeos y lavados de preescolares (10^3–10^8 unidades formadoras de placa/mL), pero mucho menos está presente en muestras de adultos (<100 unidades formadoras de placa/mL). La prueba de ácido nucleico es el método preferido y es especialmente útil para muestras de adultos en los que a menudo sólo están presentes pequeñas cantidades de virus. Estas pruebas también son útiles a la hora de subtipificar a los aislados de RSV y para el análisis de la variación genética en brotes. La detección de antígeno es mucho menos sensible que la detección de ácido nucleico.

RSV puede aislarse de las secreciones nasales. El virus es extremadamente lábil y las muestras deben inocularse en cultivos celulares inmediatamente; la congelación de muestras clínicas puede provocar la pérdida completa de la infectividad. Las líneas celulares heteroploides humanas HeLa y HEp-2 son las más sensibles para el aislamiento viral. La presencia de RSV generalmente puede reconocerse por el desarrollo de células gigantes y sincitios en cultivos inoculados (véase fig. 40–5). Pueden pasar hasta 10 días para que aparezcan los efectos citopáticos. Se puede lograr un aislamiento más rápido de RSV mediante la inoculación de viales de concha que contienen cultivos de tejidos que crecen en cubreobjetos. Las células pueden analizarse 24–48 horas después mediante inmunofluorescencia o RT-PCR. RSV difiere de otros paramixovirus en que no tiene hemaglutinina; por tanto, los métodos de diagnóstico no pueden usar pruebas de hemaglutinación o hemadsorción.

Los anticuerpos séricos se pueden analizar de varias maneras. Aunque las mediciones de anticuerpos séricos son importantes para los estudios epidemiológicos, generalmente no se usan en la toma de decisiones clínicas.

Epidemiología

RSV se distribuye en todo el mundo y es reconocido como el principal patógeno de las vías respiratorias pediátricas (véase fig. 40–6). Alrededor de 70% de los lactantes están infectados a la edad de un año y casi todos a la edad de dos años. La bronquiolitis grave o la neumonía es más probable que ocurra en lactantes entre las seis semanas y seis meses edad, con una incidencia máxima a los dos meses. El virus puede aislarse de la mayoría de los lactantes menores de seis meses con bronquiolitis, pero casi nunca se aísla de lactantes sanos. Las infecciones del subgrupo A parecen causar una enfermedad más grave que las infecciones del subgrupo B. RSV es la causa más común de neumonía viral en niños menores de cinco años, pero también puede causar neumonía en adultos mayores o en personas inmunodeprimidas. La infección por RSV en lactantes mayores y en niños generalmente produce una infección de las vías respiratorias más leve que en los menores de seis meses.

RSV se transmite por gotas grandes y contacto directo. Aunque el virus es muy lábil, puede sobrevivir en superficies ambientales hasta por seis horas. El portal principal de entrada al hospedero es a través de la nariz y los ojos.

La reinfección ocurre con frecuencia (a pesar de la presencia de anticuerpos específicos), pero los síntomas resultantes son los de una infección leve de las vías respiratorias superiores (un resfriado). En familias con un caso identificado de infección por RSV, es frecuente que el virus se propague a hermanos y adultos.

booksmedicos.org

RSV se propaga ampliamente en niños cada año durante la temporada de invierno. Aunque el virus persiste durante los meses de verano, los brotes tienden a aumentar en enero o febrero en el hemisferio norte. En las zonas tropicales, las epidemias de RSV pueden coincidir con las estaciones lluviosas.

RSV causa infecciones intrahospitalarias en guarderías y en salas de hospitales pediátricos. La transmisión puede ocurrir a través de los miembros del personal del hospital.

RSV también puede causar enfermedad sintomática en adultos jóvenes sanos en condiciones de hacinamiento (p. ej., reclutas militares en entrenamiento básico). En un estudio realizado en el año 2000, se identificó RSV en 11% de los reclutas con síntomas respiratorios. Esto se compara con la identificación de adenovirus (48%), virus de influenza (11%) y virus de parainfluenza 3 (3%) en los reclutas sintomáticos.

Tratamiento y prevención

El tratamiento de infecciones graves por RSV depende principalmente de la atención de apoyo (p. ej., eliminación de secreciones y administración de oxígeno). El fármaco antiviral ribavirina está aprobado para el tratamiento de la enfermedad de las vías respiratorias inferiores causada por RSV, especialmente en lactantes con alto riesgo de enfermedad grave. El fármaco se administra en aerosol durante tres a seis días. La ribavirina oral no es útil.

La inmunoglobulina con anticuerpos de alto título contra RSV tiene un beneficio marginal. Se encuentran disponibles anticuerpos monoclonales antivirales humanizados.

Se han realizado muchos esfuerzos de investigación en un intento de desarrollar una vacuna contra el RSV. A fines de la década de 1960 se probó una vacuna experimental contra el RSV inactivada con formalina. Los receptores desarrollaron altos títulos de anticuerpos séricos no neutralizantes, pero cuando los niños inmunizados encontraron una infección posterior con RSV de tipo silvestre, tuvieron una enfermedad de las vías respiratorias inferiores significativamente más grave que los niños del grupo de control. Se ha sugerido que el tratamiento con formalina destruyó los epítopos protectores del virus o que debido a la falta de estimulación de los receptores tipo Toll, la vacuna indujo sólo anticuerpos de baja avidez que no eran protectores. No hay una vacuna disponible actualmente.

El RSV plantea problemas especiales para el desarrollo de vacunas. El grupo objetivo, los neonatos, tendrían que ser inmunizados poco después del nacimiento para proporcionar protección en el momento de mayor riesgo de infección grave por RSV, y es difícil obtener una respuesta inmunitaria protectora a esta temprana edad en presencia de anticuerpos maternos. Una estrategia que se está probando es la inmunización materna con una vacuna. El objetivo es asegurar la transferencia de niveles protectores de anticuerpos neutralizantes específicos de virus a los lactantes que se mantendrían durante tres a cinco meses, el periodo de mayor vulnerabilidad de los recién nacidos a la enfermedad grave por RSV.

Las medidas de control necesarias cuando se producen brotes intrahospitalarios son las mismas que las descritas anteriormente para los virus de la parainfluenza (aislamiento de contactos, lavado de manos y restricción de visitantes).

INFECCIONES POR METANEUMOVIRUS HUMANO

El metaneumovirus humano es un patógeno respiratorio que fue descrito por primera vez en 2001. Se detectó mediante un método molecular en muestras clínicas de niños con enfermedades respiratorias, pero con resultados de pruebas negativos para virus respiratorios conocidos. El metaneumovirus humano puede causar una amplia gama de enfermedades respiratorias, desde síntomas leves de las vías respiratorias superiores hasta enfermedades graves de las vías respiratorias inferiores en todos los grupos de edad. En general, los síntomas son similares a los causados por RSV.

Patogenia y patología

El metaneumovirus humano infecta sólo a los seres humanos y está relacionado con el metaneumovirus aviar que causa rinotraqueítis en pollos. Se compone de dos subgrupos y al menos cuatro linajes genéticos. Estos linajes virales se distribuyen en todo el mundo; múltiples linajes pueden estar circulando al mismo tiempo en la misma ubicación. Parece que la cepa predominante en circulación puede variar según la ubicación geográfica y de un año a otro.

booksmedicos.org

Se estima que el periodo de incubación del metaneumovirus es de cuatro a nueve días. La duración de la eliminación es de aproximadamente cinco días en niños y de varias semanas en los hospederos inmunodeprimidos.

La replicación se limita a las células epiteliales respiratorias en hospederos infectados. El receptor de la superficie celular para el metaneumovirus humano parece ser la integrina αvβ1. Los efectos citopáticos inducidos por el metaneumovirus humano en células cultivadas, como las células de riñón de mono LLC-MK2, son similares a los de RSV.

Manifestaciones clínicas

Los metaneumovirus humanos están asociados con una variedad de síntomas de las vías respiratorias. Estos síntomas no se pueden distinguir de los inducidos por el RSV. Los niños suelen presentar rinorrea, tos y fiebre, y pueden desarrollar otitis media aguda. Pueden ocurrir enfermedades de las vías respiratorias inferiores, como bronquiolitis, neumonía, crup y exacerbación del asma. La bronquiolitis en los niños parece estar menos frecuentemente asociada con el metaneumovirus que con RSV.

Las poblaciones en riesgo, además de los niños, incluyen adultos mayores e individuos inmunodeprimidos. Muchos niños hospitalizados por metaneumovirus tienen afecciones crónicas subyacentes. Pueden producirse infecciones graves en individuos inmunodeprimidos, como niños o adultos con cáncer o trasplantes de médula ósea, y en las personas mayores institucionalizadas.

Los adultos sanos tienden a desarrollar síntomas de resfriado e influenza como respuesta a la infección por metaneumovirus. Las infecciones asintomáticas son más comunes que aquellas causadas por el virus de la influenza o por RSV en esta población.

Inmunidad

La prevalencia de anticuerpos contra el metaneumovirus humano aumenta en niños a partir de los seis meses y alcanza casi 100% entre los cinco y 10 años. A pesar de las altas tasas de anticuerpos en adultos, las reinfecciones son comunes. Se ha sugerido que puede existir una inmunidad de protección cruzada limitada entre las diferentes cepas de metaneumovirus y que la protección mediada por anticuerpos puede no ser adecuada a la hora de prevenir la enfermedad.

Diagnóstico de laboratorio

Las mejores muestras para la detección de metaneumovirus humanos es el material de aspiración nasofaríngeo o el obtenido con hisopo. Las pruebas de RT-PCR son los métodos de elección. La detección de antígenos virales en muestras respiratorias, mediante tinción de inmunofluorescencia directa, es sensible para los niños debido a las mayores cargas virales, pero es más pobre en el caso de los adultos. La detección de anticuerpos en sueros de pacientes es útil principalmente para los estudios de investigación.

Epidemiología

Los metaneumovirus humanos son ubicuos y se distribuyen en todo el mundo. Las infecciones ocurren en todos los grupos de edad, pero especialmente en pacientes pediátricos. Parece que las infecciones con metaneumovirus humano en preescolares son menos comunes que con RSV, pero más comunes que con los virus de parainfluenza (véase fig. 40–6). La mayoría de las infecciones ocurren a fines del invierno y principios de la primavera en Estados Unidos. La media de edad de los niños hospitalizados positivos a metaneumovirus es de seis a 12 meses, mayor que la observada con RSV (dos a tres meses).

Diferentes cepas de metaneumovirus humano están en circulación simultáneamente, con cepas predominantes que varían según la ubicación y el tiempo.

Tratamiento y prevención

No existe un tratamiento específico para las infecciones por metaneumovirus humano, y no hay vacuna disponible.

INFECCIONES POR EL VIRUS DE LA PAROTIDITIS

La parotiditis es una enfermedad contagiosa aguda caracterizada por un agrandamiento no supurativo de una o ambas glándulas salivales. El virus de

booksmedicos.org

la parotiditis causa principalmente una enfermedad infantil leve, pero en los adultos las complicaciones, como la meningitis y la orquitis, son bastante comunes. Más de un tercio de todas las infecciones de parotiditis son asintomáticas.

Patogenia y patología

Los seres humanos son los únicos hospederos naturales del virus de la parotiditis. La replicación primaria ocurre en las células epiteliales de las vías respiratorias superiores o nasales. La viremia luego disemina el virus a las glándulas salivales y otros sistemas de órganos principales. La participación de la glándula parótida no es un paso obligatorio en el proceso infeccioso.

El periodo de incubación puede variar de dos a cuatro semanas, pero generalmente es de alrededor de 14–18 días. El virus es eliminado en la saliva desde aproximadamente tres días antes a nueve días después del inicio de la inflamación de la glándula salival. Alrededor de un tercio de las personas infectadas no presentan síntomas obvios (infecciones no aparentes), pero son igualmente capaces de transmitir la infección. Es difícil controlar la transmisión de la parotiditis debido a los periodos variables de incubación, la presencia de virus en la saliva antes de que se desarrollen los síntomas clínicos y la gran cantidad de casos asintomáticos pero infecciosos.

La parotiditis es una enfermedad viral sistémica con una propensión a replicarse en células epiteliales en varios órganos viscerales. El virus con frecuencia infecta los riñones y puede detectarse en la orina de la mayoría de los pacientes. La viruria puede persistir hasta 14 días después del inicio de los síntomas clínicos. El sistema nervioso central también está comúnmente infectado y puede estar involucrado en ausencia de parotiditis.

Manifestaciones clínicas

Las características clínicas de la parotiditis reflejan la patogenia de la infección. Al menos un tercio de todas las infecciones de parotiditis son subclínicas, incluida la mayoría de las infecciones en niños menores de dos años. El rasgo más característico de los casos sintomáticos es la inflamación de las glándulas salivales, lo cual ocurre en aproximadamente 50% de los pacientes.

Un periodo prodrómico de malestar y anorexia es seguido por un rápido agrandamiento de las glándulas parótidas, así como otras glándulas salivales. La inflamación puede limitarse a una glándula parótida, o una glándula puede agrandarse varios días antes que la otra. El agrandamiento de la glándula se asocia con dolor.

La afectación del sistema nervioso central es frecuente (10–30% de los casos). La parotiditis causa meningitis aséptica y es más común entre hombres que entre mujeres. La meningoencefalitis generalmente ocurre de cinco a siete días después de la inflamación de las glándulas salivales, pero hasta la mitad de los pacientes no tendrán evidencia clínica de parotiditis. Se reporta meningitis en hasta 15% de los casos y encefalitis en menos de 0.3%. Los casos de meningitis por parotiditis y meningoencefalitis generalmente se solucionan sin secuelas, aunque la sordera unilateral ocurre en aproximadamente cinco de cada 100 000 casos. La tasa de mortalidad por encefalitis de la parotiditis es de aproximadamente 1%.

Los testículos y los ovarios pueden verse afectados, especialmente después de la pubertad. Alrededor de 20–50% de los hombres infectados con el virus de la parotiditis desarrollan orquitis (a menudo unilateral). Debido a la falta de elasticidad de la túnica albugínea, que no permite que los testículos inflamados se distiendan, la complicación es extremadamente dolorosa. La atrofia de los testículos puede ocurrir como resultado de la necrosis por presión, pero rara vez se produce esterilidad. La ooforitis por la parotiditis ocurre en aproximadamente 5% de las mujeres. La pancreatitis se informa en aproximadamente 4% de los casos.

Inmunidad

La inmunidad es permanente después de una sola infección. Sólo hay un tipo antigénico de virus de la parotiditis y no presenta una variación antigénica significativa (véase cuadro 40–2).

Los anticuerpos contra la glucoproteína HN, la glucoproteína F y la proteína del nucleocápside (NP, *nucleocapsid protein*) se desarrollan en el suero después de una infección natural. Los anticuerpos contra la proteína NP aparecen más temprano (tres a siete días después del inicio de los síntomas clínicos), pero son transitorios y generalmente desaparecen en el transcurso de seis meses. Los anticuerpos contra el antígeno HN se desarrollan más lentamente (~4 semanas después del inicio), pero persisten durante años.

Los anticuerpos contra el antígeno HN se correlacionan bien con la inmunidad. Incluso se cree que las infecciones subclínicas generan inmunidad de por vida. También se desarrolla una respuesta inmunitaria mediada por células. El interferón se induce temprano en la infección de la parotiditis. En

booksmedicos.org

individuos inmunes, los anticuerpos IgA secretados en la nasofaringe exhiben actividad neutralizante.

La inmunidad pasiva se transfiere de la madre a la descendencia; por tanto, es raro ver parotiditis en lactantes menores de seis meses.

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico de casos típicos generalmente se puede hacer con base en las manifestaciones clínicas. Sin embargo, otros agentes infecciosos, fármacos y afecciones pueden causar síntomas similares. En casos sin parotiditis, el laboratorio puede ser útil para establecer el diagnóstico. Las pruebas incluyen la detección de ácido nucleico viral por RT-PCR, aislamiento de virus infecciosos y serología.

A. Detección de ácido nucleico

RT-PCR es un método muy sensible que puede detectar secuencias del genoma de la parotiditis en muestras clínicas. Puede detectar el virus en muchas muestras clínicas que tienen resultados negativos en los intentos de aislamiento del virus. Las pruebas de RT-PCR pueden identificar cepas de virus y proporcionar información útil en estudios epidemiológicos.

B. Aislamiento e identificación del virus

Las muestras clínicas más apropiadas para el aislamiento viral son la saliva, el líquido cefalorraquídeo y la orina recolectada pocos días después del inicio de la enfermedad. El virus puede obtenerse de la orina por un periodo de hasta dos semanas. Se prefieren las células renales de mono para el aislamiento viral. Las muestras deben inocularse poco después de la recolección porque el virus de la parotiditis es termolábil. Para un diagnóstico rápido, la inmunofluorescencia con antisuero específico para la parotiditis puede detectar antígenos de virus de la parotiditis tan pronto como dos a tres días después de la inoculación de cultivos celulares en viales de concha.

En los sistemas de cultivo tradicionales, los efectos citopáticos típicos del virus de la parotiditis consisten en el redondeo celular y la formación de células gigantes. Debido a que no todos los aislados primarios muestran formación sincitial característica, la prueba de hemadsorción se puede usar para demostrar la presencia de un agente hemadsorbente una y dos semanas después de la inoculación.

C. Diagnóstico serológico

La detección simple de anticuerpos contra la parotiditis no es suficiente para diagnosticar una infección. Más bien, se puede demostrar un aumento de anticuerpos usando sueros pareados: un aumento cuádruple o más en el título de anticuerpos es evidencia de infección de parotiditis. La prueba ELISA o HI se usa comúnmente. Los anticuerpos contra la proteína HN son neutralizantes.

ELISA se puede diseñar para que detecte anticuerpos IgM específicos de la parotiditis o anticuerpos IgG específicos de la parotiditis. La IgM en la parotiditis se presenta de manera uniforme al principio de la enfermedad, y rara vez persiste por más de 60 días. Por tanto, la demostración de IgM específica de parotiditis en suero extraído temprano en la enfermedad sugiere con mucha seguridad una infección reciente. Los anticuerpos heterotípicos inducidos por infecciones del virus de la parainfluenza no reaccionan de forma cruzada en la prueba ELISA para IgM ELISA de la parotiditis.

Epidemiología

La parotiditis está presente en todo el mundo de forma endémica. Los casos aparecen a través de todo el año en los climas cálidos y ascienden en el invierno y la primavera en los climas templados. La parotiditis es principalmente una infección de niños, con una alta incidencia en niños entre cinco y nueve años de edad. Los brotes ocurren donde el hacinamiento favorece la diseminación del virus. En niños menores de cinco años, la infección puede causar comúnmente infecciones de las vías respiratorias superiores sin parotiditis.

La parotiditis es muy contagiosa; los individuos más susceptibles adquieren la infección de un miembro infectado en el hogar. El virus es transmitido por contacto directo, gotas transmitidas por el aire, o fómites contaminados por saliva u orina. Es necesario un contacto más cercano para la transmisión de la parotiditis que para la transmisión del sarampión y la varicela.

Alrededor de un tercio de las infecciones con el virus de la parotiditis son no aparentes. Durante el curso de una infección no aparente, el paciente puede transmitir el virus a otros. Las personas con parotiditis subclínicas adquiere inmunidad.

booksmedicos.org

La tasa general de mortalidad por parotiditis es baja (una muerte por cada 10 000 casos en Estados Unidos), causada principalmente por encefalitis.

La incidencia de parotiditis y complicaciones asociadas ha disminuido notablemente desde la introducción de la vacuna del virus vivo. En 1967, el año en que se autorizó la vacuna contra la parotiditis, hubo alrededor de 200 000 casos de esta enfermedad (y 900 pacientes con encefalitis) en Estados Unidos. De 2001 a 2003 hubo menos de 300 casos de parotiditis cada año.

En 2006 hubo un brote de parotiditis en Estados Unidos que provocó más de 5 700 casos. Seis estados en el Medio Oeste reportaron 84% de los casos. El brote comenzó en un campo universitario entre adultos jóvenes y se extendió a todos los grupos de edad. En 2009 se produjo un brote de parotiditis en los estados de Nueva York y Nueva Jersey en el que 88% de los afectados habían sido vacunados. El gen SH del virus de la parotiditis es variable y ha permitido clasificar las cepas de virus conocidas en 12 genotipos. Los virus que causaron los brotes de 2006 y 2009 en Estados Unidos fueron identificados como pertenecientes al genotipo G. Una epidemia de parotiditis masiva ocurrió en 2004 en el Reino Unido que causó más de 56 000 casos. También involucró virus del genotipo G estrechamente relacionados.

Tratamiento, prevención y control

No hay un tratamiento específico.

La inmunización con la vacuna viva atenuada contra el virus de la parotiditis es el mejor enfoque para reducir las tasas de morbilidad y mortalidad asociadas a la parotiditis. Los intentos de minimizar la propagación viral durante un brote mediante el uso de procedimientos de aislamiento no son efectivos debido a la alta incidencia de casos asintomáticos y al grado de diseminación viral antes de que aparezcan los síntomas clínicos; sin embargo, los estudiantes y trabajadores de la salud que contraen la enfermedad de la parotiditis deben ser excluidos de la escuela y el trabajo hasta cinco días después del inicio de la parotiditis.

Una vacuna eficaz de virus vivos atenuados producida en cultivo de células de embriones de pollo fue autorizada en Estados Unidos en 1967. Produce una infección subclínica no transmisible. La vacuna contra la parotiditis está disponible en combinación con las vacunas de virus vivos contra el sarampión y la rubeola (MMR, *mumps, measles and rubella*). Las vacunas combinadas de virus vivos producen anticuerpos contra cada uno de los virus en aproximadamente 78–95% de las vacunas. No existe un mayor riesgo de meningitis aséptica después de la vacunación con MMR. Se han desarrollado otras vacunas de virus vivos atenuados contra la parotiditis en Japón, Rusia y Suiza.

Se recomiendan dos dosis de la vacuna MMR para ingresar a la escuela. Debido al brote de parotiditis en 2006, se han publicado recomendaciones de vacunación actualizadas a fin de prevenir la transmisión de parotiditis en entornos con alto riesgo de propagación de la infección. Se deben administrar dos dosis de la vacuna a los trabajadores de la salud nacidos antes de 1957 sin evidencia de inmunidad contra la parotiditis, y se debe considerar una segunda dosis de la vacuna para aquellos individuos que han recibido solamente una dosis.

INFECCIONES POR EL VIRUS DEL SARAMPIÓN (RUBEOLA)

El sarampión es una enfermedad aguda altamente infecciosa caracterizada por fiebre, síntomas respiratorios y una erupción maculopapular. Las complicaciones son comunes y pueden ser bastante graves. La introducción de una vacuna eficaz contra el virus vivo ha reducido drásticamente la incidencia de esta enfermedad en Estados Unidos, pero el sarampión sigue siendo una de las principales causas de muerte de preescolares en muchos países en desarrollo.

Patogenia y patología

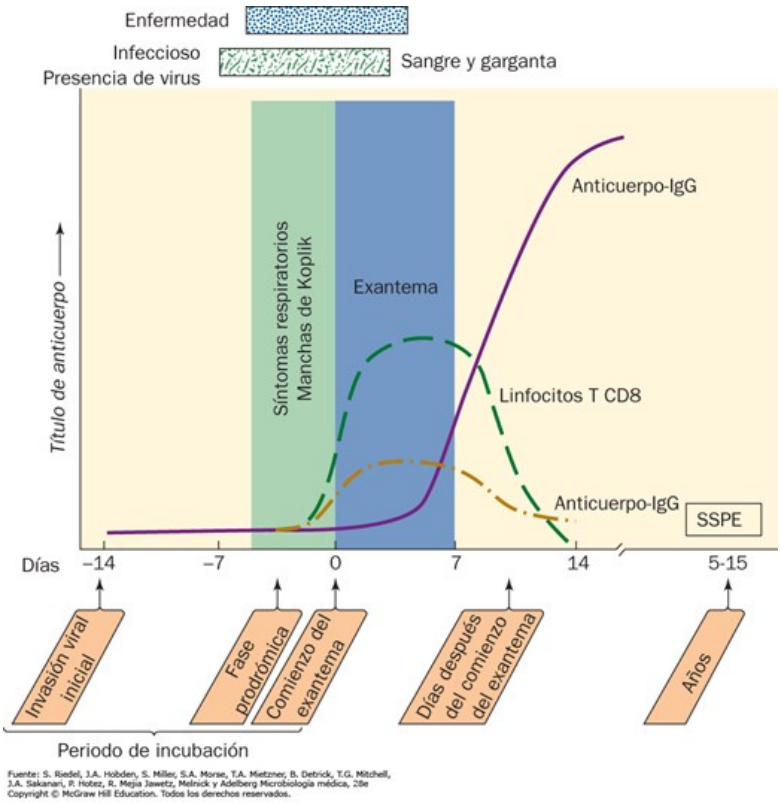
Los seres humanos son los únicos hospederos naturales del virus del sarampión, aunque muchas otras especies, incluidos los monos, los perros y los ratones, pueden infectarse experimentalmente. La evolución natural de la infección por sarampión se muestra en la figura 40–7.

FIGURA 40–7

Evolución natural de la infección por sarampión. La replicación viral comienza en el epitelio respiratorio y se extiende a los monocitos-macrófagos, las células endoteliales y las células epiteliales en la sangre, el bazo, los ganglios linfáticos, los pulmones, el timo, el hígado y la piel, y a las superficies mucosas de las vías digestivas, respiratorias y genitourinarias. La respuesta inmunitaria específica del virus es detectable cuando aparece el exantema.

booksmedicos.org

La eliminación del virus es aproximadamente coincidente con la desaparición del exantema. IgG, inmunoglobulina G; IgM, inmunoglobulina M; SSPE (*subacute sclerosing panencephalitis*), panencefalitis esclerosante subaguda.



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

El virus accede al cuerpo humano a través de las vías respiratorias, donde se multiplica localmente; la infección luego se propaga al tejido linfoide regional, donde se produce una mayor multiplicación. La viremia primaria disemina el virus, que luego se replica en el sistema reticuloendotelial. Finalmente, una viremia secundaria siembra las superficies epiteliales del cuerpo, incluida la piel, las vías respiratorias y la conjuntiva, donde se produce la replicación focal. El sarampión puede replicarse en ciertos linfocitos, lo que ayuda a su diseminación por todo el cuerpo. Se observan células gigantes multinucleadas con inclusiones intranucleares en los tejidos linfoides de todo el cuerpo (ganglios linfáticos, amígdalas, apéndice). Los eventos descritos ocurren durante el periodo de incubación, el cual generalmente dura de ocho a 15 días, pero puede durar hasta tres semanas en los adultos.

Los pacientes son contagiosos durante la fase prodrómica (dos a cuatro días) y los primeros dos a cinco días del exantema, cuando el virus está presente en las lágrimas, las secreciones nasales y de la garganta, la orina y la sangre. El exantema maculopapular característica aparece alrededor del día 14 justo cuando los anticuerpos circulantes se vuelven detectables, la viremia desaparece y la fiebre baja. El exantema se desarrolla como resultado de la interacción de los linfocitos T inmunitarios con las células infectadas por los virus en los pequeños vasos sanguíneos y dura aproximadamente una semana. (En pacientes con inmunidad celular defectuosa, no se desarrolla erupción.)

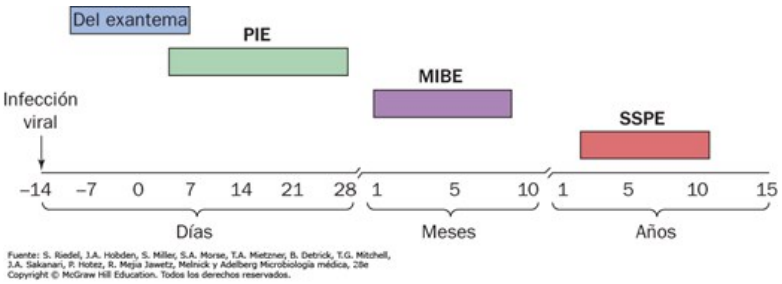
La afectación del sistema nervioso central es común en el sarampión (véase fig. 40–8). La encefalitis sintomática se desarrolla en aproximadamente uno de cada 1 000 casos. Debido a que el virus infeccioso rara vez ha sido obtenido del cerebro, se ha sugerido que una reacción autoinmunitaria es el mecanismo responsable de esta complicación. En contraste, se puede desarrollar encefalitis corporal progresiva por inclusión de sarampión en pacientes con inmunidad celular defectuosa. El virus de replicación activa está presente en el cerebro en esta forma generalmente mortal de enfermedad.

FIGURA 40–8

Etapas de las complicaciones neurológicas del sarampión. Mientras que la encefalitis ocurre en aproximadamente uno de cada 1 000 casos de sarampión, la panencefalitis esclerosante subaguda (SSPE) es una complicación tardía rara que se desarrolla en aproximadamente uno de 300 000 casos. MIBE (*measles inclusion body encephalitis*), encefalitis corporal por inclusión de sarampión; PIE (*postinfectious encephalomyelitis*),

booksmedicos.org

encefalomielitis posinfecciosa (también llamada encefalomielitis diseminada aguda). (Adaptado con permiso de Griffin DE, Bellini WJ. Measles virus. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, eds-in-chief. *Fields Virology*. 3a. ed. Lippincott-Raven, 1996.)



Una complicación tardía rara del sarampión es la panencefalitis esclerosante subaguda (SSPE, *subacute slerosing panencephalitis*). Esta enfermedad mortal se desarrolla años después de la infección inicial de sarampión, y es causada por un virus que permanece en el cuerpo después de la infección aguda por sarampión. Grandes cantidades de antígenos de sarampión están presentes dentro de los cuerpos de inclusión en las células cerebrales infectadas, pero sólo unas pocas partículas de virus maduran. La replicación viral es defectuosa debido a la falta de producción de uno o más productos genéticos virales, a menudo la proteína de la matriz.

Manifestaciones clínicas

Las infecciones en hospederos no inmunes son casi siempre sintomáticas. El sarampión tiene un periodo de incubación de ocho a 15 días desde la exposición hasta el inicio del exantema.

La fase prodrómica se caracteriza por fiebre, estornudos, tos, secreción nasal, enrojecimiento de los ojos, manchas de Koplik y linfopenia. La tos y la coriza reflejan una reacción inflamatoria intensa que afecta la mucosa de las vías respiratorias. La conjuntivitis se asocia comúnmente con fotofobia. Las manchas de Koplik, patognomónicas del sarampión, son pequeñas ulceraciones de color blanco azulado en la mucosa bucal opuestas a los molares inferiores. Estas manchas contienen células gigantes y antígenos virales y aparecen ligeramente antes de la erupción. La fiebre y la tos persisten hasta que aparece el exantema y luego desaparecen en el transcurso de uno a dos días. El exantema, que comienza en la cabeza y luego se extiende progresivamente hacia el pecho, el tronco y hacia abajo de las extremidades, aparece como maculopápulas discretas de color rosa claro que se unen para formar manchas y se vuelven marrones en el transcurso de cinco a 10 días. El exantema que se desvanece se soluciona con descamación. Los síntomas son más marcados cuando la erupción está en su punto máximo, pero desaparece rápidamente a partir de entonces.

El sarampión modificado ocurre en personas parcialmente inmunes, como los lactantes con anticuerpos maternos residuales. El periodo de incubación es prolongado, los síntomas prodrómicos disminuyen, las manchas de Koplik generalmente están ausentes y el exantema es leve.

La complicación más común del sarampión es la otitis media (5–9% de los casos).

La neumonía causada por una infección bacteriana secundaria es la complicación mortal más común del sarampión. Esto ocurre en menos de 10% de los casos en los países desarrollados, pero es mucho más frecuente (20–80%) en los países en desarrollo. Las complicaciones pulmonares representan más de 90% de las muertes relacionadas con el sarampión. La neumonía viral se desarrolla en 3–15% de los adultos con sarampión, pero las muertes en este caso son poco frecuentes.

La neumonía de células gigantes es una complicación grave en niños y adultos con deficiencias en la inmunidad celular. Se cree que es causada por una replicación viral sin restricciones y tiene una alta tasa de mortalidad.

Las complicaciones que involucran al sistema nervioso central son las más graves. Alrededor de 50% de los niños con sarampión regular registran cambios electroencefalográficos. La encefalitis aguda ocurre en aproximadamente uno de cada 1 000 casos. No existe una correlación aparente entre la gravedad del sarampión y la aparición de complicaciones neurológicas. La encefalomielitis posinfecciosa (encefalomielitis aguda diseminada) es una enfermedad autoinmunitaria asociada con una respuesta inmunitaria a la proteína básica de mielina. La tasa de mortalidad en la encefalitis asociada con sarampión es de aproximadamente 10–20%. La mayoría de los sobrevivientes tienen secuelas neurológicas.

La **SSPE**, la rara complicación tardía de la infección por sarampión, ocurre con una incidencia de aproximadamente uno en 10 000 a uno en 100 000 casos. La enfermedad comienza insidiosamente entre cinco y 15 años después de un caso de sarampión; se caracteriza por un deterioro mental

booksmedicos.org

progresivo, movimientos involuntarios, rigidez muscular y coma. Por lo general, es fatal en el transcurso de uno a tres años después del inicio. Los pacientes con SSPE exhiben altos títulos de anticuerpos contra el sarampión en el líquido cefalorraquídeo y el suero y el virus defectuoso del sarampión en las células cerebrales. Con el uso generalizado de la vacuna contra el sarampión, SSPE se ha vuelto menos común.

Inmunidad

Sólo hay un tipo antigénico de virus del sarampión (véase cuadro 40–2). La infección confiere inmunidad de por vida. La mayoría de los llamados segundos ataques representan errores en el diagnóstico de la enfermedad inicial o de la segunda enfermedad.

La presencia de anticuerpos humorales indica inmunidad. La inmunidad protectora se atribuye a los anticuerpos neutralizantes contra la proteína H. Sin embargo, la inmunidad celular parece ser esencial para eliminar el virus y para una protección duradera. Los pacientes con deficiencias de inmunoglobulina se recuperan del sarampión y resisten la reinfección, pero los pacientes con deficiencias inmunitarias celulares tienen consecuencias graves cuando adquieren infecciones de sarampión. El papel de la inmunidad de la mucosa en la resistencia a las infecciones no está claro.

Las respuestas inmunitarias al sarampión están involucradas en la patogenia de la enfermedad. La inflamación local causa los síntomas prodrómicos, y la inmunidad celular específica desempeña un papel en el desarrollo de la erupción.

La infección por sarampión causa inmunodeficiencia, lo más importante en el componente celular del sistema inmunitario, pero se observa que afecta a todos los componentes. Esto está relacionado con las infecciones secundarias graves y puede persistir durante meses después de la infección por sarampión.

Diagnóstico de laboratorio

El sarampión típico se diagnostica de manera confiable sobre razones clínicas; el diagnóstico de laboratorio puede ser necesario en casos de sarampión modificado o atípico.

A. Detección de antígeno y ácido nucleico

Los antígenos del sarampión se pueden detectar directamente en las células epiteliales de las secreciones respiratorias, la nasofaringe, la conjuntiva y la orina. Los anticuerpos contra la nucleoproteína son útiles debido a que esta es la proteína viral más abundante en las células infectadas.

La detección de ARN viral por RT-PCR es un método sensible que puede ser aplicado a una variedad de muestras clínicas para el diagnóstico de sarampión.

B. Aislamiento e identificación del virus

Los frotis de secreciones nasofaríngeas y conjuntivales, muestras de sangre, secreciones respiratorias y orina recolectada de un paciente durante el periodo febril son fuentes apropiadas para el aislamiento viral. Las células renales de mono o ser humano o una línea celular linfoblastoidea (B95-a) son óptimas para los intentos de aislamiento. El virus del sarampión crece lentamente; los efectos citopáticos típicos (células gigantes multinucleadas que contienen cuerpos de inclusión intranucleares e intracitoplásmicos) toman de siete a 10 días para desarrollarse (véase fig. 40–5). Las pruebas de cultivo en viales de concha pueden ser completadas en dos a tres días utilizando tinción fluorescente de anticuerpos para detectar los antígenos del sarampión en los cultivos inoculados. Sin embargo, el aislamiento viral es técnicamente difícil.

C. Diagnóstico serológico

La confirmación serológica de infección por sarampión depende de un ascenso cuádruple en el título de anticuerpo entre los sueros de fase aguda y de fase convaleciente o en la demostración del anticuerpo IgM específico del sarampión en una muestra sérica única extraída entre una y dos semanas después del comienzo del exantema. ELISA, HI y las pruebas de neutralización pueden ser útiles para medir los anticuerpos del sarampión, aunque ELISA es el método más práctico.

Las manchas de sangre secas y los fluidos orales parecen ser alternativas útiles al suero para la detección de anticuerpos del sarampión en áreas donde las muestras de sueros son difíciles de recolectar y manejar.

booksmedicos.org

La parte principal de la respuesta inmunitaria está dirigida contra la nucleoproteína viral. Los pacientes con SSPE muestran una respuesta de anticuerpo exagerada, con títulos de 10 a 100 veces mayor que aquellos vistos en los sueros convalecientes típicos.

Epidemiología

Las características epidemiológicas claves del sarampión son las siguientes. El virus es altamente contagioso, existe un solo serotipo, no hay reservorio animal, las infecciones no aparentes son raras y la infección confiere inmunidad de por vida. La prevalencia y la incidencia de la edad del sarampión están relacionadas con la densidad de la población, los factores económicos y medioambientales, y el uso de una vacuna de virus vivo efectiva.

La transmisión ocurre predominantemente a través de las vías respiratorias (por inhalación de grandes gotas de secreciones infectadas). Los fómites no parecen desempeñar un papel importante en la transmisión. La transmisión transplacentaria hematógena puede ocurrir cuando se produce sarampión durante el embarazo.

Se requiere una presencia continua de individuos susceptibles para que el virus persista en una comunidad. Es necesario una proporción de población cercana a 500 000 a fin de que el sarampión se mantenga como una enfermedad endémica; en las comunidades más pequeñas, el virus desaparece hasta que es reintroducido desde el exterior después de que se acumula un número importante de personas no inmunes.

El sarampión es endémico en todo el mundo. En general, las epidemias se repiten regularmente cada dos o tres años. El estado de inmunidad de una población es el factor determinante; la enfermedad irrumpirá cuando haya una acumulación de niños susceptibles. La gravedad de una epidemia es una función del número de individuos susceptibles. Cuando la enfermedad se introduce en comunidades aisladas donde no ha sido endémica, se desarrolla rápidamente una epidemia y las tasas de ataque son casi de 100%. Todos los grupos de edad desarrollan sarampión clínico, y la tasa de mortalidad puede llegar a ser tan alta como 25%.

En los países industrializados, el sarampión ocurre en niños de cinco a 10 años; en los países en desarrollo, comúnmente infecta a niños menores de cinco años. El sarampión rara vez causa la muerte en personas sanas en los países desarrollados. Sin embargo, en los niños desnutridos de los países en desarrollo donde la atención médica adecuada no está disponible, el sarampión es la principal causa de mortalidad infantil. Las personas con trastornos inmunitarios, como las infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana avanzada, corren el riesgo de contraer sarampión grave o mortal. La Organización Mundial de la Salud estimó en 2005 que había entre 30–40 millones de casos de sarampión y 530 000 muertes anuales en todo el mundo. El sarampión es una de las principales causas mundiales de mortalidad entre los niños menores de cinco años, y las muertes por sarampión se producen de manera desproporcionada en África y el Sudeste Asiático.

La Organización Mundial de la Salud y el Fondo Internacional de Emergencias Infantiles de las Naciones Unidas establecieron un plan en 2005 para reducir la mortalidad por sarampión mediante actividades de inmunización y una mejor atención clínica de los casos. Entre 2000 y 2008 se estimó que el número de casos de sarampión y de muertes por sarampión se redujo en más de 75%.

Los casos de sarampión ocurren durante todo el año en los climas templados. Las epidemias tienden a ocurrir a fines del invierno y principios de la primavera.

Hubo 540 casos de sarampión en Estados Unidos entre 1997 y 2001, 67% de los cuales estaban relacionados con las importaciones (personas infectadas fuera de Estados Unidos). Durante un periodo de ocho años (1996–2004), 117 pasajeros con casos importados de sarampión fueron considerados infecciosos mientras viajaban en avión. A pesar de la naturaleza altamente infecciosa del virus, sólo se identificaron cuatro casos de diseminación secundaria.

El sarampión se declaró eliminado de Estados Unidos en 2000. Sin embargo, los casos importados han causado múltiples brotes, particularmente en las comunidades que rechazan la vacunación contra el sarampión. Por lo general, el sarampión causa alrededor de 50–100 casos anualmente, pero se notificaron más de 600 casos en 2014, con 23 brotes. Para mantener la eliminación de la transmisión del sarampión, las tasas de cobertura de la vacuna deben superar 90%. Dado que la primera dosis de la vacuna se administra a los 12–15 meses, los lactantes menores de un año tienen un riesgo particular de complicaciones graves en comunidades con baja cobertura de vacuna contra el sarampión.

Tratamiento, prevención y control

booksmedicos.org

El tratamiento con vitamina A en los países en desarrollo ha disminuido la mortalidad y la morbilidad. El virus del sarampión es susceptible *in vitro* a la inhibición por la ribavirina, pero no se han demostrado los beneficios clínicos.

Una vacuna de virus vivos atenuada contra el sarampión altamente efectiva y segura ha estado disponible desde 1963. La vacuna contra el sarampión está disponible en forma monovalente y en combinación con la vacuna viva atenuada contra la rubeola (MR), las vacunas vivas atenuadas contra la rubeola y la parotiditis (MMR) y la vacuna viva atenuada contra la varicela (MMRV). Las vacunas contra el sarampión se derivan de la cepa Edmonston del virus del sarampión y protegen contra todos los virus salvajes del sarampión. Sin embargo, debido a la falta de vacunación de los niños y a los casos poco frecuentes de falla de la vacuna, el sarampión no se ha eliminado del mundo, pero ha sido eliminado de Estados Unidos.

Se producen reacciones clínicas leves (fiebre o erupción leve) en 2–5% de las vacunas, pero hay poca o ninguna excreción de virus y no hay transmisión. La inmunodeficiencia ocurre como con el sarampión, pero es transitoria y clínicamente insignificante. Los títulos de anticuerpos tienden a ser más bajos que después de una infección natural, pero los estudios han demostrado que los anticuerpos inducidos por la vacuna persisten por hasta 33 años, lo que indica que la inmunidad probablemente dura toda la vida.

Se recomienda vacunar a todos los niños, trabajadores de la salud y viajeros internacionales. Las contraindicaciones para la vacunación incluyen embarazo, alergia a los huevos o a la neomicina, compromiso inmunitario (excepto el causado por la infección con el virus de la inmunodeficiencia humana) y la administración reciente de inmunoglobulina.

El uso de la vacuna de virus atenuado contra el sarampión se suspendió en 1970; algunos individuos vacunados fueron sensibilizados y desarrollaron sarampión atípico grave cuando se infectaron con el virus salvaje.

La cuarentena no es efectiva como medida de control porque la transmisión del sarampión ocurre durante la fase prodrómica.

Peste bovina (Rinderpest)

La peste bovina, la enfermedad bovina más devastadora del mundo, fue causada por el virus de la peste bovina, un virus relacionado con el virus del sarampión. En 2010 se declaró la erradicación de la peste bovina del planeta después de un exitoso esfuerzo global lanzado en 1994. Esto representó la primera enfermedad animal (y la segunda enfermedad en la historia humana después de la viruela) que se erradicó en todo el mundo. Se logró mediante programas de vacunación generalizados y monitorización a largo plazo del ganado y de la fauna salvaje.

INFECCIONES POR EL VIRUS HENDRA Y EL VIRUS NIPAH

A finales de la década de 1990 fueron reconocidos dos paramixovirus zoonóticos que representan un nuevo género (*Henipavirus*) en brotes de enfermedades en Australasia (véase cuadro 40–2). Un brote de encefalitis severa en Malasia en 1998 y 1999 fue causado por el virus Nipah. Hubo una alta tasa de mortalidad (>35%) entre más de 250 casos; algunos sobrevivientes tenían déficits neurológicos persistentes. Parecía que las infecciones fueron causadas por la transmisión viral directa de los cerdos a los seres humanos. Algunos pacientes (<10%) pueden desarrollar encefalitis de inicio tardío meses o varios años después de la infección inicial por el virus Nipah.

El virus Hendra, un virus equino, ha causado muchas muertes de caballos y algunas muertes de seres humanos en Australia. Un brote equino en 2008 dio como resultado dos casos humanos de encefalitis por virus Hendra, uno de los cuales fue fatal. La tasa de ataque entre el personal clínico veterinario expuesto a caballos infectados fue de 10%.

Los murciélagos de la fruta (zorros voladores) son el hospedero natural de los virus Nipah y Hendra. Los cambios ecológicos, incluidos el uso de la tierra y las prácticas de cría de animales, son probablemente la razón de la aparición de estas dos enfermedades infecciosas.

Ambos virus son un problema de salud pública debido a su alta tasa de mortalidad, amplio rango de hospederos y a su capacidad para saltar las barreras de las especies. Se clasifican como patógenos de Nivel 4 de Bioseguridad. No hay vacunas o tratamientos probados disponibles.

INFECCIONES POR VIRUS DE RUBEOLA (SARAMPIÓN ALEMÁN)

La rubeola (sarampión alemán; sarampión de tres días) es una enfermedad febril aguda caracterizada por una erupción y linfadenopatía que afecta a niños y adultos jóvenes. Es el más leve de los exantemas virales comunes. Sin embargo, la infección durante el embarazo temprano puede provocar

booksmedicos.org

anomalías graves en el feto, incluidas malformaciones congénitas y retraso mental. Las consecuencias de la rubeola en el útero se denominan síndrome de rubeola congénita.

Clasificación

El virus de la rubeola, miembro de la familia **Togaviridae**, es el único miembro del género *Rubivirus*. Aunque sus características morfológicas y propiedades fisicoquímicas lo colocan en el grupo de los togavirus, la rubeola no se transmite por los artrópodos. La estructura y la replicación del togavirus se describen en el capítulo 38.

Existe una diversidad importante de secuencias entre las cepas del virus de la rubeola. Actualmente se clasifican en dos grupos distantes relacionados (clados) y nueve genotipos.

Para mayor claridad en la presentación, las infecciones de rubeola posnatal y de rubeola congénita se describen por separado.

RUBEOLA POSNATAL

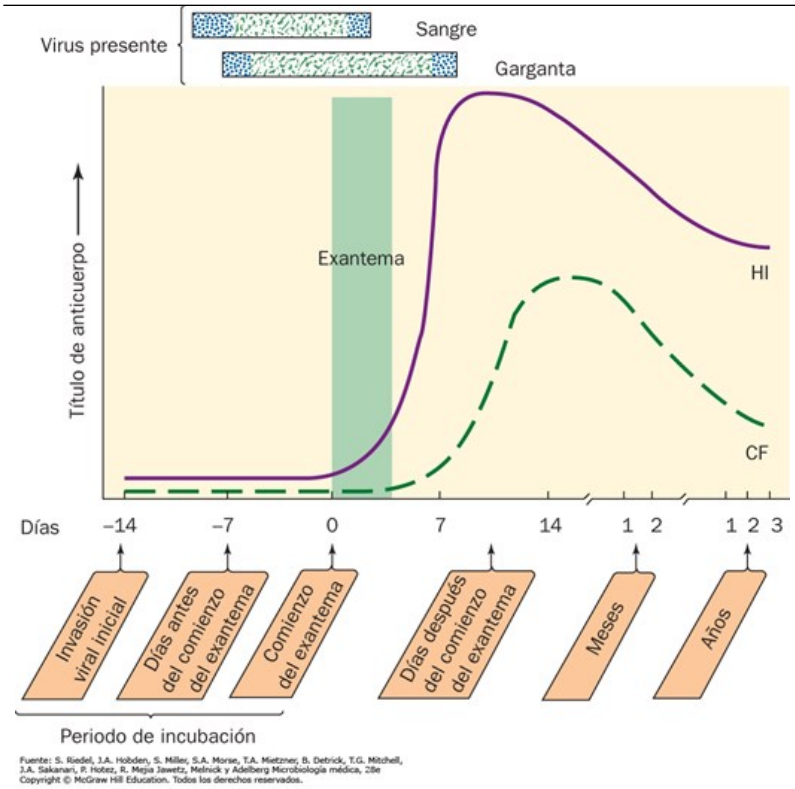
Patogenia y patología

Las infecciones neonatales, infantiles y de adultos ocurren a través de la mucosa de las vías respiratorias superiores. La rubeola tiene un periodo de incubación de aproximadamente 12 días o más. La replicación viral inicial probablemente ocurre en las vías respiratorias seguido de la multiplicación en los ganglios linfáticos cervicales. La viremia se desarrolla después de siete a nueve días y dura hasta la aparición de anticuerpos alrededor de los días 13–15. El desarrollo de anticuerpos coincide con la aparición del exantema, lo que sugiere una causa inmunitaria del exantema. Después de que aparece el exantema, el virus permanece detectable sólo en la nasofaringe, donde puede persistir durante varias semanas (véase fig. 40–9). En 20–50% de los casos, la infección primaria es subclínica.

FIGURA 40–9

Evolución natural de la infección primaria por rubeola: producción de virus y respuestas de anticuerpos. CF (*complement fixation*), fijación del complemento; HI (*hemaglutination inhibition*), inhibición de la hemaglutinación.

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Manifestaciones clínicas

La rubeola generalmente comienza con malestar, fiebre leve y una erupción morbiliforme que aparece el mismo día. El exantema comienza en la cara, se extiende sobre el tronco y las extremidades, y rara vez dura más de tres días. Ninguna característica del exantema es patognomónica para la rubeola. A menos que ocurra una epidemia, la enfermedad es difícil de diagnosticar clínicamente debido a que el exantema causado por otros virus (p. ej., enterovirus) es similar.

La artralgia y la artritis transitorias se observan comúnmente en los adultos, especialmente en mujeres. A pesar de ciertas similitudes, la artritis por rubeola no está etiológicamente relacionada con la artritis reumatoide. Las complicaciones inusuales incluyen púrpura trombocitopénica y encefalitis. El virus rara vez puede persistir en el sitio intraocular privilegiado inmunitariamente y en individuos inmunodeprimidos.

Inmunidad

Los anticuerpos contra la rubeola aparecen en el suero de los pacientes a medida que la erupción desaparece y el título de anticuerpos aumenta rápidamente durante las próximas una a tres semanas. Gran parte de los anticuerpos iniciales en anticuerpos IgM, que generalmente no persisten más de seis semanas después de la enfermedad. Los anticuerpos IgM contra la rubeola encontrados en una sola muestra de suero obtenida dos semanas después del exantema dan evidencia de infección reciente por rubeola. Los anticuerpos IgG contra la rubeola generalmente persisten de por vida.

Un ataque de la enfermedad confiere inmunidad de por vida debido a que sólo existe un tipo antigénico del virus. Debido a la naturaleza no descrita del exantema, un antecedente de “rubeola” no es un índice confiable de inmunidad. Las madres inmunes transfieren anticuerpos a sus descendientes, que luego están protegidos durante cuatro a seis meses.

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico clínico de la rubeola no es confiable debido a que muchas infecciones virales producen síntomas similares a los de esta enfermedad. Algunos diagnósticos se basan en estudios de laboratorio específicos (aislamiento de virus, detección de ARN viral o evidencia de seroconversión).

A. Detección de ácido nucleico

booksmedicos.org

Se puede utilizar RT-PCR para detectar el ácido nucleico del virus de la rubeola directamente en muestras clínicas o en cultivos celulares utilizados para el aislamiento del virus. La tipificación molecular puede identificar subtipos y genotipos de virus y es útil en estudios de supervisión. Los frotis de garganta son muestras apropiadas para la tipificación molecular.

B. Aislamiento e identificación del virus

Los frotis nasofaríngeos o faríngeos tomados seis días antes y después del inicio del exantema son una buena fuente de virus de la rubeola. Se pueden usar varias líneas celulares naturales de mono o de conejo. La rubeola produce un efecto citopático bastante discreto en la mayoría de las líneas celulares. Usando células cultivadas en viales de concha, los antígenos virales pueden detectarse por inmunofluorescencia entre tres y cuatro días después de la inoculación.

C. Diagnóstico serológico

La prueba HI es una prueba serológica estándar para la rubeola. Sin embargo, el suero debe ser pretratado a fin de eliminar los inhibidores inespecíficos antes de la prueba. Se prefieren las pruebas ELISA porque no se requiere el pretratamiento del suero, y pueden ser adaptadas para detectar IgM específica.

La detección de IgG es evidencia de inmunidad porque sólo hay un serotipo de virus de la rubeola. Para confirmar con precisión una infección reciente de rubeola (críticamente importante en el caso de una mujer embarazada), se debe demostrar un aumento en el título de anticuerpos entre dos muestras de suero tomadas con al menos 10 días de diferencia o se debe detectar IgM específica para rubeola en un solo espécimen.

Epidemiología

La rubeola tiene una distribución mundial. La infección ocurre durante todo el año con una incidencia máxima en la primavera. Las epidemias ocurren cada seis a 10 años, con pandemias explosivas cada 20–25 años. La infección se transmite por vía respiratoria, pero la rubeola no es tan contagiosa como el sarampión.

Una epidemia mundial de rubeola ocurrió entre 1962 y 1965. Hubo más de 12 millones de casos en Estados Unidos, lo que produjo como resultado 2 000 casos de encefalitis, más de 11 000 muertes fetales, 2 000 muertes neonatales y 20 000 lactantes nacidos con síndrome de rubeola congénita. El impacto económico de esta epidemia en Estados Unidos se estimó en $1.5 mil millones. El uso de la vacuna contra la rubeola eliminó la rubeola epidémica y endémica en Estados Unidos en 2005. Se está ejecutando un programa para eliminar también la rubeola y el síndrome congénito de rubeola de América Central y del Sur.

Tratamiento, prevención y control

La rubeola es una enfermedad leve y autolimitada, y no está indicado ningún tratamiento específico.

La rubeola probada en laboratorio en los primeros tres a cuatro meses de embarazo se asocia casi de manera uniforme con la infección fetal. La inmunoglobulina intravenosa inyectada a la madre no protege al feto contra la infección por rubeola debido a que generalmente no se administra lo suficientemente temprano como para prevenir la viremia.

Las vacunas vivas atenuadas contra la rubeola han estado disponibles desde 1969. La vacuna está disponible como un antígeno único o combinado con la vacuna contra el sarampión y la parotiditis. El objetivo principal de la vacuna contra la rubeola es prevenir las infecciones congénitas de rubeola. El virus de la vacuna se multiplica en el cuerpo y es eliminado en pequeñas cantidades, pero no se propaga a los contactos. Los niños vacunados no representan una amenaza para las madres que son susceptibles y están embarazadas. En cambio, los niños no inmunizados pueden traer el virus salvaje a casa y transmitirlo a contactos familiares susceptibles. La vacuna induce inmunidad de por vida en al menos 95% de los receptores.

La vacuna es segura y causa pocos efectos secundarios en los niños. En adultos, los únicos efectos secundarios significativos son artralgia transitoria y artritis en aproximadamente un cuarto de las mujeres vacunadas.

La vacunación en Estados Unidos disminuyó la incidencia de rubeola de aproximadamente 70 000 casos en 1969 a menos de 10 en 2004, casos que ocurrieron predominantemente entre personas nacidas fuera de Estados Unidos. El virus fue posteriormente declarado eliminado de Estados Unidos.

booksmedicos.org

Los estudios costo-beneficio realizados en países desarrollados y en desarrollo han demostrado que los beneficios de la vacuna contra la rubeola superan los costos.

SÍNDROME DE RUBEOLA CONGÉNITA

Patogenia y patología

La viremia materna asociada con la infección por rubeola durante el embarazo puede provocar la infección de la placenta y el feto. Sólo un número limitado de células fetales se infectan. La tasa de crecimiento de las células infectadas se reduce, lo que da como resultado un menor número de células en los órganos afectados al nacer. La infección puede conducir al desarrollo de órganos afectados e hipoplásicos, lo que provoca como consecuencia anomalías estructurales en el neonato.

El momento de la infección fetal determina el alcance del efecto teratógeno. En general, cuanto más temprano ocurra la infección en el embarazo, mayor será el daño al feto. La infección durante el primer trimestre del embarazo ocasiona anomalías en el feto en aproximadamente 85% de los casos, pero han sido encontrados defectos detectables en cerca de 16% de los lactantes que contrajeron la infección durante el segundo trimestre. Los defectos de nacimiento son poco frecuentes si la infección materna ocurre después de la semana 20 de gestación.

Las infecciones maternas no aparentes también pueden producir estas anomalías. La infección por rubeola también puede provocar la muerte fetal y el aborto espontáneo.

La infección intrauterina con rubeola está asociada con la persistencia crónica del virus en el recién nacido. Al nacer, el virus es fácilmente detectable en las secreciones faríngeas, múltiples órganos, líquido cefalorraquídeo, orina y frotis rectales. La excreción viral puede durar de 12–18 meses después del nacimiento, pero el nivel de eliminación disminuye gradualmente con la edad.

Manifestaciones clínicas

El virus de la rubeola se ha aislado de muchos órganos y tipos de células diferentes de lactantes infectados en el útero, y el daño inducido por la rubeola está igualmente extendido.

Las características clínicas del síndrome de rubeola congénita se pueden agrupar en tres grandes categorías: 1) efectos transitorios en los lactantes; 2) manifestaciones permanentes que pueden ser evidentes al nacer o ser reconocidas durante el primer año de vida, y 3) anomalías del desarrollo que aparecen y progresan durante la infancia y la adolescencia.

La tríada clásica de la rubeola congénita consiste en cataratas, anomalías cardiacas y sordera. Los lactantes también pueden mostrar síntomas transitorios de retraso del crecimiento, erupción, hepatoesplenomegalia, ictericia y meningoencefalitis.

La implicación del sistema nervioso central es más global. La manifestación del desarrollo más común de la rubeola congénita es el retraso mental de moderado a profundo. Los problemas con el equilibrio y las habilidades motoras se desarrollan en niños en edad preescolar. Los lactantes gravemente afectados pueden requerir institucionalización.

La panencefalitis progresiva por rubeola, una complicación rara que se desarrolla en la segunda década de la vida en niños con rubeola congénita, es un deterioro neurológico grave que inevitablemente progresa hasta la muerte.

Inmunidad

Normalmente, el anticuerpo de la rubeola materna en forma de IgG se transfiere a los lactantes y se pierde gradualmente durante un periodo de seis meses. La demostración de anticuerpos contra la rubeola de la clase IgM en lactantes es diagnóstico de rubeola congénita. Debido a que los anticuerpos IgM no atraviesan la placenta, su presencia indica que deben haber sido sintetizados por el lactante en el útero. Los niños con rubeola congénita exhiben una inmunidad celular dañada específica por el virus de la rubeola.

Tratamiento, prevención y control

No existe un tratamiento específico para la rubeola congénita. Se puede prevenir mediante la vacunación infantil con la vacuna contra la rubeola a fin

booksmedicos.org

de garantizar que las mujeres en edad fértil sean inmunes.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Los paramixovirus son una familia numerosa; seis géneros contienen patógenos humanos. Estos incluyen el virus de parainfluenza, el virus sincitial respiratorio y el metaneumovirus humano (enfermedades respiratorias); el virus del sarampión, el virus de la parotiditis y los virus de Hendra y Nipah (encefalitis zoonótica).
- Los paramixovirus son virus de ARN envueltos con un genoma no segmentado, de sentido negativo. Todos son antigénicamente estables.
- Los paramixovirus se transmiten por contacto o gotas grandes e inician las infecciones a través de las vías respiratorias.
- Todo el ciclo de replicación viral de los paramixovirus se desarrolla en el citoplasma de las células.
- El virus sincitial respiratorio es la causa más importante de enfermedad de las vías respiratorias inferiores en lactantes y preescolares. La bronquiolitis o neumonía grave ocurre con mayor frecuencia en lactantes de seis semanas a seis meses. Los adultos mayores también son susceptibles.
- Los metaneumovirus humanos son patógenos respiratorios para preescolares, individuos inmunodeprimidos y adultos mayores. La enfermedad se asemeja a la del virus sincitial respiratorio.
- Los virus de la parainfluenza causan enfermedades respiratorias en todas las edades; la enfermedad más grave ocurre en lactantes y preescolares.
- La detección de ARN viral o antígenos virales es un método preferido para el diagnóstico de las infecciones por virus respiratorios.
- La ribavirina está aprobada para el tratamiento de la enfermedad del virus sincitial respiratorio en lactantes.
- Las reinfecciones son comunes con los virus respiratorios.
- La parotiditis es una enfermedad sistémica, con aproximadamente la mitad de las infecciones causantes de inflamación de las glándulas salivales. Muchas infecciones son asintomáticas.
- El sarampión (rubeola) es altamente infeccioso, una infección diseminada caracterizada por un exantema. Pueden ocurrir complicaciones graves, que incluyen neumonía y encefalitis. Las infecciones no aparentes son raras.
- Existen serotipos únicos del virus del sarampión y del virus de la parotiditis. La infección confiere inmunidad de por vida.
- No hay vacunas disponibles contra los virus de parainfluenza, el virus sincitial respiratorio o los metaneumovirus humanos. Existen vacunas efectivas contra el sarampión y la parotiditis.
- Los virus Hendra y Nipah son paramixovirus animales capaces de infectar a los seres humanos; causan encefalitis con una alta tasa de mortalidad. No existe tratamiento.
- La rubeola (sarampión alemán) está clasificada como un togavirus pero es transmitida a través de secreciones respiratorias en lugar de artrópodos. Es el más leve de los exantemas virales comunes.
- La infección por rubeola durante el embarazo temprano puede causar daños graves al feto, incluida la muerte fetal. Los niños nacidos con rubeola congénita pueden tener una variedad de problemas físicos y anomalías del desarrollo.
- Está disponible una vacuna contra la rubeola. La rubeola congénita se puede prevenir con la vacunación infantil con el objetivo de que las mujeres en edad fértil sean inmunes.

REFERENCIAS

booksmedicos.org

Calisher CH, Holmes KV, Dominguez SR, et al: Bats prove to be rich reservoirs for emerging viruses. *Microbe* 2008;3:521.

Delgado MF, Coviello S, Monsalvo AC, et al: Lack of antibody affinity maturation due to poor Toll-like receptor stimulation leads to enhanced respiratory syncytial virus disease. *Nat Med* 2009;15:34. [PubMed: 19079256]

Eaton BT, Broder CC, Middleton D, et al: Hendra and Nipah viruses: Different and dangerous. *Nat Rev Microbiol* 2006;4:23. [PubMed: 16357858]

Ginocchio CC, McAdam AJ: Current best practices for respiratory virus testing. *J Clin Microbiol* 2011;49:S44.

Henrickson KJ: Parainfluenza viruses. *Clin Microbiol Rev* 2003;16:242. [PubMed: 12692097]

Lamb RA, Parks GD: Paramyxoviridae: The viruses and their replication. In Knipe DM, Howley PM (editors-in-chief). *Fields Virology*, 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

Mahony JB: Detection of respiratory viruses by molecular methods. *Clin Microbiol Rev* 2008;21:716. [PubMed: 18854489]

Measles vaccines: WHO position paper. *World Health Org Wkly Epidemiol Rec* 2009;84:349.

Mumps virus vaccines: WHO position paper. *World Health Org Wkly Epidemiol Rec* 2007;82:51.

Papenburg J, Boivin G: The distinguishing features of human metapneumovirus and respiratory syncytial virus. *Rev Med Virol* 2010;20:245. [PubMed: 20586081]

Rubella vaccines: WHO position paper. *World Health Org Wkly Epidemiol Rec* 2011;86:301.

Schildgen V, van den Hoogen B, Fouchier R, et al: Human metapneumovirus: Lessons learned over the first decade. *Clin Microbiol Rev* 2011;24:734. [PubMed: 21976607]

Tregoning JS, Schwarze J: Respiratory viral infections in infants: Causes, clinical symptoms, virology, and immunology. *Clin Microbiol Rev* 2010;23:74. [PubMed: 20065326]

booksmedicos.org

Universidad Mariano Galvez de Guatemala
Access Provided by:
SILVERCHAIR

CAPÍTULO 41: Coronavirus

INTRODUCCIÓN

Los coronavirus son virus de ARN de gran tamaño con envoltura. Los coronavirus humanos causan resfriados comunes, pueden causar infecciones de las vías respiratorias inferiores y se han implicado en la gastroenteritis de lactantes. Se han identificado nuevos coronavirus como la causa del síndrome respiratorio agudo severo (SARS, *severe acute respiratory syndrome*) y el síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS, *Middle East respiratory syndrome*). Los coronavirus animales causan enfermedades de importancia económica en los animales domésticos. Los coronavirus de los animales inferiores establecen infecciones persistentes en sus hospederos naturales. Los virus humanos son difíciles de cultivar y, por tanto, están menos caracterizados.

PROPIEDADES DE LOS CORONAVIRUS

Las propiedades importantes de los coronavirus se enumeran en el cuadro 41–1.

CUADRO 41–1

Propiedades importantes de los coronavirus

Virión: Esférico, 120–160 nm de diámetro, nucleocápside helicoidal
Genoma: ARN monocatenario, lineal, no segmentado, polaridad positiva, 27–32 kb, cubierto y poliadenilado, infeccioso
Proteínas: Dos glucoproteínas y una fosfoproteína. Algunos virus contienen una tercera glucoproteína (hemaglutinina esterasa)
Envoltura: Contiene grandes espigas, ampliamente espaciados, en forma de palo de golf o pétalo
Replicación: Citoplasma; las partículas maduran por gemación en el retículo endoplásmico y en el complejo de Golgi
Características sobresalientes: Causa resfriados, SARS y MERS Muestra alta frecuencia de recombinación Difícil de crecer en cultivo celular

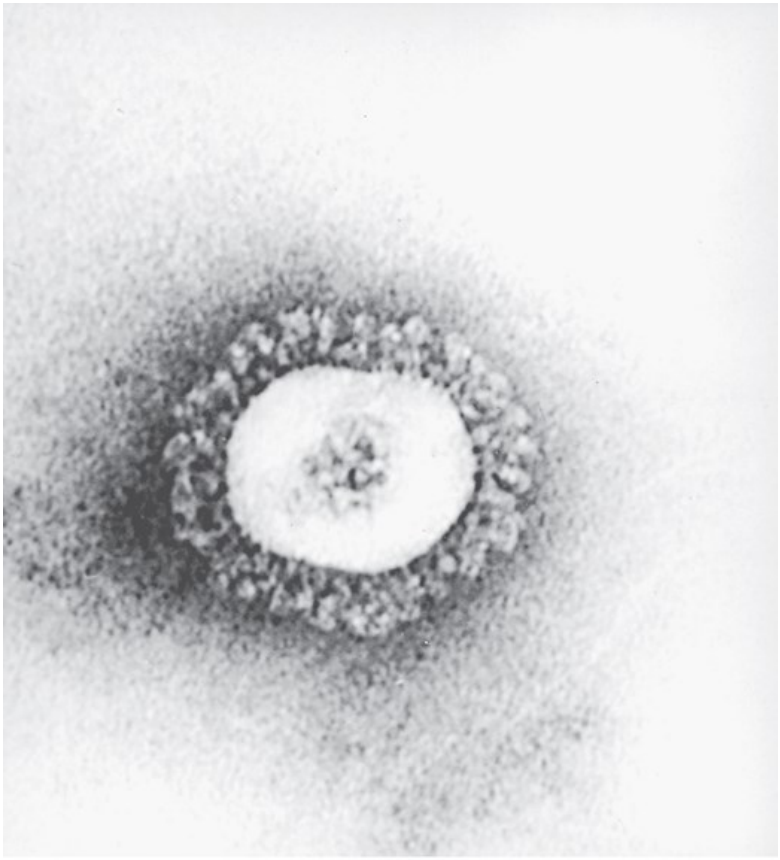
Estructura y composición

Los coronavirus son partículas envueltas de 120 a 160 nm que contienen un genoma no segmentado de ARN monocatenario de polaridad positiva (27–32 kb), el genoma más grande entre los virus de ARN. Los genomas están poliadenilados en el extremo 3′. El ARN genómico aislado es infeccioso. La nucleocápside helicoidal tiene un diámetro de 9–11 nm. En la superficie externa de la envoltura hay proyecciones ampliamente espaciadas en forma de palo de golf o de pétalo de 20 nm de longitud, que simulan una corona solar (véase fig. 41–1). Las proteínas estructurales del virus están formadas por una proteína del nucleocápside (N, *nucleocapsid*) fosforilada de 50–60 kDa, una glucoproteína de membrana (M) de 20–35 kDa que sirve como una proteína matriz embebida en la bicapa lipídica de la envoltura e interactúa con el nucleocápside y la espiga (S; 180–220 kDa), glucoproteína que forma los peplómeros en forma de pétalo. Algunos virus, incluido el coronavirus humano OC43 (HCoV-OC43), contienen una tercera glucoproteína (HE; 65 kDa) que causa hemaglutinación y tiene una actividad acetilterasa.

booksmedicos.org

FIGURA 41–1

Coronavirus humano OC43. Observe las características espigas grandes y ampliamente espaciadas que forman una “corona” alrededor del virión (297 000×). (Cortesía de F. A. Murphy y E. L. Palmer.)

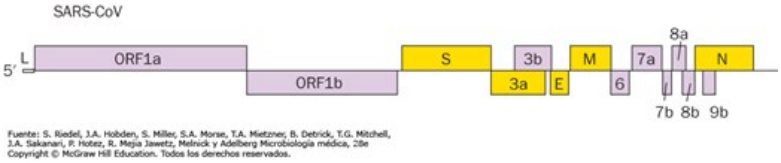


Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Las organizaciones genómicas de un coronavirus representativo se muestran en la figura 41–2. El orden de los genes para las proteínas codificadas por todos los coronavirus es Pol-S-E-M-N-3′. El número y el orden de genes en los coronavirus varían con los marcos de lectura abiertos que codifican proteínas no estructurales y la proteína HE. El virus de SARS contiene un número comparativamente grande de genes intercalados para proteínas no estructurales en el extremo 3′ del genoma.

FIGURA 41–2

Organización genómica de los coronavirus. El genoma del coronavirus del SARS (SARS-CoV) es de aproximadamente 29.7 kb. Los cuadros sombreados en amarillo representan marcos de lectura abiertos (ORF, *open Reading frames*) que codifican proteínas estructurales; las cajas sombreadas en color lavanda codifican proteínas no estructurales. Los ORF separados dentro de cada gen se traducen de una sola especie de ARNm. S: espiga; E: envoltura; M: transmembrana; N: nucleocápside. Los productos de escisión ORF1 se designan nsp1–16 e incluyen una fosfatasa, proteinasas de cisteína, una ARN polimerasa dependiente de ARN, una helicasa y una endorribonucleasa. (Adaptado con permiso de Lai MMC, Perlman S, Anderson LJ. Coronaviridae. In: Knipe DM, Howley PM, eds.-in-chief]. *Fields Virology*. 5th ed. Lippincott Williams y Wilkins, 2007.)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

booksmedicos.org

Clasificación

La Coronaviridae es una de dos familias, junto con Arteriviridae, dentro del orden Nidovirales. Las características utilizadas para clasificar la Coronaviridae incluyen la morfología de partículas, la estrategia única de replicación de ARN, la organización del genoma y la homología de secuencias de nucleótidos. Hay dos subfamilias (Coronavirinae y Torovirinae) y seis géneros (*Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus*, *Deltacoronavirus*, *Bafinivirus* y *Torovirus*) en la familia Coronaviridae. Los primeros dos géneros y los últimos contienen virus capaces de infectar a los seres humanos. Los torovirus están muy extendidos en los ungulados y parecen estar asociados con la enfermedad diarreica.

Hay seis coronavirus que pueden infectar a los seres humanos, los alfa coronavirus 229E y NL63 y los beta coronavirus OC43, HKU1, SARS-CoV y MERS-CoV. Hay muchos coronavirus que infectan a los animales, y la mayoría infecta a una o varias pocas especies.

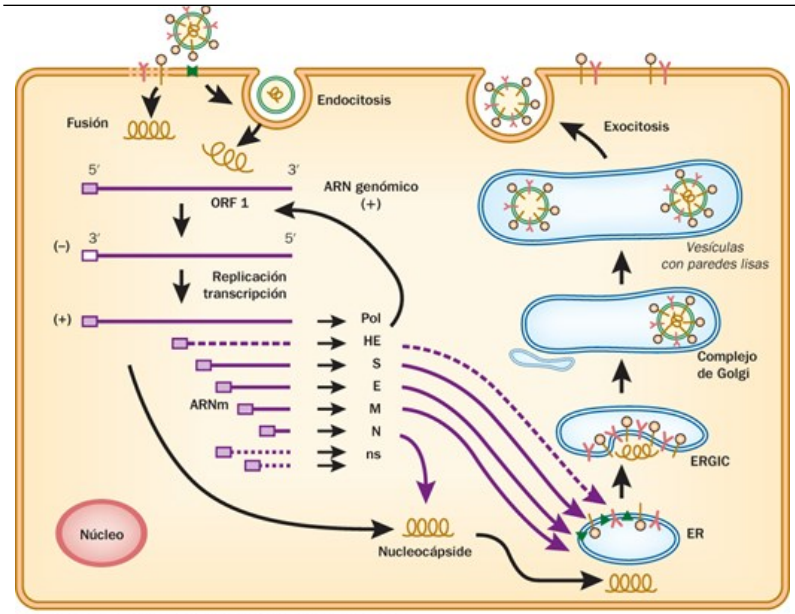
Replicación de los coronavirus

Debido a que los coronavirus humanos no crecen bien en el cultivo celular, los detalles de la replicación viral provienen de estudios con el virus de la hepatitis de ratón, que está estrechamente relacionado con la cepa humana OC43 (véase fig. 41–3). El ciclo de replicación tiene lugar en el citoplasma de las células.

FIGURA 41–3

Ciclo de replicación del coronavirus. Los viriones se unen a glucoproteínas de receptor específico o a glucanos, a través de la proteína de la espiga. La penetración y el desprendimiento del revestimiento se producen por la fusión mediada por la proteína S de la envoltura viral con la membrana plasmática o las membranas endosómicas. El gen 1 de ARN genómico viral se traduce en una poliproteína, la cual se procesa para producir el complejo transcriptasa-replicasa. El ARN genómico se usa como plantilla para sintetizar ARN de cadena negativa, que son empleados para sintetizar ARN genómico de longitud completa y ARNm subgenómico. Cada ARNm se traduce para producir sólo la proteína codificada por el extremo $5'$ de ARNm, incluidas las proteínas no estructurales. La proteína N y el ARN genómico recién sintetizado se ensamblan para formar los nucleocápsides helicoidales. La glucoproteína M de membrana se inserta en el retículo endoplásmico (ER, *endoplasmatic reticulum*) y se ancla en el complejo de Golgi. El nucleocápside (N más ARN genómico) se une a la proteína M en el compartimento incipiente (ERGIC). Las proteínas E y M interactúan desencadenando la aparición de viriones, encerrando el nucleocápside. Las glucoproteínas S y HE están glucosiladas y trimerizadas, se asocian con la proteína M y se incorporan a las partículas de virus que maduran. Los viriones se liberan por fusión de vesículas de tipo exocitosis con la membrana plasmática. Los viriones pueden permanecer absorbidos por las membranas plasmáticas de las células infectadas. Todo el ciclo de replicación del coronavirus ocurre en el citoplasma. (Reproducido con permiso de Lai MMC, Perlman S, Anderson LJ. Coronaviridae. In: Knipe DM, Howley PM, eds.-in-chief. *Fields Virology*. 5th ed. Lippincott Williams y Wilkins, 2007.)

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

El virus se une a los receptores en las células blanco por las espigas de la glucoproteína en la envoltura viral (ya sea por S o HE). El receptor para el coronavirus humano 229E es la aminopeptidasa N, mientras que un receptor funcional para el SARS-CoV es la enzima convertidora de angiotensina 2. El receptor de MERS-CoV es la dipeptil peptidasa 4, también conocida como CD26. Múltiples isoformas de la familia de las glucoproteínas relacionadas con el antígeno carcinoembrionario sirven como receptores para el coronavirus de ratón. La partícula se internaliza, probablemente por endocitosis absorbente. La glucoproteína S puede causar la fusión de la envoltura viral con la membrana celular.

El primer evento después del desprendimiento del revestimiento es la traducción de ARN genómico viral para producir una ARN polimerasa dependiente de ARN específica de virus. La polimerasa viral transcribe un ARN complementario de longitud completa (cadena negativa) que sirve como plantilla para un una serie anidada de cinco a siete ARNm subgenómicos. Sólo se traduce la secuencia del gen 5′ terminal de cada ARNm. Las copias de ARN genómico de longitud completa también se transcriben del ARN complementario.

Las moléculas de ARN genómico recién sintetizadas interactúan en el citoplasma con la proteína del nucleocápside a fin de formar los nucleocápsides helicoidales. Hay un sitio de unión preferido de la proteína N dentro de ARN líder. El nucleocápside brota a través de las membranas del retículo endoplásmico rugoso y el complejo de Golgi en áreas que contienen las glucoproteínas virales. Los viriones maduros pueden entonces ser transportados en vesículas a la periferia celular saliendo o pueden ser liberados en la lisis celular.

Aparentemente, los viriones no se forman por gemación en la membrana plasmática. Se pueden ver grandes cantidades de partículas en el exterior de las células infectadas y presumiblemente son absorbidas después de la liberación del virión. Ciertos coronavirus inducen fusión celular; esto está mediado por la glucoproteína S y requiere un pH de 6.5 o superior. Algunos coronavirus establecen infecciones persistentes de las células en vez de ser lisadas.

Los coronavirus exhiben una alta frecuencia de mutación durante cada ronda de replicación, incluida la generación de una alta incidencia de mutaciones por deleción. Los coronavirus sufren una alta frecuencia de recombinación durante la replicación; esto es inusual para un virus de ARN con un genoma no segmentado y puede contribuir a la evolución de nuevas cepas de virus.

INFECCIONES POR CORONAVIRUS EN SERES HUMANOS

Patogenia

Los coronavirus tienden a presentar una alta especificidad para especie. La mayoría de los coronavirus animales conocidos muestran un tropismo por las células epiteliales de las vías respiratorias o gastrointestinales. Las infecciones por coronavirus *in vivo* pueden diseminarse, como con el virus de la hepatitis de ratón, o localizarse. Las infecciones por coronavirus en seres humanos generalmente, pero no siempre, se limitan a las vías respiratorias

booksmedicos.org

superiores.

Por el contrario, el brote de SARS-CoV en 2003 se caracterizó por una enfermedad respiratoria grave, incluida neumonía e insuficiencia respiratoria progresiva. El virus también podría detectarse en otros órganos, incluidos los riñones, el hígado y el intestino delgado, y en las heces. El virus de SARS probablemente se originó en un hospedero no humano, se cree que se trató de murciélagos, se amplificó en civetas de palma y se transmitió a los seres humanos en mercados de animales vivos. Los murciélagos de herradura chinos son reservorios naturales de coronavirus similares a SARS. En las regiones rurales del sur de China, donde comenzó el brote, las personas, los cerdos y las aves domésticas conviven estrechamente, y existe un uso generalizado de especies salvajes para la alimentación y la medicina tradicional, condiciones que promueven la aparición de nuevas cepas virales.

El brote de MERS-CoV que comenzó en 2012 también se caracterizó por neumonía e insuficiencia respiratoria, aunque la mayoría de los pacientes que murieron tenían comorbilidades médicas. MERS-CoV probablemente se originó en los murciélagos y se generalizó en los camellos, como lo demuestra la seropositividad en los animales de la región. Es probable que el contacto con murciélagos o camellos provoque infecciones humanas iniciales, que luego pueden transmitirse de persona a persona.

Se sospecha que los coronavirus causan alguna gastroenteritis en los seres humanos. Existen varios modelos animales para los coronavirus entéricos, incluido el virus de la gastroenteritis transmisible porcina (TGEV, *transmisible gastroenteritis virus*). La enfermedad ocurre en animales jóvenes y está marcada por la destrucción de las células epiteliales y la pérdida de la capacidad de absorción. Es de interés que un nuevo coronavirus respiratorio porcino (PRCV) apareciera en Europa en la década de 1980 y causara epizootias generalizadas en los cerdos. El análisis de secuencia mostró que el PRCV se derivaba de TGEV por una gran deleción en la glucoproteína S1.

Manifestaciones clínicas

Los coronavirus humanos producen “resfriados comunes” en los adultos, generalmente sin fiebre. Los síntomas son similares a los producidos por los rinovirus, tipificados por secreción nasal y malestar general. El periodo de incubación es de dos a cinco días, y los síntomas, por lo general, duran aproximadamente una semana. Las vías respiratorias inferiores rara vez se ven afectadas, aunque puede ocurrir neumonía. Los niños asmáticos pueden sufrir ataques de sibilancias y los síntomas respiratorios pueden exacerbarse en los adultos con enfermedad pulmonar crónica. SARS-CoV causa enfermedad respiratoria severa. El periodo de incubación promedia aproximadamente seis días. Los primeros síntomas comunes incluyen fiebre, malestar general, escalofríos, cefalea, mareos, tos y dolor de garganta, seguidos unos días después por insuficiencia respiratoria. Muchos pacientes tienen radiografías de tórax anormales. Algunos casos progresan rápidamente a dificultad respiratoria aguda, que requieren apoyo con ventilación mecánica. La muerte por insuficiencia respiratoria progresiva ocurre en casi 10% de los casos, con la tasa de mortalidad más alta entre los ancianos. SARS involucra a una tormenta de citocinas, con niveles elevados de múltiples quimiocinas y citocinas en la circulación periférica durante aproximadamente dos semanas.

MERS-CoV causa enfermedad respiratoria de leve a severa en los niños y los adultos. Los pacientes con comorbilidades se ven más gravemente afectados, al igual que los ancianos. El periodo de incubación es de dos a 13 días, con enfermedad prolongada en algunos casos que conduce a neumonía y muerte. Entre las manifestaciones clínicas se encuentran la leucopenia, linfopenia, trombocitopenia y los niveles elevados de lactato deshidrogenasa. La tasa de mortalidad se establece hasta en 30%, pero es probable que sea una sobreestimación, ya que los casos leves generalmente no se reportan.

Las características clínicas de la enteritis asociada a coronavirus no se han descrito claramente. Parecen ser similares a los de las infecciones por rotavirus.

Inmunidad

Al igual que con otros virus respiratorios, es posible desarrollar inmunidad, pero esta no es absoluta. La inmunidad contra el antígeno de proyección de superficie es probablemente la más importante para la protección del organismo. La resistencia a la reinfección puede durar varios años, pero son comunes las reinfecciones con cepas similares.

La mayoría de los pacientes (>95%) con SARS o MERS desarrollaron una respuesta de anticuerpos a antígenos virales detectable mediante una prueba de anticuerpos fluorescentes o inmunoensayo ligado a enzimas (ELISA, *enzyme-linked immunoassay*).

Diagnóstico de laboratorio

booksmedicos.org

A. Detección de antígeno y ácido nucleico

Los antígenos de coronavirus en las células de las secreciones respiratorias pueden detectarse mediante la prueba ELISA si hay disponible un antisuero de alta calidad. Los coronavirus entéricos se pueden detectar a través del examen de muestras de heces mediante microscopia electrónica. Las pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polimerase chain reaction*) son los métodos preferidos para detectar el ácido nucleico del coronavirus en las secreciones respiratorias y en las muestras de heces. La viremia con coronavirus SARS y MERS es detectable en el plasma por PCR.

B. Aislamiento e identificación de virus

El aislamiento de coronavirus humanos en cultivo celular ha sido difícil. Sin embargo, los virus SARS y MERS se han obtenido de muestras orofaríngeas utilizando células Vero renales de mono.

C. Diagnóstico serológico

Debido a la dificultad del aislamiento del virus, el serodiagnóstico utilizando sueros agudos y convalecientes es un medio a fin de confirmar las infecciones por coronavirus con fines epidemiológicos. Se pueden usar ELISA, pruebas de anticuerpos inmunofluorescentes indirectos y pruebas de hemaglutinación. El diagnóstico serológico de infecciones con la cepa 229E es posible mediante una prueba de hemaglutinación pasiva en la que los eritrocitos recubiertos con antígeno de coronavirus se aglutinan con sueros que contienen anticuerpos.

Epidemiología

Los coronavirus se distribuyen en todo el mundo. Son una causa importante de enfermedad respiratoria en los adultos durante los meses de invierno cuando la incidencia de resfriados es alta, pero el aislamiento de rinovirus u otros virus respiratorios es bajo. Tienden a asociarse con brotes bien definidos.

Se estima que los coronavirus causan entre 15–30% de todos los resfriados. La incidencia de las infecciones por coronavirus varía notablemente de un año a otro, oscilando en un estudio realizado en el transcurso de tres años de 1 a 35%.

Los anticuerpos contra los coronavirus respiratorios aparecen en la infancia, aumentan la prevalencia con la edad y se encuentran en más de 90% de los adultos. Parece que la reinfección con síntomas puede ocurrir después de un periodo de un año. Sin embargo, los anticuerpos contra los coronavirus SARS y MERS son poco comunes, lo que demuestra que no han circulado ampliamente en los seres humanos.

Los coronavirus se asocian comúnmente con la enfermedad respiratoria aguda en los ancianos, junto con los rinovirus, el virus de la influenza y el virus sincitial respiratorio. Se estima que la frecuencia de infección por coronavirus es aproximadamente la mitad que la de los rinovirus y es equivalente a la de los dos últimos virus.

Los coronavirus se transmiten por contacto con gotitas respiratorias, superficies contaminadas y fómites (objetos inanimados contaminados). Existe un riesgo de transmisión en el entorno de atención médica, con brotes hospitalarios documentados.

El brote de SARS irrumpió en el sur de China a fines de 2002 y, cuando disminuyó a mediados de 2003, había provocado más de 8 000 casos en 29 países, con más de 800 muertes (tasa de letalidad de 9.6%). En casi todos los casos, hubo antecedentes de contacto cercano con un paciente con SARS o de un viaje reciente a un área donde se informó SARS. Los viajes aéreos internacionales permitieron que SARS se extendiera por todo el mundo a una velocidad sin precedentes. La experiencia con SARS demostró que, en un mundo globalizado, un brote de enfermedades infecciosas en cualquier lugar pone en riesgo a todos los países.

Curiosamente, algunas personas con SARS fueron identificadas como “superpropagadores”; cada uno parecía haber infectado a más de 10 contactos. Los superpropagadores han estado presentes en otras enfermedades como la rubeola, el Ébola y la tuberculosis y presumiblemente reflejan una cierta constelación de factores del hospedero, virales y ambientales.

El coronavirus MERS fue identificado en 2012 como la causa de la muerte de un paciente con insuficiencia respiratoria en Arabia Saudita. Posteriormente, se determinó que era la causa de múltiples brotes de enfermedades respiratorias en varios países de la Península Arábiga. El virus parece ser endémico en murciélagos y camellos en la región. Los viajeros infectados han propagado el virus en otros países, y sigue siendo un riesgo de transmisión de los peregrinos que regresan del Hajj anual en La Meca.

booksmedicos.org

Se sabe muy poco sobre la epidemiología de las infecciones entéricas por coronavirus.

Tratamiento, prevención y control

No existe un tratamiento comprobado para las infecciones por coronavirus y no hay vacuna. Los inhibidores de la proteasa utilizados en el tratamiento de las infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana (p. ej., lopinavir) tienen actividad *in vitro* contra el coronavirus de SARS. Las vacunas SARS y MERS están en desarrollo.

Las medidas de control que fueron efectivas para detener la propagación del SARS incluyeron el aislamiento de pacientes, la cuarentena de los que habían estado expuestos y las restricciones de viaje, así como el uso de guantes, batas, gafas y respiradores por parte de los trabajadores de la salud. Sigue habiendo una gran sospecha de MERS-CoV en pacientes que regresan de la Península Arábiga, lo que requiere pruebas adecuadas y precauciones de control de infecciones para evitar una mayor propagación.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Los coronavirus son partículas con cubierta y contienen un genoma de ARN de polaridad positiva monocatenario que es el genoma más grande entre los virus de ARN.
- Los coronavirus humanos generalmente causan resfriados comunes.
- Un nuevo coronavirus que se originó en un hospedero no humano causó un brote mundial de SARS en 2003.
- MERS-CoV se detectó por primera vez en 2012 y puede causar enfermedad respiratoria grave en algunos pacientes.
- Los coronavirus humanos se distribuyen en todo el mundo, con la excepción de los virus SARS y MERS.
- No existe un tratamiento comprobado ni una vacuna para los coronavirus.

REFERENCIAS

Al-Tawfiq JA, Hinedi K, Ghandour J, et al: Middle East respiratory syndrome coronavirus: A case-control study of hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2014;59:160. [PubMed: 24723278]

Anderson LJ, Tong S: Update on SARS research and other possibly zoonotic coronaviruses. *Int J Antimicrob Agents* 2010;36S:S21.

Baric RS, Hu Z (editors): SARS-CoV pathogenesis and replication. *Virus Res* 2008;133(Issue 1). [Entire issue.]

Booth TF, Kournikakis B, Bastien N, et al: Detection of airborne severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus and environmental contamination in SARS outbreak units. *J Infect Dis* 2005;191:1472. [PubMed: 15809906]

Cheng VCC, Lau SK, Woo PC, Yuen KY: Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection. *Clin Microbiol Rev* 2007;20:660. [PubMed: 17934078]

Hui DSC, Chan PKS: Severe acute respiratory syndrome and coronavirus. *Infect Dis Clin North Am* 2010;24:619. [PubMed: 20674795]

Lee N, Hui D, Wu A, et al: A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003;348:1986. [PubMed: 12682352]

Mahony JB: Detection of respiratory viruses by molecular methods. *Clin Microbiol Rev* 2008;21:716. [PubMed: 18854489]

Perlman S, Dandekar AA: Immunopathogenesis of coronavirus infections: Implications for SARS. *Nat Rev Immunol* 2005;5:917. [PubMed: 16322745]

booksmedicos.org

Rota PA, Oberste MS, Monroe SS, et al: Characterization of a novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *Science* 2003;300:1394. [PubMed: 12730500]

van Boheemen S, de Graaf M, Lauber C, et al: Genomic characterization of a newly discovered coronavirus associated with acute respiratory distress syndrome in humans. *mBio* 2012;3:e00473. [PubMed: 23170002]

Wong SSY, Yuen KY: The management of coronavirus infections with particular reference to SARS. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:437. [PubMed: 18565970]

booksmedicos.org

Universidad Mariano Galvez de Guatemala
Access Provided by:
SILVERCHAIR

CAPÍTULO 42: Rabia, infecciones por virus lentos y enfermedades priónicas

INTRODUCCIÓN

Muchos virus diferentes pueden invadir el sistema nervioso central (CNS, *central nervous system*) y causar enfermedades. En este capítulo se describe la rabia, una encefalitis viral temida desde la Antigüedad que continúa siendo una enfermedad incurable; las infecciones por virus lentos, y las encefalopatías espongiformes transmisibles, trastornos neurodegenerativos causados por agentes no convencionales llamados “priones”.

RABIA

La rabia es una infección aguda del sistema nervioso central que casi siempre es mortal. El virus generalmente se transmite a los seres humanos por la mordedura de un animal rabioso. Aunque el número de casos humanos es pequeño, la rabia es un problema importante de salud pública porque está muy extendida entre los reservorios animales.

Propiedades del virus

A. Estructura

El virus de la rabia es un rabdovirus con propiedades morfológicas y bioquímicas en común con el virus de la estomatitis vesicular del ganado y varios virus de animales, plantas e insectos (cuadro 42–1). Los rabdovirus son partículas en forma de vara o bala que miden 75 × 180 nm (fig. 42–1). Las partículas están rodeadas por una envoltura membranosa con espículas sobresalientes, de 10 nm de largo. Los peplómeros (espículas) están compuestos por trímeros de la glucoproteína viral. Dentro de la envoltura hay una ribonucleocápside. El genoma es ARN monocatenario de polaridad negativa (12 kb; peso molecular 4.6×10^6). Los viriones contienen una ARN polimerasa dependiente de ARN. Las partículas tienen una densidad de flotación en CsCl de aproximadamente 1.19 g/cm^3 y un peso molecular de 300 a $1\,000 \times 10^6$.

CUADRO 42–1

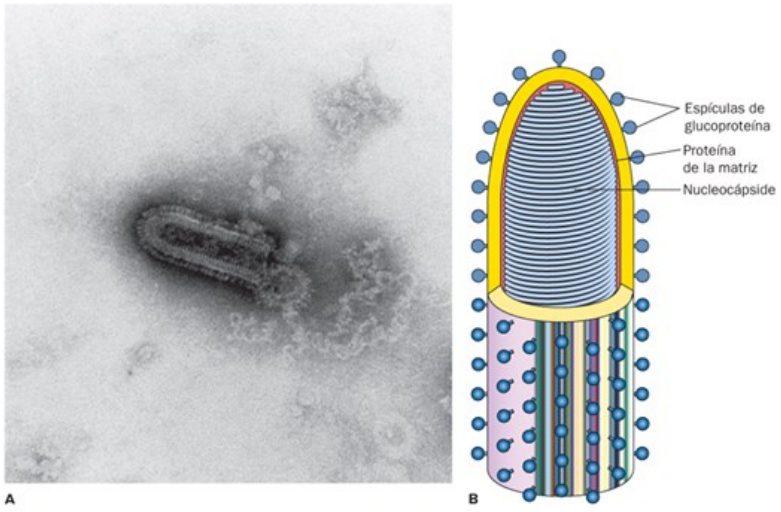
Propiedades importantes de los rabdovirus

Virión: En forma de bala, 75 nm de diámetro × 180 nm de longitud
Composición: ARN (4%), proteína (67%), lípidos (26%), carbohidratos (3%)
Genoma: ARN monocatenario, lineal, no segmentado, polaridad negativa, peso molecular 4.6 millones, 12 kb
Proteínas: Cinco proteínas principales; una es la glucoproteína de la envoltura
Envoltura: Presente
Replicación: Citoplasma; los viriones experimentan gemación a partir de la membrana plasmática
Características sobresalientes: Amplia gama de virus con amplio rango de hospederos El grupo comprende el virus de la rabia letal

booksmedicos.org

FIGURA 42–1

Estructura de los rabdovirus. **A.** Micrografía electrónica de una partícula en forma de bala característica de la familia del rabdovirus (100 000×). Aquí se muestra el virus de la estomatitis vesicular con tinción negativa con fosfotungstato de potasio. (Cortesía de RM McCombs, M Benyesh-Melnick y JP Brunschwig.) **B.** Modelo esquemático del virus de la rabia que muestra las espículas de glucoproteína de superficie que se extienden desde la envoltura lipídica que rodea la nucleocápside interna y la proteína de la matriz que reviste la envoltura. La nucleocápside comprende el genoma de ARN único más la nucleoproteína y las proteínas de la polimerasa. (Reproducido con autorización de Cowan MK, Talaro KP. *Microbiology. A Systems Approach.* 2nd ed. McGraw-Hill; 2009. © McGraw-Hill Education.)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

B. Clasificación

Los virus se clasifican en la familia **Rhabdoviridae**. Los virus de la rabia pertenecen al género *Lyssavirus*, mientras que los virus similares a la estomatitis vesicular son miembros del género *Vesiculovirus*. Los rabdovirus tienen una distribución muy amplia en la naturaleza e infectan vertebrados, invertebrados y plantas. El virus de la rabia es el principal rabdovirus de importancia médica. Muchos de los rabdovirus animales infectan a los insectos, pero no el virus de la rabia.

C. Reacciones a agentes físicos y químicos

El virus de la rabia sobrevive al almacenamiento, a una temperatura de 4 °C durante semanas y a −70°C por años. Es inactivado por CO_2, de manera que en hielo seco debe almacenarse en frascos de vidrio sellados. El virus de la rabia se destruye rápidamente por exposición a la radiación ultravioleta o a la luz solar, mediante calentamiento (una hora a 50 °C), con solventes lipídicos (éter, desoxicolato de sodio al 0.1%), con tripsina, con detergentes y con valores extremos de pH.

D. Replicación del virus

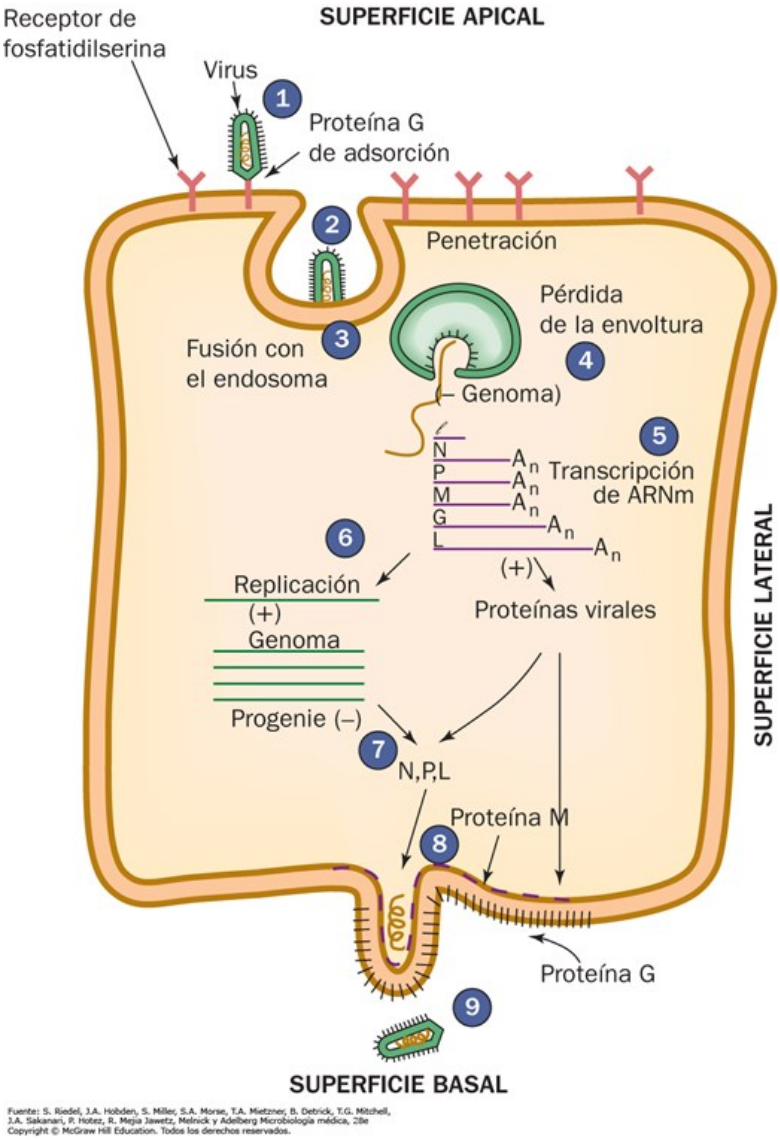
En la figura 42–2 se muestra el ciclo de replicación del rabdovirus. El virus de la rabia se adhiere a las células a través de sus proyecciones de glucoproteína; el receptor de acetilcolina nicotínico puede servir como un receptor celular para el virus de la rabia. El genoma de ARN monocatenario se transcribe mediante la ARN polimerasa asociada al virión en cinco especies de ARNm. La plantilla para la transcripción es el genoma de ARN en forma de ribonucleoproteína (RNP, *ribonucleoprotein*) (envuelta en la proteína N y que contiene la transcriptasa viral). Los ARNm monocistrónicos codifican para las cinco proteínas del virión: nucleocápside (N), proteínas polimerasa (L, P), matriz (M) y glucoproteína (G). El genoma de RNP es una plantilla para el ARN complementario de polaridad positiva, que es responsable de la generación de ARN de la progenie de polaridad negativa. Las mismas proteínas virales sirven como polimerasa para la replicación del ARN viral, así como para la transcripción. Se necesita la traducción constante para la replicación, en particular de las proteínas N y P virales. El ARN genómico recién replicado se asocia con la transcriptasa viral y la nucleoproteína

booksmedicos.org

para formar núcleos de RNP en el citoplasma. Las partículas adquieren una envoltura mediante la gemación a través de la membrana plasmática. La proteína de la matriz viral forma una capa en el lado interno de la envoltura, en tanto que la glucoproteína viral está en la capa externa y forma las espículas externas.

FIGURA 42–2

Pasos en la replicación de un rabdovirus: **1)** adherencia del virus; **2)** penetración de un endosoma; **3)** fusión del virus con la membrana endosómica, que libera el núcleo hacia el citoplasma; **4)** pérdida de la envoltura de la nucleocápside; **5)** ARN genómico viral de polaridad negativa transcrito a ARN de polaridad positiva; **6)** el ARN de polaridad positiva sirve como plantilla para la síntesis del genoma viral, más el ARNm que da lugar a las proteínas virales; **7)** el ARN de polaridad negativa se incorpora en las nucleocápsides (N); **8)** las nucleocápsides se unen a la proteína de la matriz (M) en la superficie celular; **9)** gemación del virus de la superficie celular. (Reproducido con autorización de Levy JA, Fraenkel-Conrat H, Owens RA. *Virology*. 3rd ed. Prentice Hall; 1994.)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

E. Susceptibilidad animal y multiplicación del virus

El virus de la rabia tiene un amplio rango de hospederos. Todos los animales de sangre caliente, incluidos los seres humanos, pueden infectarse. La susceptibilidad varía entre las especies de mamíferos y fluctúa desde muy alta (zorros, coyotes, lobos) hasta baja (zarigüeyas); los que tienen una

booksmedicos.org

susceptibilidad intermedia son los zorrillos, mapaches y murciélagos (cuadro 42–2). El virus se distribuye ampliamente en animales infectados, sobre todo en el sistema nervioso, saliva, orina, linfa, leche y sangre. El restablecimiento de la infección es raro, excepto en ciertos murciélagos, donde el virus se ha adaptado de manera peculiar a las glándulas salivales.

CUADRO 42–2

Susceptibilidad de animales a la rabia

Muy alta	Alta	Moderada	Baja
Zorros	Hámsteres	Perros	Zarigüeyas
Coyotes	Zorrillos	Ovejas	
Chacales	Mapaches	Cabras	
Lobos	Gatos	Caballos	
Ratas algodoneras	Murciélagos Conejos	Primates no humanos	
	Ganado		

Modificado con autorización de Baer GM, Bellini WJ, Fishbein DB. Rhabdoviruses. In: Fields BN, Knipe DM, eds.-in-chief. *Fields Virology*. 2nd ed. Raven Press; 1990.

Los murciélagos hematófagos pueden transmitir el virus por meses sin mostrar ningún signo de enfermedad.

Cuando están recién aisladas en el laboratorio, las cepas se denominan virus de la calle. Dichas cepas muestran periodos de incubación largos y variables (por lo general de 21 a 60 días en perros) y por lo regular producen cuerpos de inclusión intracitoplásmicos. El paso serial de cerebro a cerebro en conejos produce un virus “fijo” que ya no se multiplica en los tejidos extraneurales. Este virus fijo (o mutante) se multiplica con rapidez y el periodo de incubación se acorta de cuatro a seis días. Los cuerpos de inclusión se detectan sólo con dificultad.

F. Propiedades antigénicas

Hay un solo serotipo del virus de la rabia. Sin embargo, existen diferencias de cepas entre los virus aislados de distintas especies (mapaches, zorros, zorrillos, caninos, murciélagos) en diferentes áreas geográficas. Estas cepas virales se pueden distinguir por epítopos en la nucleoproteína y glucoproteína reconocidos por anticuerpos monoclonales, así como por secuencias de nucleótidos específicas. Existen al menos siete variantes antigénicas encontradas en animales terrestres y murciélagos.

La glucoproteína G es un factor importante en la neuroinvasividad y patogenicidad del virus de la rabia. Se han seleccionado mutantes avirulentos del virus de la rabia mediante determinados anticuerpos monoclonales contra la glucoproteína viral. Una sustitución en la posición 333 del aminoácido de la glucoproteína produce pérdida de virulencia, lo que indica alguna función esencial de este sitio de la proteína en la patogenia de la enfermedad.

Las espículas purificadas que contienen la glucoproteína viral desencadenan la producción de anticuerpos neutralizantes en animales. El antisuero preparado contra la nucleocápside purificada se utiliza en el diagnóstico por inmunofluorescencia de la rabia.

Patogenia y patología

El virus de la rabia se multiplica en el tejido muscular o conectivo en el sitio de inoculación y luego ingresa a los nervios periféricos a través de las uniones neuromusculares y se disemina por los nervios al sistema nervioso central. Sin embargo, también es posible que el virus de la rabia ingrese al sistema nervioso directamente sin replicación local. Se multiplica en el sistema nervioso central y sobreviene una encefalitis progresiva. El virus luego se propaga a las glándulas salivales y otros tejidos a través de los nervios periféricos. El órgano con los títulos más altos de virus es la glándula salival

booksmedicos.org

submaxilar. Otros órganos donde se ha encontrado el virus de la rabia son páncreas, riñón, corazón, retina y córnea. El virus de la rabia no se ha aislado de la sangre de personas infectadas.

La susceptibilidad a la infección y el periodo de incubación pueden depender de la edad del hospedero, los antecedentes genéticos y el estado inmunitario, la cepa viral involucrada, la cantidad de inóculo, la gravedad de las laceraciones y la distancia que debe recorrer el virus desde su punto de entrada hasta el sistema nervioso central. Hay una tasa de ataque más alta y un periodo de incubación más corto en personas mordidas en la cara o la cabeza; la mortalidad más baja ocurre en quienes son mordidos en las piernas.

El virus de la rabia produce una inclusión citoplásmica eosinófila específica, el corpúsculo de Negri, en las células nerviosas infectadas. Los corpúsculos de Negri están llenos de nucleocápsides virales. La presencia de tales inclusiones es patognomónica de la rabia, pero no se observa en al menos 20% de los casos. Por tanto, la ausencia de corpúsculos de Negri no descarta la rabia como diagnóstico. La importancia de la búsqueda de los corpúsculos de Negri en el diagnóstico de la rabia se ha visto disminuida por el perfeccionamiento de las pruebas diagnósticas más sensibles como el uso de anticuerpo fluorescente y de reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa.

Manifestaciones clínicas

La rabia es principalmente una enfermedad de animales silvestres y se transmite a los seres humanos por mordeduras de animales rabiosos o por contacto con la saliva de estos. La enfermedad es una encefalitis aguda, fulminante y mortal. El periodo de incubación en seres humanos es por lo general de uno a tres meses, pero puede ser tan corto como una semana o mayor de un año. Suele ser más breve en niños que en adultos. El cuadro clínico se puede dividir en tres fases: una fase prodrómica breve, una fase neurológica aguda y estado de coma. El pródromo, que dura de dos a 10 días, puede mostrar cualquiera de los siguientes síntomas inespecíficos: malestar general, anorexia, cefalea, fotofobia, náuseas y vómitos, faringitis y fiebre. Por lo general, hay una sensación anormal alrededor del sitio de la herida.

Durante la fase neurológica aguda, que dura de dos a siete días, los pacientes muestran signos de disfunción del sistema nervioso, como nerviosismo, aprensión, alucinaciones y conducta anormal. Se observa hiperactividad simpática general, que incluye lagrimeo, dilatación pupilar y aumento de la salivación y la transpiración. Una gran fracción de pacientes presentará hidrofobia (miedo al agua) o aerofobia (temor cuando sienten una brisa). El acto de la deglución desencadena un espasmo doloroso de los músculos de la garganta. Esta fase es seguida por convulsiones o estado de coma y muerte. La principal causa de muerte es el paro cardiorrespiratorio. La rabia paralítica se presenta en aproximadamente 30% de los pacientes, con mayor frecuencia en aquellos infectados con el virus de la rabia de los murciélagos. El curso de la enfermedad es más lento y algunos pacientes sobreviven 30 días. El restablecimiento y la supervivencia son en extremo raras.

La rabia debe considerarse en cualquier caso de encefalitis o mielitis de causa desconocida, incluso en ausencia de un antecedente de exposición, y sobre todo en una persona que ha vivido o viajado fuera de Estados Unidos. La mayoría de los casos de rabia en Estados Unidos son individuos sin exposición conocida. Debido al largo periodo de incubación, las personas pueden olvidar un posible incidente de exposición. Las personas que contraen la rabia de los murciélagos a menudo no recuerdan haber sido mordidas por un murciélago.

El periodo de incubación habitual en perros varía de tres a ocho semanas, pero puede ser tan corto como 10 días. La enfermedad clínica en los perros se divide en las mismas tres fases que la rabia humana.

Diagnóstico de laboratorio

No se cuenta con métodos para diagnosticar infecciones por rabia en seres humanos antes del inicio de los síntomas clínicos. La rabia se puede diagnosticar a partir de animales sacrificados mediante la prueba directa de anticuerpos fluorescentes del tejido cerebral.

A. Antígenos de la rabia o ácidos nucleicos

Los tejidos infectados con el virus de la rabia se identifican en la actualidad de manera más rápida y precisa por medio de inmunofluorescencia o tinción de inmunoperoxidasa que utilizan anticuerpos monoclonales contra la rabia. Por lo general se obtiene una muestra de biopsia de la piel del cuello en la línea de implantación del cabello. Se pueden usar preparaciones de impresión de tejido cerebral o corneal.

Un diagnóstico patológico definitivo de la rabia puede basarse en el hallazgo de corpúsculos de Negri en el cerebro o la médula espinal. Están muy bien delimitados, son más o menos esféricos, de 2 a 10 µm de diámetro y tienen una estructura interna distintiva con gránulos basófilos en una matriz

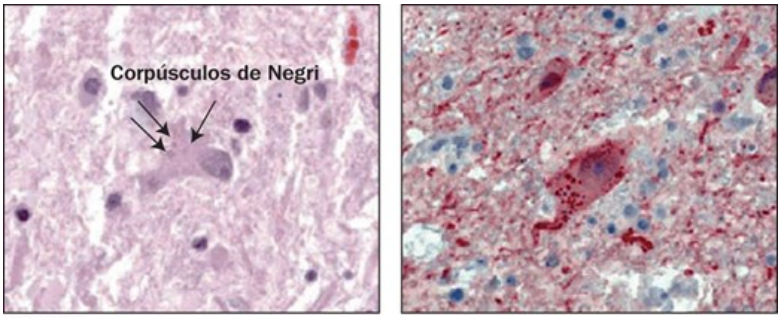
booksmedicos.org

Universidad Mariano Galvez de Guatemala
Access Provided by:
SILVERCHAIR INFORMATION SYSTEMS

eosinófila. Los corpúsculos de Negri contienen antígenos del virus de la rabia (fig. 42–3). Tanto los corpúsculos de Negri como el antígeno de la rabia se pueden encontrar, por lo general, en animales o seres humanos infectados con rabia, pero rara vez se encuentran en los murciélagos.

FIGURA 42–3

Análisis histopatológico del tejido del sistema nervioso central de la autopsia de un fallecido con sospecha de infección de rabia, que muestra inclusiones citoplásmicas neuronales (corpúsculos de Negri) después de la tinción con hematoxilina y eosina **(A)** y antígeno del virus de la rabia (rojo) después de la tinción inmunohistoquímica **(B)**. (Reproducido con autorización de Centers for Disease Control and Prevention. Human rabies—Kentucky/Indiana; 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010;59:393.)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

La prueba de reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa se puede utilizar para amplificar partes del genoma del virus de la rabia a partir de tejido cerebral o saliva fijos o no fijados. La secuenciación de productos amplificados permite la identificación de la cepa del virus infectante.

B. Serología

Los anticuerpos séricos contra la rabia pueden detectarse mediante pruebas de inmunofluorescencia o neutralización. Dichos anticuerpos se desarrollan con lentitud en personas o animales infectados durante la progresión de la enfermedad, pero rápidamente después de la vacunación con vacunas derivadas de células. Los anticuerpos en el líquido cefalorraquídeo se producen en individuos infectados con rabia, pero no en respuesta a la vacunación.

C. Aislamiento del virus

El tejido disponible se inocula dentro del cerebro en los ratones lactantes. La infección en ratones produce encefalitis y muerte. El sistema nervioso central del animal inoculado se examina para detectar los corpúsculos de Negri y el antígeno de la rabia. En laboratorios especializados, se inoculan estirpes celulares de hámster y de ratón para la multiplicación rápida (de dos a cuatro días) del virus de la rabia; esto es mucho más rápido que el aislamiento del virus en ratones. Un virus aislado se identifica mediante pruebas de anticuerpos fluorescentes con antisuero específico. El aislamiento del virus tarda demasiado tiempo como para ayudar a tomar una decisión con respecto a si es conveniente administrar o no una vacuna.

D. Observación de animales

Todos los animales considerados “rabiosos o con sospecha de rabia” (cuadro 42–3) deben sacrificarse de inmediato para el análisis de laboratorio de los tejidos neurales. Otros animales deben retenerse para su observación durante 10 días. Si muestran signos de encefalitis, rabia o comportamiento inusual, deben ser sacrificados de manera humanitaria y analizarse los tejidos en el laboratorio. Si parecen normales después de 10 días, las decisiones deben tomarse de forma individual en consulta con los funcionarios de salud pública.

booksmedicos.org

CUADRO 42–3

Guía para la profilaxis contra la rabia después de la exposición: Estados Unidos, 2008

Las siguientes recomendaciones son sólo una guía. Al aplicarlas, tenga en cuenta las especies de animales involucradas, las circunstancias de la mordedura u otra exposición, el estado de vacunación del animal y la presencia de rabia en la región. *Nota:* Se debe consultar a los funcionarios de salud pública locales o estatales si surgen dudas sobre la necesidad de profilaxis contra la rabia.

Tipo de animal	Valoración del animal	Tratamiento de la persona expuesta[a]
Domésticos		
Perros, gatos y hurones	Sano y disponible durante 10 días para observación Con rabia o sospecha de rabia Desconocido (se escapó)	Ninguno, a menos que el animal desarrolle síntomas de rabia Comenzar inmediatamente la profilaxis Consultar a los funcionarios de salud pública
Silvestres		
Zorrillos, mapaches, murciélagos, zorros, coyotes y otros carnívoros	Considerar como rabioso a menos que el animal resulte negativo mediante pruebas de laboratorio	Considerar la profilaxis inmediata
Otros		
Ganado, roedores y lagomorfos (conejos y liebres)	Considerar de forma individual. Se debe consultar a los funcionarios locales y estatales de salud pública sobre la necesidad de profilaxis de la rabia. Las mordeduras de ardillas, hámsteres, cobayos, jerbos, ardillas, ratas, ratones, otros roedores, conejos y liebres casi nunca necesitan profilaxis antirrábica.	

[a] La profilaxis consiste en la limpieza inmediata y exhaustiva de las mordeduras y heridas con agua y jabón, la administración de inmunoglobulina antirrábica y la vacunación.

Reproducido con autorización de The Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2008;57(RR-3):1.

Inmunidad y prevención

Se conoce sólo un tipo antigénico de virus de la rabia. Más de 99% de las infecciones en seres humanos y otros mamíferos que desarrollan síntomas tienen un desenlace mortal. La supervivencia después del inicio de los síntomas de la rabia es en extremo rara. Por tanto, es esencial que las personas con alto riesgo reciban inmunización preventiva, que se valoren las características y el riesgo de cualquier exposición y que las personas reciban profilaxis después de la exposición si se considera que esta ha sido peligrosa (cuadro 42–3). Puesto que el tratamiento no tiene ninguna utilidad después de la aparición de la enfermedad clínica, es indispensable iniciarlo con rapidez después de la exposición. La profilaxis contra la rabia posterior a la exposición consiste en la limpieza inmediata y exhaustiva de todas las heridas con agua y jabón, la administración de inmunoglobulina contra la rabia y un esquema de vacunación.

A. Fisiopatología de la prevención de la rabia por vacuna

Presumiblemente, el virus debe multiplicarse en el músculo cerca del sitio de inoculación hasta que la concentración del virus sea suficiente para lograr la infección del sistema nervioso central. Si se puede administrar con rapidez la vacuna inmunógena o el anticuerpo específico, se podrá reprimir la replicación del virus y evitar que invada el sistema nervioso central. La acción del anticuerpo administrado en forma pasiva es neutralizar

booksmedicos.org

algunos de los virus inoculados y disminuir la concentración de virus en el cuerpo, proporcionando tiempo adicional para que una vacuna estimule la producción activa de anticuerpos y evite la entrada al sistema nervioso central. Por tanto, la profilaxis exitosa luego de la exposición evitará la aparición de las manifestaciones clínicas de la rabia.

B. Tipos de vacunas

Todas las vacunas para uso humano contienen sólo el virus de la rabia inactivado. Hay dos vacunas disponibles en Estados Unidos, aunque otras están en uso en otros países. Ambas vacunas contra la rabia disponibles en Estados Unidos tienen la misma eficacia y seguridad.

1. Vacuna de células diploides humanas (HDCV, *human diploid cell vaccine*).

Para obtener una suspensión del virus de la rabia libre del sistema nervioso y de proteínas extrañas, el virus de la rabia se multiplica en una estirpe de células diploides humanas MRC-5. La preparación del virus de la rabia se concentra por ultrafiltración y se inactiva con propiolactona β. No se han informado reacciones anafilácticas o encefalíticas graves. Esta vacuna se ha utilizado en Estados Unidos desde 1980.

2. Vacuna purificada de células de embrión de pollo (PCEC, *purified chick embryo cell vaccine*).

Esta vacuna se prepara a partir de la cepa del virus de la rabia Flury LEP fijada y multiplicada en fibroblastos de pollo. Se inactiva con propiolactona β y se purifica aún más por centrifugación zonal. Comenzó a estar disponible en Estados Unidos en 1997.

Una vacuna viral recombinante que consiste en el virus de vaccinia que porta el gen de la glucoproteína de superficie de la rabia ha inmunizado con éxito a los animales después de la administración oral. Esta vacuna se puede usar para la inmunización de especies de reservorios de vida silvestre y animales domésticos.

C. Tipos de anticuerpos contra la rabia

1. Inmunoglobulina de la rabia, humana (HRIG, *rabies immune globulin, human*).

HRIG es una gammaglobulina preparada mediante fraccionamiento en etanol frío del plasma de humanos hiperinmunizados. Se presentan menos reacciones adversas a la inmunoglobulina humana contra la rabia que al suero antirrábico equino.

2. Suero antirrábico equino.

Este es un suero concentrado de caballos hiperinmunizados con virus de la rabia. Se ha utilizado en países donde HRIG no está disponible.

D. Profilaxis previa a la exposición

Esta se indica a personas con alto riesgo de contacto con el virus de la rabia (trabajadores de laboratorio de investigación y diagnóstico, espeleólogos) o con animales rabiosos (veterinarios, personal de control de animales y de la vida silvestre). El objetivo es alcanzar un nivel de anticuerpos que se presume sea protector, mediante la administración de la vacuna antes de cualquier exposición. Se recomienda que se controlen periódicamente los títulos de anticuerpos de las personas vacunadas y que se administren refuerzos cuando sea necesario.

E. Profilaxis después de la exposición

Aunque se producen pocos (cero a cinco) casos de rabia humana en Estados Unidos anualmente, más de 20 000 personas reciben algún tratamiento cada año debido a posible exposición por mordedura. La decisión de administrar anticuerpos contra la rabia o la vacuna contra la rabia, o ambos, depende de varios factores: 1) la naturaleza del animal que muerde (especie, estado de salud, doméstico o salvaje) y su estado de vacunación, 2) la disponibilidad del animal para el análisis de laboratorio (*todas* las mordeduras de animales salvajes y murciélagos requieren inmunoglobulina antirrábica y vacuna), 3) la existencia de rabia en el área, 4) la forma de ataque (provocado o no provocado), 5) la gravedad de la mordedura y contaminación por saliva del animal y 6) asesoría de funcionarios locales de salud pública (cuadro 42–3). Los esquemas para la profilaxis posterior a la exposición que implica la administración de inmunoglobulina antirrábica y la vacuna están disponibles en los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades y en las oficinas estatales de salud pública.

booksmedicos.org

Epidemiología

La rabia es enzoótica tanto en animales salvajes como domésticos. En todo el mundo, al menos 50 000 muertes por rabia humana ocurren cada año; sin embargo, la rabia no se reporta como se debiera en muchos países. Casi todas las muertes por rabia (>99%) ocurren en países en desarrollo, y en Asia se producen más de 90% de todos los fallecimientos por rabia. En estos países, donde la rabia canina aún es endémica, la mayoría de los casos humanos se desarrollan a partir de mordeduras de perros con rabia. Los niños de cinco a 15 años tienen un mayor riesgo. Se estima que 15 millones de personas reciben cada año profilaxis después de la exposición, la mayor parte en China e India.

En Estados Unidos, Canadá y Europa occidental, donde se ha controlado la rabia canina, los perros son responsables de muy pocos casos. Por el contrario, la rabia humana se desarrolla a partir de mordeduras de animales salvajes (sobre todo murciélagos, mapaches, zorrillos y zorros) o se produce en viajeros mordidos por perros en otras partes del mundo. El problema más serio en el ganado parece ser la rabia transmitida por murciélagos hematófagos en América Latina. El aumento de la rabia silvestre en Estados Unidos y en otros países desarrollados presenta un riesgo mucho mayor para los seres humanos que los perros o los gatos.

La frecuencia de la rabia en Estados Unidos disminuyó a menos de tres personas por año durante las últimas dos décadas, principalmente a consecuencia del control satisfactorio de la rabia en perros domésticos.

El análisis antigénico con anticuerpos monoclonales y la genotipificación mediante análisis de secuencia de nucleótidos pueden distinguir las cepas del virus de la rabia de diferentes reservorios animales. De 2000 a 2011 hubo 32 casos de rabia humana diagnosticados en Estados Unidos, de los cuales se demostró que más de 95% de los casos adquiridos en el país se debieron a virus asociados con murciélagos. Ocho de nueve pacientes con rabia importada tenían cepas asociadas a perros.

Los mapaches son un reservorio importante para la rabia en Estados Unidos y representan más de la mitad de todos los casos reportados de rabia animal. Se cree que la rabia del mapache se introdujo en la región del Atlántico medio en la década de 1970, cuando los mapaches infectados se transportaron allí desde el sureste de Estados Unidos para reponer las poblaciones de caza. La epizootia de la rabia del mapache se ha extendido y ahora cubre el este de Estados Unidos hasta Canadá.

Los murciélagos presentan un problema especial porque pueden portar el virus de la rabia mientras parecen estar sanos, excretarlo en la saliva y transmitirlo a otros animales y a los seres humanos. La mayoría de los casos de rabia humana en Estados Unidos atribuidos a variantes propias de murciélagos fueron causados por variedades de pelo plateado y el murciélago enano oriental. Sin embargo, sólo dos casos se asociaron con un antecedente de mordedura de murciélago, ya que la mayor parte de las exposiciones de murciélagos no se detectan. Las cuevas de murciélagos pueden contener aerosoles del virus de la rabia y constituyen un riesgo para los espeleólogos. Los murciélagos migratorios que comen frutas existen en muchos países y son una fuente de infección para muchos animales y seres humanos. La rabia del murciélago es importante en el inicio de las enzootias terrestres en nuevas regiones. En 1996 se descubrió que Australia, considerada durante mucho tiempo como un continente libre de rabia, albergaba el virus de la rabia en los murciélagos frugívoros. Todas las personas mordidas por murciélagos deben recibir profilaxis contra la rabia después de la exposición.

La rabia transmitida entre seres humanos es muy rara. Los únicos casos documentados están relacionados con la rabia transmitida por trasplantes de córnea y órganos. Un ejemplo son los trasplantes corneales: las córneas provenían de donantes que murieron con enfermedades no diagnosticadas del sistema nervioso central, y los receptores fallecieron por rabia 50 a 80 días después. El primer caso documentado que involucra trasplantes de órganos sólidos ocurrió en Estados Unidos en 2004. El hígado y los riñones de un solo donante fueron trasplantados en tres receptores, todos ellos fallecieron por rabia confirmada de cinco a siete semanas después. La transmisión probablemente ocurrió a través del tejido neuronal en los órganos trasplantados, ya que el virus de la rabia no se propaga en la sangre. Teóricamente, la rabia podría originarse en la saliva de un paciente que tiene rabia y expone al personal que lo atiende, pero dicha transmisión nunca se ha documentado.

Tratamiento y control

No existe tratamiento exitoso para la rabia clínica. Los interferones, la ribavirina y otros medicamentos no han mostrado efectos beneficiosos. El tratamiento sintomático puede prolongar la vida, pero el resultado casi siempre es letal.

Históricamente, varios acontecimientos decisivos han contribuido al control de la rabia humana: el desarrollo de una vacuna contra la rabia humana (1885), el descubrimiento del diagnóstico de corpúsculos de Negri (1903), el uso de vacunas contra la rabia para perros (1940), la adición de

booksmedicos.org

inmunoglobulina antirrábica para los tratamientos de vacunación humana después de la exposición (1954), el crecimiento del virus de la rabia en células cultivadas (1958) y el desarrollo de pruebas diagnósticas de anticuerpos fluorescentes (1959).

La vacunación previa a la exposición es deseable para todas las personas que tienen un alto riesgo de contacto con animales rabiosos, como veterinarios, personal de cuidado de animales, ciertos trabajadores de laboratorio y espeleólogos. A las personas que viajan a países en desarrollo, donde los programas de control de la rabia para animales domésticos no son óptimos, se les debe ofrecer profilaxis previa a la exposición si planean quedarse por más de 30 días. Sin embargo, la profilaxis previa a la exposición no elimina la necesidad de una profilaxis inmediata posterior a la exposición si se produce una exposición a la rabia.

Los países aislados (p. ej., Gran Bretaña) que no tienen rabia nativa en animales salvajes pueden establecer procedimientos de cuarentena para perros y otras mascotas que se importan. En países donde existe rabia canina, se deben sacrificar los animales callejeros y la vacunación de perros y gatos domésticos debe ser obligatoria. En países donde existe rabia en la vida silvestre y donde el contacto entre animales domésticos, mascotas y vida silvestre es inevitable, todos los animales domésticos y las mascotas deben ser vacunados.

Una vacuna oral con glucoproteína recombinante de virus de la rabia (V-RG, *vaccinia-rabies glycoprotein*) expresada en el virus variolovacuna (vaccinia) demostró ser efectiva para controlar la rabia en zorros en Europa. Añadida a los cebos, la vacuna oral se está utilizando para reducir las epizootias de la rabia en la vida silvestre en Estados Unidos.

Infecciones emergentes de rabdovirus

Un pequeño brote de fiebre hemorrágica viral en África central en 2009 se asoció con un nuevo rabdovirus llamado virus Bas-Congo. Dos pacientes murieron y dos trabajadores de la salud sobrevivieron, lo que indica una posible transmisión de persona a persona. Se desconoce el posible reservorio animal, y desde entonces no se han identificado otros casos.

ENFERMEDAD DE BORNA

La enfermedad de Borna, una enfermedad del sistema nervioso central principalmente de caballos y ovejas en ciertas áreas de Alemania, se manifiesta por anomalías en el comportamiento que por lo general terminan en la muerte. Los infiltrados de células inflamatorias están presentes en el cerebro. El trastorno es mediado por factores inmunitarios.

El virus de la enfermedad de Borna (BDV, *borna disease virus*) es un virus de ARN con envoltura, no segmentado y de polaridad negativa de la familia **Bornaviridae** (cuadro 42–4). El BDV es novedoso entre los virus de ARN de sentido negativo no segmentados porque transcribe y replica su genoma en el núcleo y utiliza el empalme de ARN para la regulación de la expresión génica. El BDV no es citolítico, es altamente neurotrópico y establece infecciones persistentes. Hay un solo serotipo reconocido de BDV. Los títulos de anticuerpos neutralizantes producidos en las especies hospederas suelen ser muy bajos.

booksmedicos.org

CUADRO 42–4

Propiedades importantes de los bornavirus

Virión: Esférico, 90 nm de diámetro
Genoma: ARN monocatenario, lineal, no segmentado, polaridad negativa, 8.9 kb, peso molecular 3 millones
Proteínas: Seis proteínas estructurales
Envoltura: Presente
Replicación: Núcleo; lugar de maduración no identificado
Características sobresalientes: Amplio rango de hospederos Neurotrópico Causa anomalías neuroconductuales

Muchas especies pueden ser infectadas por bornavirus, incluidos los seres humanos. Los datos de reacción en cadena de la polimerasa de transcripción serológica o inversa sugieren que BDV puede estar asociado con trastornos neuropsiquiátricos en seres humanos, aunque esos hallazgos son controvertidos y queda por determinar si BDV está etiológicamente involucrado en la fisiopatología de ciertos trastornos mentales de pacientes.

INFECCIONES POR VIRUS LENTOS Y ENFERMEDADES PRIÓNICAS

Algunas enfermedades degenerativas crónicas del sistema nervioso central en seres humanos son causadas por infecciones persistentes, “lentas” o crónicas producidas por virus clásicos. Entre ellas se encuentran la panencefalitis esclerosante subaguda y la leucoencefalopatía multifocal progresiva. Otras enfermedades conocidas como encefalopatías espongiformes transmisibles, como la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD, *Creutzfeldt-Jakob disease*), son causadas por agentes transmisibles no convencionales denominados “priones” (cuadro 42–5). Las enfermedades neurológicas progresivas producidas por estos agentes pueden tener periodos de incubación de años antes de que se hagan evidentes las manifestaciones clínicas de las infecciones (cuadro 42–5).

booksmedicos.org

CUADRO 42–5

Enfermedades por virus lentos y priónicas

Enfermedad	Agente	Hospederos	Periodo de incubación	Naturaleza de la enfermedad
Enfermedades de seres humanos				
Panencefalitis esclerosante subaguda	Variante del virus del sarampión	Seres humanos	Dos a 20 años	Panencefalitis esclerosante crónica
Leucoencefalopatía multifocal progresiva	JCV por poliomavirus	Seres humanos	Años	Desmielinización del sistema nervioso central
Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD)	Prión	Seres humanos, chimpancés, monos	Meses a años	Encefalopatía espongiforme
Variante de CJD[a]	Prión	Seres humanos, ganado	Meses a años	Encefalopatía espongiforme
Kuru	Prión	Seres humanos, chimpancés, monos	Meses a años	Encefalopatía espongiforme
Enfermedades de los animales				
Visna	Retrovirus	Ovejas	Meses a años	Desmielinización del sistema nervioso central
Tembladera de las ovejas	Prión	Ovejas, cabras, ratones, hámsteres	Meses a años	Encefalopatía espongiforme
Encefalopatía espongiforme bovina	Prión	Ganado	Meses a años	Encefalopatía espongiforme
Encefalopatía transmisible del visón	Prión	Visón, otros animales	Meses	Encefalopatía espongiforme
Enfermedad degenerativa crónica	Prión	Ciervo macho, alce	Meses a años	Encefalopatía espongiforme

CJD: enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

[a] Relacionada con la exposición al material contaminado con encefalopatía espongiforme bovina.

Infecciones por virus lentos

A. Visna

Los **virus visna** y de la **neumonía progresiva (maedi)** son agentes estrechamente relacionados que causan infecciones de desarrollo lento en las ovejas. Estos virus se clasifican como retrovirus (género *Lentivirus*; véase capítulo 44).

booksmedicos.org

El virus visna infecta todos los órganos del cuerpo de las ovejas infectadas; sin embargo, los cambios patológicos se limitan principalmente al cerebro, los pulmones y el sistema reticuloendotelial. Las lesiones inflamatorias se desarrollan en el sistema nervioso central poco después de la infección, pero por lo general hay un largo periodo de incubación (meses a años) antes de que aparezcan síntomas neurológicos observables. La progresión de la enfermedad puede ser rápida (semanas) o lenta (años).

El virus puede aislarse durante la vida del animal, pero la expresión viral se restringe *in vivo*, de modo que sólo están presentes cantidades mínimas de virus infeccioso. La variación antigénica ocurre durante las infecciones persistentes a largo plazo. Muchas mutaciones ocurren en el gen estructural que codifica las glucoproteínas de la envoltura viral. Los animales infectados desarrollan anticuerpos contra el virus.

B. Panencefalitis esclerosante subaguda

Esta es una enfermedad rara en adultos jóvenes causada por el virus del sarampión, con una desmielinización progresiva lenta en el sistema nervioso central que provoca el fallecimiento de la persona (véase capítulo 40). Se producen grandes cantidades de estructuras de nucleocápsides virales en neuronas y células de la neuroglía. Existe una expresión restringida de los genes virales que codifican las proteínas de la envoltura, por lo que el virus en las células neurales con infección persistente carece de las proteínas necesarias para la producción de partículas infecciosas. Los pacientes con panencefalitis esclerosante subaguda tienen altos títulos de anticuerpos contra el sarampión, excepto que el anticuerpo contra la proteína M con frecuencia es insuficiente. La eficacia reducida de la transcripción del virus del sarampión en las células cerebrales diferenciadas es importante para mantener la infección persistente que desencadena la panencefalitis esclerosante subaguda.

C. Leucoencefalopatía multifocal progresiva

El virus JC, miembro de la familia **Polyomaviridae** (véase capítulo 43), es el agente etiológico de la leucoencefalopatía multifocal progresiva, una complicación del sistema nervioso central que ocurre en algunos individuos inmunodeprimidos. La enfermedad en un tiempo fue muy infrecuente, y surge en una proporción significativa (aproximadamente 5%) de pacientes con sida; sin embargo, como los medicamentos antivirales retrasan la progresión de las infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana, menos pacientes desarrollan esta enfermedad. La leucoencefalopatía multifocal progresiva también es una complicación rara de algunos anticuerpos monoclonales usados con propósito terapéutico contra enfermedades, como la esclerosis múltiple. La desmielinización en el sistema nervioso central de pacientes con leucoencefalopatía multifocal progresiva se debe a la reactivación y replicación del virus JC cuando un sistema inmunitario está comprometido.

Encefalopatías espongiformes transmisibles (enfermedades por priones)

Las enfermedades degenerativas del sistema nervioso central (kuru, CJD, síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, insomnio familiar mortal del ser humano, tembladera de las ovejas, encefalopatía transmisible del visón, encefalopatía espongiforme bovina del ganado [BSE, *bovine spongiform encephalopathy*] y enfermedad crónica de los ciervos) tienen características patológicas similares. Estas enfermedades se describen como encefalopatías espongiformes transmisibles. Los agentes causales no son virus convencionales; la infectividad está asociada con material proteináceo desprovisto de cantidades detectables de ácido nucleico. El término “prión” se utiliza para designar esta nueva clase de agentes.

Los diferentes tipos de priones al parecer tienen mecanismos comunes de patogenia. Existen barreras de especies para todas las encefalopatías espongiformes transmisibles, pero algunos priones han cruzado tales barreras. Estas enfermedades están asociadas con la adquisición de proteínas priónicas mal plegadas que pueden causar un plegamiento erróneo y la agregación de la proteína priónica celular normal expresada en el tejido cerebral.

Estos agentes son inusualmente resistentes a los medios habituales de inactivación; soportan el tratamiento con formaldehído (3.7%), urea (8 M), calor seco, ebullición, etanol (50%), proteasas, desoxicolato (5%) y radiación ionizante. Sin embargo, son sensibles al fenol (90%), lejía doméstica, éter, NaOH (2 N), detergentes fuertes (dodecilsulfato sódico a 10%) y esterilización en autoclave (una hora, 121 °C). El tiocianato de guanidina es altamente efectivo en la descontaminación de suministros e instrumentos médicos.

Existen varias características distintivas de estas enfermedades por priones. Aunque el agente etiológico puede aislarse de otros órganos, las enfermedades se limitan al sistema nervioso. Las características básicas son la neurodegeneración y los cambios espongiformes. Pueden estar presentes placas amiloides. Largos periodos de incubación (meses a décadas) preceden al inicio de la enfermedad clínica y son seguidos por una enfermedad crónica progresiva (semanas a años). Las enfermedades siempre son mortales, sin casos conocidos de remisión o recuperación. El

booksmedicos.org

hospedero no muestra respuesta inflamatoria ni respuesta inmunitaria (los agentes no parecen ser antigénicos); no se produce producción de interferón, y no hay efecto sobre la función del linfocito B o del linfocito T del hospedero. La inmunodepresión del hospedero no tiene efecto sobre la patogenia; sin embargo, la inflamación crónica inducida por otros factores (virus, bacterias, autoinmunidad) puede afectar la patogenia del prión. Se ha observado que los priones se acumulan en los órganos con inflamación linfocítica crónica. Cuando coincide con la nefritis, los priones se excretan en la orina.

A. Tembladera de las ovejas

La tembladera de las ovejas muestra marcadas diferencias en la susceptibilidad de diferentes razas de animales. La susceptibilidad a la tembladera transmitida experimentalmente varía de 0 a más de 80% en varias razas de ovejas, mientras que las cabras son casi 100% susceptibles. La transmisión de la tembladera de ovejas a ratones y hámsteres, en los cuales el periodo de incubación se reduce considerablemente, ha facilitado el estudio de la enfermedad.

La infecciosidad se puede recuperar de los tejidos linfoides al inicio de la infección, y se encuentran títulos altos del agente en el cerebro, la médula espinal y los ojos (los únicos lugares donde se observan cambios patológicos). La proteína priónica está asociada con los linfocitos B circulantes en ovejas infectadas con tembladera. También se ha detectado la infecciosidad en la leche de ovejas que incuban la tembladera natural. Los títulos máximos de infectividad se alcanzan en el cerebro mucho antes de que aparezcan los síntomas neurológicos. La enfermedad se caracteriza por el desarrollo de placas amiloides en el sistema nervioso central de los animales infectados. Estas áreas representan acumulaciones extracelulares de proteínas, las cuales tiñen con rojo Congo.

Es posible purificar una proteína de masa molecular de 27 a 30 kDa, resistente a la proteasa, proveniente del cerebro infectado con tembladera de las ovejas, la cual se designa proteína priónica PrP. Las preparaciones que contienen sólo PrP y ningún ácido nucleico detectable son infecciosas. La PrP se deriva de una proteína más grande codificada por el hospedero, PrP^{Sc}, que es una versión alterada de una proteína celular normal (PrP^{C}). La proteína es una proteína de membrana anclada a un glucolípido. El nivel de PrP^{Sc} aumenta en los cerebros infectados porque la proteína se vuelve resistente a la degradación. La susceptibilidad genética a la infección por tembladera se asocia con mutaciones puntuales en el gen PrP^{C}, y los ratones genéticamente alterados desprovistos de PrP^{C} son resistentes a la tembladera de las ovejas. Un modelo de configuración de la replicación de priones propone que PrP^{Sc} forma un heterodímero con PrP^{C} y lo vuelve a plegar para que se convierta en PrP^{Sc}. Se especula que las “cepas” de priones reflejan diferentes conformaciones de PrP^{Sc}. En los últimos años, varios estudios han generado priones sintéticos *in vitro* que causaron enfermedades cuando se inocularon *in vivo*, lo que sugiere que los priones son proteínas infecciosas.

B. Kuru y la enfermedad clásica de Creutzfeldt-Jakob (CJD)

Dos encefalopatías espongiformes humanas son el kuru y la forma clásica de la CJD. Los homogeneizados cerebrales de pacientes han transmitido ambas enfermedades a primates no humanos. El kuru sólo ocurrió en las tierras altas orientales de Nueva Guinea y se extendió por las costumbres que rodean el canibalismo ritual de los parientes muertos. Desde que cesó la práctica, la enfermedad ha desaparecido. La CJD en seres humanos se desarrolla en forma gradual, con demencia progresiva, ataxia y mioclono, y produce la muerte del paciente en cinco a 12 meses. Se cree que la CJD esporádica es causada por la transformación espontánea de la proteína priónica normal en priones alterados. Esto ocurre con una frecuencia de aproximadamente un caso por millón de habitantes por año en Estados Unidos y Europa e involucra a pacientes mayores de 50 años. La incidencia estimada es de menos de un caso por cada 200 millones para personas menores de 30 años. Sin embargo, la nueva variante de CJD vinculada a la BSE (véase más adelante) ha afectado principalmente a personas menores de 30 años.

Dos formas familiares de CJD son el síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker y el insomnio familiar fatal. Estas enfermedades son raras (10 a 15% de los casos de CJD) y se deben a la herencia de mutaciones en el gen de la PrP.

La CJD iatrógena se ha transmitido accidentalmente mediante preparaciones de hormona de crecimiento contaminada proveniente de hipófisis de cadáveres humanos, por trasplante de córnea, por instrumentos quirúrgicos contaminados y por injertos de duramadre humana de cadáver utilizados para la reparación quirúrgica de lesiones craneales. Parece que los receptores de injertos de duramadre contaminados siguen en riesgo de desarrollar CJD durante más de 20 años después de recibir los injertos. En la actualidad no hay indicios de transmisión de CJD por sangre o productos sanguíneos, aunque existe la posibilidad.

booksmedicos.org

C. Encefalopatía espongiforme bovina (BSE) y nueva variante de CJD

Una enfermedad similar a la tembladera de las ovejas, designada o "enfermedad de las vacas locas", surgió en el ganado en Gran Bretaña en 1986. Este brote se remonta al uso de alimento para ganado que contenía harina de hueso contaminada de ovejas infectadas con tembladera y cadáveres de ganado infectados con BSE. El uso de este tipo de alimento para ganado se prohibió en 1988. La epidemia de la "enfermedad de las vacas locas" alcanzó su punto máximo en Gran Bretaña en 1993. Se estima que más de 1 millón de bovinos estaban infectados. La BSE también se ha encontrado en otros países europeos. En 1996 se reconoció una nueva variante de CJD en el Reino Unido que afectaba a personas más jóvenes y que tenía características patológicas distintivas similares a las de la BSE. En la actualidad se acepta que las nuevas variantes de CJD y BSE tienen un agente común, lo que indica que el agente causal de la BSE había infectado a seres humanos. Hasta 2006, más de 150 personas habían sido diagnosticadas con una nueva variante de CJD en Inglaterra, y la mayor parte había fallecido. Un polimorfismo particular en la secuencia de aminoácidos de la proteína priónica humana parece influir en la susceptibilidad a la enfermedad.

D. Enfermedad degenerativa crónica

Una enfermedad similar a la tembladera de las ovejas, designada enfermedad degenerativa crónica, se encuentra en ciervos y alces en Estados Unidos y Canadá. Se transmite lateralmente con alta eficiencia, pero no hay evidencia de que se haya transmitido a los seres humanos. Se ha detectado la infectividad en las heces de los ciervos antes de que se enfermen; el agente se retiene en el suelo, donde luego puede ser ingerido por otros ciervos y alces.

E. Enfermedad de Alzheimer

Existen algunas similitudes neuropatológicas entre la CJD y la enfermedad de Alzheimer, incluida la aparición de placas amiloides. Sin embargo, la enfermedad no se ha transmitido de forma experimental a primates o roedores, y el material amiloide en el cerebro de los pacientes con Alzheimer no contiene proteína PrP^{Sc}.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- La rabia es una encefalitis viral que casi siempre es mortal una vez que aparecen los síntomas. Es causada por un virus de ARN clasificado como rabdovirus.
- Los seres humanos se infectan con la rabia por una mordedura de un animal rabioso. El periodo de incubación puede variar de una semana a más de un año.
- La mayor parte de las muertes por rabia en todo el mundo ocurren en Asia y son el resultado de mordeduras de perros con rabia. En Estados Unidos, la mayor parte de los casos humanos se adquieren de animales salvajes.
- Existen vacunas inactivadas contra la rabia para su uso en seres humanos; vacunas de virus vivos atenuados están disponibles para inmunización animal.
- No hay pruebas para diagnosticar infecciones de rabia en seres humanos antes de que se desarrolle la enfermedad. No existe un tratamiento exitoso para la rabia clínica.
- La profilaxis posterior a la exposición consiste en la administración de anticuerpos contra la rabia, la vacuna contra la rabia o ambos, después de una posible exposición.
- La panencefalitis esclerosante subaguda es una enfermedad rara y mortal del sistema nervioso central causada por el virus del sarampión.
- La leucoencefalopatía multifocal progresiva es una enfermedad rara, generalmente mortal, del sistema nervioso central causada por el virus poliomavirus JC en individuos inmunodeprimidos.
- Las enfermedades por priones (encefalopatías espongiformes transmisibles) son causadas por agentes poco comunes que poseen propiedades de proteínas infecciosas.

booksmedicos.org

- Las enfermedades por priones en seres humanos incluyen kuru, CJD y variantes de esta.
- Los agentes priónicos son muy resistentes a la inactivación, incluido el uso de formaldehído, ebullición y radiación. Se inactivan por medio de blanqueadores y esterilización por autoclave.
- Las enfermedades neurológicas progresivas pueden tener periodos de incubación muy largos, que varían de meses a años.

REFERENCIAS

Aguzzi A, Sigurdson C, Heikenwaelder M: Molecular mechanisms of prion pathogenesis. *Annu Rev Pathol* 2008;3:11. [PubMed: 18233951]

Beisel CE, Morens DM: Variant Creutzfeldt-Jakob disease and the acquired and transmissible spongiform encephalopathies. *Clin Infect Dis* 2004;38:697. [PubMed: 14986255]

Brew BJ, Davies NW, Cinque P, et al: Progressive multifocal leukoencephalopathy and other forms of JC virus disease. *Nat Rev Neurol* 2010;6:667. [PubMed: 21131916]

Colby DW, Prusiner SB: De novo generation of prion strains. *Nat Rev Microbiol* 2011;9:771. [PubMed: 21947062]

Compendium of animal rabies prevention and control, 2011. National Association of State Public Health Veterinarians, Inc. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011;60(RR-6):1.

De Serres G, Dallaire F, Côte M, et al: Bat rabies in the United States and Canada from 1950 through 2007: Human cases with and without bat contact. *Clin Infect Dis* 2008;46:1329. [PubMed: 18419432]

Grard JG, Fair JN, Lee D, et al: A novel rhabdovirus associated with acute hemorrhagic fever in central Africa. *PLoS Med* 2012;8:e1002924.

Human rabies prevention—United States, 2008. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008;57(RR-3):1. [PubMed: 18185492]

Lipkin WI, Briese T, Hornig M: Borna disease virus—fact and fantasy. *Virus Res* 2011;162:162. [PubMed: 21968299]

Lyles DS, Rupprecht CE: Rhabdoviridae. In Knipe DM, Howley PM (editors-in-chief). *Fields Virology*, 5th ed. Lippincott Williams and Wilkins, 2007.

Mabbott NA, MacPherson GG: Prions and their lethal journey to the brain. *Nat Rev Microbiol* 2006;4:201. [PubMed: 16462753]

Priola SA: How animal prions cause disease in humans. *Microbe* 2008;3:568.

Rabies vaccines: WHO position paper. *Weekly Epidemiol Rec* 2010;85:309.

Rutala WA, Weber DJ: Creutzfeldt-Jakob disease: Recommendations for disinfection and sterilization. *Clin Infect Dis* 2001;32:1348. [PubMed: 11303271]

booksmedicos.org

ACCESS Medicina™
Universidad Mariano Galvez de Guatemala
Access Provided by:
SILVERCHAIR INFORMATION SYSTEMS

CAPÍTULO 43: Virus que causan cáncer en el ser humano

INTRODUCCIÓN

Los virus son factores etiológicos en el desarrollo de varios tipos de tumores humanos, incluidos dos de gran importancia en todo el mundo: el cáncer de cuello uterino y el de hígado. Al menos 15–20% de todos los tumores humanos en todo el mundo tienen una causa viral. Los virus que se han asociado de manera estrecha con los cánceres humanos se enumeran en el cuadro 43–1. Entre ellos se encuentran los papilomavirus humanos (HPV, *human papillomaviruses*), el virus de Epstein-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*), el herpesvirus humano 8, el virus de la hepatitis B y C, así como dos retrovirus humanos y algunos virus candidatos para cáncer humano. Se han descubierto nuevos virus asociados al cáncer mediante el uso de técnicas moleculares. Muchos de ellos pueden causar tumores en animales, ya sea como consecuencia de una infección natural o después de la inoculación experimental.

CUADRO 43–1

Asociación de virus con cánceres en el ser humano[a]

Familia de virus	Virus	Cáncer en el ser humano
Papillomaviridae	Papilomavirus humano	Tumores genitales Carcinoma de células escamosas Carcinoma orofaríngeo
Herpesviridae	Virus de Epstein-Bar Herpesvirus humano 8	Carcinoma nasofaríngeo Linfoma de Burkit Enfermedad de Hodgkin Linfoma de linfocitos B Sarcoma de Kaposi Linfoma de efusión primaria
Hepadnaviridae	Virus de la hepatitis B	Carcinoma hepatocelular
Polyomaviridae	Virus de la célula de Merkel	Carcinoma de células de Merkel
Retroviridae	Virus linfotrópico T humano Virus de la inmunodeficiencia humana	Leucemia de linfocitos T del adulto Malignidades relacionadas con el sida
Flaviviridae	Virus de la hepatitis C	Carcinoma hepatocelular

[a] Los candidatos a virus tumorales humanos incluyen tipos adicionales de virus del papiloma y poliomavirus.

Los virus animales se estudian para aprender cómo una cantidad limitada de información genética (uno o varios genes virales) puede alterar el comportamiento del crecimiento de las células, convirtiendo en última instancia una célula normal en una neoplásica. Estos estudios revelan información sobre la regulación del crecimiento en las células normales. Los virus tumorales son agentes que pueden producir tumores cuando infectan a los animales apropiados. Muchas investigaciones se realizan utilizando células de animales cultivadas en lugar de animales completos, debido a que permiten analizar eventos a nivel celular y subcelular. En estas células cultivadas, los virus oncógenos provocan una “transformación”.

booksmedicos.org

Sin embargo, esos estudios son esenciales para analizar muchas etapas de la carcinogénesis, circunscritas a las interacciones complejas entre el virus y el hospedero, y a las respuestas de este a la formación de tumores.

Los estudios con virus tumorales de ARN revelaron la participación de oncogenes celulares en la neoplasia; los virus tumorales de ADN permitieron establecer la participación de los genes supresores de tumores celulares. Estos descubrimientos revolucionaron la biología del cáncer y proporcionaron el marco conceptual para la base molecular de la carcinogénesis.

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA CARCINOGÉNESIS VIRAL

Los principios de la carcinogénesis viral se resumen en el cuadro 43–2.

CUADRO 43–2

Principios de la carcinogénesis viral

1. Los virus pueden causar cáncer en los animales y los seres humanos
2. Los virus tumorales con frecuencia establecen infecciones persistentes en los hospederos naturales
3. Los factores del hospedero son determinantes en la génesis tumoral inducida por los virus
4. Los virus rara vez son carcinógenos completos
5. Las infecciones por virus son más comunes que la formación de tumores relacionados con virus
6. Suelen transcurrir largos periodos de latencia entre la infección inicial por el virus y la aparición del tumor
7. Las cepas virales pueden diferir en su potencial oncógeno
8. Los virus pueden ser agentes carcinógenos de acción directa o indirecta
9. Los virus oncógenos modulan las vías de control del crecimiento en las células
10. Los modelos animales pueden revelar mecanismos de la carcinogénesis viral
11. Los marcadores virales suelen estar presentes en las células tumorales
12. Un virus puede estar asociado con más de un tipo de tumor

Reproducido con permiso de Butel JS. Viral carcinogenesis: Revelation of molecular mechanisms and etiology of human disease. *Carcinogenesis.* 2000;21:405. Con permiso de Oxford University Press.

Los virus oncógenos son de diferentes tipos

Al igual que otros virus, los tumorales se clasifican en diferentes familias según el ácido nucleico de su genoma y las características biofísicas de sus viriones. La mayoría de los virus tumorales reconocidos tienen un genoma de ADN o generan un provirus de ADN después de la infección de las células (el virus de la hepatitis C es una excepción).

Los virus tumorales de ADN se clasifican entre los grupos de papiloma, polioma, adeno, herpes, hepadna y poxvirus. Codifican oncoproteínas virales que son importantes para la replicación viral, aunque también afectan las vías de control del crecimiento celular.

La mayoría de los virus tumorales de ARN pertenecen a la familia de los retrovirus. Estos poseen una polimerasa dirigida por ARN (transcriptasa inversa) que construye una copia de ADN del genoma de ARN del virus. La copia de ADN (provirus) se integra en el ADN de la célula hospedera infectada, y es a partir de esta copia de ADN integrada que se traducen todas las proteínas del virus.

Los virus tumorales de ARN son de dos tipos generales con respecto a la inducción tumoral. Los virus altamente oncógenos (de transformación directa) transportan un oncogén de origen celular. Mientras que los virus débilmente oncógenos (de transformación lenta) no contienen un oncogén e inducen leucemias después de largos periodos de incubación por mecanismos indirectos. Los dos retrovirus que se conoce causan cáncer en los seres humanos actúan indirectamente. El virus de la hepatitis C, un flavivirus, no genera un provirus y parece inducir cáncer indirectamente.

Múltiples pasos de la carcinogénesis

booksmedicos.org

La carcinogénesis es un proceso de varios pasos, es decir, deben ocurrir múltiples cambios genéticos para convertir una célula normal en una maligna. Las etapas intermedias se han identificado y se han designado mediante términos como “inmortalización”, hiperplásica y preneoplásica. Por lo general, los tumores se desarrollan lentamente durante un largo periodo. La historia natural de los cánceres humanos y animales sugiere un proceso de varios pasos de evolución celular que probablemente implique inestabilidad genética celular y selección repetida de células raras con alguna ventaja de crecimiento selectivo. Se estima que el número de mutaciones subyacentes a este proceso oscila entre cinco y ocho. Las observaciones sugieren que la activación de múltiples oncogenes celulares y la inactivación de genes supresores de tumores están involucradas en la evolución de los tumores, esté o no involucrado un virus.

Por lo general, parece que un virus tumoral actúa como cofactor, proporcionando sólo algunos de los pasos necesarios para generar células malignas. Los virus son necesarios, pero no suficientes, para el desarrollo de tumores con una etiología viral. A menudo funcionan como iniciadores del proceso neoplásico y pueden hacerlo por diferentes mecanismos.

MECANISMOS MOLECULARES DE LA CARCINOGÉNESIS

Oncogenes celulares

“Oncogén” es el término general dado a los genes que están involucrados en la causalidad del cáncer. Las versiones normales de estos genes transformadores están presentes en las células normales y han sido designados como protooncogenes.

El descubrimiento de los oncogenes celulares provino de estudios con retrovirus de transformación aguda. Se descubrió que las células normales contenían copias con alto grado de homología, pero no idénticas, de varios genes transformadores de retrovirus y las secuencias celulares habían sido capturadas e incorporadas a los genomas de retrovirus. La transducción de los genes celulares probablemente fue el resultado de un accidente, ya que la presencia de estas secuencias celulares no es beneficiosa para los virus. Se han detectado muchos otros oncogenes celulares conocidos que no se han segregado en vectores de retrovirus, utilizando métodos moleculares.

Los oncogenes celulares son en parte responsables de la base molecular del cáncer en los seres humanos. Representan componentes individuales de vías complejas encargadas de regular la proliferación, división y diferenciación celular, además de mantener la integridad del genoma. La expresión incorrecta de cualquiera de estos componentes podría interrumpir esa regulación, y dar como resultado un crecimiento descontrolado de las células (cáncer). Existen ejemplos de proteínas cinasas específicas de tirosina (p. ej., *src*), factores de crecimiento (*sis* es similar al factor de crecimiento derivado de plaquetas humanas, un potente mitógeno para las células originarias del tejido conectivo), receptores mutados del factor de crecimiento (*erb*-B es un receptor truncado del factor de crecimiento epidérmico), proteínas de unión a GTP (Ha-*ras*) y factores de transcripción nucleares (*myc, jun*).

Los mecanismos moleculares responsables de activar un protooncogén benigno y convertirlo en un gen cancerígeno varían, pero todos implican daño genético. El gen puede estar sobreexpresado; a su vez, un efecto de dosificación del producto oncógeno sobreproducido puede ser importante en los cambios en el crecimiento celular. Estos mecanismos pueden provocar actividad constitutiva (pérdida de la regulación normal), de modo que el gen se expresa en un momento erróneo durante el ciclo celular o en tipos de tejido inapropiados. Las mutaciones pueden alterar la interacción cuidadosamente regulada de una proteína protooncogénica con otras proteínas o ácidos nucleicos. Por otra parte, la inserción de un promotor retroviral adyacente a un oncogén celular puede dar como resultado una expresión mejorada de ese gen (p. ej., “oncogénesis por inserción del promotor”). La expresión de un gen celular también puede incrementarse a través de la acción de secuencias “aumentadoras” virales cercanas.

Genes supresores de tumores

Una segunda clase de genes de cáncer humano está involucrada en el desarrollo de tumores. Estos son los reguladores negativos del crecimiento celular, genes supresores de tumores. Se identificaron porque forman complejos con oncoproteínas de ciertos virus tumorales de ADN. La **inactivación** o pérdida funcional de ambos alelos de dicho gen es necesaria para la formación de tumores, en contraste con la **activación** que ocurre con los oncogenes celulares. El prototipo de esta clase inhibidora de genes es el gen del retinoblastoma (*Rb*, *retinoblastoma gene*). La proteína Rb inhibe la entrada de células en la fase S al unirse a factores de transcripción clave que regulan la expresión de sus genes. La función de la proteína Rb normal es regulada por la fosforilación. La pérdida de la función del gen *Rb* está relacionada con el desarrollo del retinoblastoma, un tumor ocular atípico en los niños, y con otros tumores humanos.

booksmedicos.org

Otro gen supresor de tumores crucial es el gen *p53*, el cual bloquea la progresión del ciclo celular, actúa como un factor de transcripción y regula la síntesis de una proteína que inhibe la función de ciertas cinasas del ciclo celular. Asimismo, hace que las células con daño en el ADN sufran apoptosis. La pérdida de la función de *p53* permite que las células con ADN dañado progresen a través del ciclo celular, lo que conduce a la acumulación eventual de mutaciones genéticas. El gen *p53* está mutado en más de la mitad de todos los cánceres humanos.

INTERACCIONES DE VIRUS ONCÓGENOS CON SUS HOSPEDEROS

Infecciones persistentes

La patogenia de una infección viral y la respuesta del hospedero son esenciales para comprender cómo podría surgir el cáncer a partir de ese contexto. Los virus tumorales conocidos establecen infecciones persistentes a largo plazo en los seres humanos. Debido a las diferencias en las susceptibilidades genéticas individuales y las respuestas inmunitarias del hospedero, los niveles de replicación del virus y los tropismos de los tejidos pueden variar entre las personas. Aunque muy pocas células en el hospedero pueden infectarse en un momento dado, la cronicidad de la infección presenta la oportunidad a largo plazo de que ocurra un evento inusual que permita la supervivencia de una célula con mecanismos de control de crecimiento modificados por virus.

Respuestas inmunitarias del hospedero

Los virus que establecen infecciones persistentes deben evitar la detección y el reconocimiento por parte del sistema inmunitario que eliminaría la infección. Se han identificado diferentes estrategias de evasión viral, incluida la expresión restringida de genes virales que hace que las células infectadas sean casi invisibles para el hospedero (EBV en los linfocitos B), la infección de sitios inaccesibles a las respuestas inmunitarias (HPV en la epidermis), la mutación de antígenos virales que permite escapar del reconocimiento de anticuerpos y linfocitos T (VIH, virus de inmunodeficiencia humana), la modulación de las moléculas de clase I del complejo mayor de histocompatibilidad del hospedero en las células infectadas (adenovirus, citomegalovirus), la inhibición del procesamiento del antígeno EBV, y la infección y la supresión de células inmunitarias esenciales (VIH).

Se cree que los mecanismos de vigilancia inmunitarios del hospedero eliminan las células neoplásicas raras que pueden surgir en individuos normales infectados con virus cancerígenos. Sin embargo, si el hospedero está inmunodeprimido, las células cancerosas tienen más probabilidades de proliferar y escapar del control inmunitario. Los receptores de trasplantes de órganos inmunodeprimidos y las personas infectadas por el VIH tienen un mayor riesgo de linfomas asociados al EBV y de enfermedades relacionadas con el HPV. Es posible que las variaciones en las respuestas inmunitarias individuales puedan contribuir a la susceptibilidad a los tumores inducidos por virus en los hospederos normales.

Mecanismos de acción de los virus oncógenos para el ser humano

Los virus median los cambios en el comportamiento celular mediante una cantidad limitada de información genética. Hay dos patrones generales por los cuales esto se logra: el virus tumoral introduce un nuevo gen transformante en la célula (acción directa) o el virus altera la expresión de un gen o genes celulares preexistentes (acción indirecta). En cualquier caso, la célula pierde el control de la regulación normal de los procesos de crecimiento. Las vías de reparación del ADN se ven con frecuencia afectadas, lo que lleva a la inestabilidad genética y a un fenotipo mutágeno.

Por lo general, los virus no se comportan como carcinógenos completos. Además de los cambios mediados por las funciones virales, se necesitan otras alteraciones para deshabilitar las múltiples vías reguladoras y los puntos de control en las células normales que permiten que una célula se transforme por completo. No existe un modo único de transformación subyacente a la carcinogénesis viral. A nivel molecular, los mecanismos oncógenos de los virus tumorales humanos son muy diversos.

La transformación celular puede definirse como un cambio estable y hereditario en el control del crecimiento de las células en cultivo. Ningún conjunto de características distingue de manera invariable las células transformadas de sus contrapartes normales. En la práctica, el cambio es reconocido por la adquisición por parte de las células de alguna propiedad de crecimiento no exhibida por el tipo de célula parental. La transformación en un fenotipo maligno se reconoce por la creación de tumores, cuando las células transformadas se inyectan en animales de laboratorio apropiados.

Los virus tumorales de acción indirecta no pueden cambiar las células en cultivo.

Susceptibilidad celular a las infecciones y transformación viral

booksmedicos.org

A nivel celular, las células hospederas son permisivas o no para la replicación de un virus dado. Las primeras apoyan el crecimiento viral y la producción de virus de progenie; mientras que las segundas no lo hacen. En especial, con los virus de ADN, las células permisivas a menudo son destruidas por la replicación del virus y no se transforman a menos que el ciclo de replicación viral, que da como resultado la muerte de la célula hospedera, esté bloqueado de alguna manera; las células no permisivas pueden transformarse. Sin embargo, existen casos en los que la replicación del virus del ADN no lisa a las células del hospedero y estas células se pueden transformar; no obstante, la transformación es bastante rara. Una propiedad característica de los virus tumorales de ARN es que no son letales para las células en las cuales se replican. Asimismo, las células que son permisivas para un virus pueden no serlo para otro.

No todas las células de las especies hospederas naturales son susceptibles a la replicación, transformación viral o ambas. La mayoría de los virus tumorales exhiben una especificidad de tejido marcada, una propiedad que probablemente refleja la presencia variable de receptores de superficie para estos virus, su capacidad para causar infecciones diseminadas *versus* infecciones locales o los factores intracelulares necesarios para la expresión del gen viral.

Algunos virus están asociados con un solo tipo de tumor; otros están vinculados a múltiples tipos de tumores. A su vez, estas diferencias reflejan sus tropismos tisulares.

Retención del ácido nucleico del virus tumoral en una célula hospedera

El cambio genético estable de una célula normal a una neoplásica generalmente requiere de la retención de genes virales en la célula. A menudo esto se logra mediante la integración de ciertos genes virales en el genoma de la célula hospedera. Con los virus tumorales de ADN, una parte del ADN del genoma viral puede integrarse en el cromosoma de la célula hospedera. En ocasiones, las copias episómicas del genoma viral se mantienen en las células tumorales. Con los retrovirus, la copia de ADN proviral del ARN viral se integra en el ADN de la célula hospedera. Las copias de ARN del genoma del virus de la hepatitis C, que no están integradas, se mantienen en las células tumorales.

En algunos sistemas virales, las células transformadas por virus pueden liberar factores de crecimiento que afectan el fenotipo de las células vecinas no infectadas, contribuyendo así a la formación de tumores. También es posible que, en la medida que las células tumorales acumulen mutaciones genéticas durante el crecimiento del tumor, se puedan volver innecesarios los genes virales que impulsaron su iniciación; por tanto, algunas células podrán perder los marcadores virales.

VIRUS DE ARN TUMORALES

VIRUS DE LA HEPATITIS C

El virus de la hepatitis C (capítulo 35), miembro de la familia Flaviviridae, contiene un genoma de ARN monocatenario de 9.4 kb de tamaño. Al parecer, la mayoría de las infecciones se vuelven persistentes, incluso en los adultos. La infección crónica con el virus de la hepatitis C provoca inflamación crónica y cirrosis, asimismo, se considera un factor causal de carcinoma hepatocelular. El desarrollo de este carcinoma probablemente esté mediado por una combinación de virus y mecanismos específicos del hospedero. Hay más de 70 millones de individuos portadores crónicos del virus de la hepatitis C, y entre 1 al 5% de ellos desarrollará carcinoma hepatocelular. Los nuevos tratamientos antivirales de acción directa para la hepatitis C tienen altas tasas de curación y pueden prevenir el desarrollo de cirrosis y carcinoma hepatocelular.

RETROVIRUS

Los retrovirus contienen un genoma de ARN y una ADN polimerasa dirigida por ARN (transcriptasa inversa). Los virus tumorales de ARN en esta familia causan tumores del sistema reticuloendotelial y hematopoyético (leucemias, linfomas) o del tejido conectivo (sarcomas).

Las propiedades importantes de los retrovirus se enumeran en el cuadro 43–3.

booksmedicos.org

CUADRO 43–3

Propiedades importantes de los retrovirus

Virión: Esférico, 80–110 nm de diámetro, nucleoproteína helicoidal dentro de la cápside icosaédrica
Composición: ARN (2%), proteína (aproximadamente 60%), lípidos (aproximadamente 35%), carbohidratos (aproximadamente 3%)
Genoma: ARN monocatenario, lineal, sentido positivo, 7–11 kb, diploide; puede ser defectuoso, puede transportar oncogén
Proteínas: Enzima transcriptasa inversa contenida dentro de los viriones
Envoltura: Presente
Replicación: La transcriptasa inversa hace una copia de ADN del ARN genómico; el ADN (provirus) se integra en el cromosoma celular; el provirus es la plantilla para el ARN viral
Maduración: Los viriones brotan de la membrana plasmática
Características sobresalientes: Las infecciones no eliminan a las células Pueden transducir oncogenes celulares, activar la expresión de los genes celulares Los provirus permanecen asociados de manera permanente con las células y con frecuencia no se expresan Muchos miembros son virus tumorales

Estructura y composición

El genoma del retrovirus consta de dos subunidades idénticas de ARN monocatenario, de polaridad positiva, cada una de 7–11 kb de tamaño. La transcriptasa inversa contenida en las partículas de virus es esencial para la replicación viral.

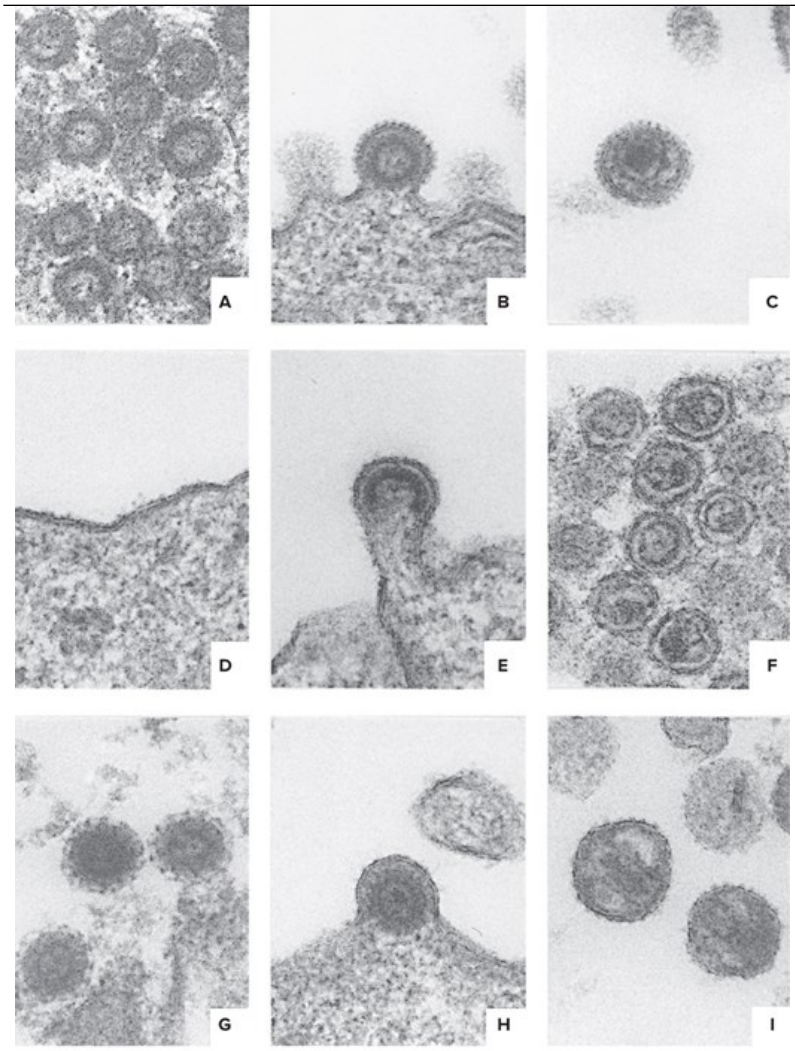
Las partículas de retrovirus contienen ribonucleoproteína helicoidal dentro de una cápside icosaédrica que está rodeada por una membrana externa (envoltura) y a su vez contiene glucoproteínas y lípidos. Los antígenos específicos de tipo o subgrupo están asociados con las glucoproteínas en la envoltura viral, las cuales están codificadas por el gen *env;* ahora bien, los antígenos específicos del grupo están vinculados con el centro del virión y son codificados por el gen *gag*.

Se reconocen tres clases morfológicas de partículas de retrovirus extracelulares, así como una forma intracelular, con base en la microscopia electrónica. Estas clases reflejan procesos ligeramente diferentes de morfogénesis en diferentes retrovirus. En la figura 43–1 se muestran ejemplos de cada una.

FIGURA 43–1

Morfología comparativa de los retrovirus de los tipos A, B, C y D. **A.** Partículas intracitoplasmáticas de tipo A (representan un precursor inmaduro del virus de tipo B en gemación). **B.** Virus de tipo B en gemación. **C.** Virus extracelular de tipo B maduro. **D.** Falta de forma intracitoplasmática morfológicamente reconocible para el virus tipo C. **E.** Virus de tipo C en gemación. **F.** Virus extracelular tipo C maduro. **G.** Partícula intracitoplasmática de tipo A (representa la forma precursora inmadura del virus tipo D). **H.** Virus de tipo D en gemación. **I.** Virus extracelular de tipo D maduro. Todas las micrografías son aproximadamente de 87 000x. Las secciones delgadas se tiñeron doblemente con acetato de uranilo y citrato de plomo. (Cortesía de D Fine y M Gonda.)

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Las partículas de tipo A se producen sólo intracelularmente y parecen no ser infecciosas. Las partículas intracitoplasmáticas de tipo A, de 75 nm de diámetro, son precursoras de los virus extracelulares de tipo B. Estos tienen un diámetro de 100 a 130 nm y contienen un nucleoide excéntrico. El prototipo de este grupo es el virus que causa el tumor mamario del ratón, que aparece en cepas “con gran cantidad de cáncer mamario” de ratones endogámicos y se encuentra en cantidades particularmente grandes en el tejido mamario lactante y en la leche. Se transfiere fácilmente a los ratones lactantes, en los cuales la frecuencia de adenocarcinoma mamario ulterior es elevada. Los virus de tipo C representan el grupo más grande de retrovirus. Sus partículas tienen un diámetro de 90 a 110 nm, y sus nucleoides electrodensos están ubicados en el centro. Los virus de tipo C pueden existir como entidades exógenas o endógenas (véase a continuación). Los lentivirus también son virus tipo C. Finalmente, los retrovirus tipo D hasta ahora han sido poco caracterizados. Sus partículas tienen un diámetro de 100 a 120 nm, contienen un nucleoide excéntrico y exhiben espigas de superficie más cortas que las de las partículas tipo B.

Clasificación

A. Géneros

La familia Retroviridae se divide en siete géneros: *Alfa-retrovirus,* el cual contiene los virus de la leucosis aviar y del sarcoma; *Beta-retrovirus*, virus del tumor mamario de ratón; *Gamma-retrovirus*, virus de la leucemia y el sarcoma de mamíferos; *Delta-retrovirus*, virus linfotrópico T humano (HTLV, *human T-lymphotropic viruses*) y virus de la leucemia bovina; *Epsilon-retrovirus*, virus de los peces; *Spumavirus*, el cual contiene virus capaces de causar degeneración “espumosa” de células inoculadas, pero que no están asociadas con ningún proceso de enfermedad conocido, y *Lentivirus*, que abarca a los agentes capaces de causar infecciones crónicas que implican un deterioro neurológico progresivo, incluido el VIH (capítulo 44).

booksmedicos.org

Los retrovirus pueden organizarse de varias maneras, según sus propiedades morfológicas, biológicas y genéticas. Las diferencias en las secuencias del genoma y el rango natural del hospedero se usan con frecuencia; pero no las propiedades antigénicas. Los retrovirus pueden agruparse morfológicamente (tipos B, C y D); la gran mayoría de las cepas aisladas muestran características del tipo C.

B. Hospedero de origen

Los retrovirus se han aislado de casi todas las especies de vertebrados. Las infecciones naturales por un virus dado generalmente se limitan a una sola especie, aunque pueden ocurrir infecciones que atraviesen las barreras entre especies. Los determinantes antigénicos específicos del grupo en la proteína interna principal (central) son compartidos por virus de la misma especie de hospedero. Todos los virus de mamíferos están más relacionados entre sí que los de las especies de aves.

Los virus tumorales de ARN más estudiados experimentalmente son los virus del sarcoma de pollos y ratones, y los virus de la leucemia de ratones, gatos, pollos y seres humanos.

C. Exógenos o endógenos

Los retrovirus exógenos se propagan de manera horizontal y se comportan como agentes infecciosos típicos. Inician la infección y la transformación sólo después del contacto. A diferencia de los virus endógenos, los cuales se encuentran en todas las células de los individuos de una especie dada, las secuencias de genes de los virus exógenos se encuentran sólo en las células infectadas. Todos los retrovirus patógenos parecen ser virus exógenos.

Los retrovirus también pueden transmitirse de manera vertical a través de la línea germinal. La información genética viral que es una parte constante de la constitución genética de un organismo se designa como endógena. Un provirus retroviral integrado se comporta como un grupo de genes celulares y está sujeto al control regulador por parte de la célula. Este control celular produce una represión parcial o completa de la expresión génica viral. Siendo así, su ubicación en el genoma celular y la presencia de factores de transcripción celular apropiados determinan en gran medida si se activará la expresión viral y cuándo se llevará a cabo. No es poco común que las células normales mantengan la infección viral endógena en una forma inactiva durante largos periodos.

Muchos vertebrados, incluidos los seres humanos, poseen múltiples copias de secuencias virales de ARN endógenas. Estas pueden afectar los patrones de expresión de genes celulares. Los provirus endógenos del virus del tumor mamario transportados por cepas endogámicas de ratones expresan actividades de superantígeno que influyen en los repertorios de linfocitos T de los animales.

Los virus endógenos por lo general no son patógenos para sus hospederos animales, no producen ninguna enfermedad y no pueden transformar células en cultivo. Hay ejemplos de enfermedades causadas por la replicación de virus endógenos en cepas endogámicas de ratones.

Las características más importantes de los virus endógenos son las siguientes: 1) las copias de ADN de los genomas de virus tumorales de ARN están unidas de manera covalente al ADN celular y están presentes en todas las células somáticas y germinales en el hospedero. 2) Los genomas virales endógenos se transmiten genéticamente de padres a hijos. 3) El estado integrado somete los genomas virales endógenos al control genético del hospedero. 4) Es posible inducir virus endógenos para que se multipliquen ya sea en forma espontánea o por medio del tratamiento con factores extrínsecos (químicos).

D. Rango del hospedero

La presencia o ausencia de un receptor de superficie celular apropiado es un determinante principal del rango del hospedero de un retrovirus. La infección es iniciada por una interacción entre la glucoproteína de la envoltura viral y un receptor de la superficie celular. Los virus **ecotrópicos** infectan y se replican sólo en células de animales de la especie hospedera original. Los virus **anfotrópicos** exhiben un amplio rango de hospederos (capaces de infectar células no sólo del hospedero natural sino también de especies heterólogas), debido a que reconocen un receptor que está ampliamente distribuido. Los virus **xenotrópicos** pueden replicarse en algunas células heterólogas (extrañas), pero no en células cultivadas del hospedero natural. Muchos virus endógenos tienen rangos de hospederos xenotrópicos.

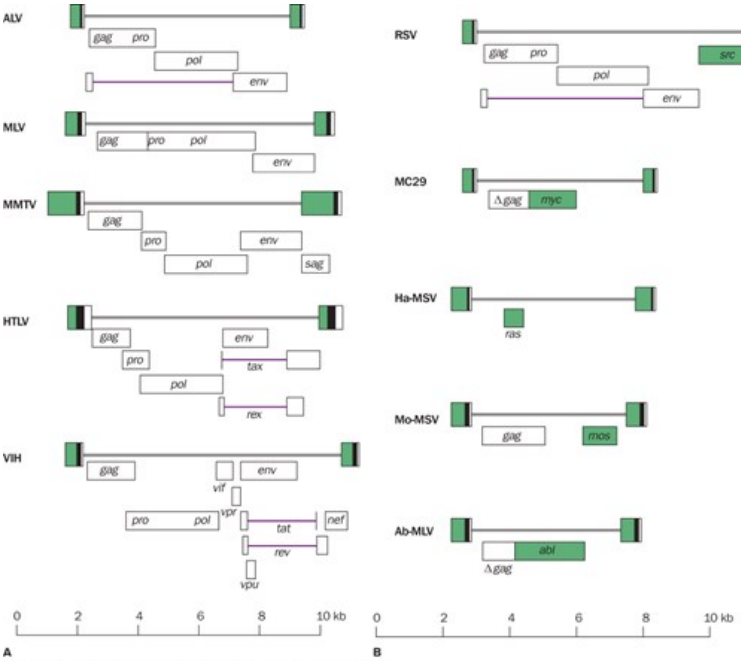
E. Contenido genético

Los retrovirus tienen un contenido genético simple; pero hay alguna variación en el número y tipo de genes contenidos. La composición genética de un virus influye en sus propiedades biológicas. La estructura genómica es una forma útil de clasificar los virus tumorales de ARN (fig. 43–2).

booksmedicos.org

FIGURA 43–2

Organización genética de retrovirus representativos. **A.** Virus no defectuosos, competentes en la replicación. Se muestran ejemplos de retrovirus con genomas simples y complejos. Un rectángulo vacío muestra el marco de lectura abierto para el gen indicado. Si los rectángulos están desplazados de manera vertical, sus marcos de lectura son diferentes. Las líneas horizontales que conectan dos rectángulos indican que este segmento está empalmado. **Genomas simples:** ALV (*avian leukosis virus*), virus de la leucosis aviar (*Alfa-retrovirus*); MLV (*murine leukemia virus*), virus de leucemia murina (*Gama-retrovirus*); MMTV (*mouse mammary tumor virus*), virus de tumor mamario en ratones (*Beta-retrovirus*). **Genomas complejos:** VIH, virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (*Lentivirus*); HTLV (*human T-lymphotropic virus*), virus linfotrópico T humano (*Delta-retrovirus*). **B.** Virus portadores de oncogenes. Se muestran varios ejemplos, con el oncogén sombreado; todos son defectuosos excepto RSV. Ab-MLV (*Abelson murine leukemia virus*), virus de leucemia murina de Abelson (*oncogen abl*) (*Gama-retrovirus*); Ha-MSV (*Harvey murine sarcoma virus*), virus de sarcoma murino de Harvey (*oncogen ras*) (*Gama-retrovirus*); MC29 (*avian myelocytomatosis virus*), virus de mielocitomatosis aviar (*oncogen myc*) (*Alfa-retrovirus*); Mo-MSV (*Moloney murine sarcoma virus*), virus de sarcoma murino de Moloney (*oncogen mos*) (*Gama-retrovirus*); RSV (*Rous sarcoma virus*), virus del sarcoma de Rous (*oncogen src*) *(Alfa-retrovirus*). La escala para los tamaños del genoma se muestra en la parte inferior de cada panel. (Modificado con permiso de Vogt VM. Retroviral virions and genomes. En: Coffin JM, Hughes SH, Varmus HE, eds. *Retroviruses.* Cold Spring Harbor Laboratory Press; 1997.)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Los virus tradicionales de la leucemia (*Alfa-retrovirus* y *Gamma-retrovirus*) contienen genes necesarios para la replicación viral: *gag*, que codifica las proteínas centrales (antígenos específicos de grupo); *pro*, que codifica una enzima proteasa; *pol*, que codifica la enzima transcriptasa inversa (polimerasa), y *env*, que codifica las glucoproteínas que forman proyecciones en la envoltura de la partícula. El orden de los genes en todos los retrovirus es *5′-gag-pro-pol-env-3*′.

Algunos virus, ejemplificados por los retrovirus humanos (*Delta-retrovirus* y *Lentivirus*), incluyen genes adicionales corriente abajo del gen *env*. Uno es un gen regulador transactivador (*tax* o *tat*) que codifica una proteína no estructural que altera la transcripción o la eficiencia traduccional de otros genes virales. Los lentivirus, el VIH en específico, tienen un genoma más complejo y contienen varios genes accesorios adicionales (capítulo 44).

Los retrovirus con cualesquiera de estas dos estructuras genómicas serán competentes para la replicación en las células apropiadas. Debido a que carecen de un gen transformante *onc*, no pueden transformar células en cultivo de tejidos. Sin embargo, pueden tener la capacidad de transformar células precursoras en tejidos formadores de sangre *in vivo*.

Los retrovirus que se transforman de forma directa llevan un gen *onc*. Los genes transformantes transportados por varios virus tumorales de ARN

booksmedicos.org

representan genes celulares que han sido apropiados por esos virus en algún momento del pasado distante e incorporados a sus genomas (fig. 43–2).

Estos virus son altamente oncógenos en hospederos animales apropiados y pueden transformar células en cultivo. Con muy pocas excepciones, la adición del ADN celular da como resultado la pérdida de porciones del genoma viral. En consecuencia, los virus que causan sarcoma suelen tener defectos de replicación; producen progenie sólo en presencia de virus auxiliares. Los virus auxiliares son por lo general otros retrovirus (virus de la leucemia), que pueden recombinarse de varias maneras con los virus defectuosos. Estos retrovirus transformantes defectuosos han sido la fuente de muchos de los oncogenes celulares reconocidos.

F. Potencial oncógeno

Los retrovirus que contienen oncogenes son oncógenos. A veces se les denomina “transformantes agudos” porque inducen tumores *in vivo* después de periodos latentes muy cortos e inducen a la transformación morfológica de las células *in vitro*. Los virus que no portan un oncogén tienen un potencial oncógeno más bajo. La enfermedad (generalmente de las células sanguíneas) aparece después de un largo periodo de latencia (es decir, de transformación lenta); las células en cultivo no se transforman.

En resumen, la transformación neoplásica que generan los retrovirus es el resultado de un gen celular que se expresa a niveles bajos y regulados que se activan y expresan constitutivamente. En el caso de los virus transformadores agudos, un gen celular se ha insertado por recombinación en el genoma viral y se expresa como un gen viral, bajo el control del promotor viral. En el caso de los virus de leucemia de transformación lenta, el elemento promotor o potenciador viral se inserta adyacente o cerca del gen celular en el cromosoma celular.

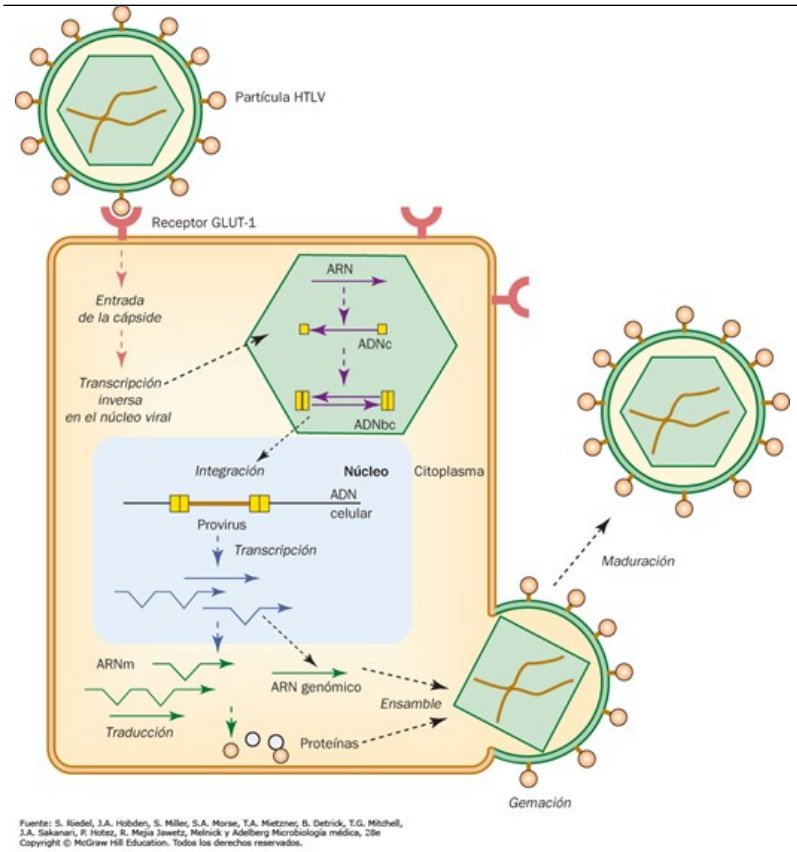
Replicación de los retrovirus

En la figura 43–3 se muestra un esquema que ilustra un ciclo típico de replicación de retrovirus, representado por HTLV. El gen *pol* codifica la proteína única de la polimerasa (transcriptasa inversa) que tiene cuatro actividades enzimáticas (proteasa, polimerasa, RNasa H e integrasa). Después de que las partículas virales se han adsorbido y penetrado en las células hospederas, el ARN viral sirve como plantilla para la síntesis del ADN viral a través de la acción de la transcriptasa inversa de la enzima viral, que funciona como una ADN polimerasa dependiente de ARN. Mediante un proceso complejo, las secuencias de ambos extremos del ARN viral se duplican, formando la repetición terminal larga ubicada en cada extremo del ADN viral (fig. 43–4). Las repeticiones terminales largas sólo están presentes en el ADN viral que, recién formado, se integra en el ADN de la célula hospedera como un provirus. La estructura del provirus es constante, pero su integración en los genomas de la célula hospedera puede ocurrir en diferentes sitios. La orientación precisa del provirus luego de la integración se logra mediante secuencias específicas en los extremos de ambas repeticiones terminales largas.

FIGURA 43–3

Descripción general del ciclo de replicación del HTLV. La partícula viral se une a un receptor de la superficie celular y la cápside viral ingresa a la célula. La enzima viral transcriptasa inversa produce una copia de ADN del genoma de ARN dentro de la cápside en el citoplasma. El ADN ingresa al núcleo y se integra al azar en el ADN celular, formando el provirus. Los provirus integrados sirven como plantilla para la síntesis de transcripciones virales, algunas de las cuales no están empalmadas y se encapsularán como ARN genómicos y otros, algunos de los cuales son empalmados, y sirven como ARNm. Se sintetizan las proteínas virales; los genomas de ARN y proteínas se ensamblan, y brotan partículas a partir de la célula por gemación. Las proteínas de la cápside son procesadas proteolíticamente por la proteasa viral que produce viriones infecciosos maduros, que se muestran de manera esquemática como conversión de un núcleo cuadrado a un núcleo icosaédrico. (Cortesía de SJ Marriott.)

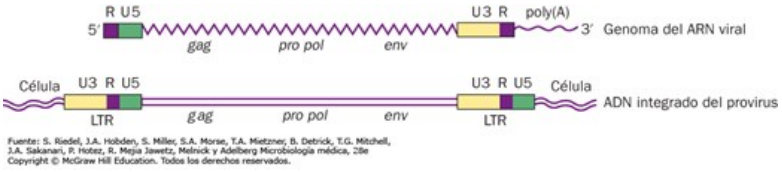
booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

FIGURA 43–4

Comparación de estructuras del genoma de ARN del retrovirus y ADN integrado del provirus. Una partícula de virus contiene dos copias idénticas del genoma de ARN de cadena simple. El extremo 5′ está cubierto y el extremo 3′ está poliadenilado. Una secuencia corta, R, se repite en ambos extremos; las secuencias únicas se encuentran cerca de los extremos 5′ (U5) y 3′ (U3). U3 contiene secuencias promotoras y potenciadoras. El ADN integrado del provirus está flanqueado en cada extremo por la estructura de repetición terminal larga (LTR, *long terminal repeat*), generada durante la síntesis de la copia de ADN por transcripción inversa. Cada LTR contiene secuencias U3, R y U5. Las LTR y las regiones codificantes del genoma de retrovirus no están dibujadas a escala.



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Los genomas virales de la progenie se pueden transcribir del ADN del provirus al ARN viral. La secuencia U3 en la repetición terminal larga contiene tanto un promotor como un potenciador. El potenciador ayuda a conferir especificidad hística a la expresión viral. El ADN proviral es transcrito por la enzima del hospedero, la ARN polimerasa II. Las transcripciones completas (cubiertas, poliadeniladas) sirven como ARN genómico para la encapsidación en viriones de la progenie. Algunas transcripciones son empalmadas y los ARN mensajeros subgenómicos (ARNm, *subgenomic messenger ARNs*) son traducidos para producir proteínas precursoras virales que se modifican y escinden, lo que permite la formación de los productos proteínicos finales.

Si el virus contiene un gen transformante, el oncogén no desempeña ningún papel en la replicación. Esto contrasta con los virus tumorales de ADN, en los cuales los genes transformantes también son genes esenciales de la replicación viral.

Las partículas de virus se ensamblan y emergen de las células hospederas infectadas, por gemación de las membranas plasmáticas. La proteasa viral entonces separa las proteínas Gag y Pol de la poliproteína precursora, lo que produce un virión infeccioso maduro, preparado para la transcripción

booksmedicos.org

inversa cuando sea infectada la siguiente célula.

Una característica destacada de los retrovirus es que no son citolíticos, es decir, no matan las células en las que se replican. Las excepciones son los lentivirus, que sí pueden ser citolíticos (capítulo 44). Por otra parte, el provirus permanece integrado dentro del ADN celular durante la vida de la célula. No se conoce ningún método para curar a una célula de una infección crónica por retrovirus.

Retrovirus humanos

A. Virus linfotrópicos T humanos

Sólo unos pocos retrovirus están relacionados con tumores humanos. El grupo de retrovirus del virus linfotrópico T humano (HTLV, *human T-lymphotropic virus*) probablemente ha existido en los seres humanos durante miles de años. HTLV-1 se ha establecido como el agente causante de los linfomas de leucemia de linfocitos T del adulto (ATL, *adult T-cell leukemia-lymphomas*), así como de un trastorno degenerativo del sistema nervioso llamado paraparesia espástica tropical. No posee un oncogén. Se han aislado tres virus humanos relacionados, HTLV-2, HTLV-3 y HTLV-4, pero no se han asociado de manera concluyente con una enfermedad específica. HTLV-1 y HTLV-2 tienen cerca de 65% de homología de secuencia y muestran una reactividad cruzada serológica significativa.

Los virus linfotrópicos humanos tienen una marcada afinidad por los linfocitos T maduros. HTLV-1 se expresa a niveles muy bajos en individuos infectados. Parece que las secuencias promotoras-potenciadoras virales en la repetición terminal larga pueden responder a señales asociadas con la activación y proliferación de linfocitos T. Si es así, la replicación de los virus puede estar vinculada a la replicación de las células hospederas, una estrategia que garantizaría la propagación eficiente del virus.

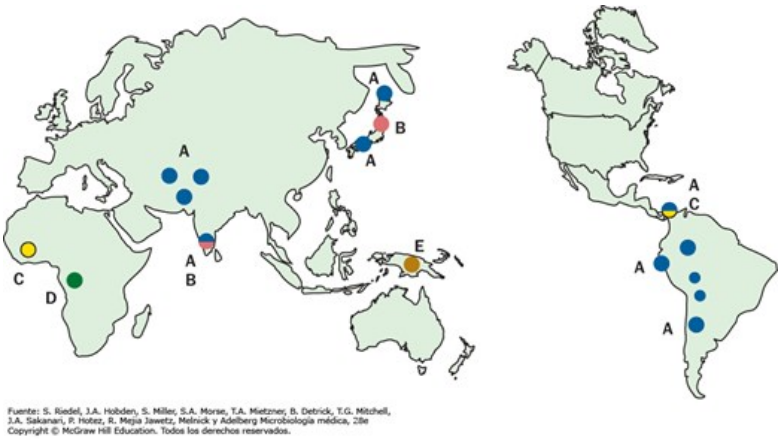
Los retrovirus humanos son transreguladores (fig. 43–2). Poseen un gen, *tax*, cuyo producto altera la expresión de otros genes virales. Se cree que los genes reguladores transactivadores son necesarios para la replicación viral *in vivo* y pueden contribuir a la oncogénesis al modular también los genes celulares que regulan el crecimiento celular.

Existen varios subtipos genéticos de HTLV-1. Los principales son los subtipos A, B y C. No representan serotipos distintos.

El virus se distribuye en todo el mundo. Existe un estimado de 20 millones de personas infectadas. Se encuentran grupos de enfermedades asociadas al HTLV en ciertas áreas geográficas como el sur de Japón, Melanesia, el Caribe, América Central y del Sur y partes de África (fig. 43–5). Aunque menos de 1% de los individuos en todo el mundo tienen el anticuerpo HTLV-1, hasta 5% de la población en áreas endémicas puede ser seropositiva.

FIGURA 43–5

Los subtipos de virus linfotrópico T humano tipo 1 se distribuyen geográficamente en focos endémicos. **A.** Japón, India, el Caribe y los Andes. **B.** Japón e India. **C.** África occidental y el Caribe. **D.** África central. **E.** Papúa Nueva Guinea. (Cortesía de N Mueller.)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

La ATL es poco sensible a la terapia. La tasa de supervivencia de 5 años para pacientes con este cáncer es inferior a 5%.

La transmisión de HTLV-1 parece involucrar virus asociados a las células. La transmisión de madre a hijo a través de la lactancia materna es un modo

booksmedicos.org

importante, pues su eficiencia de transmisión se estima en 15–25%. Estas infecciones en la etapa más temprana de la vida están relacionadas con un mayor riesgo de ATL. También son medios efectivos de transmisión las transfusiones de sangre, compartir agujas contaminadas con sangre de adictos a las drogas y las relaciones sexuales.

La seroepidemiología ha vinculado la infección de HTLV-1 con un síndrome llamado mielopatía asociada a HTLV-1/paraparesia espástica tropical (HAM/TSP, *HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis*). La característica clínica principal es el desarrollo de debilidad progresiva en las piernas y la parte inferior del cuerpo. Las facultades mentales del paciente permanecen intactas. La HAM/TSP es de la misma magnitud e importancia en los trópicos que la esclerosis múltiple en los países occidentales. Otras enfermedades asociadas al HTLV-1 son la uveítis y la dermatitis infecciosa.

B. Virus de la inmunodeficiencia humana

Se ha establecido un grupo de retrovirus humanos como la causa del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) (capítulo 44). El VIH es citolítico y no transformante; además, se clasifica como lentivirus. Sin embargo, los pacientes con sida tienen un riesgo elevado de presentar varios tipos de cáncer debido a la inmunodeficiencia asociada con la infección por VIH; las neoplasias en cuestión incluyen cáncer cervical, sarcoma de Kaposi, linfomas, cáncer de cabeza y cuello, el cáncer de hígado y el cáncer de la cavidad oral.

C. Otros

Los virus espumosos de simio del género *Spumavirus* prevalecen en primates no humanos en cautiverio. Los seres humanos expuestos ocupacionalmente a los primates pueden resultar infectados por estos virus; no obstante, estas infecciones no han provocado ninguna enfermedad reconocida.

VIRUS ONCÓGENOS DE ADN

Existen diferencias fundamentales entre los oncogenes de los virus oncógenos de ADN y ARN. Los genes transformadores transportados por los virus tumorales de ADN codifican las funciones requeridas para la replicación viral y no tienen homólogos normales en las células. En contraste, los retrovirus poseen oncogenes celulares transducidos que no participan en la replicación viral o que actúan a través de mecanismos indirectos. Las proteínas transformadoras del virus del ADN forman complejos con las proteínas celulares normales y alteran su función. Para comprender el mecanismo de acción de las proteínas transformadoras del virus del ADN es importante identificar los elementos celulares con los que interactúan. En el cuadro 43–4 se muestran ejemplos de estas interacciones.

booksmedicos.org

CUADRO 43–4

Ejemplos de oncoproteínas de virus de ADN e interacciones con las proteínas celulares[a]

Virus	Oncoproteínas virales	Objetivos celulares
Poliomavirus SV40	Antígeno T grande Antígeno t pequeño	*p53*, pRb PP2A
Papilomavirus humano	E6 E7	*p53*, DLG, MAGI-1, MUPP1 pRb
Papilomavirus bovino	E5	Receptor PDGFβ
Adenovirus	E1A E1B-55K	pRb *p53*
Adenovirus 9	E4ORF1	DLG, MAGI-1, MUPP1
Herpesvirus EBV	LMP1	TRAF

EBV, virus de Epstein-Barr; *p53*, producto del gen *p53*; PDGF (*platelet-derived growth factor*), factor de crecimiento derivado de plaquetas; PP2A (*protein phosphatase 2A*), proteína fosfatasa 2A; pRb (*retinoblastoma gene product*), producto del gen del retinoblastoma; TRAF (*tumor necrosis factor receptor-associated factor*), factor asociado al receptor del factor de necrosis tumoral.

[a] DLG, MAGI-1 y MUPP1, miembros de una familia de proteínas celulares que contienen dominios PDZ.

VIRUS DE LA HEPATITIS B

El virus de la hepatitis B (capítulo 35), miembro de la familia Hepadnaviridae, se caracteriza por viriones con envoltura esférica de 42 nm con un genoma circular de ADN de doble cadena (3.2 kbp). Además de causar hepatitis, el virus de la hepatitis B es un factor de riesgo en el desarrollo de hepatocarcinomas en los seres humanos. Los estudios epidemiológicos y de laboratorio han demostrado que la infección persistente con el virus de la hepatitis B es una causa importante de enfermedad hepática crónica y de desarrollo de carcinoma hepatocelular. Las infecciones por el virus de la hepatitis B que se producen en adultos por lo general se solucionan; sin embargo, las infecciones primarias en neonatos y niños pequeños tienden a volverse crónicas en hasta 90% de los casos. Son estas infecciones persistentes del virus de la hepatitis B establecidas en etapas tempranas de la vida las que conllevan el mayor riesgo de carcinoma hepatocelular más adelante. El mecanismo de la oncogénesis sigue sin esclarecerse. Siendo así, la infección viral persistente conduce a necrosis, inflamación y regeneración hepática que, con el tiempo, provoca cirrosis; el carcinoma hepatocelular surge de este contexto. La proteína transactivadora del virus de la hepatitis B, la proteína X, es una oncoproteína viral potencial. Un carcinógeno dietético, la aflatoxina, puede ser un cofactor para el carcinoma hepatocelular, especialmente en África y China.

Hay más de 250 millones de personas que viven en todo el mundo con infección crónica por hepatitis B. Se reportan más de 800 000 muertes anuales debido a cirrosis y carcinoma hepatocelular. El advenimiento de una vacuna eficaz contra la hepatitis B para la prevención de la infección primaria planteó la posibilidad de prevenir el carcinoma hepatocelular, particularmente en áreas del mundo donde la infección con el virus de la hepatitis B es hiperendémica (p. ej., África, China y el sudeste asiático). Veinte años después del inicio de un programa mundial de vacunación contra la hepatitis B, se redujeron de forma notable en Taiwán las tasas de infección por este virus crónico y las de incidencia de cáncer hepático.

Las marmotas son un excelente modelo para el estudio de las infecciones por el virus de la hepatitis B en los seres humanos. Un virus similar, el de la hepatitis de la marmota, establece infecciones crónicas tanto en las recién nacidas como en las adultas, muchas de las cuales desarrollan carcinomas hepatocelulares en un periodo de tres años.

booksmedicos.org

POLIOMAVIRUS

Las propiedades importantes de los poliomavirus se relacionan en el cuadro 43–5.

CUADRO 43–5

Propiedades importantes de los poliomavirus[a]

Virión: Icosaédrico, 45 nm de diámetro
Composición: ADN (10%), proteína (90%)
Genoma: ADN de doble cadena, circular, 5 kbp
Proteínas: Tres proteínas estructurales, las histonas celulares condensan ADN en el virión
Envoltura: Ninguna
Replicación: Núcleo
Características sobresalientes: Estimulan la síntesis de ADN celular Las oncoproteínas virales interactúan con las proteínas supresoras de tumores celulares Prototipos importantes de virus oncógenos Los poliomavirus humanos pueden provocar enfermedades neurológicas y renales a los seres humanos Pueden causar cáncer en el ser humano

[a] Anteriormente clasificado en la familia Papovaviridae.

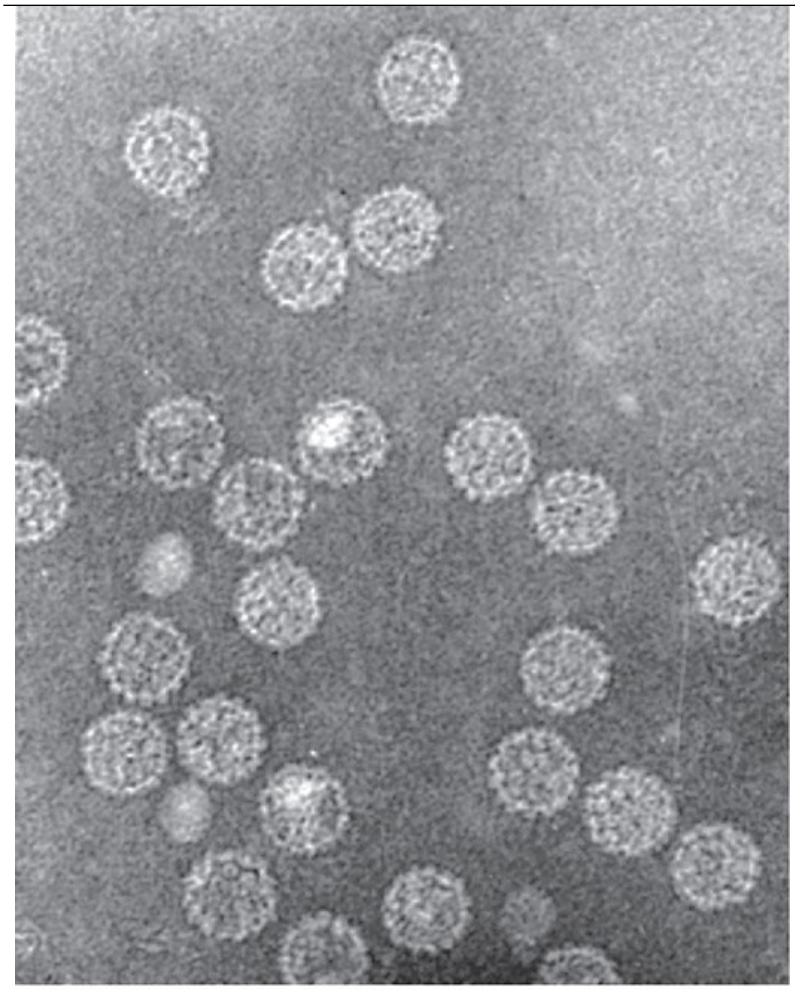
Clasificación

La familia Polyomaviridae contiene un solo género denominado *Polyomavirus*, que anteriormente formaba parte de la familia Papovaviridae (que ya no existe). Los poliomavirus son virus pequeños (diámetro de 45 nm) que poseen un genoma circular de ADN de doble cadena (5 kbp; peso molecular 3×10^6), encerrado dentro de una cápside no envuelta que exhibe simetría icosaédrica (fig. 43–6). Por otro lado, las histonas celulares se utilizan para condensar el ADN viral dentro de las partículas del virus.

FIGURA 43–6

Poliomavirus SV40. Preparación purificada teñida negativamente con fosfotungstato (150 000×). (Cortesía de S. McGregor y H. Mayor.)

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Los poliomavirus son virus simples que contienen ADN, pero poseen una cantidad limitada de información genética (seis o siete genes). Se han identificado múltiples especies, incluido el virus tumoral SV40 y otras conocidas que infectan a los seres humanos (BK, JC, KI, WU, MCV, HPyV6, HPyV7, HPyV10 y TSV). Se ha descubierto que muchas especies de mamíferos y algunas aves portan sus propias especies de poliomavirus.

Replicación de los poliomavirus

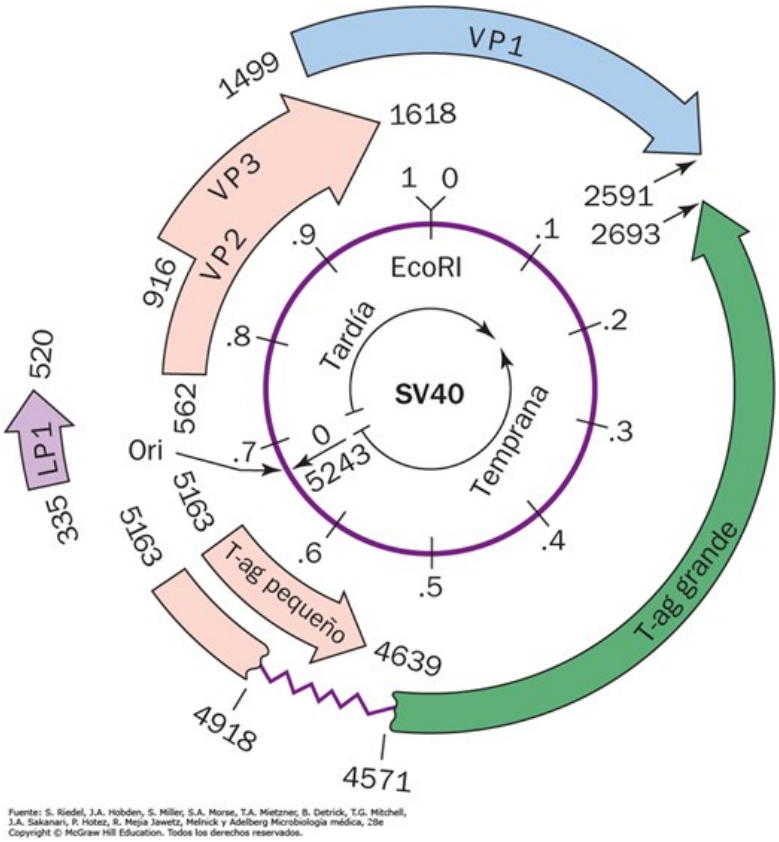
El genoma de los poliomavirus contiene una región "temprana" y otra "tardía". (fig. 43–7). La región temprana se expresa poco después de la infección de las células. Además, contiene genes que codifican proteínas tempranas, por ejemplo, el antígeno tumoral grande SV40 (T), el cual es necesario para la replicación del ADN viral en células permisivas, y el antígeno tumoral pequeño (t). El genoma del virus del polioma murino codifica tres proteínas tempranas (antígenos T pequeños, medianos y grandes). Uno o dos de los antígenos T son los únicos productos genéticos virales necesarios para la transformación de las células. Por lo general, las proteínas transformadoras deben sintetizarse continuamente para que las células permanezcan transformadas. La región tardía consiste en genes que codifican la síntesis de la proteína de la cubierta; no participan en la transformación y generalmente no se expresan en las células transformadas.

FIGURA 43–7

Mapa genético del poliomavirus SV40. El círculo grueso representa el genoma circular de ADN SV40. El sitio único de EcoRI se muestra en la unidad de mapa 0/1. Los números de nucleótidos comienzan y terminan en el origen (Ori) de la replicación del ADN viral (0/5243). Las flechas en el recuadro indican los marcos de lectura abiertos que codifican las proteínas virales. Las puntas de flecha apuntan a la dirección de la transcripción; el comienzo y el final de cada marco de lectura abierto se indican mediante números de nucleótidos. Varias áreas sombreadas representan diferentes marcos de lectura, utilizados para distintos polipéptidos virales. Téngase en cuenta que el antígeno T grande (T-ag) está codificado por dos segmentos no

booksmedicos.org

contiguos en el genoma, el cual se divide en regiones tempranas y tardías que se expresan antes y después del inicio de la replicación del ADN viral, respectivamente. Sólo la región temprana se expresa en células transformadas. (Reproducido con permiso de Butel JS, Jarvis DL. The plasma-membrane-associated form of SV40 large tumor antigen: Biochemical and biological properties. *Biochim Biophys Acta.* 1986;865:171.)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

El antígeno SV40 T interactúa con los productos del gen supresor de tumores celular, que son miembros de la familia *p53* y pRb (cuadro 43–4). Las interacciones del antígeno T con las proteínas celulares son importantes en el ciclo de replicación del virus. Esta formación compleja inactiva funcionalmente las propiedades inhibidoras del crecimiento de pRb y *p53*, y permite que las células entren en la fase S para que el ADN viral pueda replicarse. Del mismo modo, la inactivación funcional de las proteínas celulares mediante la unión al antígeno T es esencial para el proceso de transformación mediado por virus. Como *p53* detecta el daño en el ADN y bloquea la progresión del ciclo celular o inicia la apoptosis, abolir su función conduciría a la acumulación de células que expresan el antígeno T con mutaciones genómicas que podrían promover la oncogénesis.

Patogenia y patología

Los poliomavirus humanos BK y JC están ampliamente distribuidos en las poblaciones humanas, como lo demuestra la presencia de anticuerpos específicos en 70–80% de los sueros de adultos. La infección, por lo general, ocurre durante la primera infancia. Ambos virus pueden persistir en los riñones y el tejido linfoide de individuos sanos después de la infección primaria, y pueden reactivarse cuando la respuesta inmunitaria del hospedero se ve afectada, por ejemplo, por un trasplante renal, durante el embarazo o al aumentar la edad. La reactivación viral y la eliminación en la orina son asintomáticas en personas inmunocompetentes. Los virus se aíslan con mayor frecuencia de pacientes inmunodeprimidos, en los que puede aparecer la enfermedad. El virus BK causa cistitis hemorrágica en receptores de trasplante de médula ósea. Es la causa de la nefropatía asociada al poliomavirus en receptores de trasplante renal, una enfermedad grave que ocurre en hasta 5% de los receptores y da como resultado la insuficiencia del injerto en hasta 50% de los pacientes afectados. Por otra parte, el virus JC es la causa de la leucoencefalopatía multifocal progresiva, una enfermedad cerebral mortal que ocurre en algunas personas inmunodeprimidas, especialmente en aquellas con inmunidad celular deprimida por las terapias inmunodepresoras o infección por VIH. La leucoencefalopatía multifocal progresiva afecta a 5% de los pacientes con sida. Los virus BK y JC son antigénicamente distintos; pero ambos codifican un antígeno T que está relacionado con el antígeno T SV40. Estos virus humanos pueden transformar células de roedores e inducir tumores en hámsters recién nacidos. El virus JC se ha asociado con tumores cerebrales humanos; sin embargo, aún no se ha establecido una función etiológica.

booksmedicos.org

Los virus KI y WU se descubrieron en 2007 en aspirados nasofaríngeos de niños con infecciones respiratorias. El poliomavirus de células de Merkel se identificó en 2008 en los carcinomas de estas células, tumores cutáneos raros de origen neuroendocrino. Los estudios de seroprevalencia sugieren que las infecciones por virus de KI, WU y de células de Merkel son comunes y generalizadas, y ocurren en la infancia. HPyV6, HPyV7 y HPyV10 parecen ser componentes de la piel humana. El poliomavirus asociado a la tricodisplasia espinulosa (TSV, *Trichodysplasia spinulosa-associated polyomavirus*) se descubrió en lesiones cutáneas proliferativas, HPyV9 fue encontrado en la sangre de pacientes inmunodeprimidos y HPyV12, en el tejido hepático. Se han encontrado otros poliomavirus en las heces humanas, entre ellos el MWPyV y el poliomavirus STL. Debido a sus descubrimientos recientes, la información sobre sus asociaciones patológicas es limitada.

El virus de células de Merkel parece ser etiológicamente importante en una amplia fracción de carcinomas de este tipo de células. En muchos de los tumores caracterizados, el ADN del virus de las células de Merkel está clonalmente integrado en las células tumorales; se requiere la expresión de oncogenes para el crecimiento celular y los genomas virales integrados tienen mutaciones en el gen del antígeno T que impiden la replicación del ADN viral.

SV40 se replica en ciertos tipos de células de monos y de seres humanos; es altamente tumorigénico en hámsteres inoculados experimentalmente y en ratones transgénicos. Asimismo, puede transformar varios tipos de células en cultivo. De manera inusual se observa inducción tumoral en el hospedero natural, el mono rhesus. A su vez, SV40 puede causar una enfermedad similar a la leucoencefalopatía multifocal progresiva en los monos rhesus.

Igualmente, el SV40 contaminó lotes tempranos de vacunas de poliovirus vivos y muertos que se habían cultivado en células de mono infectadas con él sin que se supiera. Millones de personas en todo el mundo recibieron estas vacunas contaminadas entre 1955 y 1963. En la actualidad se detecta en seres humanos, incluso en aquellos demasiado jóvenes para haber estado expuestos mediante la vacunación. La evidencia sugiere que este y otros poliomavirus pueden transmitirse por vía fecal-oral en los seres humanos. Incluso así, la prevalencia de infecciones de este tipo en los seres humanos parece ser baja.

El ADN SV40 se ha detectado en tipos seleccionados de tumores humanos, incluidos tumores cerebrales, mesoteliomas, tumores óseos y linfomas. Se desconoce el papel que puede desempeñar en la formación de cánceres humanos.

El rango de hospederos para los poliomavirus a menudo es muy restringido. Por lo general, una sola especie puede infectarse y sólo ciertos tipos de células dentro de esa especie. Las excepciones son los poliomavirus de los primates SV40 y el virus BK. El SV40 también puede infectar células humanas; mientras que el virus BK puede infectar células de mono.

PAPILOMAVIRUS

Las propiedades importantes de los papilomavirus se enumeran en el cuadro 43–6.

booksmedicos.org

Universidad Mariano Galvez de Guatemala
Access Provided by:
SILVERCHAIR INFORMATION SYSTEMS

CUADRO 43–6

Propiedades importantes de los papilomavirus[a]

Virión: Icosaédrico, 55 nm de diámetro
Composición: ADN (10%), proteína (90%)
Genoma: ADN de doble cadena, circular, 8 kbp
Proteínas: Dos proteínas estructurales; las histonas celulares condensan ADN en el virión
Envoltura: Ninguna
Replicación: Núcleo
Características sobresalientes: Estimulan la síntesis de ADN celular Rango de hospedero restringido y tropismo tisular Causa significativa de cáncer humano, especialmente cáncer cervical Las oncoproteínas virales interactúan con proteínas supresoras de tumores celulares

[a] Anteriormente clasificado en la familia Papovaviridae.

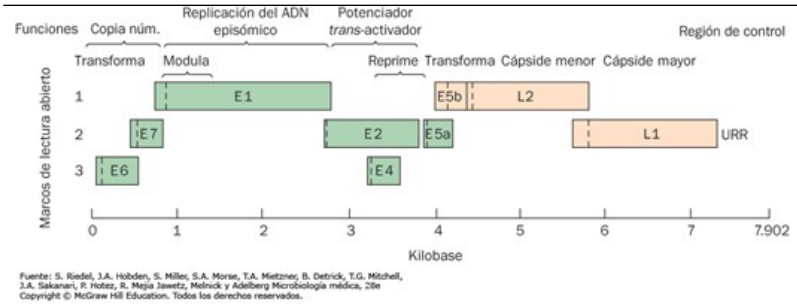
Clasificación

La familia Papillomaviridae es una familia muy grande de virus, actualmente dividida en 16 géneros, de los cuales cinco contienen miembros que infectan a los seres humanos (*Alpha-*, *Beta-*, *Gamma-*, *Mupa-* y *Nupapillomavirus*). Los papilomavirus son antiguos miembros de la familia Papovaviridae. Aunque los papilomavirus y los poliomavirus comparten similitudes en la morfología, la composición de ácidos nucleicos y las capacidades de transformación, condujeron a su separación en distintas familias de virus las diferencias en la organización del genoma y las capacidades de transformación. Los papilomavirus tienen un diámetro ligeramente mayor (55 nm) que los poliomavirus (45 nm) y contienen un genoma más grande (8 kbp *vs.* 5 kbp). La organización del genoma del papilomavirus es más compleja (fig. 43–8); además, existe una amplia diversidad entre los papilomavirus. Debido a que no pueden realizarse las pruebas de neutralización, pues no hay una de infectividad *in vitro*, los aislados del papilomavirus se clasifican utilizando criterios moleculares. Los tipos de virus son al menos 10% diferentes en la secuencia de sus genes L1. Se han identificado casi 200 tipos distintos de HPV.

FIGURA 43–8

Mapa del genoma del papilomavirus humano (HPV-6, 7 902 pares de bases). El genoma del papilomavirus es circular; pero se muestra linealizado en la región reguladora corriente arriba (URR, *upstream regulatory region*). El URR contiene el origen de la replicación y las secuencias potenciadoras y promotoras. Se muestran los marcos de lectura abiertos temprano (E1-E7) y tardío (L1, L2) y sus funciones. Todos los marcos de lectura abiertos están en la misma cadena de ADN viral. Las funciones biológicas están extrapoladas de estudios con el papilomavirus bovino. La organización del genoma del papilomavirus es mucho más compleja que la de un poliomavirus típico (compárese con la figura 43–7). (Reproducido con permiso de Broker TR. Structure and genetic expression of papillomaviruses. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1987; 14:329. Copyright Elsevier.)

booksmedicos.org



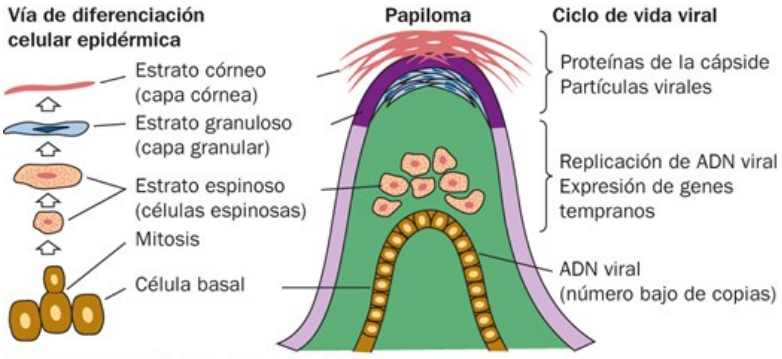
Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Replicación de los papilomavirus

Los papilomavirus son altamente trópicos para las células epiteliales de la piel y las membranas mucosas. El ácido nucleico viral se puede encontrar en las células madre basales; pero la expresión génica tardía (proteínas de la cápside) está restringida a la capa superior de los queratinocitos diferenciados (fig. 43–9). Las etapas en el ciclo de replicación viral dependen de factores específicos que están presentes en estados diferenciados secuenciales de las células epiteliales. Esta fuerte dependencia de la replicación viral en el estado diferenciado de la célula hospedera es responsable de las dificultades para propagar los papilomavirus *in vitro*.

FIGURA 43–9

Representación esquemática de una verruga cutánea (papiloma). El ciclo de vida del papilomavirus está ligado a la diferenciación de células epiteliales. La vía de diferenciación terminal de las células epidérmicas se muestra a la izquierda. Los eventos en el ciclo de vida del virus se indican a la derecha. Los eventos tardíos en la replicación viral (síntesis de proteínas de la cápside y morfogénesis de viriones) ocurren sólo en células diferenciadas terminalmente. (Reproducido con permiso de Butel JS. Papovaviruses. En: Baron S, ed. *Medical Microbiology*. 3a. ed. Churchill Livingstone; 1991.)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Patogenia y patología

La transmisión de infecciones virales se produce por contacto cercano. Las partículas virales se liberan de la superficie de las lesiones papilomatosas. Es probable que las microlesiones permitan la infección de las células de la capa basal en proliferación en otros sitios o dentro de diferentes hospederos.

Los papilomavirus provocan infecciones en los sitios cutáneos y de la mucosa, lo que a veces conduce al desarrollo de diferentes tipos de verrugas, como las de la piel, las plantares, las planas, las anogenitales; papilomas laríngeos y varios cánceres, incluidos los de cuello uterino, vulva, pene y ano; así como un subconjunto de cánceres de cabeza y cuello (cuadro 43–7). Los múltiples tipos de cepas de HPV se asocian con ciertas lesiones clínicas; sin embargo, los patrones de distribución no son absolutos. Las infecciones genitales por HPV se transmiten sexualmente y representan la enfermedad de transmisión sexual más común en Estados Unidos. El cáncer cervicouterino es el segundo más frecuente en las mujeres de todo el mundo (alrededor de 500 000 nuevos casos anualmente) y es una de las principales causas de muerte en los países en desarrollo.

booksmedicos.org

CUADRO 43–7

Ejemplos de asociación del papilomavirus humano con lesiones clínicas

Tipo de papilomavirus humano	Lesión clínica	Posible potencial oncógeno
1	Verrugas plantares	Benigno
2, 4, 27, 57	Verrugas cutáneas comunes	Benigno
3, 10, 28, 49, 60, 76, 78	Lesiones cutáneas	Bajo
5, 8, 9, 12, 17, 20, 36, 47	Epidermodisplasia verruciforme	Principalmente benigno; pero algunas progresan a malignidad
6, 11, 40, 42–44, 54, 61, 70, 72, 81	Condilomas anogenitales; papilomas laríngeos; displasias y neoplasias intraepiteliales (sitios de la mucosa)	Bajo
7	Verrugas de carnicero	Bajo
16, 18	Pueden progresar a displasias de alto grado y carcinomas de mucosa genital; carcinomas de laringe y esófago	Alta correlación con carcinomas genitales y orales, en especial cáncer cervical
30, 31, 33, 35, 39, 45, 51–53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82	Puede progresar a displasias de alto grado y carcinomas de la mucosa genital, carcinomas laríngeos y esofágicos. Correlación moderada con carcinomas genitales y orales, fundamentalmente cáncer cervical, considerados tipos de HPV de alto riesgo	Correlación moderada con carcinomas genitales y orales, especialmente cáncer cervical; considerados tipos de HPV de alto riesgo

[a] No se enumeran todos los tipos de virus del papiloma.

Según la presencia relativa de ADN viral en ciertos tipos de cáncer, los tipos 16 y 18 de HPV se consideran de alto riesgo de cáncer; otros 16 tipos menos comunes están asociados a una menor frecuencia de las neoplasias; no obstante, también se consideran de alto riesgo. Muchos tipos de HPV se suponen benignos.

Las copias integradas de ADN viral generalmente están presentes en las células del cáncer cervical; sin embargo, el ADN del HPV no está integrado (episómico) en células no cancerosas o en lesiones premalignas. Los carcinomas de piel parecen albergar genomas de HPV en estado episómico. Las proteínas virales tempranas E6 y E7 son sintetizadas en el tejido canceroso. Estas son proteínas transformadoras del HPV, capaces de formar complejos con Rb, *p53* y otras proteínas celulares (cuadro 43–4).

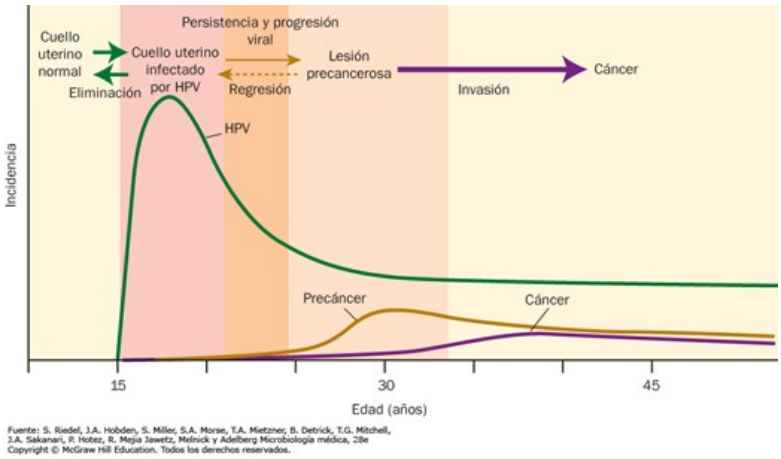
El comportamiento de las lesiones por HPV está influenciado por factores inmunitarios. La inmunidad celular es importante. La mayoría de las infecciones por HPV se eliminan y se vuelven indetectables en el transcurso de dos a tres años. El desarrollo de carcinomas asociados al HPV requiere una infección persistente.

El cáncer cervicouterino se desarrolla lentamente en el transcurso de años o décadas. Se cree que múltiples factores están involucrados en la progresión hacia la malignidad; sin embargo, la infección persistente con un HPV de alto riesgo es un componente necesario para el proceso (fig. 43–10).

FIGURA 43–10

booksmedicos.org

Relación entre la infección, el precáncer y el cáncer HPV. La curva del HPV muestra la alta incidencia de infección poco después de que las mujeres inician la actividad sexual y la disminución posterior debido a que muchas infecciones son autolimitadas y se eliminan. La curva de incidencia del precáncer ilustra el retraso entre la adquisición de la infección por HPV y el desarrollo del precáncer, y que sólo un subconjunto de mujeres infectadas desarrolla lesiones premalignas. La curva de incidencia de cáncer muestra el intervalo relativamente largo entre el precáncer y la progresión a cáncer invasivo. (Reproducido con permiso de Lowy DR, Schiller JT. Prophylactic human papillomavirus vaccines. *J Clin Invest.* 2006;116:1167. Permiso transmitido a través de Copyright Clearance Center, Inc. Modificado de Schiffman M, Castle PE. The promise of global cervical-cancer prevention. *N Engl J Med.* 2005;353:2101.)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Manifestaciones clínicas y epidemiología

Se estima que 660 millones de personas en todo el mundo tienen infección genital por HPV, la infección viral más común del sistema reproductivo. Se ha calculado que unos 20 millones de estadounidenses están infectados y que, en promedio, seis millones de infecciones nuevas surgen anualmente en Estados Unidos. La incidencia máxima de infecciones por HPV se presenta en adolescentes y adultos jóvenes menores de 25 años.

Se sabe que los HPV causan los cánceres anogenitales. Más de 99% de los casos de cáncer cervicouterino y más de 80% de los casos de cáncer anal están relacionados con infecciones genitales por HPV. Los papilomavirus ilustran el concepto de que las cepas virales naturales pueden diferir en el potencial oncógeno. Aunque muchos tipos diferentes de HPV causan infecciones genitales, son el HPV-16 o el HPV-18 los que se encuentran con mayor frecuencia en los carcinomas cervicales. No obstante, algunos cánceres contienen ADN de otros tipos, como el HPV-31 (cuadro 43–7). Los estudios epidemiológicos indican que el HPV-16 y el HPV-18 son responsables de más de 70% de todos los cánceres cervicales y que el tipo 16 es el más común. Las células HeLa, una línea celular de cultivo de tejidos utilizada, y derivada hace muchos años de un carcinoma cervical, contienen ADN del HPV-18.

El cáncer anal está asociado con infección por HPV de alto riesgo. Los pacientes inmunodeprimidos están especialmente en riesgo, al igual que los hombres que tienen relaciones sexuales con otros hombres. Múltiples tipos de HPV se han encontrado en los conductos anales de hombres infectados con VIH en este último grupo. Los cánceres orofaríngeos, un subconjunto de carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello, también están relacionados con las infecciones por HPV, especialmente por el tipo 16. Alrededor de 25% de los cánceres de boca y 35% de la garganta están asociados con el HPV. Las cavidades orales tanto de las personas positivas al VIH como las negativas contienen una gran cantidad de diferentes tipos de HPV.

Ya se ha demostrado que el hombre es portador del HPV y además vector de las infecciones; sin embargo, la mayoría de las infecciones de HPV en el pene son subclínicas y no tienen ninguna enfermedad asociada.

Las verrugas anogenitales en su mayoría son causadas (90%) por HPV tipos 6 y 11 de bajo riesgo. Los papilomas laríngeos en niños, también llamados *papilomatosis respiratoria recurrente*, son causados por el HPV-6 y el HPV-11, los mismos virus que provocan condilomas genitales benignos. La infección se adquiere durante el paso a través del canal de parto de una madre con verrugas genitales. Aunque los papilomas laríngeos son poco frecuentes, su crecimiento puede llegar a obstruir la laringe, por lo que deben extirparse por medios quirúrgicos. Alrededor de 3 000 casos de esta enfermedad se diagnostican anualmente y hasta 3% de los niños mueren.

booksmedicos.org

Existe una alta prevalencia de ADN de HPV en la piel normal de adultos sanos. Parece que estas infecciones asintomáticas se adquieren en la infancia. Se detecta una gran multiplicidad de tipos de HPV en la piel normal. Se cree que la transmisión se produce entre los individuos en contacto cercano con el niño, con una alta correspondencia (aproximadamente 60%) entre los tipos detectados en los lactantes y sus madres.

Las pacientes inmunodeprimidas experimentan una mayor incidencia de verrugas y cáncer cervicouterino. Todos los cánceres asociados a HPV aparecen con mayor frecuencia en personas con VIH/sida.

Prevención y control

El uso generalizado de la prueba de Papanicolaou (Pap, *Papanicolaou*) para la detección del cáncer cervicouterino ha llevado a una disminución sustancial de las muertes por esta enfermedad. La prueba citológica tiene como objetivo detectar cambios celulares precancerosos en la morfología, lo que permite la eliminación de las lesiones antes del desarrollo del cáncer. Del mismo modo, las pruebas para detectar la presencia de los tipos de HPV 16 y 18, o para todos los tipos de HPV de alto riesgo (HR-HPV, *high-risk HPV*), mejoran la sensibilidad y la especificidad en la detección de las lesiones precancerosas. Las pruebas de laboratorio se realizan mediante hibridación de ADN o métodos de PCR. Los algoritmos incluyen pruebas reflejas de frotis de Papanicolaou anormales, copruebas o detección primaria de HR-HPV. Los estudios han indicado que los algoritmos de detección primarios pueden ser el método preferido en la mayoría de los entornos. A las mujeres menores de 20 años no se les debe hacer la prueba, debido a la eliminación frecuente del HPV en las infecciones iniciales.

Se espera que las vacunas contra el HPV sean una forma rentable de reducir las infecciones anogenitales por HPV, la incidencia de cáncer cervicouterino y de la carga de salud relacionada con el HPV. En Estados Unidos se han aprobado tres vacunas contra el HPV que consisten en partículas similares a virus recombinantes no infecciosas compuestas por proteínas del HPV L1. La vacuna bivalente (2007) incluye los tipos 16 y 18, la vacuna cuadrivalente (2006) agrega los tipos 6 y 11 y la vacuna 9-valente (2014) agrega los tipos 31, 33, 45, 52 y 58. Las tres vacunas son eficaces para la prevención de infecciones persistentes por los tipos de HPV objetivo y evitan el desarrollo de lesiones precancerosas genitales relacionadas con el HPV. Estas vacunas no son efectivas si la enfermedad por HPV ya está establecida. Las mujeres adolescentes y las adultas jóvenes fueron la población objetivo inicial para la vacunación, y también los varones adolescentes y los adultos jóvenes; estos grupos fueron los recomendados para la vacunación en 2011. No se sabe cuánto tiempo dura la inmunidad inducida por la vacuna; pero parece extenderse por al menos 10 años.

ADENOVIRUS

Los adenovirus (capítulo 32) comprenden un gran grupo de agentes distribuidos en la naturaleza. Son virus sin cubierta de tamaño mediano que contienen un genoma lineal de ADN de doble cadena (26–45 kbp). La replicación es específica de la especie y ocurre en las células de los hospederos naturales. Estos virus infectan a los seres humanos y les causan enfermedades agudas leves, principalmente de las vías respiratorias e intestinales.

Los adenovirus también pueden transformar células de roedores e inducir la síntesis de antígenos tempranos específicos del virus que se localizan tanto en el núcleo como en el citoplasma de las células transformadas. Las proteínas tempranas E1A forman un complejo con la proteína Rb celular, así como con varias otras proteínas celulares. Otras proteínas tempranas, E1B y E4ORF1, se unen a *p53* y a otras proteínas de señalización celular (cuadro 43–4). Los adenovirus son prototipos importantes para estudiar los mecanismos moleculares por los cuales los virus tumorales de ADN usurpan los procesos de control del crecimiento celular. Los diferentes serotipos de adenovirus manifiestan diversos grados de oncogenicidad en los hámsteres recién nacidos. No se ha encontrado asociación de los adenovirus con neoplasias humanas.

HERPESVIRUS

Estos virus grandes (diámetro de 125–200 nm) contienen un genoma lineal de ADN de doble cadena (125–240 kbp) y tienen una cápside con simetría icosaédrica rodeada por una envoltura externa que contiene lípidos. Los herpesvirus (capítulo 33) generalmente causan infecciones agudas seguidas de latencia y recurrencia eventual en cada hospedero, incluidos los seres humanos.

En los seres humanos, los herpesvirus se han relacionado con varios tipos específicos de tumores. El virus del herpes EBV causa mononucleosis infecciosa aguda cuando contagia a los linfocitos B de las personas susceptibles. Los linfocitos humanos normales tienen una vida limitada *in vitro*, pero el EBV puede inmortalizar dichos linfocitos en líneas celulares de linfoblastos que proliferan de forma indefinida en cultivo.

El EBV está relacionado etiológicamente con el linfoma de Burkitt, un tumor que se encuentra con mayor frecuencia en niños en África central; el carcinoma nasofaríngeo, más común en los chinos cantoneses y los esquimales de Alaska que en otras poblaciones; los trastornos linfoproliferativos

booksmedicos.org

postransplante en hospederos inmunodeprimidos y la enfermedad de Hodgkin. Estos tumores contienen ADN viral de EBV (formas integradas y episómicas) y antígenos virales.

El EBV codifica una proteína oncogénica viral, LMP1, que simula un receptor de factor de crecimiento activado. LMP1 es capaz de transformar fibroblastos de roedores y es esencial para la transformación de linfocitos B (cuadro 43–4). Se necesitan varios antígenos nucleares codificados con EBV (EBNA, *encoded nuclear antigens*) para la inmortalización de los linfocitos B; EBNA1 es la única proteína viral expresada de manera consistente en las células de linfoma de Burkitt. El EBV es muy exitoso en evitar la eliminación inmunitaria; esto puede deberse en parte a la función de EBNA1 en la inhibición del procesamiento de antígenos, lo que permite que las células infectadas eviten ser destruidas por los linfocitos T citotóxicos.

La malaria puede ser un cofactor para el linfoma de Burkitt africano. La mayoría de esos tumores también muestran translocaciones cromosómicas características entre el gen *c-myc* y los *loci* de inmunoglobulina, lo que conduce a la activación constitutiva de la expresión de *myc*. El consumo de pescado salado o seco puede ser un cofactor dietético en el carcinoma nasofaríngeo relacionado con el EBV. Los trastornos linfoproliferativos posteriores al trasplante vinculados con EBV son más comunes en pacientes con trasplante altamente inmunodeprimidos; estos trastornos pueden detectarse antes mediante la prueba de EBV en la sangre.

El herpesvirus asociado al sarcoma de Kaposi, también conocido como herpesvirus humano 8 (KSHV, *Kaposi sarcoma-associated herpesvirus*/HHV8), no es tan ubicuo como la mayoría de los otros herpesvirus humanos. Se cree que es la causa del sarcoma de Kaposi, el linfoma con derrame primario y la enfermedad de Castleman multicéntrica, un trastorno linfoproliferativo. El KSHV tiene una serie de genes relacionados con genes reguladores de células, que pueden estimular la proliferación celular y modificar los mecanismos de defensa del hospedero.

Algunos herpesvirus están asociados con tumores en animales inferiores. La enfermedad de Marek es una dolencia linfoproliferativa altamente contagiosa de los pollos que se puede prevenir mediante la vacunación con una cepa atenuada del virus. La prevención del cáncer mediante la vacunación en este caso establece al virus como agente causal y sugiere la posibilidad de un enfoque similar para la prevención de tumores humanos con un virus como agente causal. Otros ejemplos de tumores inducidos por herpesvirus en animales son los linfomas de ciertos tipos de monos y los adenocarcinomas de ranas. Los virus de simios ocasionan infecciones no aparentes en sus hospederos naturales; pero inducen linfomas malignos de linfocitos T cuando se transmiten a otras especies de monos.

POXVIRUS

Los poxvirus (capítulo 34) son virus grandes, con forma de ladrillo y un genoma lineal de ADN de doble cadena (130–375 kbp). El virus de Yaba produce tumores benignos (histiocitomas) en su hospedero natural, los monos. El virus del fibroma de Shope provoca fibromas en algunos conejos y puede alterar las células en cultivo. El virus del molusco contagioso produce pequeños crecimientos benignos en los seres humanos. Se conoce poco sobre la naturaleza de estas enfermedades proliferativas.

MÉTODO PARA COMPROBAR QUE UN VIRUS CAUSA CÁNCER EN SERES HUMANOS

Es evidente que los virus están involucrados en la génesis de varios tipos de tumores del ser humano. Probar una relación causal entre un virus y un tipo dado de cáncer es, en general, muy difícil.

Si un virus es el único agente etiológico de un cáncer específico, la distribución geográfica de la infección viral debe coincidir con la del tumor; la presencia de marcadores virales debería ser mayor en los casos de seres humanos infectados que en los controles. La infección viral debe preceder al tumor. Estos criterios pueden ser difíciles de establecer, si otros factores ambientales o genéticos causan algunos casos del mismo tipo de cáncer. Sólo si la expresión continua de una función viral es necesaria para el mantenimiento de la transformación, los genes virales persistirán de forma necesaria en cada célula tumoral. Si el virus proporciona una primera acción en la carcinogénesis de varias etapas, el genoma viral puede perderse a medida que el tumor progresa a etapas más avanzadas. Por el contrario, se puede encontrar un virus asociado a un tumor, aunque puede estar allí simplemente como un pasajero debido a una afinidad por el tipo de célula.

Los virus tumorales no se replican en las células transformadas, por lo que es necesario utilizar métodos muy sensibles para buscar ácidos nucleicos o proteínas virales en las células a fin de detectar la presencia del virus. Las proteínas estructurales virales con frecuencia no se expresan, pero las no estructurales codificadas por virus pueden considerarse como marcadores de presencia de virus.

La inducción de tumores en animales de laboratorio y la transformación de células humanas en cultivo son buenas líneas circunstanciales para la

booksmedicos.org

demostración de que un virus es oncógeno; esos sistemas pueden proporcionar modelos para análisis moleculares del proceso de transformación. Sin embargo, no constituyen prueba de que el virus provoque un cáncer humano particular.

La prueba más definitiva de una relación causal es la disminución de la incidencia de tumores al prevenir la infección viral. Los métodos de intervención deberían ser efectivos para reducir la aparición del cáncer, incluso si el virus es sólo uno de varios cofactores.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Los virus son agentes causantes de varios tipos de cáncer humano.
- Los virus del cáncer se clasifican en diferentes familias de virus, incluyen agentes que contienen ARN y ADN. Además, funcionan a través de diferentes mecanismos de carcinogénesis.
- Son virus relacionados con cáncer en seres humanos el virus de la hepatitis B, el virus de la hepatitis C, los papilomavirus, el EBV, el herpesvirus humano 8, los HTLV y el virus de las células de Merkel. El VIH también se considera un agente cancerígeno debido a la inmunodeficiencia asociada con la infección por el virus.
- Existen vacunas eficaces contra el virus de la hepatitis B y ciertos tipos de HPV de alto riesgo.
- Los modelos animales y las células cultivadas se utilizan para explorar los mecanismos de la carcinogénesis viral.
- Los estudios con virus tumorales han revelado el papel de los oncogenes celulares y los genes supresores de tumores en el cáncer; asimismo, han contribuido al reconocimiento de la base molecular de la carcinogénesis.
- Los virus tumorales establecen infecciones persistentes en los hospederos, con largos periodos de latencia entre la infección inicial y la aparición del tumor.
- Las infecciones por virus cancerígenos son más comunes que la formación de tumores relacionados con virus.

REFERENCIAS

Brechot C (guest editor): Hepatocellular carcinoma. *Oncog Rev* 2006;25:3753. [Entire issue.]

Butel JS: Viral carcinogenesis: Revelation of molecular mechanisms and etiology of human disease. *Carcinogenesis* 2000;21:405. [PubMed: 10688861]

Chang MH: Cancer prevention by vaccination against hepatitis B. *Recent Results Cancer Res* 2009;181:85. [PubMed: 19213561]

Dalianis T, Ramqvist T, Andreasson K, et al: KI, WU and Merkel cell polyomaviruses: A new era for human polyomavirus research. *Semin Cancer Biol* 2009;19:270. [PubMed: 19416753]

Gjoerup O, Chang Y: Update on human polyomaviruses and cancer. *Adv Cancer Res* 2010;106:1. [PubMed: 20399955]

Goff SP: Retroviridae: The retroviruses and their replication. In Knipe DM, Howley PM (editors-in-chief). *Fields Virology*, 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

Gonçalves DU, Proietti FA, Ribas JG, et al: Epidemiology, treatment, and prevention of human T-cell leukemia virus type 1-associated diseases. *Clin Microbiol Rev* 2010;23:577. [PubMed: 20610824]

Howley PM, Lowy DR: Papillomaviruses. In Knipe DM, Howley PM (editors-in-chief). *Fields Virology*, 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

Human papillomavirus vaccines. WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2009;84:118. [PubMed: 19360985]

Imperiale MJ, Major EO: Polyomaviruses. In Knipe DM, Howley PM (editors-in-chief). *Fields Virology*, 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

booksmedicos.org

Javier RT, Butel JS: The history of tumor virology. *Cancer Res* 2008;68:7693. [PubMed: 18829521]

Jeang KT, Yoshida M (guest editors): HTLV-1 and adult T-cell leukemia: 25 years of research on the first human retrovirus. *Oncogene Rev* 2005;24:5923. [Entire issue.]

Jones-Engel L, May CC, Engel GA, et al: Diverse contexts of zoonotic transmission of simian foamy viruses in Asia. *Emerg Infect Dis* 2008;14:1200. [PubMed: 18680642]

Kean JM, Rao S, Wang M, et al: Seroepidemiology of human polyomaviruses. *PLoS Pathog* 2009;5:e1000363. [PubMed: 19325891]

Kutok JL, Wang F: Spectrum of Epstein-Barr virus-associated diseases. *Annu Rev Pathol* 2006;1:375. [PubMed: 18039120]

Moody CA, Laimins LA: Human papillomavirus oncoproteins: Pathways to transformation. *Nat Rev Cancer* 2010;10:550. [PubMed: 20592731]

Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, et al: Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007;370:890. [PubMed: 17826171]

Shroyer KR, Dunn ST (editors): Update on molecular diagnostics for the detection of human papillomavirus. *J Clin Virol* 2009;45(Suppl 1):S1. [Entire issue.] [PubMed: 19651362]

Tsai WL, Chung RT: Viral hepatocarcinogenesis. *Oncogene* 2010;29:2309. [PubMed: 20228847]

booksmedicos.org

Universidad Mariano Galvez de Guatemala
Access Provided by:
SILVERCHAIR

CAPÍTULO 44: Sida y lentivirus

INTRODUCCIÓN

Los tipos de virus de inmunodeficiencia humana (VIH), derivados de lentivirus de primates, constituyen los agentes etiológicos del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida). La enfermedad se describió por primera vez en 1981, y el VIH-1 se aisló a fines de 1983. Desde entonces, el sida se ha convertido en una epidemia mundial, expandiéndose en alcance y magnitud en la medida que las infecciones por VIH han afectado a diferentes poblaciones y regiones geográficas. En la actualidad hay millones de personas infectadas en todo el mundo; los individuos, una vez infectados, lo siguen siendo durante toda su vida. En el término de un decenio, sin tratamiento, la mayor parte de los individuos infectados por el VIH terminan por mostrar infecciones letales oportunistas, como consecuencia de las deficiencias inducidas por este virus en el sistema inmunitario. El sida es uno de los problemas de salud pública más importantes a nivel global, en lo que va del siglo XXI. El desarrollo de la terapia antirretroviral altamente activa (HAART, *highly active antiretroviral therapy*), para la supresión crónica de la replicación del VIH y la prevención del sida, ha sido un logro importante en el tratamiento del VIH.

PROPIEDADES DE LOS LENTIVIRUS

En el cuadro 44–1 se resumen las propiedades importantes de los lentivirus, miembros de un género de la familia ***Retroviridae***.

booksmedicos.org

Universidad Mariano Galvez de Guatemala
Access Provided by:
SILVERCHAIR

CUADRO 44–1

Propiedades importantes de los lentivirus (retrovirus no oncógenos)

Virión: Esférico, de 80 a 100 nm de diámetro, core cilíndrico
Genoma: ARN monocatenario, lineal, en sentido positivo, de 9 a 10 kb, diploide; el genoma es más complejo que el de los retrovirus oncogénicos, contiene hasta seis genes adicionales de replicación
Proteínas: La glucoproteína de la envoltura sufre variación antigénica; la enzima transcriptasa inversa contiene viriones en su interior; se necesita proteasa para la producción del virus infectante
Envoltura: Presente
Replicación: La transcriptasa inversa elabora una copia del ADN a partir del ARN genómico; el ADN del provirus es una plantilla para el ARN viral. La variabilidad genética es frecuente
Maduración: Las partículas emergen de la membrana plasmática
Características sobresalientes: Los miembros no son oncógenos y pueden ser destructores de células Infectan células del sistema inmunitario Los provirus quedan permanentemente vinculados con las células La expresión viral se limita a algunas células *in vivo* Causa enfermedades crónicas de evolución lenta La replicación suele ser específica de cada especie El grupo incluye los agentes causales del sida

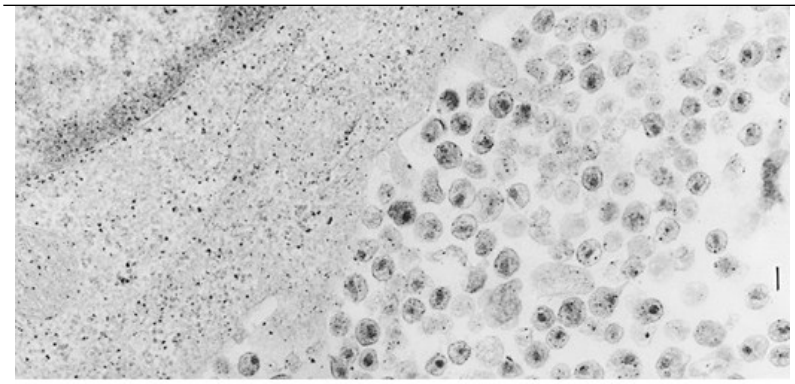
Estructura y composición

El VIH es un retrovirus, un miembro del género *Lentivirus*, y posee muchas de las características fisicoquímicas típicas de la familia (véase capítulo 43). La característica morfológica peculiar del VIH es poseer un nucleoide cilíndrico en el virión maduro (fig. 44–1). El nucleoide en forma de barra y que constituye un signo diagnóstico es visible en la micrografía electrónica en las partículas extracelulares cuando son seccionadas en el ángulo apropiado.

FIGURA 44–1

Micrografías electrónicas de linfocitos infectados con VIH, que muestran una gran acumulación de virus recién producidos en la superficie celular (**arriba**, 46 450×, barra = 100 nm); virus recién formado que brota de la membrana citoplasmática (**parte inferior izquierda**, 49 000×, barra = 100 nm), y dos viriones a punto de ser expulsados de la superficie celular (**abajo a la derecha**, 75 140×, barra = 100 nm).

booksmedicos.org



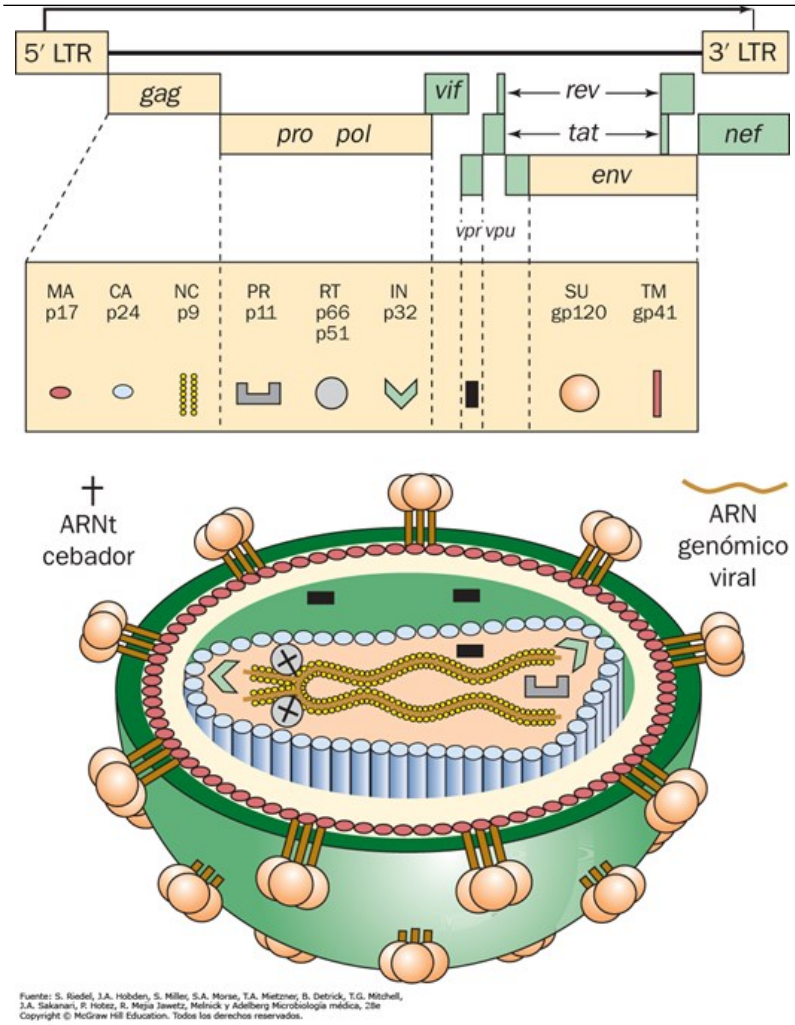
Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

El genoma de ARN de los lentivirus es más complejo que el de los retrovirus transformantes (fig. 44–2). Los lentivirus contienen los cuatro genes necesarios para la replicación de un retrovirus que son *gag*, *pro*, *po* y *env*, y cumplen con las características generales de replicación de los retrovirus (véase el capítulo 43). Se conoce que hasta seis genes adicionales regulan la expresión viral y son importantes en la patogenia de la enfermedad *in vivo*. Aunque estos genes auxiliares muestran poca homología de secuencia entre los lentivirus, sus funciones se conservan. (Los virus de felinos y ungulados codifican menos genes accesorios.) Una proteína de replicación de fase temprana, la proteína Tat, funciona en la "transactivación", en la cual el producto de un gen viral participa en la activación transcriptiva de otros genes del virus. La transactivación por parte del VIH es muy eficiente y puede contribuir a la naturaleza virulenta de las infecciones por dicho virus. La proteína Rev es necesaria para la expresión de proteínas estructurales virales. Esta proteína facilita la exportación de transcripciones virales no empalmadas del núcleo. Las proteínas estructurales se traducen a partir de ARNm no empalmados durante la fase tardía de la replicación viral. La proteína Nef aumenta la infectividad del virus, facilita la activación de las células T inactivas, y disminuye la expresión de CD4 y MHC de clase I. El gen *nef* es necesario para que el virus de inmunodeficiencia de simios (SIV, *simian immunodeficiency virus*) sea patógeno en los monos. La proteína Vpr aumenta el transporte del complejo de preintegración viral en el núcleo y también detiene las células en la fase G2 de su ciclo. La proteína Vpu estimula la degradación de CD4.

FIGURA 44–2

Genoma del VIH y estructura del virión. El genoma del VIH-1 se muestra en la parte superior. Las proteínas virales se sintetizan como poliproteínas precursoras (Gag-Pol [Pr160], Gag [Pr55] y Env [gp160]), que se procesan enzimáticamente para producir proteínas de virión maduras. La proteasa viral PR desdobla a Gag-Pol y Gag para producir las proteínas de menor tamaño señaladas. Una PR celular desdobla Env y así produce gp120 SU y gp41 TM. El sitio que ocupan las proteínas del virión dentro de la partícula viral está indicado por símbolos (parte inferior de la figura). El VIH-2 y el SIV carecen del gen *vpu*, pero contienen un gen *vpx*. (Reproducido de Peterlin BM. Molecular biology of HIV. In: Levy JA, ed. *The Viruses*. Vol 4. *The Retroviridae*. Plenum; 1995. Modificado de Luciw PA, Shacklett BL. *HIV: Molecular Organization, Pathogenicity and Treatment*. Morrow WJW, Haigwood NL, eds. Elsevier; 1993.)

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Las células contienen proteínas inhibidoras antivirales intracelulares denominadas factores de restricción. Un tipo es APOBEC3G, una citidina desaminasa que inhibe la replicación de VIH. La proteína Vif estimula la infectividad viral al suprimir los efectos de APOBEC3G. Otra proteína inhibidora es TRIM5α, que se une a las partículas de retrovirus de entrada y las recluta hasta llevarlas a las proteasomas mucho antes de que aparezca la síntesis de ADN viral.

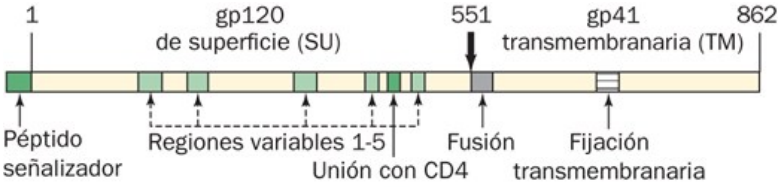
Los diferentes aislados del VIH no son idénticos, pero parecen comprender un espectro de virus relacionados (véase la sección "Clasificación"). Se encuentran poblaciones heterogéneas de genomas virales llamados cuasiespecies en un individuo infectado. Esta heterogeneidad se refleja en las altas tasas de replicación viral, y la gran cifra de error de la transcriptasa inversa viral. Las regiones de mayor divergencia entre las diferentes cepas están localizadas en el gen *env*, que codifica las proteínas de la envoltura viral (fig. 44–3). El producto SU (gp120) del gen *env* contiene dominios de unión que se ocupan de la fijación del virus a la molécula CD4 y los correceptores, determinan los tropismos de linfocitos y macrófagos y transporta los principales determinantes antigénicos que provocan anticuerpos neutralizantes. La glucoproteína de VIH posee cinco regiones variables (V) que muestran divergencia de una variante viral a la otra, con la región V3 importante en la neutralización. El producto TM (gp41) de *env* contiene tanto un dominio transmembrana, que ancla la glucoproteína en la envoltura viral, como un dominio de fusión que facilita la penetración viral en las células blanco. La divergencia en la envoltura de VIH complica los intentos de crear una vacuna eficaz contra el sida.

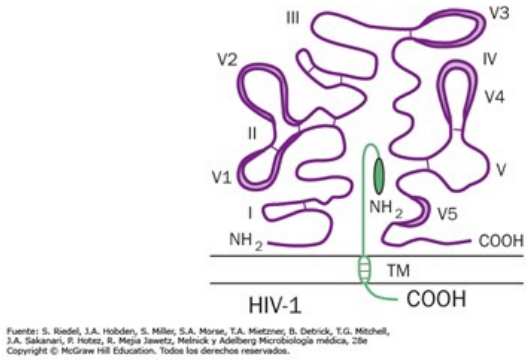
FIGURA 44–3

Proteínas de la envoltura del VIH-1. El polipéptido precursor gp160 se muestra en la parte superior. La subunidad gp120 está en el exterior de la célula, y gp41 es una proteína transmembrana. Los dominios hipervariables en gp120 se designan de V1 a V5; las posiciones de los enlaces disulfuro se muestran como líneas de conexión en los bucles. Las regiones importantes en la subunidad gp41 son el dominio de fusión en el terminal amino y el dominio transmembranario (TM, *transmembrane domain*). Los terminales amino (NH_2) y carboxilo (COOH) están etiquetados para ambas

booksmedicos.org

subunidades. (Reproducido de Peterlin BM. Molecular biology of HIV. In Levy JA, ed. *The Viruses*. Vol 4. *The Retroviridae*. Plenum; 1995. Modificado de Myers G, *et al. Human Retroviruses and AIDS 1993: A Compilation and Analysis of Nucleic Acid and Amino Acid Sequences*. Theoretical Biology and Biophysics Group T-10, Los Alamos National Library, Los Alamos, New Mexico.)





Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Los lentivirus son virus completamente exógenos; a diferencia de los retrovirus transformantes, el genoma lentiviral no contiene genes celulares conservados (capítulo 43). Las personas se infectan cuando se introduce el virus de fuentes externas.

Clasificación

Los lentivirus se han aislado de muchas especies (cuadro 44–2), incluidas más de dos docenas de especies diferentes de primates no humanos de África. Existen dos tipos distintos de virus de sida humanos: VIH-1 y VIH-2. Los dos tipos se distinguen en función de la organización del genoma y las relaciones filogenéticas (evolutivas) con otros lentivirus de primates. La divergencia de secuencia entre el VIH-1 y el VIH-2 rebasa 50%.

booksmedicos.org

CUADRO 44–2

Miembros representativos del género *Lentivirus*

Origen de los virus	Virus	Enfermedades
Humanos	VIH-1[a] VIH-2	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida)
Primates no humanos[b] Chimpancé Mangabey ahumado Macacos [c] Mono verde africano Mono Sykes Mandril Mono L'Hoest[c] Mono colobus	SIV_{cpz} SIV_{sm} SIV_{mac} SIV_{agm} SIV_{syk} SIV_{mnd} SIV_{lhoest} SIV_{col}	Sida de simio
No primates[d] Gato Vaca Oveja Caballo Cabra	Virus de inmunodeficiencia felina Virus de inmunodeficiencia bovina Virus visna/maedi Virus de la anemia infecciosa equina Virus de encefalitis de artritis caprina	Sida felino Sida bovino Enfermedad de pulmones, y sistema nervioso central Anemia Artritis, encefalitis

[a] Los orígenes del VIH-1 y VIH-2 fueron transmitidos de especies cruzadas de SIV_{cpz} y SIV_{sm}, respectivamente.

[b] La enfermedad no es causada en el hospedador de origen por SIV, pero necesita transmisión a una especie diferente de mono (los monos rhesus son los más susceptibles a la enfermedad). Los macacos asiáticos (rhesus) no muestran evidencia de infección por SIV en la naturaleza; SIV_{sm} probablemente fue introducido de manera accidental a los macacos en cautiverio.

[c] La indención señala que el virus pertenece a la misma línea filogenética que el anterior.

[d] Los lentivirus que no afectan a primates causan enfermedades en las especies de origen.

Con base en las secuencias de genes *env*, el VIH-1 comprende tres grupos de virus distintos (M, N y O); el grupo M predominante contiene al menos 11 subtipos o "clados" (A-K). Las formas recombinantes de virus también se encuentran en circulación en seres humanos en diferentes regiones geográficas. Del mismo modo, se han identificado ocho subtipos de VIH-2 (A-H). Dentro de cada subtipo hay una gran variabilidad. Los clados genéticos no parecen corresponder a los grupos de serotipos de neutralización, y en la actualidad no hay evidencia de que los subtipos difieran en biología o patogenia.

De las especies de primates no humanos se han obtenido innumerables lentivirus. Los lentivirus de primates se dividen en seis líneas filogenéticas principales (cuadro 44–2). El SIV de los mangabeys ahumados (un tipo de mono en África occidental) y el VIH-2 se consideran variantes del mismo virus, como lo son las cepas de chimpancés y el VIH-1. Los SIV de monos verdes africanos, monos sykes, mandriles y monos colobos representan linajes discretos adicionales.

La organización de los genomas de los lentivirus de primates (humanos y simios) es muy similar. Una diferencia es que el VIH-1 y el virus chimpancé

booksmedicos.org

tienen un gen *vpu*, mientras que el VIH-2 y el grupo SIV_{sm} tienen un gen *vpx*. Otro SIV aislados no tienen ni genes *vpu* ni *VPX*. Las secuencias de los genes *gag* y *pol* están altamente conservadas. Existe una divergencia significativa entre los genes de la glucoproteína de la envoltura; las secuencias de la porción de proteína transmembranaria están más conservadas que las secuencias de glucoproteína externas (el componente de proteína expuesto en el exterior de la partícula del virus).

Los SIV parecen no ser patógenos para su especie de origen (hospedadores como el mono verde africano o el mangabey ahumado), especies que se sabe que están infectadas en sus hábitats naturales. Sin embargo, SIV_{cpz}, el precursor de VIH-1, es patógeno para los chimpancés en la naturaleza, y causa patologías similares al sida y muerte prematura. Por el contrario, los monos rhesus no están infectados en forma natural en las zonas silvestres en Asia, pero son susceptibles a la inducción del sida de simio por diversas cepas de SIV. El virus que se recuperó por primera vez de los monos rhesus cautivos (SIV_{mac}) fue la cepa de VIH-2 del mangabey ahumado.

Los lentivirus no primarios establecen infecciones persistentes que afectan a varias especies animales. Estos virus causan enfermedades crónicas debilitantes y, a veces, inmunodeficiencia. El agente prototipo, el virus visna (también llamado virus maedi), causa síntomas neurológicos o neumonía en ovejas de Islandia. Otros virus causan anemia infecciosa en caballos y artritis y encefalitis en cabras. Los lentivirus felinos y bovinos pueden causar una inmunodeficiencia. No se sabe que los lentivirus no primarios infecten primates, incluidos los seres humanos.

Origen del sida

El VIH en seres humanos se originó a partir de infecciones entre especies por parte de virus simios en el África rural, probablemente debido al contacto humano directo con sangre de primates infectada. La evidencia actual es que las contrapartes primates del VIH-1 y VIH-2 se transmitieron a los humanos en múltiples (al menos siete) ocasiones diferentes. Los análisis de evolución de la secuencia sitúan la introducción de SIV_{cpz} en humanos que dio lugar al grupo M del VIH-1 alrededor de 1930, aunque algunas estimaciones retrasan la fecha a alrededor de 1908. Es probable que las transmisiones en cuestión se produjeran repetidas veces a lo largo de décadas, pero a mediados del siglo XX cambios sociales, económicos y conductuales particulares generaron circunstancias que permitieron la expansión, el establecimiento definitivo en seres humanos y el ataque de dichas infecciones por virus en proporciones epidémicas.

Desinfección e inactivación

VIH se inactiva por completo ($\geq 10^5$ unidades de infectividad) al ser tratado durante 10 minutos a temperatura ambiente con cualquiera de las siguientes sustancias: 10% de lejía doméstica, etanol al 50%, isopropanol al 35%, detergente no iónico P-40 al 1%, lisol al 0.5%, paraformaldehído al 0.5% o peróxido de hidrógeno al 0.3%. El virus también se inactiva en los extremos de pH (pH 1.0, pH 13.0). Cuando el VIH está presente en sangre coagulada o no coagulada en una aguja o jeringa, es necesaria la exposición al blanqueador sin diluir durante al menos 30 segundos para la inactivación.

El virus no se inactiva en Tween 20 a 2.5%. Aunque el paraformaldehído inactiva al virus si la partícula está libre en solución, no se sabe si penetra en los tejidos lo suficiente como para inactivar todos los virus que puedan estar presentes en las células cultivadas o en las muestras de tejido.

El VIH se inactiva fácilmente en líquidos o suero a 10% calentando a 56 °C durante 10 minutos, pero el material proteico seco proporciona una extraordinaria protección. Los productos sanguíneos liofilizados tendrían que calentarse a 68 °C durante 72 horas para garantizar la inactivación del virus contaminante.

Sistemas de lentivirus de animales

Gracias a lo aprendido a partir de las infecciones experimentales, incluidas las ovejas con virus visna (cuadro 44–2), se han acumulado datos de las características biológicas de las infecciones por lentivirus. De una especie a otra varían las características de la enfermedad natural, aunque se han identificado signos comunes en todas ellas.

1. Los virus se transmiten por intercambio de fluidos corporales.
2. El virus persiste indefinidamente en los hospederos infectados, aunque pueden estar presentes en niveles muy bajos.

booksmedicos.org

3. Los virus tienen altas tasas de mutación, y se seleccionarán diferentes mutantes en distintas condiciones (factores del hospedero, respuestas inmunes, tipos de tejidos). Los hospederos infectados contienen "cúmulos" de genomas virales estrechamente relacionados, conocidos como quasiespecies.

4. La infección por virus progresa lentamente a través de etapas específicas. Las células de la línea de macrófagos intervienen decisivamente en la infección. Los lentivirus difieren de otros retrovirus en que pueden infectar células en diferenciación terminal que no se dividen. Sin embargo, esas células deben activarse antes de que se produzca la replicación viral y con ello los virus de la progenie. El virus depende de las células como monocitos y macrófagos, pero sólo infecta una célula por millón. Los monocitos transportan el virus alrededor del cuerpo en una forma que no los reconoce el sistema inmunitario, y así siembran otros tejidos. Las cepas de virus linfocitotrópicos tienden a ocasionar infecciones altamente productivas, la replicación del virus con tropismo del macrófago es limitada.

5. La enfermedad puede tardar años en desarrollarse. Los hospederos infectados suelen producir anticuerpos, pero no eliminan la infección, por lo que el virus persiste durante toda la vida. Nuevas variantes antigénicas surgen periódicamente en los hospederos infectados, y la mayor parte de las mutaciones ocurren en las glucoproteínas de la envoltura. Los síntomas clínicos pueden desarrollarse en cualquier momento, pero la enfermedad crónica por lo general se manifiesta después de meses o años de infección. Las excepciones por largos periodos de incubación de la enfermedad de lentivirus incluyen el sida en niños, la anemia infecciosa en caballos y la encefalitis en cabras jóvenes.

Entre los factores del hospedero que son importantes en la patogenia de la enfermedad están la edad (los sujetos más jóvenes están expuestos al mayor peligro), el estrés (puede desencadenar la enfermedad), la genética (ciertas razas de animales son más susceptibles) y las infecciones coexistentes (pueden exacerbar la enfermedad o facilitar la transmisión del virus).

Las enfermedades en caballos, ovejas y cabras no están compuestas por infecciones secundarias oportunistas. El virus de la anemia infecciosa equina puede propagarse entre los caballos por las moscas chupasangres y es el único lentivirus que se transmite por un insecto vector.

Los lentivirus de simio presentan características moleculares y biológicas con VIH y causan una enfermedad similar al sida en los macacos rhesus. El modelo SIV es importante a fin de comprender la patogenia de la enfermedad y desarrollar estrategias de vacunación y tratamiento.

Receptores de virus

Todos los lentivirus de primates usan como receptor la molécula CD4, que se expresa en macrófagos y linfocitos T; para que VIH-1 ingrese a las células es necesario un segundo correceptor además de CD4. Se requiere el segundo receptor para la fusión del virus con la membrana celular. El primer virus se une a CD4 y luego al correceptor. Estas interacciones causan cambios conformacionales en la envoltura viral, activando el péptido de fusión gp41 y desencadenando la fusión de membrana. Los receptores de quimiocinas actúan como segundos receptores del VIH-1. (Las quimiocinas son factores solubles con propiedades quimioatrayentes y citocinas). El correceptor 5 de quimiocinas (CCR5, *chemokines correceptor 5*), que es el receptor de la quimiocina regulado en la activación, expresado y secretado por células T (RANTES, *regulated on activation, T-cell expressed and secreted*), y de las proteínas inflamatorias de macrófagos alfa y beta (MIP-1α y MIP-1β, *macrophage inflammatory protein*), constituye el correceptor predominante de las cepas macrofagotrópicas de VIH-1, en tanto que el receptor 4 quimiocínico del Coxsackie (CXCR4; *Coxsackie chemokine receptor 4*), el receptor de la quimiocina del factor-1 de muerte lenta (SDF-1, *slow death factor-1*), es el correceptor de las cepas linfocitotrópicas del VIH-1. Los receptores de quimiocinas utilizados por VIH para penetrar en la célula se encuentran en los linfocitos, los macrófagos y los timocitos, así como en las neuronas y las células del colon y del cuello uterino. Los individuos que poseen deleciones homocigóticas en CCR5 o que producen formas mutantes de la proteína pueden protegerse de la infección por VIH-1; las mutaciones en el promotor del gen CCR5 parecen retrasar la progresión de la enfermedad. La necesidad de que participe un correceptor para la función de VIH con las células abrió nuevos puntos de acción de antivirales como estrategias terapéuticas, y en 2003 en Estados Unidos se aprobó el primer inhibidor de la penetración del VIH.

Otra molécula, la integrina α-4 β-7, parece funcionar como un receptor para VIH en el intestino. Parece que la lectina dendrítica específica de células, DC-SIGN, se une al VIH-1 pero no media la penetración en las células. Más bien, puede facilitar el transporte de VIH por las células dendríticas a los órganos linfoides y mejorar la infección de las células T.

INFECCIONES POR VIH EN SERES HUMANOS

Patogenia y patología

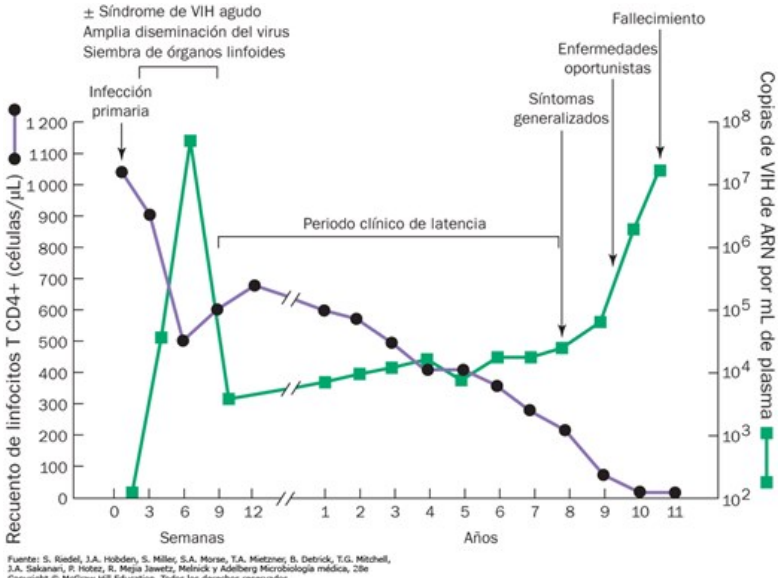
booksmedicos.org

A. Descripción general del curso de infección por VIH

El curso típico de la infección por VIH no tratada puede extenderse alrededor de una década (fig. 44–4). Las etapas incluyen la infección primaria, la diseminación del virus a los órganos linfoides, la latencia clínica, la expresión elevada del VIH, la enfermedad clínica y la muerte. La duración promedio entre la infección primaria y la progresión a enfermedad clínica es de aproximadamente 10 años. Por lo general, en casos no tratados, la muerte ocurre dentro de los 2 años posteriores al inicio de los síntomas clínicos.

FIGURA 44–4

Curso típico de la infección por VIH no tratada. Durante el periodo inicial después de la infección primaria, hay una diseminación generalizada del virus y una fuerte disminución en el número de células T CD4 en la sangre periférica. Se produce una respuesta inmune a VIH, con una disminución de la viremia detectable seguida de un periodo prolongado de latencia clínica. Los ensayos sensibles para el ARN viral muestran que el virus está presente en el plasma en todo momento. El recuento de células T CD4 continúa disminuyendo durante los años siguientes, hasta que alcanza un nivel crítico por debajo del cual existe un riesgo sustancial de enfermedades oportunistas. (Reproducido con autorización de Fauci AS, Lane HC. Human immunodeficiency virus disease: AIDS and related disorders. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, *et al*., eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th ed. McGraw-Hill; 2012. © McGraw-Hill Education.)



Después de la infección primaria hay un periodo de 4 a 11 días entre la infección de la mucosa y la viremia inicial; la viremia se detecta durante 8 a 12 semanas. El virus se disemina ampliamente por todo el cuerpo durante este tiempo, y queda sembrado en los órganos linfoides. Se desarrolla un síndrome similar a la mononucleosis aguda en muchos pacientes (50 a 75%) 3 a 6 semanas después de la infección primaria. En esta fase temprana disminuye notablemente el número de linfocitos T CD4 circulantes. Se produce una respuesta inmunitaria al VIH 1 semana a 3 meses después de la infección, la viremia plasmática disminuye y los niveles de células CD4 se recuperan. Sin embargo, la respuesta inmunitaria no puede eliminar la infección por completo, y las células infectadas por el VIH persisten en los ganglios linfáticos.

Este periodo de latencia clínica puede durar 10 años o más. Durante este tiempo, hay un alto nivel de replicación viral en curso. Se estima que cada día se producen y destruyen 10 mil millones de partículas de VIH. La semivida del virus en plasma es de aproximadamente 6 horas, y el ciclo de vida del virus (desde el momento de la infección de una célula hasta la producción de una nueva progenie que infecta la siguiente célula) es de 2.6 días. Los linfocitos T CD4, los principales responsables de la producción de virus, parecen tener velocidades grandes de renovación. Una vez infectado en forma productiva, la semivida de un linfocito CD4 es de aproximadamente 1.6 días.

Los estudios de diversidad viral han demostrado que, en la mayor parte de los casos de transmisión sexual, una sola variante de VIH establece una nueva infección. Al principio de la infección, las secuencias virales son bastante homogéneas, pero debido a la rápida proliferación viral y la tasa de error inherente de la transcriptasa inversa de VIH, se acumulan quasiespecies de virus. Se estima que todos los nucleótidos del genoma de VIH probablemente experimentan mutación todos los días.

booksmedicos.org

Al final, el paciente desarrolla síntomas generales y una enfermedad clínicamente manifiesta, como infecciones oportunistas o neoplasias. Los niveles más altos de virus son fácilmente detectables en el plasma durante las etapas avanzadas de la infección. VIH que se encuentra en pacientes con enfermedad en etapa tardía suele ser mucho más virulento y citopático que las cepas de virus que se encuentran temprano en la infección. A menudo, un desplazamiento de las cepas monocito-trópicas o macrófagas-trópicas (M-trópicas) de VIH-1 a variantes linfocito-trópicas (T-trópicas) acompaña la progresión al sida.

B. Linfocitos T CD4, células de memoria y latencia

La característica principal de la infección por VIH es el agotamiento de los linfocitos T inductores auxiliares, el resultado de la replicación del VIH en esta población de linfocitos, así como de la muerte de las células T no infectadas por mecanismos indirectos. Las células T expresan el marcador fenotípico CD4 en su superficie. La molécula CD4 es el principal receptor del VIH; posee notable afinidad por la cubierta viral. El correceptor del VIH en los linfocitos es el receptor de quimiocinas CXCR4.

En los comienzos de la infección, los aislados primarios de VIH son macrofagotrópicos. Sin embargo, todas las cepas de VIH infectan los linfocitos T CD4 primarios (pero no las líneas de células T inmortalizadas *in vitro*). A medida que progresa la infección, los virus M-trópicos dominantes son reemplazados por virus T-trópicos. La adaptación de laboratorio de estos aislados primarios en líneas de células T inmortalizadas da como resultado la pérdida de la capacidad de infectar monocitos y macrófagos.

Las consecuencias de la disfunción de las células T CD4, causadas por la infección con VIH, son devastadoras porque los linfocitos mencionados desempeñan un papel fundamental en la respuesta inmunitaria humana. Son los encargados de manera directa o indirecta de inducir un conjunto muy amplio de funciones de células linfoides y no linfoides. Estos efectos incluyen la activación de macrófagos; inducción de funciones de células T citotóxicas, natural killer (NK) y células B, y secreción de una variedad de factores solubles que inducen al crecimiento y a la diferenciación de las células linfoides y afectan las células hematopoyéticas.

En un momento dado, sólo una pequeña fracción de las células T CD4 está infectada de forma productiva. Muchas células T infectadas con dicho ataque son destruidas, pero una fracción sobrevive y recupera su estado de memoria en reposo. En las células de memoria es poca o ninguna expresión del gen viral, pero proporcionan un reservorio latente estable a largo plazo para el virus. Menos de 1 célula por millón de células T CD4 en reposo alberga el provirus VIH-1 latente, en los pacientes de un tratamiento antirretroviral exitoso. Incluso después de 10 años de tratamiento los enfermos presentan muy pocos cambios en la magnitud en reservorio con número de VIH latentes, porque con gran lentitud se deteriora el reservorio latente de las células de memoria infectadas. Cuando se expone al antígeno o cuando se suspende la terapia farmacológica, las células de memoria se activan y liberan virus infecciosos. Es posible que existan otros depósitos insensibles a los fármacos entre los macrófagos, las células madre hematopoyéticas o las células cerebrales.

Es poco probable que una infección por VIH pueda curarse con una terapia estándar; si hubiera un millón de células de memoria infectadas en el cuerpo, tardarían unos 70 años en descomponerse. Ha habido un informe reciente de una cura aparente. Un hombre infectado con VIH en Alemania desarrolló leucemia mieloide aguda que requirió un trasplante de médula ósea en 2007. Después de la ablación del sistema inmunitario del paciente, fue trasplantado con células de un donante homocigoto para una mutación CCR5 que protege contra la infección por VIH. El paciente dejó de tomar medicamentos antirretrovirales y permaneció libre de VIH detectable. Este éxito ha llevado a los investigadores a desarrollar formas de purgar los reservorios infectados de forma latente en individuos infectados por el VIH.

C. Monocitos y macrófagos

Los monocitos y los macrófagos intervienen decisivamente en la diseminación y la patogenia de la infección por VIH. Ciertos subconjuntos de monocitos expresan el antígeno de superficie CD4 y, por tanto, se unen a la envoltura de VIH. El correceptor de VIH en monocitos y macrófagos es el receptor de quimiocinas CCR5. En el cerebro, los principales tipos de células infectadas por VIH parecen ser los monocitos y macrófagos, y ello pudiera tener consecuencias importantes para la aparición de manifestaciones neuropsiquiátricas que acompañan a la infección por VIH.

En fecha temprana después de la infección predominan las cepas macrofagotrópicas de VIH y ellas son las que originan las infecciones iniciales incluso si la fuente de transmisión contiene virus M-trópicos y T-trópicos.

Se ha pensado que los monocitos y los macrófagos sirven como reservorios importantes para VIH en el cuerpo. A diferencia de los linfocitos CD4 T, los monocitos son relativamente refractarios a los efectos citopáticos. Los macrófagos infectados pueden continuar produciendo virus durante un largo

booksmedicos.org

periodo.

D. Órganos linfoides

Los órganos linfoides desempeñan un rol fundamental en la infección por VIH. Los linfocitos en la sangre periférica representan sólo aproximadamente 2% del conjunto total de linfocitos, y el resto se encuentra sobre todo en los órganos linfoides. Es en los órganos linfoides donde se generan respuestas inmunitarias específicas. La red de células dendríticas foliculares en los centros germinales de los ganglios linfáticos atrapa los antígenos y estimula una respuesta inmunitaria. Durante toda la evolución de la infección no tratada (incluso en la fase de latencia clínica), hay replicación activa del VIH en los tejidos linfoides. El microambiente del ganglio linfático es ideal para el establecimiento y la propagación de la infección por VIH. Se liberan citocinas, que activan un gran conjunto de células T CD4 que son muy susceptibles a la infección por VIH. Al evolucionar la enfermedad y llegar a etapas ulteriores, se altera la arquitectura de los ganglios mencionados.

E. Coinfecciones virales

Las señales de activación son necesarias para el establecimiento de una infección por VIH productiva. En el individuo infectado de VIH, una amplia gama de estímulos antigénicos *in vivo* parece servir como activadores celulares. Por ejemplo, la infección activa por *Mycobacterium tuberculosis* incrementa sustancialmente la viremia plasmática. Los efectos dañinos del VIH en el sistema inmunitario dejan a los pacientes vulnerables a muchos tipos de infección. La Organización Mundial de la Salud informa que la infección con VIH aumenta el riesgo de contraer tuberculosis hasta 20 veces. De los 9 millones de casos nuevos de tuberculosis en todo el mundo en 2007 se estima que 15% ocurrió en personas infectadas con el VIH.

Otras infecciones virales concomitantes, como las causadas por el virus de Epstein-Barr, el citomegalovirus, el virus del herpes simple o el virus de la hepatitis B, pueden servir como cofactores del sida. La infección por el virus de la hepatitis C, que aparece en 15 a 30% de los casos de VIH en Estados Unidos, y a menudo resulta en enfermedad hepática, es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en personas infectadas por VIH. También hay una alta prevalencia de infección por citomegalovirus en individuos VIH positivos.

Se pueden producir coinfecciones con dos cepas diferentes de VIH. Hay casos documentados de superinfección con una segunda cepa en un individuo infectado por VIH, incluso con la presencia de potentes células T CD8, responsables de la primera traslocación. La sobreinfección por VIH se considera un evento raro.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas de la infección aguda por VIH son inespecíficos e incluyen fatiga, erupción cutánea, dolor de cabeza, náuseas y sudores nocturnos. El sida se caracteriza por la supresión pronunciada del sistema inmunitario y el desarrollo de una amplia variedad de infecciones oportunistas graves o neoplasias inusuales (en particular el sarcoma de Kaposi). Los síntomas más graves en los adultos suelen ir precedidos de un pródromo (“diarrea y deterioro”) que puede incluir fatiga, malestar general, pérdida de peso, fiebre, falta de aliento, diarrea crónica, zonas blancas en la lengua (leucoplasia vellosa, candidiasis oral) y linfadenopatía. Los síntomas de la enfermedad en las vías gastrointestinales desde el esófago hasta el colon son una causa importante de debilidad. Sin tratamiento, el intervalo entre la infección primaria con VIH y la primera aparición de la enfermedad clínica en adultos suele ser largo, con un promedio de 8 a 10 años de extensión. La muerte ocurre aproximadamente 2 años después.

A. Cantidad de virus en plasma

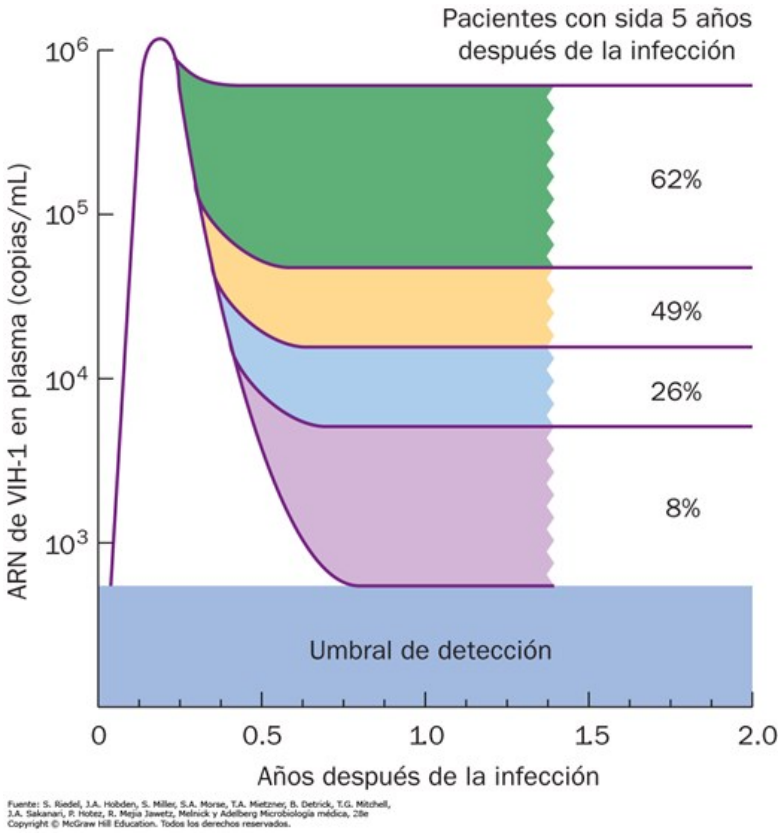
La cantidad de VIH en la sangre (carga viral o viremia) tiene un valor pronóstico significativo. En cada paciente hay continuamente rondas de respuesta viral y muerte celular, y el nivel de virus en estado estacionario en la sangre (punto de ajuste viral) varía de individuo a individuo durante el periodo asintomático. Este nivel refleja el número total de células infectadas de forma productiva y su tamaño promedio en el momento de la descarga o eclosión. Una sola medición de la carga viral en plasma aproximadamente 6 meses después de la infección puede predecir el riesgo posterior de desarrollo de sida en los hombres varios años después en ausencia de tratamiento (fig. 44–5). Los puntos prefijados altos tienden a guardar relación con la progresión rápida de la enfermedad y las respuestas más pobres al tratamiento. Sin embargo, datos más recientes sugieren una diferencia de género en este parámetro: en las mujeres, la carga viral puede ser menos predictiva de la progresión al sida. Los niveles plasmáticos de ARN del VIH se pueden determinar utilizando una variedad de ensayos disponibles comercialmente. La carga viral en plasma parece ser el elemento que mejor permite anticipar el resultado clínico a largo plazo, mientras que los recuentos de linfocitos CD4 son el mejor elemento de anticipación del riesgo a corto plazo de desarrollar una enfermedad oportunista. Las mediciones de carga viral en plasma son un elemento decisivo para evaluar la efectividad

booksmedicos.org

de la terapia con medicamentos antirretrovirales.

FIGURA 44–5

Valor pronóstico de los niveles de ARN del VIH-1 en el plasma (carga o número viral). El punto prefijado virológico predice el resultado clínico a largo plazo. (Reproducido con autorización de Ho DD. Viral counts count in HIV infection. *Science.* 1996;272:1124. Reimpreso con autorización de AAAS.)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

B. Sida pediátrico

Las respuestas de los recién nacidos infectados son diferentes de las observadas en adultos infectados por el VIH. El sida pediátrico, adquirido de madres infectadas, por lo general presenta síntomas clínicos a los 2 años de edad; la muerte sigue en otros 2 años. El neonato es particularmente susceptible a los efectos devastadores del VIH porque el sistema inmunitario no se ha desarrollado en el momento de la infección primaria. Las manifestaciones clínicas pueden incluir neumonitis intersticial linfoide, neumonía, candidiasis oral grave, encefalopatía, emaciación, linfadenopatía generalizada, sepsis bacteriana, hepatoesplenomegalia, diarrea y retraso del crecimiento.

Los niños con infección por VIH-1 adquirida perinatalmente, *si no* reciben *tratamiento,* tienen un pronóstico desalentador. Una alta tasa de progresión de la enfermedad ocurre en los primeros años de vida. Los altos niveles de carga plasmática de VIH-1 parecen predecir los lactantes con riesgo de progresión rápida de la enfermedad. El patrón de replicación viral en los lactantes difiere del de los adultos. Los niveles de carga viral de ARN son a menudo bajos al nacer, lo que sugiere una infección adquirida cerca de ese momento. Los niveles de ARN luego aumentan rápidamente durante de los primeros 2 meses de vida y después hay una disminución lenta hasta la edad de 24 meses, lo que sugiere que el sistema inmunitario inmaduro tiene dificultades para contener la infección. Un pequeño porcentaje de lactantes (≤5%) presenta infecciones transitorias por VIH, lo que sugiere que algunos de ellos pueden eliminar el virus.

C. Enfermedad neurológica

La disfunción neurológica ocurre con frecuencia en las personas infectadas por el VIH. Alrededor de 40 a 90% de los pacientes tienen síntomas neurológicos, y en muchos casos en la necropsia se identifican anormalidades neuropatológicas.

booksmedicos.org

Entre los síndromes neurológicos netos que aparecen a menudo están encefalitis subaguda, mielopatía vacuolar, meningitis aséptica y neuropatía periférica. El síndrome de demencia asociado al sida, el síndrome neurológico más común, se presenta como una manifestación tardía en 25 a 65% de los pacientes con sida y se caracteriza por falta de memoria, incapacidad para concentrarse, apatía, retraso psicomotor y cambios conductuales. Otras enfermedades neurológicas asociadas con la infección por VIH incluyen toxoplasmosis, criptococosis, linfoma primario del sistema nervioso central y leucoencefalopatía multifocal progresiva inducida por el virus JC. El tiempo medio de supervivencia desde el inicio de la demencia severa suele ser inferior a 6 meses.

Los pacientes pediátricos con sida también muestran anomalías neurológicas que incluyen trastornos convulsivos, pérdida progresiva de los puntos definitorios conductuales, encefalopatía, trastornos por déficit de atención y retrasos en el desarrollo. La encefalopatía por VIH puede ocurrir hasta en 12% de los niños, por lo general acompañada de una profunda deficiencia inmunitaria. Los patógenos bacterianos predominan en el sida pediátrico como la causa más común de meningitis.

Como los niños nacidos con infección por VIH viven hasta la adolescencia y la edad adulta debido a la terapia antirretroviral, muchos parecen tener un alto riesgo de trastornos psiquiátricos. Los problemas más comunes son los trastornos de ansiedad.

D. Infecciones por oportunistas

Las causas predominantes de morbilidad y mortalidad entre los pacientes con infección por VIH en etapa avanzada son las infecciones por oportunistas, es decir, infecciones graves inducidas por agentes que rara vez causan enfermedades graves en individuos inmunocompetentes. Las infecciones oportunistas por lo común no ocurren en pacientes infectados por VIH hasta que los conteos de células T CD4 hayan disminuido del nivel normal de aproximadamente 1 000 células/µL a menos de 200 células/µL. A medida que se desarrollan tratamientos para algunos patógenos oportunistas comunes y el tratamiento de pacientes con sida permite una mayor supervivencia, el espectro de infecciones oportunistas cambia.

Las infecciones por oportunistas más comunes en pacientes con sida no tratados incluyen las siguientes:

1. Protozoos: especies de *Toxoplasma gondii*, *Isospora belli*, *Cryptosporidium*.
2. Hongos: *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Pneumocystis carinii*.
3. Bacterias: especies de *Mycobacterium avium-intracellulare*, *M. tuberculosis*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*, *Salmonella*, *Streptococcus*.
4. Virus: citomegalovirus, virus del herpes simple, virus de varicella-zóster, adenovirus, poliomavirus JC, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C.

Las infecciones por el virus del herpes son comunes en pacientes con sida, y se detectan múltiples virus del herpes con frecuencia en la saliva. La retinitis por citomegalovirus es la complicación ocular grave más común del sida.

E. Cáncer

Los pacientes con sida exhiben una predisposición marcada al desarrollo del cáncer, otra consecuencia de la supresión inmunitaria. Los cánceres asociados con el sida corresponden a los causados por un virus como cofactor e incluyen el linfoma no Hodgkin (tipos de sistema nervioso central y sistémico), el sarcoma de Kaposi, el cáncer cervicouterino y los de la zona anogenital. El ADN viral de Epstein-Barr se encuentra en la mayor parte de las neoplasias malignas de células B clasificadas como linfoma de Burkitt y en las del sistema nervioso central (pero no se encuentra en la mayor parte de los linfomas sistémicos). La frecuencia del linfoma de Burkitt es 1 000 veces mayor en enfermos de sida que en la población general.

El sarcoma de Kaposi es un tumor vascular que se cree que es de origen endotelial el cual aparece en la piel, membranas mucosas, ganglios linfáticos y algunas vísceras. Antes de que este tipo de malignidad se observara en pacientes con sida, se consideraba un cáncer muy raro. El sarcoma de Kaposi es 20 000 veces más común en pacientes con sida no tratados que en la población general. Al parecer hay una relación causal de la neoplasia con el herpes virus vinculado con el sarcoma en cuestión o HHV8 (capítulo 33). El cáncer cervicouterino es causado por papilomavirus de alto riesgo; los cánceres anogenitales también surgen como resultado de coinfecciones con virus del papiloma humano (véase capítulo 43).

La terapia efectiva con medicamentos antirretrovirales ha logrado la disminución marcada en la aparición de sarcomas de Kaposi, pero ha tenido menos efecto sobre la incidencia de linfomas no Hodgkin en individuos infectados con VIH.

booksmedicos.org

A medida que las personas infectadas por VIH viven más tiempo debido a la terapia antirretroviral efectiva, están desarrollando un amplio espectro de cánceres en frecuencias más altas que la población no infectada. Estas neoplasias asociadas con el VIH incluyen cáncer de la cabeza y de cuello, de pulmón, linfoma de Hodgkin, cáncer de hígado, melanoma y cáncer oral. Al parecer no aumenta el riesgo de los cánceres de mama, colon o próstata.

Inmunidad

Las personas infectadas por VIH desarrollan respuestas humorales y mediadas por células contra los antígenos relacionados con el VIH. Poco después de la infección aparecen los anticuerpos contra diversos antígenos frecuentes en esas partículas (cuadro 44–3).

CUADRO 44–3

Principales productos genéticos de VIH que son útiles en el diagnóstico de infección

Producto genético[a]	Descripción
gp160[b]	Precursor de las glucoproteínas de la envoltura
gp120[b]	Glucoproteína de envoltura externa del virión, SU[c]
p66	Transcriptasa inversa y RNasa H del producto génico de la polimerasa
p55	Precursor de las proteínas del core, poliproteína proveniente del gen *gag*
p51	Transcriptasa inversa, RT
gp41 [b]	Glucoproteína de la envoltura transmembranaria, TM
p32	Integrasa, IN
p24 [b]	Proteína del virión del nucleocápside del core, CA
p17	Proteína del virión de la matriz del core, MA

[a] El número se refiere a la masa molecular aproximada de la proteína en kilodaltones.

[b] Los anticuerpos contra estas proteínas virales son los más detectados con mayor frecuencia.

[c] Abreviatura de dos letras que corresponde a la proteína viral

Innumerables individuos infectados sintetizan anticuerpos neutralizantes contra VIH, dirigidos contra la glucoproteína de la envoltura. Sin embargo, los niveles de actividad neutralizante son bajos; muchos anticuerpos contra la envoltura no son neutralizantes. Se cree que la glucosilación densa puede inhibir la unión del anticuerpo neutralizante a la proteína de la envoltura. La glucoproteína de la envoltura muestra una gran variabilidad de secuencia. Esta variación natural puede permitir la evolución de poblaciones sucesivas de virus resistentes que escapan al reconocimiento por los anticuerpos neutralizantes existentes.

Los anticuerpos neutralizantes se pueden medir *in vitro* al inhibir la infección por VIH de líneas celulares de linfocitos susceptibles. La infección viral se cuantifica por medio de: 1) el ensayo de transcriptasa inversa, que mide la actividad enzimática de las partículas de VIH liberadas; 2) el ensayo de inmunofluorescencia indirecta, que mide el porcentaje de células infectadas, y 3) la reacción en cadena de la transcriptasa-polimerasa inversa (RT-PCR *reverse transcriptase polymerase chain reaction*) o ensayos de amplificación de ADN de cadena ramificada (ADNb) que miden los ácidos nucleicos de VIH.

booksmedicos.org

Se desarrollan respuestas celulares que se dirigen contra las proteínas del VIH. Los linfocitos T citotóxicos (CTL, *cytotoxic T lymphocytes*) reconocen los productos de genes *env*, *pol*, *gag* y *nef*; esta actividad está mediada por los linfocitos CD3-CD8 con restricción de complejo de histocompatibilidad mayor. La reactividad específica hacia *env* ocurre en casi todas las personas infectadas y disminuye con la progresión de la enfermedad. La actividad de las células natural killer (NK), también se ha detectado contra el VIH-1 gp120.

No está claro qué respuestas del hospedero son importantes para proporcionar protección contra la infección por VIH o el desarrollo de la enfermedad. Un problema que enfrenta la investigación de la vacuna contra el sida es que no se conocen los hechos correlacionados de la inmunidad protectora, incluida la importancia relativa de las respuestas inmunitarias humorales y las mediadas por células.

Diagnóstico de laboratorio

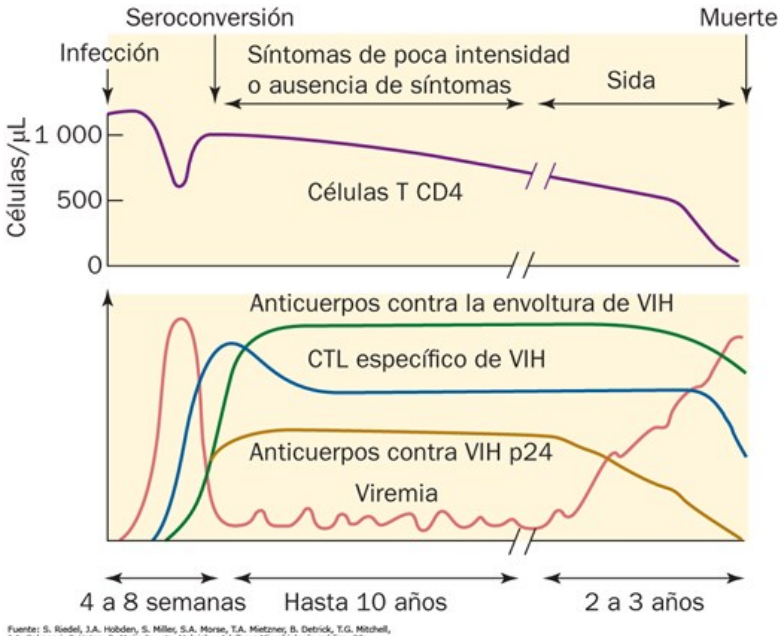
La infección por VIH se detecta por tres métodos: 1) aislamiento del virus, 2) cuantificación serológica de anticuerpos antivirales y 3) medición del ácido nucleico viral o los antígenos del virus.

A. Aislamiento de virus

VIH se puede cultivar a partir de linfocitos en sangre periférica (y a veces de muestras de otros sitios). El número de células infectadas circulantes varía con la etapa de la enfermedad (fig. 44–4). Los títulos más altos de virus se encuentran en el plasma y en las células de sangre periférica de pacientes con sida en comparación con individuos asintomáticos. La magnitud de la viremia plasmática parece ser una mejor correlación de la etapa clínica de la infección por VIH que la misma presencia de anticuerpos (fig. 44–6). La técnica de aislamiento de virus más sensible es cultivar conjuntamente la muestra de prueba con células mononucleares de sangre periférica no infectadas y estimulados por un mitógeno. Los aislados primarios de VIH crecen muy lentamente en comparación con las cepas adaptadas al laboratorio. El crecimiento viral se detecta al analizar los líquidos sobrenadantes del cultivo después de aproximadamente 7 a 14 días para detectar actividad de la transcriptasa inversa viral o para antígenos específicos de virus (p24).

FIGURA 44–6

Patrón de las respuestas de anticuerpos contra el VIH, y su relación con la evolución de la infección por VIH. (CTL, linfocitos T citotóxicos.) (Reproducido con autorización de Weiss RA. How does HIV cause AIDS? *Science.* 1993;260:1273. Reimpreso con autorización de AAAS.)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

La gran mayoría de sujetos con anticuerpos contra VIH-1 (positividad) tendrán el virus, que se puede cultivar de sus células sanguíneas. Sin embargo, las técnicas de aislamiento de virus requieren mucho tiempo y son laboriosas y se limitan a estudios de investigación. Las técnicas de amplificación por PCR se utilizan más a menudo para la detección de virus en muestras clínicas.

booksmedicos.org

B. Serología

En el comercio se consiguen equipos de prueba para medir anticuerpos, con la técnica de inmunoensayo ligado a enzimas (EIA, *enzyme-linked immunoassay*). Si se realizan de manera apropiada, estas pruebas tienen una sensibilidad y especificidad superior a 98%. Cuando las pruebas de anticuerpos basadas en EIA se utilizan para detectar poblaciones con una baja prevalencia de infecciones por VIH (p. ej., donantes de sangre), una prueba positiva en una muestra de suero debe confirmarse mediante una prueba repetida. Si la prueba de EIA repetida es reactiva, se realiza una prueba de confirmación para descartar resultados falsos positivos de EIA. El ensayo de confirmación más utilizado es la técnica de transferencia Western, en la que se pueden detectar anticuerpos contra proteínas de VIH de pesos moleculares específicos. Un resultado positivo se define como la presencia de cualesquiera dos bandas correspondientes a p24, gp41 y gp120/160. La transferencia Western puede ser indeterminada o negativa al principio de la infección por VIH, y la detección de ARN de VIH es una forma alternativa de confirmar el diagnóstico. La infección con VIH-2 puede producir resultados de transferencia Western indeterminados para VIH-1 y requiere una transferencia Western de VIH-2 por separado para su confirmación.

El patrón de respuesta contra antígenos virales específicos cambia con el tiempo a medida que los pacientes progresan al sida. Se conserva el nivel de anticuerpos contra las glucoproteínas de la envoltura (gp41, gp120, gp160), pero disminuyen los dirigidos contra las proteínas Gag (p17, p24, p55). La disminución del nivel del anticuerpo contra p24 puede ser el signo que anticipe el comienzo de los signos clínicos y otros marcadores inmunitarios de la evolución (fig. 44–6).

En laboratorios que no cuentan con los medios para practicar EIA, y en situaciones en que es imposible esperar los resultados de pruebas, se recurre a métodos sencillos y rápidos a fin de detectar anticuerpos contra VIH. Las pruebas simples se pueden realizar en sangre o fluido oral, y se basan en principios como reacciones de aglutinación de partículas o de inmunomanchas. Existen pruebas rápidas que pueden detectar anticuerpos contra VIH en muestras de sangre completa que no requieren procesamiento. Estas pruebas pueden realizarse fuera de la configuración de laboratorio tradicional. El tiempo medio de seroconversión después de la infección por VIH es de 3 a 4 semanas. La mayor parte de los individuos tendrán anticuerpos detectables dentro de las 6 a 12 semanas posteriores a la infección, mientras que prácticamente todos serán positivos dentro de los 6 meses. Muy pocas veces la infección por VIH dura más de seis meses sin que surja una respuesta detectable de anticuerpos.

C. Detección de ácido o antígenos nucleicos virales

Los ensayos de prueba de ácido nucleico del VIH (NAT, *nucleic acid testing*), como las pruebas de RT-PCR, PCR de ADN y ADN ramificado (ADNb) se usan por lo común para detectar ácido nucleico viral en muestras clínicas. El ensayo de RT-PCR utiliza un método enzimático para amplificar el ARN del VIH; el ensayo de ADNb amplifica al ARN viral mediante etapas secuenciales de hibridación de oligonucleótidos. Estas pruebas de base molecular son muy sensibles y constituyen la base para determinar la carga viral en plasma. Los niveles de ARN de VIH son importantes marcadores de predicción que señalan la evolución de la enfermedad y son herramientas valiosas con que controlan la efectividad de las terapias antivirales. Las muestras de manchas de sangre secas son una alternativa a las muestras de plasma para el monitoreo viral en entornos de recursos limitados.

El diagnóstico precoz de la infección por VIH en hijos de madres infectadas se puede lograr utilizando ARN de VIH-1 en plasma o PCR de ADN de sangre total para detectar ADN cromosómico integrado (proviral). La presencia de anticuerpos maternos hace que las pruebas serológicas no sean informativas.

Los niveles bajos de antígeno circulante VIH-1 p24 pueden detectarse en el plasma mediante EIA poco después de la infección. Los antígenos a menudo se hacen indetectables después del desarrollo de anticuerpos (debido a que la proteína p24 forma complejos con los anticuerpos contra ella) pero puede reaparecer posteriormente en el curso de la infección, lo que indica un mal pronóstico. Los ensayos de diagnóstico de VIH de cuarta generación que incluyen la detección de anticuerpos contra el VIH y antígeno p24 pueden disminuir el periodo de ventana cuando las pruebas serológicas anteriores no detectarían la infección. Pruebas recientes quinta generación simultáneamente detectan y diferencian los anticuerpos VIH-1 y VIH-2, y los antígenos p24. La detección del antígeno p24 en individuos VIH negativos para anticuerpos es importante porque los individuos en esta etapa son muy virémicos y pueden transmitir infecciones fácilmente. Las pruebas VIH NAT reducen aún más el periodo de ventana infecciosa y se realiza comúnmente en pacientes con sospecha de infección aguda por VIH, en los trabajadores de la salud expuestos a lesiones por pinchazo de aguja y donantes de sangre.

D. Prueba de resistencia al VIH

booksmedicos.org

El genotipado de VIH es el método más común para determinar la resistencia viral. Se realiza mediante las secuencias de porciones de los genes de transcriptasa inversa y proteasa para identificar mutaciones que se sabe que confieren resistencia a los inhibidores de estos productos génicos. Las mutaciones se identifican como promotoras de resistencia si permiten que el virus crezca en presencia de un fármaco, o si están asociadas con fracasos del tratamiento clínico. Las bases de datos respaldadas por la Sociedad Internacional del Sida y la Universidad de Stanford se actualizan con mutaciones de resistencia recientemente identificadas. El desarrollo de un régimen de tratamiento óptimo es complicado, lo que requiere el conocimiento de los patrones de resistencia viral, las actividades farmacológicas, los efectos secundarios y las interacciones, y por lo general requiere un especialista en el tratamiento de VIH.

Los ensayos también están disponibles para evaluar la resistencia a la integrasa de VIH y al inhibidor de la fusión. El tropismo del correceptor es un ensayo fenotípico para determinar si es probable que el virus responda a los fármacos antagonistas de CCR5.

Las pruebas de resistencia fenotípica implican el crecimiento de virus recombinante en presencia de fármacos antivirales. Los genes relevantes (transcriptasa inversa, proteasa o integrasa) se clonan del virus del paciente en una cepa de VIH de laboratorio y se determina la concentración del fármaco que inhibe 50% de la replicación viral (IC_{50}). La relación del virus IC_{50} del paciente con el valor IC_{50} de referencia indica la resistencia doble al fármaco probado.

Se recomienda la prueba de resistencia al VIH en el momento del diagnóstico inicial y cuando se manejan los fracasos del tratamiento o la reducción de la carga viral por debajo de los niveles óptimos. La prueba de resistencia genotípica es el método estándar, pero la prueba fenotípica puede ser útil en pacientes con patrones complejos de mutación de resistencia.

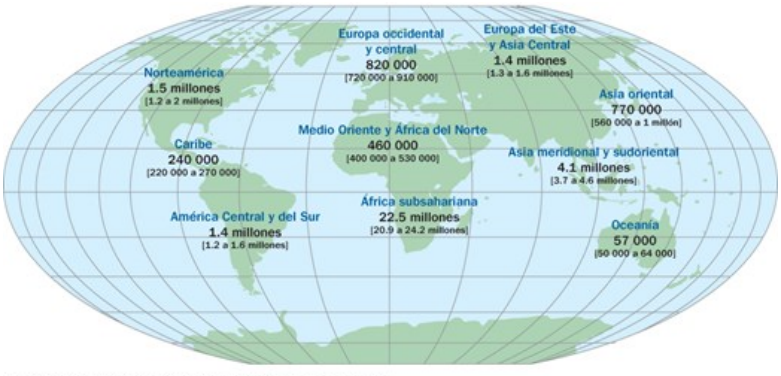
Epidemiología

A. Propagación mundial del sida

El sida se describió por primera vez en Estados Unidos en 1981 como una nueva entidad patológica en varones homosexuales. Veinte años después, el sida se reconoció como una epidemia mundial que aún no cesa. Se estima que más de 35 millones de personas en todo el mundo viven con VIH/sida, la mayor parte de ellas infectadas por contacto heterosexual (fig. 44–7). En 2009, se estimó que 1.8 millones de personas fallecieron de sida y que ocurrieron 2.6 millones de nuevas infecciones con VIH, incluidos 370 000 niños, muchos de los cuales eran infantes infectados en fase perinatal. La Organización Mundial de la Salud estima que más de 36 millones de personas en todo el mundo han fallecido de sida y que más de 16.6 millones de niños quedaron huérfanos, de los cuales 14 millones vivían en África subsahariana.

FIGURA 44–7

Estimación los adultos y niños que viven con VIH/sida, por continente o región, en diciembre de 2009, hacen un total de 33.3 millones. Se estima que alrededor de 1.8 millones de personas en todo el mundo fallecieron de VIH/sida en 2009. (Datos del Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/sida).



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

La epidemia varía según la región geográfica. De acuerdo con los datos de 2009, África subsahariana tuvo el mayor número de infecciones por VIH (fig. 44–7). En ciertas ciudades de alta prevalencia en África, hasta uno de cada tres adultos estaba infectado con el virus. En esta zona la epidemia parece haberse estabilizado, aunque a menudo en niveles altos. Se están realizando grandes esfuerzos para distribuir terapias antirretrovirales en los países

booksmedicos.org

más afectados. Las infecciones también se estaban extendiendo en el sur y sureste de Asia (especialmente en India, China y Rusia). El sida tiende a afectar adultos jóvenes y trabajadores en su periodo de mayor productividad, razón por la cual la epidemia ha tenido efectos devastadores en las estructuras sociales y económicas de algunos países.

Los virus del grupo M son responsables de la mayor parte de las infecciones por VIH-1 en todo el mundo, pero las distribuciones de subtipos varían. El subtipo C predomina en África meridional, el subtipo A en África occidental y el subtipo B en Estados Unidos, Europa y Australia. El VIH-2 se ha mantenido localizado sobre todo en África occidental.

La Organización Mundial de la Salud estima que de todas las nuevas infecciones por el VIH cada año, 90% se producen en los países en desarrollo. En esos países, el sida es abrumadoramente una enfermedad de transmisión heterosexual, y se observa una cifra igual de ataque entre varones y mujeres.

Se cree que la rápida difusión de VIH a nivel mundial en la última parte del siglo XX fue fomentada por la migración masiva de habitantes rurales a los centros urbanos, junto con el movimiento internacional de personas infectadas como consecuencia de disturbios civiles, turismo y viajes de negocios.

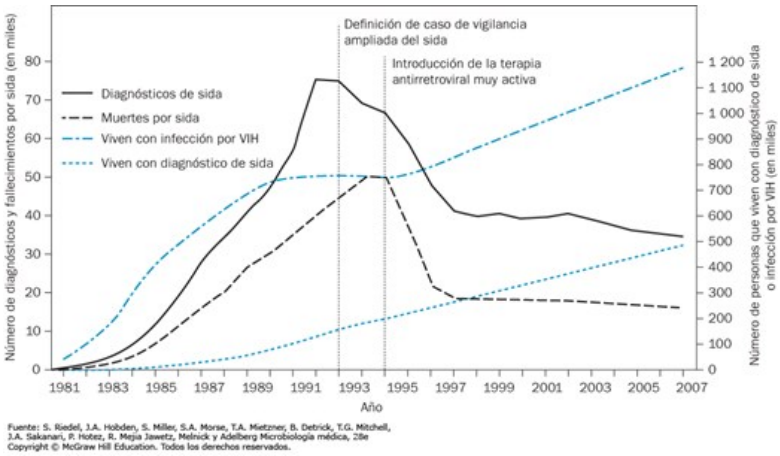
B. Estados Unidos

El panorama de la epidemia de sida ha cambiado en Estados Unidos desde 1981. Al principio, la mayor parte de los casos ocurrieron en varones homosexuales. Luego se identificó la enfermedad en hemofilia y usuarios de drogas inyectables. Para 2005 hubo un ataque desproporcionado en algunas comunidades de minorías raciales y étnicas, en las cuales se concentraban 66% de los casos de VIH/sida notificados. La transmisión heterosexual era cada vez más común, y aproximadamente una cuarta parte de los nuevos diagnósticos se realizaron en mujeres. La mayor parte de los casos de sida adquiridos heterosexualmente se atribuyeron al contacto sexual con un usuario de drogas inyectables o un compañero con infección por VIH. A pesar de las recomendaciones emitidas por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades en 2006 para que la detección del VIH sea parte de la atención médica de rutina para las personas de 13 a 64 años, se estima que, en 2011, 20% de las personas que viven con el VIH no sabían de su infección.

A fines de 2007, se estimaba que habían ocurrido más de 1.5 millones de casos de VIH/sida (de los cuales más de 500 000 habían fallecido). Más de 1 millón de personas viven con VIH/sida en Estados Unidos, y se estima que ocurren 50 000 nuevos casos cada año. La tasa de mortalidad disminuyó por primera vez en 1996, lo que refleja el uso de la terapia de combinación antirretroviral y la prevención de infecciones secundarias oportunistas (fig. 44–8).

FIGURA 44–8

Número estimado de personas que viven con VIH/sida y de fallecimientos por sida en Estados Unidos de 1981 a 2008. (Reproducido con autorización de Centers for Disease Control and Prevention in HIV surveillance—United States, 1981–2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2011;60:689.)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

El sida pediátrico aumentó a medida que se incrementó el número de mujeres infectadas por el VIH. Se estimó que 1 650 recién nacidos adquirieron el virus en 1991 en Estados Unidos. El número de nuevas infecciones se ha reducido drásticamente por el desarrollo en 1994 de la terapia prenatal, intraparto y neonatal con zidovudina (véase más abajo). Desde tasas de transmisión de 25 a 30% sin intervenciones, los tratamientos farmacológicos

booksmedicos.org

han reducido las tasas de transmisión a menos de 2%. No ha cesado la transmisión madre-hijo debido a una infección por VIH no diagnosticada en la madre y la falta de tratamiento médico.

El éxito en la reducción de la transmisión perinatal del VIH en Estados Unidos impulsó los esfuerzos para reducir esta ruta de infección en otros países. Programas como el Plan de Emergencia del Presidente para el Alivio del Sida (PEPFAR, *President's Emergency Plan For AIDS Relief*) han mejorado el acceso a los medicamentos y han reducido la transmisión materno-fetal en varios países, aunque aún queda mucho por hacer. En 2013, más de 11 millones de personas con VIH en países de bajos y medianos ingresos tuvieron acceso a la terapia antirretroviral.

C. Rutas de transmisión

Los títulos altos de VIH se encuentran en dos fluidos corporales: sangre y semen. El VIH se transmite durante el contacto sexual (incluido el sexo genital-oral), a través de la exposición parenteral a sangre o productos sanguíneos contaminados, y de madre a hijo durante el periodo perinatal. La presencia de otras enfermedades de transmisión sexual, como la sífilis, gonorrea o el herpes simple tipo 2, aumenta el riesgo de transmisión sexual del VIH incluso 100 veces porque la inflamación y las úlceras facilitan la transferencia del virus a través de la barrera que oponen las mucosas. Las personas asintomáticas con virus positivos pueden transmitir el virus. Desde la primera descripción del sida, la actividad homosexual promiscua ha sido reconocida como un factor de riesgo importante para la adquisición de la enfermedad. El riesgo aumenta en proporción al número de encuentros sexuales con diferentes parejas.

La transfusión de sangre o productos sanguíneos infecciosos es una ruta efectiva para la transmisión viral. Por ejemplo, más de 90% de los receptores hemofílicos de concentrados de factor de coagulación contaminados en Estados Unidos (antes de que se detectara el VIH) desarrollaron anticuerpos contra el VIH. Los usuarios de inyecciones de drogas ilícitas se infectan por lo común mediante el uso de agujas contaminadas. El uso de drogas inyectables representa una proporción sustancial de los nuevos casos de sida.

Es necesaria una cuidadosa selección de donantes y pruebas para garantizar un suministro de sangre seguro. La Organización Mundial de la Salud ha informado que la donación voluntaria de sangre no remunerada es mucho más segura que las donaciones pagadas. El uso de ensayos serológicos y NAT para las pruebas de donantes de sangre ha reducido el riesgo de transmisión del VIH por transfusión a menos de 1 en 1 millón.

Las tasas de transmisión de madre a hijo varían de 13% al 40% en mujeres no tratadas. Los pequeños se infectan en su vida intrauterina, durante el proceso de parto o durante la lactancia. En ausencia de la lactancia materna, aproximadamente 30% de las infecciones ocurren en el útero y 70% durante el parto. Los datos indican que de un tercio a la mitad de las infecciones perinatales por VIH en África se deben a la lactancia materna. La transmisión durante la lactancia por lo general ocurre temprano (a los 6 meses). Las altas cargas virales maternas son un factor de riesgo para la transmisión.

Los trabajadores de la salud han sido infectados por VIH luego de un pinchazo con sangre contaminada. El número de infecciones es relativamente bajo en comparación con el número de pinchazos de aguja que han ocurrido con sangre contaminada (riesgo estimado de transmisión <0.3%). El riesgo de transmisión es aún menor después de una exposición de la membrana mucosa a la sangre infectada (aproximadamente 0.09%). Esto contrasta con el riesgo de infección por el virus de la hepatitis C después de un pinchazo de aguja de aproximadamente 1.8% y la infección por el virus de la hepatitis B de 6 a 30%.

Los mecanismos de transmisión (por la sangre, contacto sexual y nacimiento) descritos anteriormente explican casi todas las infecciones por VIH. Ha surgido preocupación grande de que pudieran surgir en circunstancias raras otros tipos de transmisión como sería el contacto "casual" con personas o insectos vectores infectados por VIH, pero en tales situaciones casuales no hay prueba de que se produzca la transmisión del virus.

Prevención, tratamiento y control

A. Fármacos antivirales

Un número creciente de medicamentos antivirales están aprobados para el tratamiento de infecciones por VIH (véase cuadro 44–4 y capítulo 30). Las clases de fármacos incluyen tanto inhibidores secundarios nucleósidos como no nucleósidos de la enzima viral transcriptasa inversa, e inhibidores de la enzima proteica viral. Los inhibidores de la proteasa son fármacos antivirales potentes porque la actividad de la proteasa es absolutamente esencial para la producción de virus infecciosos, y la enzima viral es distinta de las proteasas de células humanas. Las clases más nuevas de medicamentos incluyen inhibidores de fusión que bloquean la entrada del virus en las células, inhibidores de entrada que bloquean la unión del correceptor CCR5

booksmedicos.org

por el VIH e inhibidores de la integrasa que interfieren con la integración cromosómica requerida para la replicación del VIH.

CUADRO 44–4

Medicamentos contra el VIH

Mecanismo de acción	Fármaco
Inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos/nucleótidos	Abacavir Didanosina Emtricitabina Lamivudina Estavudina Tenofovir Zidovudina
Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos	Delavirdina Efavirenz Etravirina Nevirapina Rilpivirina
Inhibidores de la proteasa	Atazanavir Darunavir Fosamprenavir Indinavir Nelfinavir Ritonavir Saquinavir Tipranavir
Inhibidores de fusión	Enfuvirtida
Inhibidores de entrada	Maraviroc
Inhibidores de la integrasa	Dolutegravir Raltegravir

En 1996 se pudo contar con combinaciones de antirretrovirales, denominadas terapia antirretroviral altamente activa (HAART, *highly active antiretroviral therapy*). A menudo puede suprimir la replicación viral a límites inferiores de detección en plasma, disminuir las cargas virales en los tejidos linfoides, permitir la recuperación de las respuestas inmunes a los patógenos oportunistas y prolongar supervivencia del paciente. A pesar de ello, la terapia en cuestión no ha logrado curar las infecciones por VIH-1. El virus persiste en reservorios de células de larga vida infectadas de forma latente, incluidas las células T CD4 de memoria. Cuando se interrumpe la terapia HAART o hay un fracaso del tratamiento, la producción de virus se recupera.

Mientras que la monoterapia por lo general resulta en la aparición rápida de mutantes resistentes al medicamento del VIH, la combinación de la terapia, que se dirige a múltiples pasos en la replicación del virus, a menudo demora la selección de los mutantes de VIH. Sin embargo, los mutantes que surgen que son resistentes a un inhibidor de proteasa a menudo también son resistentes a otros inhibidores de proteasa.

La transmisión de variantes resistentes a los medicamentos puede afectar las opciones de terapia futuras. En 2004 y 2005 se encontró que los

booksmedicos.org

pacientes sin tratamiento previo con infecciones por VIH recién diagnosticadas portaban virus con mutaciones resistentes a los medicamentos en 8 y 10% de los casos en Estados Unidos y Europa, respectivamente. Entre los lactantes infectados perinatalmente en Estados Unidos en 2002, 19% tenía virus con mutaciones resistentes a los medicamentos.

Los resultados con la terapia combinada han sido exitosos y han convertido la infección por VIH en una enfermedad crónica y tratable. Se puede lograr la supresión prolongada de la replicación viral, junto con la restauración de la función inmune, pero se debe mantener el tratamiento de por vida y se puede desarrollar resistencia a los medicamentos. Además, los regímenes farmacológicos actuales son caros, no pueden ser tolerados por todos los pacientes y pueden tener efectos secundarios (como la lipodistrofia). La mayor parte de las personas infectadas en todo el mundo todavía no tienen acceso a ningún medicamento contra VIH.

Los estudios realizados en 2010 y 2011 mostraron que los medicamentos antirretrovirales, incluido el tenofovir, podrían ser muy efectivos para prevenir la transmisión de VIH y las nuevas infecciones. Por tanto, la profilaxis previa a la exposición con medicamentos de tratamiento agrega una nueva estrategia a los esfuerzos de prevención de VIH.

La zidovudina (azidotimidina; AZT) puede reducir significativamente la transmisión de VIH de madre a hijo. Un régimen de terapia AZT administrado a la madre en el transcurso del embarazo y durante el proceso de parto y del bebé después del parto redujo el riesgo de transmisión perinatal en 65 a 75% (de aproximadamente 25% a menos de 2%). Este tratamiento disminuye la transmisión vertical en todos los niveles de carga viral materna. Se ha demostrado que un ciclo más corto de AZT administrado a las madres infectadas o un simple registro de nevirapina reduce la transmisión en 50% y es seguro para su uso en países en desarrollo. Sin embargo, la alta tasa de transmisión de VIH por la abstinencia puede minar los beneficios del tratamiento materno perinatal con fármacos.

B. Vacunas contra VIH

Una vacuna segura y efectiva ofrece la mejor esperanza de controlar la epidemia mundial del sida. Las vacunas virales suelen ser preventivas, es decir, administradas a personas no infectadas para prevenir infecciones o enfermedades. Sin embargo, todas las vacunas candidatas al VIH probadas han resultado ineficaces o poco efectivas para prevenir la infección.

El desarrollo de la vacuna es difícil porque VIH muestra mutación rápida, no se expresa en todas las células infectadas y la respuesta inmunitaria del hospedero no lo elimina por completo después de la infección primaria. Los aislados de VIH muestran una marcada variación, especialmente en los antígenos de la envoltura, variabilidad que puede promover la aparición de mutantes resistentes a la neutralización. Se desconocen los hechos correlacionados propios de la inmunidad protectora, por lo que igualmente se desconocen las respuestas inmunitarias de tipo celular, humoral o ambas que debe desencadenar la vacuna.

Debido a las preocupaciones de seguridad, se considera con temor las vacunas basadas en VIH atenuado o inactivado o en aislamientos de simios. Las proteínas virales recombinantes, especialmente las de las glucoproteínas de la envoltura, son posibles candidatas, ya sea administradas con adyuvantes o con vectores virales heterólogos. Se han diseñado estrategias de geneterapia, orientadas a lograr “inmunización intracelular”, es decir, modificar genéticamente células destinatarias en forma tal que sean resistentes al VIH.

Un gran obstáculo para el desarrollo de vacunas es la falta de un modelo animal apropiado para VIH. Los chimpancés son los únicos animales susceptibles a VIH. No sólo el suministro es escaso, sino que los chimpancés sólo desarrollan viremia y anticuerpos; no desarrollan inmunodeficiencia. El modelo SIV-macaco de sida de simio desarrolla enfermedad y es útil para estudios de desarrollo de vacunas.

C. Microbicidas tópicos

En muchos países del mundo, las mujeres representan al menos 50% de las personas que viven con el VIH/sida, y la mayor parte de ellas se infectaron por contacto heterosexual. Se están realizando esfuerzos para desarrollar microbicidas tópicos seguros y efectivos para prevenir la transmisión sexual del VIH. Se informaron resultados prometedores en 2010; un gel vaginal candidato que contiene el medicamento antiviral tenofovir redujo la adquisición de VIH en un 39%.

D. Medidas de control

Sin el control de medicamentos o vacunas, la única forma de evitar la propagación epidémica de VIH es mantener un estilo de vida que minimice o

booksmedicos.org

elimine los factores de alto riesgo discutidos anteriormente. No se ha documentado ningún caso que resulte de exposiciones tan comunes como estornudos, tos, compartir comidas u otros contactos casuales.

Debido a que VIH puede transmitirse en la sangre, toda la sangre donada debe analizarse para detectar el VIH. Los ensayos de anticuerpos y NAT realizados correctamente pueden detectar casi todos los portadores de VIH-1 y VIH-2. En entornos con detección generalizada de donantes de sangre para la exposición viral y el rechazo de sangre contaminada, la transmisión por transfusión de sangre se ha eliminado casi por completo.

Las autoridades sanitarias han recomendado transmitir a las personas que tienen una infección corroborada por VIH, la siguiente información y orientación:

1. Casi todas las personas permanecerán infectadas de por vida y desarrollarán la enfermedad, si no reciben tratamiento.
2. Aunque asintomáticos, los individuos infectados pueden transmitir VIH a otros. Se recomienda la evaluación médica y el seguimiento periódicos.
3. Las personas infectadas o de alto riesgo deben abstenerse de donar sangre, plasma, órganos del cuerpo, otros tejidos o esperma.
4. Existe el riesgo de infectar a otros por relaciones sexuales (vaginales o anales), por contacto oral-genital o al compartir agujas. El empleo constante y adecuado de los condones puede reducir la transmisión del virus, aunque la protección no es absoluta.
5. No se deben compartir cepillos de dientes, maquinillas de afeitar y otros implementos que puedan contaminarse con sangre.
6. Las mujeres con parejas sexuales seropositivas tienen un mayor riesgo de contraer VIH. Si quedan embarazadas, sus hijos tienen un alto riesgo de contraer VIH, si no reciben tratamiento.
7. Después de accidentes que ocasionan pérdida sanguínea, las superficies contaminadas deben limpiarse con lejía doméstica recién diluida 1:10 en agua.
8. Los dispositivos que han perforado la piel, por ejemplo, agujas hipodérmicas y de acupuntura, deben esterilizarse con vapor mediante autoclave antes de volverse a usar o deben desecharse de manera segura. Los instrumentos dentales deben esterilizarse por calor entre pacientes. Siempre que sea posible, se deben utilizar agujas y equipos desechables.
9. Al buscar atención médica o dental para enfermedades intercurrentes, las personas infectadas deben informar a los responsables de su atención que son seropositivas, de modo que se pueda llevar a cabo una evaluación adecuada y tomar precauciones para evitar la transmisión a otros.
10. Las pruebas para detectar anticuerpos contra el VIH deben ofrecerse a personas que pueden haber sido infectadas como resultado de su contacto con personas seropositivas (por ejemplo, parejas sexuales, personas con quienes se han compartido agujas, bebés nacidos de madres seropositivas).
11. La mayor parte de las personas con una prueba positiva de VIH no necesitan considerar un cambio en el empleo a menos que su trabajo implique un potencial significativo para exponer a otros a su sangre u otros fluidos corporales. No hay evidencia de transmisión de VIH por manipulación de alimentos.
12. Las personas seropositivas en las profesiones de atención médica que realizan procedimientos invasivos deben tomar precauciones similares a las recomendadas para los portadores de hepatitis B a fin de proteger a los pacientes del riesgo de infección.
13. Se debe permitir que los niños con pruebas positivas asistan a la escuela, ya que el contacto casual de persona a persona de los escolares no representa ningún riesgo.

E. Enseñanza orientada a la salud

Sin una vacuna o tratamiento, la prevención de casos de sida se basa en el éxito de los proyectos educativos que implican cambios de comportamiento. Los mensajes de educación para la salud para el público en general se han resumido de la siguiente manera: 1) cualquier relación sexual (fuera de las relaciones negativas de anticuerpos contra VIH, mutuamente monógamas) debe protegerse con un condón; 2) no comparta agujas o jeringas no estériles; 3) todas las mujeres que hayan estado potencialmente expuestas deben hacerse la prueba de anticuerpos del VIH antes de

booksmedicos.org

quedar embarazadas y, si la prueba es positiva, deberían considerar evitar el embarazo, y 4) las madres infectadas por el VIH deben evitar la lactancia materna para reducir la transmisión del virus a sus hijos si las opciones de alimentación alternativos seguros están disponibles.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- El VIH causa sida, una enfermedad descrita por primera vez en 1981.
- El VIH/sida es ahora una epidemia mundial; más de 35 millones de personas viven con VIH/sida.
- La mayor parte de las infecciones por VIH ocurren en países en desarrollo, y por lo general no se diagnostican ni se tratan. El mayor número de infecciones por VIH se produce en África subsahariana, seguida de Asia meridional y sudoriental.
- El VIH es un lentivirus, un tipo de retrovirus.
- El VIH-1 y el VIH-2 se derivaron de los lentivirus de primates comunes en África.
- El VIH se transmite por contacto sexual, mediante el parámetro de exposición a sangre o enteral, productos de sangre contaminados, y de madre a hijo durante el periodo perinatal.
- Una vez infectados, los individuos permanecen infectados de por vida.
- El VIH usa CD4 como receptor; CD4 se expresa en macrófagos y linfocitos T. Los correceptores son los receptores de quimiocinas CCR5 (para cepas de macrófagos trópicos del VIH-1) y CXCR4 (para cepas de virus de linfocitos trópicos).
- El curso típico de la infección por VIH no tratada abarca aproximadamente una década; la muerte por lo general ocurre dentro de los 2 años posteriores al inicio de la enfermedad clínica (p. ej., infecciones oportunistas, neoplasias).
- Si no se trata, la enfermedad pediátrica por VIH progresa rápidamente.
- Durante latencia clínica hay un alto nivel de replicación del VIH y una disminución en los linfocitos T CD4.
- Las infecciones latentes del VIH con pocos o ningunos genes de expresión viral existen en un pequeño número de células T de memoria de larga vida descansando en las personas infectadas. Si estas células se activan, se produce la replicación del virus.
- Las personas infectadas por VIH desarrollan inmunidad humoral y celular contra los antígenos del VIH, pero estas respuestas no eliminan la infección.
- Las principales causas de morbilidad y mortalidad entre las personas infectadas por el VIH son las infecciones oportunistas (las que rara vez se ven en personas inmunocompetentes) y los síntomas neurológicos que generalmente ocurren cuando el recuento de células T CD4 cae por debajo de 200 células/µL.
- La terapia con combinaciones de medicamentos antirretrovirales puede convertir la infección por VIH en una enfermedad crónica. El tratamiento debe continuar de por vida, es costoso, puede tener efectos secundarios y no todos pueden tolerarlo; se puede desarrollar resistencia viral a los medicamentos.
- La cantidad de VIH en la sangre (carga viral) es de valor pronóstico y es crucial para monitorear la efectividad del tratamiento farmacológico.
- Los cánceres que definen el sida que ocurren en individuos infectados no tratados incluyen el sarcoma de Kaposi, el cáncer cervicouterino y el linfoma no Hodgkin. Los pacientes más longevos que reciben una terapia farmacológica eficaz corren el riesgo de contraer varios tipos de cáncer que no definen el sida, incluidos tumores malignos de cabeza y cuello, hígado y orales.
- Los medicamentos contra el VIH pueden usarse para prevenir la infección.
- Actualmente no hay una vacuna contra VIH disponible.

booksmedicos.org

REFERENCIAS

Aberg JA, Kaplan JE, Libman H, et al: Primary care guidelines for the management of persons infected with human immunodeficiency virus: 2009 update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;49:651. [PubMed: 19640227]

Apetrei C, Robertson DL, Marx PA: The history of SIVs and AIDS: Epidemiology, phylogeny, and biology of isolates from naturally SIV infected non-human primates (NHP) in Africa. *Front Biosci* 2004;9:225. [PubMed: 14766362]

Arens MQ (guest editor): Update on HIV diagnostic testing algorithms. *J Clin Virol* 2011;52(Suppl 1). [Entire issue.]

Desrosiers RC: Nonhuman lentiviruses. In Knipe DM, Howley PM (editors-in-chief). *Fields Virology*, 5th ed. Lippincott Williams and Wilkins, 2007.

Freed EO, Martin MA: HIVs and their replication. In Knipe DM, Howley PM (editors-in-chief). *Fields Virology*, 5th ed. Lippincott Williams and Wilkins, 2007.

Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections among HIV-exposed and HIV-infected children. Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the American Academy of Pediatrics. *MMWR Recomm Rep* 2009;58(No. RR-11).

Patel K, Hernán MA, Williams PL, et al: Long-term effectiveness of highly active antiretroviral therapy on the survival of children and adolescents with HIV infection: A 10-year follow-up study. *Clin Infect Dis* 2008;46:507. [PubMed: 18199042]

Patrick MK, Johnston JB, Power C: Lentiviral neuropathogenesis: Comparative neuroinvasion, neurotropism, neurovirulence, and host neurosusceptibility. *J Virol* 2002;76:7923. [PubMed: 12133996]

Paul ME, Schearer WT: Pediatric human immunodeficiency virus infection. In Leung DYM, Sampson HA, Geha RS, et al (editors). *Pediatric Allergy: Principles and Practice*. Mosby, 2003.

Primary HIV-1 infection. *J Infect Dis* 2010;202(Suppl 2). [Entire issue.]

Revised recommendations for HIV testing of adults, adolescents, and pregnant women in health-care settings. *MMWR Recomm Rep* 2006;55(RR-14):1.

Special issue: 25 years of HIV. *Trends Microbiol* 2008;16(No. 12). [Entire issue.]

Synergistic pandemics: Confronting the global HIV and tuberculosis epidemics. *Clin Infect Dis* 2010;50(Suppl 3). [Entire issue.]

Twenty-five years of HIV/AIDS—United States, 1981–2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006;55(No. 21):585. [PubMed: 16741493]

Updated U.S. Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. *MMWR Recomm Rep* 2005;54(RR-9):1.

booksmedicos.org

Universidad Mariano Galvez de Guatemala
Access Provided by:
SILVERCHAIR INFORMATION SYSTEMS

CAPÍTULO 45: Micología médica

INTRODUCCIÓN

La micología es el estudio de los hongos, los cuales son organismos eucariotas que evolucionaron en tándem con el reino animal. Sin embargo, a diferencia de los animales, la mayoría de los hongos no son móviles y poseen una pared celular rígida. A diferencia de las plantas, los hongos no son fotosintéticos. Se han descrito aproximadamente 80 000 especies de hongos, pero sólo alrededor de 400 son médicamente importantes, y menos de 50 son responsables de más de 90% de las infecciones fúngicas en los seres humanos y otros animales. Más bien, la mayoría de las especies de hongos son beneficiosas para la humanidad. Residen en la naturaleza y son esenciales en la descomposición y reciclaje de la materia orgánica. Algunos hongos mejoran en gran medida nuestra calidad de vida por su contribución a la producción de alimentos y licores, incluidos el queso, el pan y la cerveza. Otros hongos son importantes para la medicina al proporcionar metabolitos secundarios bioactivos útiles, como los antibióticos (p. ej., la penicilina) y los fármacos inmunodepresores (p. ej., la ciclosporina). Los hongos también han sido empleados por genetistas y biólogos moleculares como sistemas modelo para la investigación de una variedad de procesos eucariotas, incluidos el crecimiento y el desarrollo celular. En general, los hongos ejercen su mayor impacto económico como fitopatógenos; la industria agrícola sufre enormes pérdidas de cosechas cada año debido a las enfermedades fúngicas del arroz, el maíz, los granos y otras plantas.

Como todos los eucariotas, cada célula fúngica tiene al menos un núcleo con una membrana nuclear, retículo endoplásmico, mitocondrias y aparato secretor. La mayoría de los hongos son aerobios obligatorios o facultativos. Son quimiotróficos, secretan enzimas que degradan una amplia variedad de sustratos orgánicos en nutrientes solubles que luego son absorbidos pasivamente o llevados a la célula mediante transporte activo.

El término **micosis** hace referencia a las infecciones causadas por hongos. La mayoría de los hongos patógenos son exógenos, sus hábitats naturales son el agua, el suelo y los desechos orgánicos. Las micosis con mayor incidencia —candidiasis y dermatofitosis— son causadas por hongos que son componentes frecuentes de la microbiota humana normal y están altamente adaptados a la supervivencia en el hospedero humano. Para facilitar su estudio, las micosis pueden clasificarse como superficiales, cutáneas, subcutáneas o sistemáticas, invasoras de los órganos internos (cuadro 45–1). Las micosis sistémicas logran ser causadas por hongos endémicos, los cuales a menudo son patógenos primarios y están restringidos geográficamente, o por patógenos oportunistas ubicuos, a menudo secundarios. La agrupación de micosis en estas categorías refleja su puerta de entrada más común y el sitio inicial de participación. Sin embargo, existe una superposición considerable, ya que las micosis sistémicas a menudo exhiben manifestaciones subcutáneas y viceversa. La mayoría de los pacientes que desarrollan infecciones oportunistas tienen enfermedades subyacentes graves y defensas del hospedero comprometidas. Pero las micosis sistémicas primarias también se presentan en estos pacientes, y las oportunistas a menudo infectan a individuos inmunocompetentes.

booksmedicos.org

Universidad Mariano Galvez de Guatemala
Access Provided by:
SILVERCHAIR

CUADRO 45–1

Principales micosis y hongos causales

Categoría	Micosis	Agentes fúngicos causales
Superficial	Pitiriasis versicolor	Especies de *Malassezia*
	Tiña negra	*Hortaea werneckii*
	Piedra blanca	Especies de *Trichosporon*
	Piedra negra	*Piedraia hortae*
Cutánea	Dermatofitosis	Especies de *Microsporum*, especies de *Trichophyton* y *Epidermophyton floccosum*
	Candidiasis de piel, mucosa o uñas	*Candida albicans* y otras especies de *Candida*
Subcutánea	Esporotricosis	*Sporothrix schenckii*
	Cromoblastomicosis	*Phialophora verrucosa, Fonsecaea pedrosoi* y otros
	Micetoma	*Pseudallescheria boydii, Madurella mycetomatis* y otros
	Feohifomicosis	*Exophiala, Bipolaris, Exserohilum* y otros mohos dematiáceos
Endémico (primaria, sistémica)	Coccidioidomicosis	*Coccidioides posadasii* y *Coccidioides immitis*
	Histoplasmosis	*Histoplasma capsulatum*
	Blastomicosis	*Blastomyces dermatitidis*
	Paracoccidioidomicosis	*Paracoccidioides brasiliensis*
Oportunista	Candidiasis sistémica	*C. albicans* y muchas otras especies de *Candida*
	Criptococosis	*Cryptococcus neoformans* y *Cryptococcus gattii*
	Aspergilosis	*Aspergillus fumigatus* y especies de *Aspergillus*
	Hialohifomicosis	Especies de *Fusarium, Paecilomyces*, *Trichosporon* y otros mohos hialinos
	Feohifomicosis	*Cladophialophora bantiana*; especies de *Alternaria, Cladosporium*, *Bipolaris, Exserohilum* y otros numerosos mohos dematiáceos
	Mucormicosis	Especies de *Rhizopus, Lichtheimia, Cunninghamella* y otros miembros del orden Mucorales
	Neumonía por *Pneumocystis*	*Pneumocystis jirovecii*
	Peniciliosis	*Talaromyces marneffei*

GLOSARIO

Anamorfo: Estado reproductivo mitótico o asexual de un hongo. Los taxones fúngicos anamorfos se identifican en función de sus estructuras reproductivas asexuales (es decir, las mitosporas).

Artroconidios (artrosporas): Conidios que son resultado de la fragmentación de las células hifales (fig. 45–1).

Ascosporas: En el filo *Ascomycota*, después de la meiosis, se forman de cuatro a ocho meiosporas dentro de un **ascus**.

Basidiosporas: En el filo *Basidiomycota*, después de la meiosis, generalmente se forman cuatro meiosporas en la superficie de una estructura especializada, un **basidio** en forma de mazo.

Blastoconidios (blastosporas): Conidios que se producen por gemación (p. ej., levaduras).

Clamidosporas (clamidoconidios): Conidios grandes, de paredes gruesas, por lo general esféricos producidos a partir de células hifas

booksmedicos.org

terminales o intercalares.

Conidios: Estructuras reproductivas asexuales (mitosporas) producidas por la transformación de una levadura vegetativa o una célula hifal o de una célula conidiógena especializada, que puede ser simple o compleja y elaborada. Los conidios logran formarse en hifas especializadas, denominadas **conidióforos**. Los **microconidios** son pequeños y los **macroconidios** son grandes o multicelulares.

Espora: Propágulo especializado con valor de supervivencia mejorado, como resistencia a condiciones adversas o características estructurales que promueven la dispersión. Las esporas pueden ser el resultado de una reproducción asexual (p. ej., conidios o esporangiosporas) o sexual (véase más adelante).

Esporangiosporas: Estructuras asexuales características del orden Mucorales; son esporas mitóticas producidas dentro de un **esporangio** cerrado, a menudo sostenido por un **esporangióforo** (véanse figs. 45–2 y 45–3).

Esporas sexuales: Durante la reproducción sexual, las células haploides de cepas compatibles se aparean mediante un proceso de plasmogamia, cariogamia y meiosis.

Fialoconidios: Conidios que son producidos por una célula conidiógena "en forma de vaso" denominada **fiálide** (p. ej., *Aspergillus fumigatus*, fig. 45–6).

Gemación: Modo común de reproducción asexual, típico de las levaduras. Durante la mitosis, la pared celular parental sobresale hacia afuera y se agranda para formar un brote naciente que contiene el núcleo de la progenie. Una célula fúngica puede producir yemas simples o múltiples.

Hifas: Filamentos tubulares, ramificados (2–10 µm de ancho) de las células fúngicas, la forma de crecimiento de moho. La mayoría de las células hifales están separadas por tabiques transversales porosos o **septos**, pero en el orden mucorales, las hifas se caracterizan por ser escasamente septadas. Las hifas vegetativas o de sustrato anclan la colonia y absorben los nutrientes. Las hifas aéreas se proyectan sobre la colonia y soportan las estructuras reproductivas.

Hongos dematiáceos: Hongos cuyas paredes celulares contienen melanina, que imparte un pigmento marrón a negro.

Hongos dimorfos: Hongos que tienen dos formas de crecimiento, como un moho y una levadura, que se desarrollan en diferentes condiciones de crecimiento (p. ej., *Blastomyces dermatitidis* forma hifas *in vitro* y levaduras en los tejidos).

Levaduras: Células fúngicas unicelulares, de esféricas a elipsoides (3–15 µm) que suelen reproducirse por gemación.

Micelio: Masa o estera de hifas, colonia de moho.

Moho: Colonia de hifas o micelio o forma de crecimiento.

Pseudohifas: Cadenas de brotes elongados o blastoconidios; los tabiques entre las células están contraídos.

Septo: Pared transversal de la hifa, típicamente perforada.

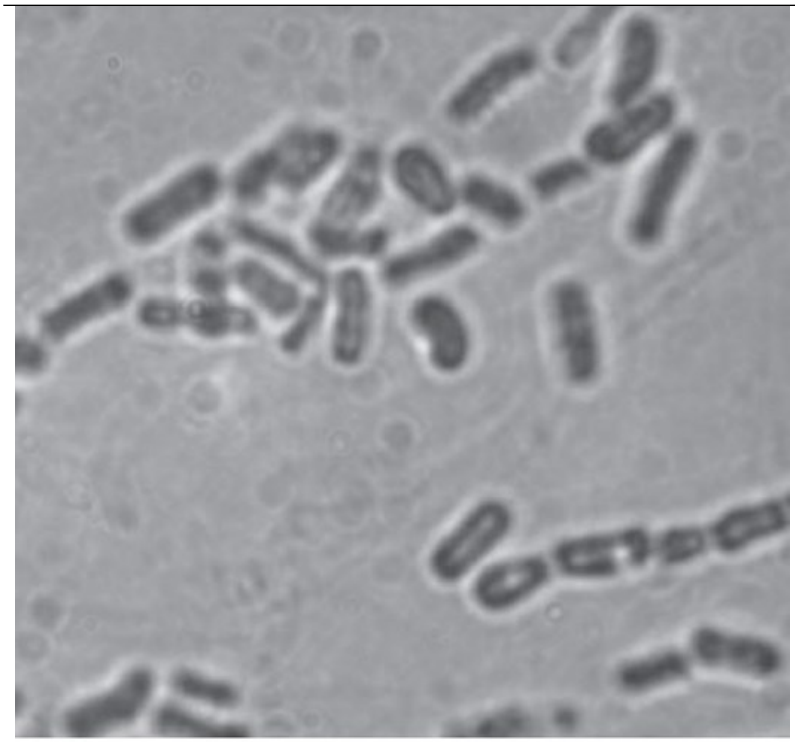
Teleomorfo: Estado reproductivo sexual de un hongo, que implica plasmogamia, cariogamia y meiosis.

Zigosporas: En el orden Mucorales, después de la meiosis, se desarrolla una **zigospora** grande y de paredes gruesas.

FIGURA 45–1

Artroconidios formados por la fragmentación de células hifales en conidios compactos. 400×.

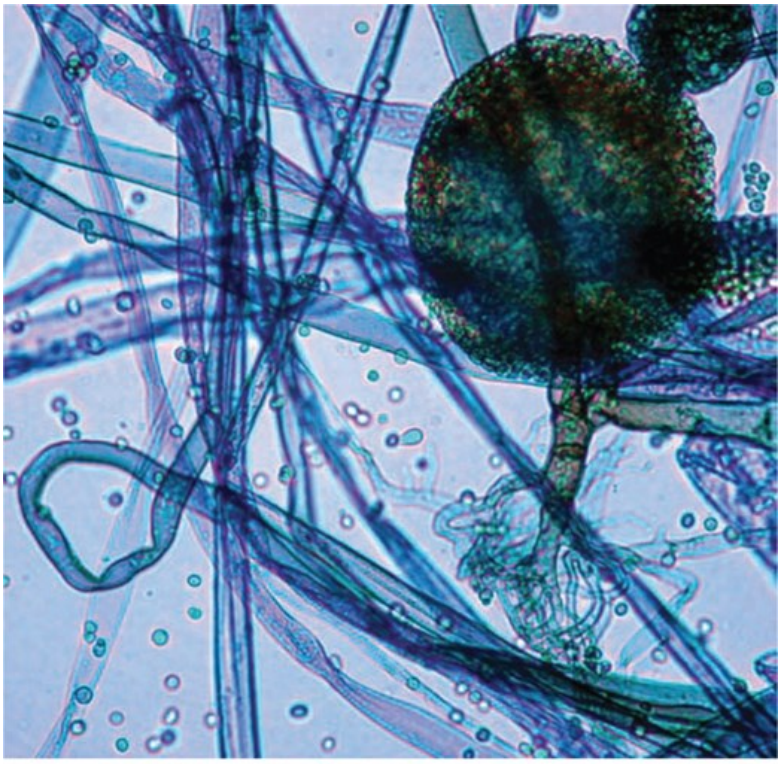
booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

FIGURA 45–2

Rhizopus. El esporangio de este moho ha liberado sus esporangiosporas, pero permanece unido al esporangióforo de soporte, y los rizoides son evidentes en la base del esporangióforo. 200×.

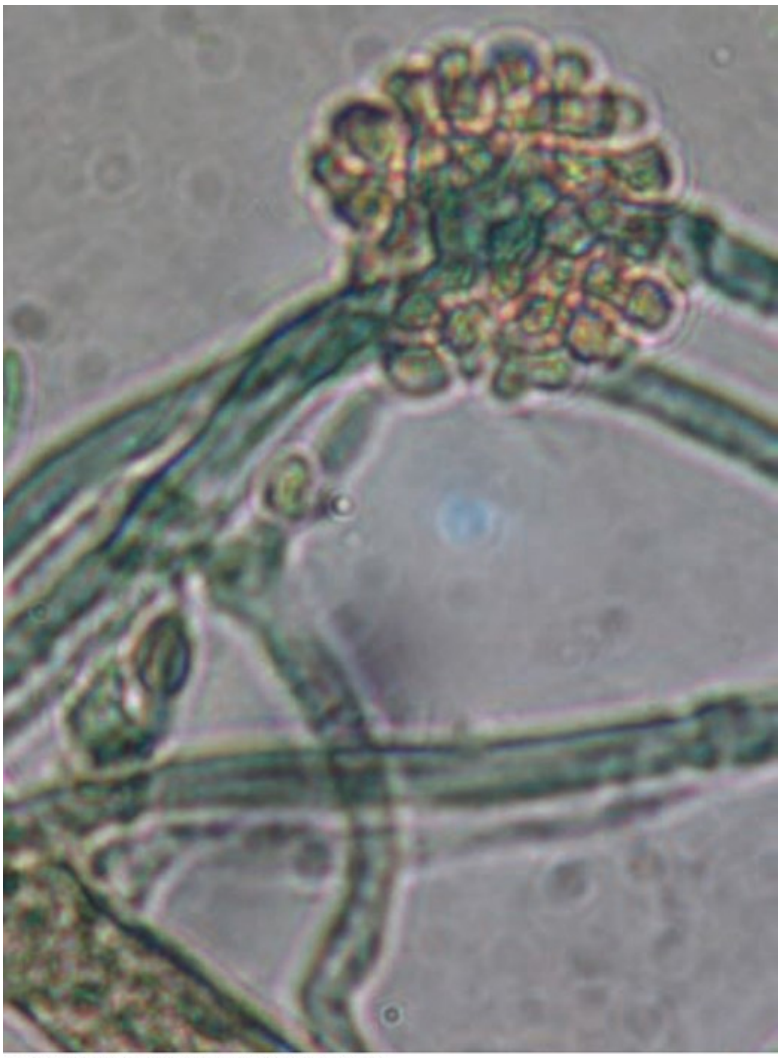


Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

booksmedicos.org

FIGURA 45–3

Cunninghamella bertholletiae. Las esporangiosporas se producen dentro de la esporangiola que está unida a una vesícula y sostenida por un esporangióforo. 400×.



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Durante una infección fúngica, la mayoría de los pacientes desarrollan respuestas inmunes celulares y humorales significativas contra los antígenos fúngicos. Gran parte del aumento continuo de las micosis oportunistas se puede atribuir a los avances médicos que han prolongado significativamente la supervivencia de los pacientes con cáncer, sida y trasplantes de células madre hematopoyéticas u órganos sólidos. Como sugieren estos datos clínicos, las respuestas inmunes Th1 y Th17 son mecanismos esenciales de defensa del hospedero para la protección natural contra las micosis que amenazan la vida. Los hongos patógenos no producen toxinas potentes, y las características de la patogenicidad fúngica son complejas y poligénicas. Además, las infecciones experimentales han demostrado que las poblaciones de una especie patógena varían en su virulencia, y los estudios genéticos han identificado numerosos genes que contribuyen a la patogenicidad fúngica.

La mayoría de las micosis son difíciles de tratar. Como los hongos son eucariotas, comparten muchos genes homólogos, productos genéticos y vías con sus hospederos humanos. En consecuencia, hay pocos objetivos únicos para la quimioterapia. Sin embargo, existe un creciente interés en la búsqueda de posibles objetivos terapéuticos y se encuentran disponibles nuevos fármacos antimicóticos.

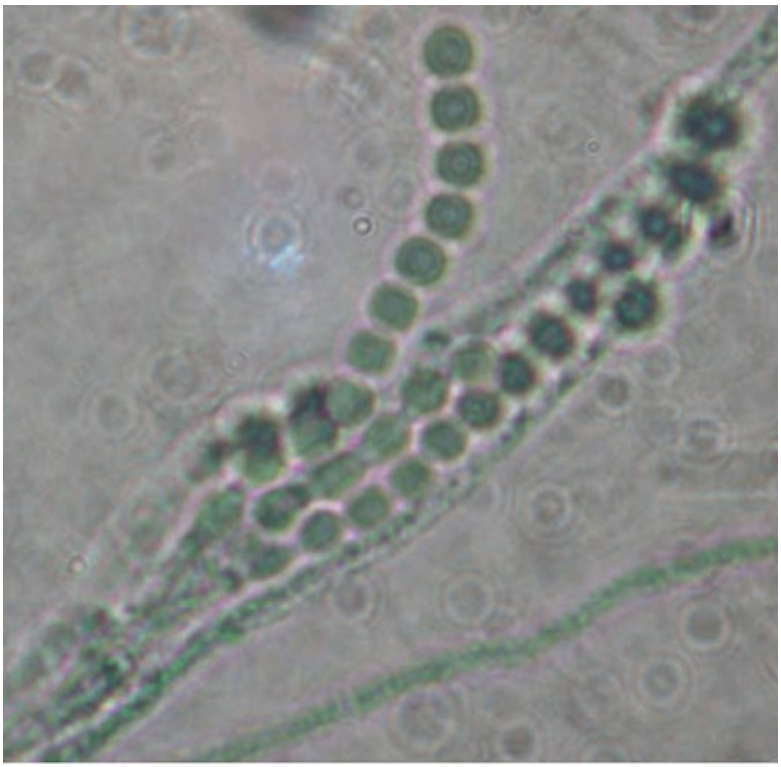
PROPIEDADES GENERALES, VIRULENCIA Y CLASIFICACIÓN DE LOS HONGOS PATÓGENOS

booksmedicos.org

Los hongos tienen dos formas básicas de crecimiento, como **mohos** y como **levaduras**. El crecimiento en la forma de moho (o lodo) ocurre por la producción de túbulos cilíndricos ramificados multicelulares llamados **hifas** que varían en diámetro de 2 a 10 µm. Las hifas se extienden por elongación apical debido a la producción de nuevo crecimiento de la pared celular en sus puntas. La masa de hifas entrelazadas que se acumula durante el crecimiento activo es un **micelio**. Algunas hifas se dividen en células por tabiques cruzados o **septos**, que por lo general se forman a intervalos regulares durante el crecimiento de las hifas. Sin embargo, los miembros del orden Mucorales producen hifas que rara vez se separan. Las hifas vegetativas o del sustrato penetran en el medio de soporte, anclan la colonia y absorben nutrientes. En contraste, las hifas aéreas se proyectan por encima de la superficie del micelio y usualmente soportan las estructuras reproductivas del moho. Cuando se aísla un moho de una muestra clínica, su tasa de crecimiento, apariencia macroscópica y morfología microscópica suelen ser suficientes para determinar su género y especie. Las características fenotípicas más útiles son la ontogenia y la morfología de las esporas reproductoras asexuales o conidios (figs. 45–2, 45–3, 45–4, 45–5, 45–6, 45–7, 45–8).

FIGURA 45–4

Penicillium. Las cadenas de conidios son generadas por las fiálides, que están soportadas por un conidióforo ramificado. El conidio basal es el más reciente. 400×.

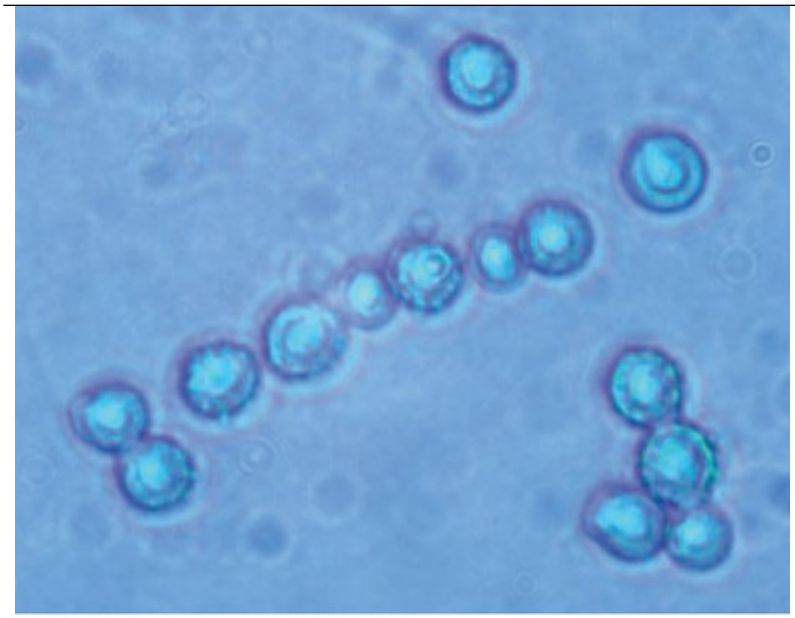


Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

FIGURA 45–5

Scopulariopsis. Esta cadena de conidios fue producida por un anélido, que es otro tipo de célula conidiógena. 400x.

booksmedicos.org

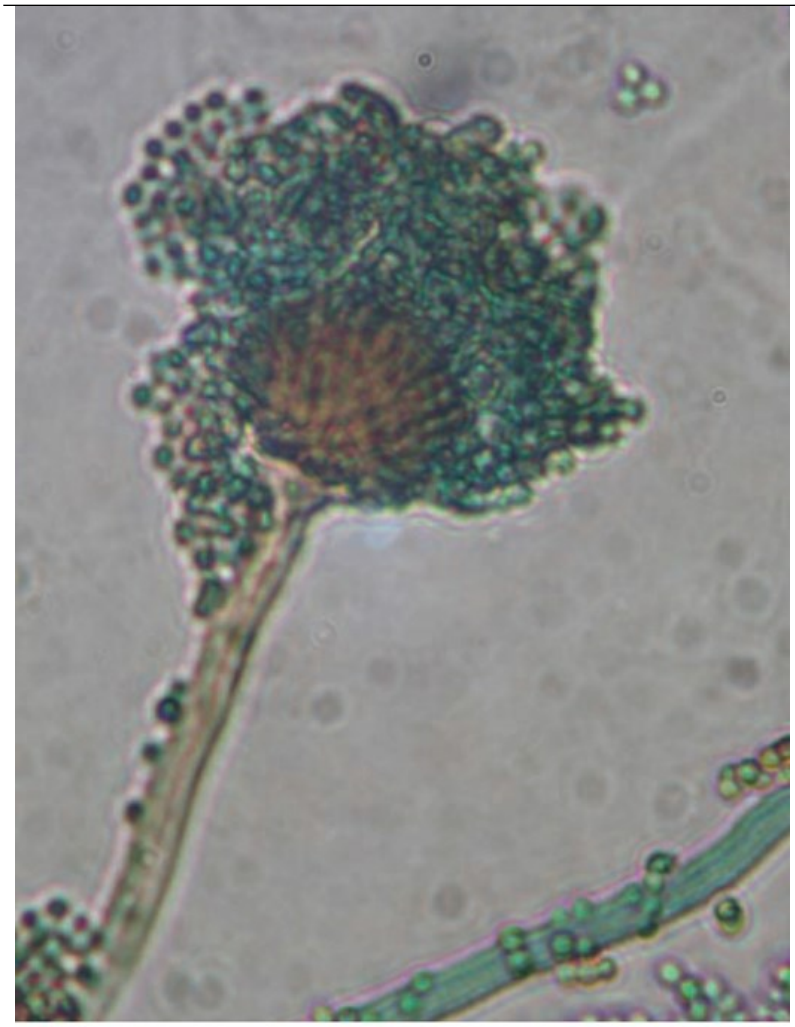


Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

FIGURA 45–6

A. fumigatus. Las fiálides se forman en la parte superior de una vesícula inflamada al final de un conidióforo largo. Los conidios basales son los más jóvenes. Los conidios maduros tienen paredes rugosas. 400×.

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

FIGURA 45–7

Bipolaris. Moho dematiáceo que produce macroconidios característicos de paredes gruesas. 400×.

booksmedicos.org

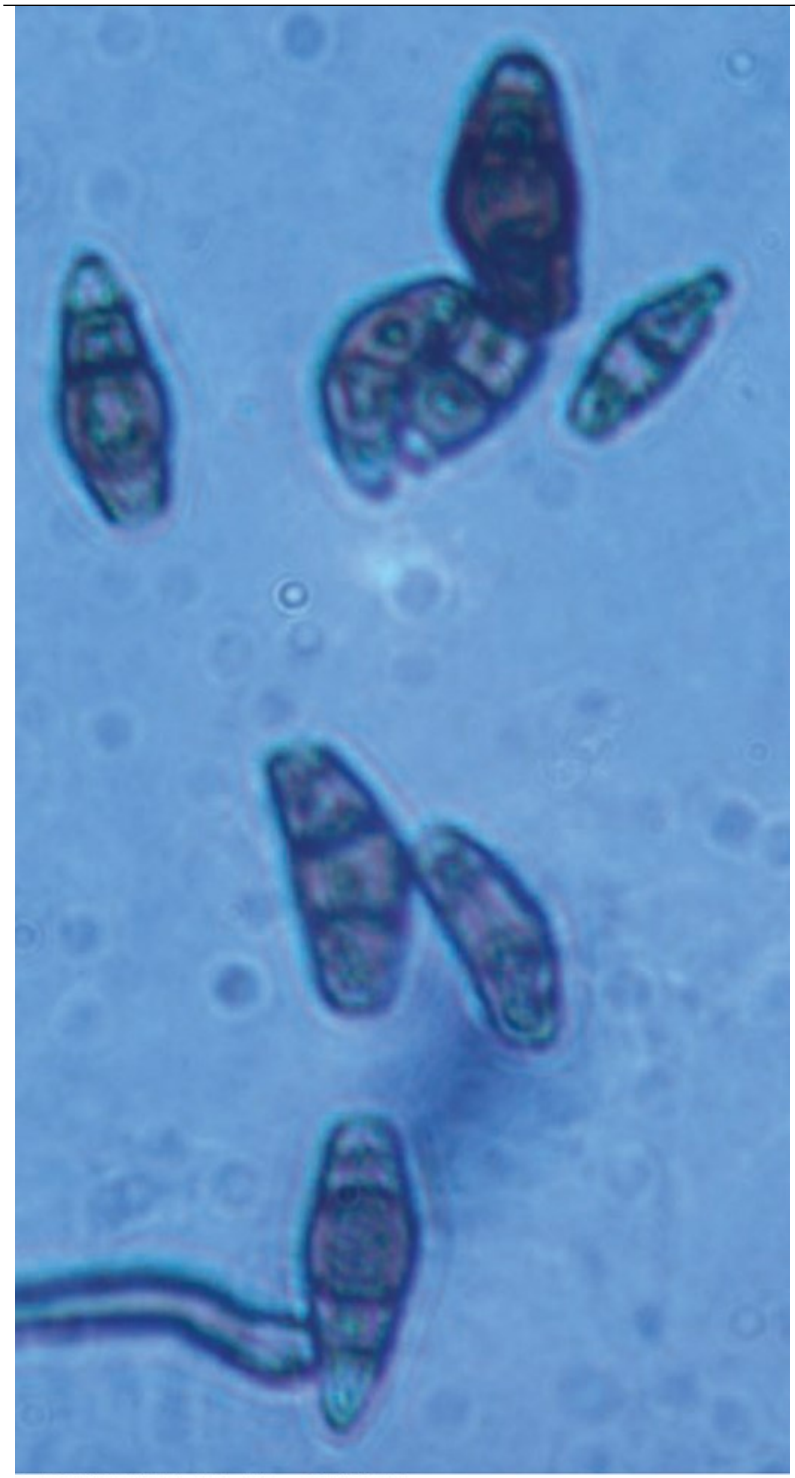


Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

FIGURA 45–8

Curvularia. Moho dematiáceo que produce macroconidios curvos característicos con células centrales claramente más grandes. 400×.

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Las levaduras son células individuales, por lo general de forma esférica a elipsoide y que varían en diámetro de 3 a 15 µm. La mayoría de las levaduras se reproducen por gemación, que se inicia por una protuberancia lateral o terminal del crecimiento de una nueva pared celular que se agranda durante la mitosis. Uno o más núcleos replicados ingresan al brote naciente, que posteriormente forma un septo y se separa de la célula madre. Algunas especies producen brotes que característicamente no se desprenden y se elongan; esta continuación del proceso de gemación produce cadenas de células de levadura alongadas llamadas **pseudohifas**. Las colonias de levadura son por lo regular blandas, opacas, de 1–3 mm de tamaño y de color crema. Las colonias y la morfología microscópica de muchas especies de levaduras parecen bastante similares, pero pueden identificarse mediante pruebas fisiológicas y algunas diferencias morfológicas clave. Algunas especies, incluidos varios patógenos, son dimórficas y pueden crecer

booksmedicos.org

como una levadura o moho en dependencia de las condiciones ambientales, como la temperatura o los nutrientes disponibles.

Los ciclos de vida de los hongos son notablemente versátiles. En dependencia del hongo, el recuento cromosómico nuclear predominante puede ser haploide o diploide. Algunas especies existen completamente por crecimiento clonal o reproducción asexual, y salvo mutaciones espontáneas, cada célula será un clon genético. Muchas otras especies son capaces de reproducirse sexualmente, lo que puede requerir o no parejas genéticamente diferentes para el apareamiento y la meiosis. La reproducción tanto sexual como asexual logra dar como resultado la producción de **esporas**, lo que mejora la supervivencia de los hongos. Las esporas por lo general están latentes, se dispersan con facilidad, son más resistentes a las condiciones adversas y germinan para formar células vegetativas cuando las condiciones de crecimiento son favorables. Las esporas derivadas de la reproducción asexual o sexual se denominan anamórficas o teleomórficas, respectivamente. Al igual que las células vegetativas, las esporas asexuales son la progenie mitótica (es decir, las mitosporas). Los hongos médicos producen dos tipos principales de esporas asexuales, los **conidios**, que son producidos por la mayoría de los hongos patógenos y, en el orden Mucorales, las **esporangiosporas** (véase más adelante y "Glosario"). Las características informativas de las esporas incluyen su ontogenia (algunos mohos producen estructuras conidiógenas complejas), así como su morfología (tamaño, forma, textura, color y unicelularidad o multicelularidad). En algunos hongos, las células vegetativas pueden transformarse en conidios (p. ej., artroconidios y clamidosporas). En otros, los conidios son producidos por una célula conidiógena, como una fiálide, que puede estar unida a una hifa especializada llamada conidióforo. Las esporangiosporas son el resultado de la replicación mitótica y la producción de esporas dentro de una estructura similar a una bolsa llamada esporangio, que es sostenida por un esporangióforo.

Ciertas propiedades fúngicas son esenciales, pero no necesariamente suficientes, para la patogenicidad, como la capacidad de proliferar en el mamífero hospedero. Muchos factores de virulencia han evolucionado para permitir que los hongos patógenos resistan o eludan las defensas y el ambiente estresante del hospedero. Algunos de estos determinantes de virulencia incluyen transformaciones morfológicas, "cambio" genético de procesos metabólicos en respuesta al entorno del hospedero, la producción de adhesinas de superficie que se unen a las membranas de las células del hospedero, la secreción de enzimas que atacan los sustratos del hospedero (p. ej., catalasa, aspartil proteinasas y fosfolipasas), componentes de la pared celular que resisten la fagocitosis (p. ej., α-(1,3)-glucano, melanina, la cápsula de *Cryptococcus*) y la formación de biopelículas. En este capítulo se proporcionan ejemplos específicos en las descripciones de varias micosis.

Los hongos tienen una **pared celular** rígida esencial que determina su forma y los protege del estrés osmótico y otras tensiones ambientales. Las paredes celulares están compuestas en gran medida por capas de carbohidratos (largas cadenas de polisacáridos), así como por glucoproteínas y lípidos. Algunos polímeros de azúcar se encuentran en las paredes celulares de muchos hongos, como la quitina (un polímero no ramificado de *N*-acetilglucosamina ligada a β-1,4); glucanos, que son polímeros de glucosa (p. ej., α-1,3-glucano, β-1,3-glucano y β-1,6-glucano), y mananos, polímeros de manosa (p. ej., α-1,6-manosa). Estos componentes están reticulados a partir de una matriz de pared celular multicapa. Además, otros polisacáridos pueden ser exclusivos de especies fúngicas específicas y, por tanto, útiles para la identificación. Durante la infección, las paredes celulares fúngicas ejercen importantes propiedades patobiológicas. Los componentes de la superficie de la pared celular median la unión del hongo a las células hospederas. Las fracciones específicas de la pared celular fúngica se unen a receptores de reconocimiento de patrones en las membranas de la célula hospedera, como ciertos receptores tipo Toll, estimulando las respuestas inmunes innatas. Los glucanos de la pared celular y otros polisacáridos logran activar la cascada del complemento y provocar una reacción inflamatoria. La mayoría de estos polisacáridos están pobremente degradados por el hospedero y pueden detectarse con tinciones histológicas especiales. Las paredes celulares también liberan antígenos inmunodominantes que consiguen provocar respuestas inmunes celulares y anticuerpos de diagnóstico. Además, algunas levaduras y mohos se describen como **dematiáceos** debido a que sus paredes celulares contienen melanina, que imparte un pigmento marrón o negro a la colonia de hongos. Varios estudios han demostrado que la melanina protege a estos hongos de las defensas del hospedero.

Taxonomía

Los hongos se clasificaron inicialmente en los filos en función de sus modos de reproducción sexual y datos fenotípicos. Estos métodos han sido suplantados por la sistemática molecular, que reflejan con mayor precisión las relaciones filogenéticas. Existe cierta ambigüedad sobre la divergencia de los órganos y los animales y sus antepasados existentes. Los hongos inferiores fueron asignados al filo Zygomycota, pero este filo demostró ser polifilético y ha sido reemplazado por el filo Glomeromycota, cuatro subfilos y dos órdenes zoopatogénicos, los **Mucorales** y los Entomoftorales. Sin embargo, hay dos grandes filos, el **Ascomycota** y el **Basidiomycota**, están bien estudiados por los análisis filogenéticos. Estos tres filos contienen levaduras, mohos y especies dimórficas. El filo Ascomycota (o ascomicetos) incluye más de 60% de los hongos conocidos y aproximadamente 85% de los patógenos humanos. La mayoría de los otros hongos patógenos son miembros del filo Basidiomycota (basidiomicetos) o del orden Mucorales. Estos taxones médicamente relevantes se distinguen por sus modos de reproducción. La reproducción sexual ocurre típicamente cuando las cepas de una especie compatibles para el apareamiento son estimuladas por feromonas experimentando plasmogamia, cariogamia (fusión nuclear) y meiosis,

booksmedicos.org

lo que trae como resultado el intercambio de información genética y la formación de esporas sexuales haploides.

Para los mohos dentro del orden Mucorales, las hifas vegetativas tienen pocas separaciones, el producto de la reproducción sexual entre los aislados compatibles con el apareamiento es una zigospora, y la reproducción asexual se produce a través de esporangios, que se transmiten en los esporanióforos aéreos (véase "Glosario"). Los ejemplos incluyen especies de *Rhizopus*, *Lichtheimia* y *Cunninghamella*. Entre los ascomicetos, la reproducción sexual generalmente requiere la fusión de cepas compatibles con el apareamiento e implica la formación de una bolsa o ascus donde ocurren la cariogamia y la meiosis, con lo cual se producen ascosporas haploides. Se reproducen asexualmente con la producción de conidios. Los mohos ascomicetos tienen hifas septadas. La mayoría de las levaduras patógenas (*Candida* y *Saccharomyces*) y mohos (*Coccidioides*, *Blastomyces* y *Trichophyton*) son ascomicetos. Los basidiomicetos incluyen hongos, así como especies patógenas de *Cryptococcus*, *Malassezia*, *Trichosporon* y otros. La reproducción sexual da como resultado hifas dicarióticas y cuatro basidiosporas de progenie apoyadas por un basidio en forma de mazo. En el laboratorio de diagnóstico se implementan múltiples enfoques para identificar aislados clínicos, incluidas las características moleculares y fenotípicas (p. ej., secuencias de ADN de acuerdo con características, morfología de estructuras reproductivas y propiedades fisiológicas). Los aislados clínicos casi siempre representan infección por un solo clon y se reproducen asexualmente en el laboratorio. Como consecuencia, muchos patógenos fueron inicialmente clasificados según sus estructuras reproductivas asexuales o estados anamorfos, y con el subsecuente descubrimiento de un ciclo sexual, estos taxones adquirieron un nombre teleomorfo. Durante la evolución para convertirse en patógenos exitosos, algunos hongos han perdido, aparentemente, la habilidad para reproducirse sexualmente.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO DE LAS MICOSIS

La gran mayoría de los hongos han evolucionado para residir en varios nichos ambientales donde crecen fácilmente en sustratos orgánicos adyacentes y están protegidos de condiciones perjudiciales. Aunque estos hongos exógenos no logran penetrar en las superficies intactas de los hospederos sanos, pueden adquirirse accidentalmente por exposición traumática a hongos residentes en el suelo, el agua, el aire o la vegetación. Una vez que las células fúngicas han penetrado en las superficies cutáneas o mucosas, como la piel o las vías respiratorias, urinarias o gastrointestinales, son repelidas por las defensas innatas del hospedero. Los hongos potencialmente patógenos pueden crecer a 37 °C, adquirir nutrientes esenciales del hospedero y evadir las respuestas inmunes. Los pocos cientos de hongos ambientales con estos atributos representan sólo un pequeño porcentaje de especies globales. Desafortunadamente, algunos hongos altamente prevalentes con estas capacidades pueden causar infecciones invasivas oportunistas en pacientes con defensas del hospedero comprometidas (p. ej., aspergilosis y criptococosis). En general, las micosis más prevalentes son causadas por mohos no invasivos, los dermatofitos, los cuales se han adaptado para crecer en la piel, el cabello o las uñas, y por especies endógenas de *Candida* y *Malassezia*, que son miembros de la microbiota humana. Sin embargo, independientemente de su origen, con la excepción de los dermatofitos, los hongos patógenos no son contagiosos y la transmisión entre seres humanos o animales es extremadamente rara. Este capítulo describe las micosis más prevalentes, pero cada año se reportan nuevos patógenos. También existe una breve cobertura de dos mecanismos diferentes por los cuales los hongos pueden causar enfermedades humanas: la ingestión de toxinas fúngicas o la exposición a componentes fúngicos de la pared celular que provocan respuestas alérgicas mediadas por IgE.

En general, los métodos más definitivos para establecer el diagnóstico de una infección fúngica son el cultivo del patógeno, el examen microscópico, la detección de ADN fúngico específico de la especie y la serología. Dado que estos métodos varían en su disponibilidad, especificidad, sensibilidad, metodología y tiempo de respuesta, es prudente utilizar varias estrategias de diagnóstico.

A. Muestras

Las muestras clínicas recolectadas para microscopia y cultivo están determinadas por el sitio o los sitios de infección y la condición del paciente. Todas las muestras deben obtenerse utilizando una técnica aséptica, especialmente las muestras de sitios normalmente estériles, como la sangre, las biopsias de tejidos y el líquido cefalorraquídeo. Las muestras de sitios corporales no estériles incluyen lesiones cutáneas y subcutáneas, hisopos nasofaríngeos o genitales, esputos, orina y heridas. Para minimizar el crecimiento bacteriano, las muestras deben transportarse al laboratorio de diagnóstico en el transcurso de 2 horas. Siempre que se sospeche una infección por hongos, se debe informar al laboratorio de diagnóstico debido a que se han desarrollado tinciones especiales y medios de cultivo para la detección de hongos patógenos.

B. Examen microscópico

Se pueden colocar una o dos gotas de una muestra acuosa o serosa, como esputo, orina, líquido cefalorraquídeo o aspirado, en un portaobjetos de

booksmedicos.org

vidrio con una gota de hidróxido de potasio (KOH) a 10–20%, y después de agregar un cubreobjetos, examinar el portaobjetos bajo el microscopio con los objetivos de baja y alta potencia (450×). El KOH disuelve las células de los tejidos y las paredes de hongos resistentes y altamente refractarios se vuelven más visibles. Este procedimiento también se puede usar para examinar raspados de la piel o muestras de tejido desmenuzado. La sensibilidad de la solución de KOH mejora mediante la adición de calcoflúor blanco, que es una tinción no específica de la pared celular fúngica la cual es visible con un microscopio fluorescente. La detección de hongos en el pus, los exudados viscosos y en tejido desmenuzado también se puede examinar con preparaciones de KOH calentando suavemente el portaobjetos para disolver el exceso de restos de tejido y las células inflamatorias. También se logra observar hongos en frotis de sangre, CSF y otras preparaciones tratadas con tinción de Gram o Wright.

En las muestras de biopsia fijadas con formalina se pueden detectar los hongos con la tinción histopatológica de hematoxilina y eosina (H&E, *hematoxylin and eosin*) habitual. Sin embargo, las tinciones especializadas en la pared celular fúngica son más sensibles. Las dos tinciones más comunes son plata metenamina de Gomori (GMS, *Gomori methenamine silver*) y ácido periódico de Schiff (PAS, *periodic acid Schiff*), que tiñen las paredes de hongos en negro o rojo, respectivamente. Otras tinciones especializadas, como las tinciones de cápsulas para *Cryptococcus*, se describen en secciones posteriores.

Aunque la sensibilidad de los exámenes microscópicos varía con la micosis y la extensión de la enfermedad, este examen se puede realizar rápidamente y a menudo es definitivo. En el hospedero, la mayoría de los hongos crecen como levaduras, hifas o una combinación de levaduras y pseudohifas. En el cuadro 45–2 se enumera el espectro de estructuras fúngicas *in vivo*. En muchos casos, los patógenos que están presentes sólo como levaduras son suficientemente distintivos en tamaño y forma para establecer un diagnóstico inmediato. En otros casos, en función de la apariencia fúngica (p. ej., hifas no septadas o paredes celulares parduzcas) y el sitio de la muestra (p. ej., superficial o sistémico), la lista de posibles agentes fúngicos se reduce de manera considerable.

booksmedicos.org

CUADRO 45–2

Estructuras fúngicas clave observadas en los exámenes microscópicos de muestras clínicas

Morfología predominante	Micosis
Levaduras: yemas simples o múltiples	Blastomicosis, histoplasmosis, paracoccidioidomicosis, peniciliosis, esporotricosis
Levaduras con cápsulas	Criptococosis
Hifas: septada	Hialohifomicosis: especies de *Aspergillus, Fusarium, Geotrichum, Trichosporon*, etc.
Hifas: septadas en muestras de piel o uñas	Dermatofitosis
Hifas, no septadas	Mucormicosis: especies de *Rhizopus*, *Lichtheimia*, *Cunninghamella*, etc.
Hifas: septadas; paredes celulares parduscas	Feohifomicosis: especies de *Bipolaris*, *Cladosporium*, *Curvularia*, *Exserohilum*, etc.
Levaduras y pseudohifas	Candidiasis: especies de *Candida*
Levaduras e hifas en raspados de la piel	Pitiriasis versicolor
Esférulas	Coccidioidomicosis
Células escleróticas: paredes celulares parduzcas	Cromoblastomicosis
Gránulos de azufre	Micetoma
Artroconidios en el cabello	Dermatofitosis
Conidios en la cavidad pulmonar	Hialohifomicosis: especies de *Aspergillus*, *Fusarium*, etc.
Quistes (ascus) en las muestras pulmonares	*Pneumocystis*

C. Cultivo

En la mayoría de los casos, el cultivo es más sensible que el examen directo, y debe cultivarse una porción del material recolectado para microscopia. El medio micológico tradicional, el agar dextrosa de Sabouraud (SDA, *Sabouraud's dextrose agar*), contiene glucosa y peptona modificada (pH 7), apoya el crecimiento de hongos y restringe el de bacterias. Las características morfológicas de los hongos utilizados para la identificación se han descrito a partir del crecimiento en SDA. Sin embargo, otros medios, como el agar inhibidor de moho (IMA, *inhibitory mold agar*), mejoran la obtención de hongos de muestras clínicas. Para cultivar hongos médicos a partir de muestras no estériles, se añaden antibióticos antibacterianos (p. ej., gentamicina y cloranfenicol) y la cicloheximida a los medios para inhibir las bacterias y los mohos saprobios, respectivamente. Después de obtener los cultivos, el agar de dextrosa de papa estimula la producción de conidios.

Para el cultivo de sangre se han desarrollado varios medios de caldo comerciales para bacterias y/o hongos. La mayoría de las especies de levadura en la sangre se pueden detectar y subcultivar a partir de estos medios en el transcurso de 3 días. Sin embargo, los mohos pueden requerir varias semanas de incubación para ser positivos y, por tanto, se deben usar procedimientos especiales para optimizar su recuperación. Las levaduras crecen mejor a 37 °C y el moho a 30 °C. Cuando se sospecha un hongo dimorfo, se recomiendan múltiples medios y temperaturas de incubación. El método ideal para casos probables de fungemia es un tubo comercial de lisis-centrifugación (Isolator®) al que se agrega sangre directamente. El tubo contiene un anticoagulante y un detergente para lisar las células sanguíneas, liberando las células fúngicas fagocitadas, y luego se centrifuga para sedimentar

booksmedicos.org

cualquier hongo. Después de decantar el líquido sobrenadante, el sedimento se suspende, se raya en placas de agar de medios micológicos y se incuba. Los cultivos positivos de la mayoría de las levaduras o mohos pueden identificarse mediante fenotipos morfológicos y fisiológicos. Varios sistemas comerciales de microcultivo para levaduras logran generar perfiles de asimilación de sustrato, y estos perfiles se pueden comparar con grandes bases de datos para identificar la mayoría de las especies de levaduras patógenas. Como se describe más adelante, existen medios especializados disponibles para contribuir a la identificación rápida de especies de *Candida* (p. ej., CHROMagar®).

D. Serología

En las siguientes secciones de este capítulo se explicará cómo la detección de anticuerpos o antígenos específicos en suero o CSF logra proporcionar información útil de diagnóstico y/o pronóstico. En pacientes inmunocompetentes, las pruebas positivas de anticuerpos pueden confirmar el diagnóstico, y las pruebas negativas logran excluir la enfermedad fúngica. Sin embargo, la interpretación de cada prueba serológica depende de su sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo o negativo en la población de pacientes sometidos a prueba.

E. Métodos moleculares

Un número cada vez mayor de laboratorios clínicos ha implementado métodos basados en la detección de ácidos nucleicos, proteínas o antígenos fúngicos para identificar hongos patógenos en muestras clínicas o después de su recuperación en cultivo. Se han publicado múltiples enfoques y se dispone de sistemas internos y comerciales, pero ninguno ha sido ampliamente adoptado. En la próxima década, uno o más de estos métodos pueden volverse habituales, especialmente si pueden automatizarse, proporcionar un rendimiento rápido y detectar múltiples microbios. Además, algunas plataformas tienen el potencial para el uso en el punto de atención. La mayoría de los métodos basados en ADN usan PCR para amplificar secuencias específicas de hongos de ADN ribosómico u otros genes conservados. Al comparar las secuencias de ADN de un aislado clínico con bases de datos de miles de secuencias de ADN fúngico, se puede identificar el género o la especie de un hongo desconocido. Este enfoque se ha utilizado para identificar cultivos de cientos de taxones fúngicos. Además, una variedad de informes ha utilizado PCR para detectar ADN fúngico (principalmente *Candida* o *Aspergillus*) en sangre y otras muestras.

Varias compañías han desarrollado instrumentos comerciales automatizados para la identificación basada en el ADN de hongos patógenos, incluidas Luminex Molecular Diagnostics®, Gen-Probe®, LightCycler® SeptiFast y MicroSeq®. Para la detección suelen utilizar sondas de oligonucleótidos que emiten una señal amplificada por fluorescencia, reactivos químicos o inmunoensayo enzimático. Para detectar células fúngicas en preparaciones de portaobjetos, puede usarse un estuche de prueba PNA-FISH® (hibridación *in situ* fluorescente péptido-ácido nucleico) con sondas específicas de la especie.

Los métodos de huellas dactilares basadas en el ADN, como la tipificación de secuencias *multilocus* (MLST, *multilocus sequence typing*), han identificado subpoblaciones filogenéticas de muchos hongos patógenos, incluidas especies de *Candida*, *Cryptococcus*, *Aspergillus* y *Coccidioides*. Algunos de estos subgrupos moleculares son clínicamente relevantes, ya que están asociados con diferencias en la distribución geográfica, la susceptibilidad a los fármacos antimicóticos, las manifestaciones clínicas o la virulencia. Algunos de estos subgrupos pueden representar especies crípticas que no logran diferenciarse por métodos fenotípicos.

Otro método molecular que está ganando actualidad debido a su aplicación a bacterias y hongos patógenos implica la extracción de proteínas microbianas, que luego se someten a espectroscopia de masas. Los patógenos se identifican comparando sus patrones espectrales de proteínas con los de las bases de datos de especies previamente probadas. Con la facilidad de preparación de muestras y la disponibilidad comercial de instrumentos automatizados, este método —espectrometría de masas de tiempo de vuelo con ionización por desorción láser asistida por una matriz (MALDI-TOF-MS, *matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry*)— se está volviendo más accesible. En varios estudios, MALDI-TOF-MS ha demostrado ser más preciso y más rápido que los métodos de cultivo convencionales. La mayoría de los informes iniciales se centraron en la identificación de especies de *Candida*, pero las bases de datos se han expandido para incluir cientos de otras especies fúngicas.

Similar a la prueba rápida de endotoxina, la cascada de coagulación de la hemolinfa del cangrejo herradura (*Limulus*) también se desencadena por la pared celular fúngica β-(1,3)-D-glucano (Fungitell®). Este polisacárido se elimina durante la infección, y su coagulación de la hemolinfa se ha explotado para cuantificar su concentración en sangre y líquido cefalorraquídeo. Los niveles de β-(1,3)-D-glucano de ≥80 pg/mL son positivos y están asociados con candidiasis invasiva, aspergilosis, patógenos dimorfos y otras micosis.

F. Pruebas de susceptibilidad antimicótica

booksmedicos.org

Después del diagnóstico de una micosis sistémica se inicia la quimioterapia antifúngica adecuada. Como se explicó al final de este capítulo, hay tres clases principales de fármacos antimicóticos. Sin embargo, muchos hongos patógenos son capaces de desarrollar resistencia a los fármacos antimicóticos, y a menudo es necesario el laboratorio de microbiología clínica para evaluar *in vitro* la susceptibilidad (o resistencia) del aislado fúngico del paciente *versus* un fármaco antimicótico específico. El Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (CLSI, *Clinical and Laboratory Standards Institute*) ha desarrollado protocolos para probar *in vitro* la concentración inhibitoria mínima (MIC, *minimal inhibitory concentration*) de aislados fúngicos patógenos contra fármacos aprobados. Por ejemplo, un aislado de levadura clínico puede cultivarse en caldo, suspenderse a una concentración estándar de unidades formadoras de colonias (CFU, *colony-forming units*) por mililitro y colocarse en pocillos de microtitulación que contienen un rango de concentraciones de un antifúngico específico; después de la incubación durante 24 o 48 horas, la concentración más baja de fármaco (µg/mL) para inhibir el crecimiento es la MIC. Dado que la mayoría de los fármacos antifúngicos son fungistáticos en lugar de fungicidas, el MIC es una guía útil para un tratamiento efectivo. Para muchas combinaciones de fármacos antifúngicos-hongos se han desarrollado puntos de corte MIC para designar las concentraciones de fármaco como susceptibles (S), intermedias o susceptibles dependientes de la dosis (I o S-DD) o resistentes (R). Sin embargo, la efectividad *in vitro* de un fármaco no siempre se correlaciona con su eficacia en el paciente. Hay métodos alternativos aprobados y comerciales y kits comerciales para medir la MIC, como el Etest® (bioMérieux) y Sensititre YeastOne® (Trek Diagnostics).

MICOSIS SUPERFICIALES

Infecciones por *Malassezia*

La **pitiriasis versicolor** es una infección superficial crónica, altamente prevalente del estrato córneo causada por especies de la levadura lipofílica, *Malassezia*. Estas levaduras pueden aislarse de la piel y el cuero cabelludo normales y se consideran parte de la microbiota cutánea. Por tanto, las infecciones son probablemente causadas por cepas endógenas. Actualmente hay 14 especies de *Malassezia* reconocidas, pero la gran mayoría de los casos de pitiriasis versicolor son causadas por *Malassezia globosa*, *Malassezia furfur* o *Malassezia sympodialis*. La infección se caracteriza por máculas discretas, serpentinas, hiper o hipopigmentadas que se desarrollan en la piel, generalmente en el pecho, la parte superior de la espalda, los brazos o el abdomen. Estos parches de piel descolorida pueden agrandarse y fusionarse, pero las escamas, la inflamación y la irritación son mínimas. De hecho, esta común dolencia es en gran medida un problema estético. La pitiriasis versicolor afecta a individuos de todas las edades y, según los informes, la incidencia anual es de 5–8%. Las condiciones predisponentes incluyen el estado inmune del paciente, los factores genéticos y la temperatura y humedad elevadas.

En su mayoría, las especies de *Malassezia* requieren lípidos en el medio para crecer. El diagnóstico se confirma mediante un examen microscópico directo con KOH de raspados de piel infectada. Se observan hifas cortas no ramificadas, no pigmentadas y células esféricas. Las lesiones también fluorescen bajo la lámpara de Wood. La pitiriasis versicolor se trata con aplicaciones diarias de sulfuro de selenio. Los azoles tópicos u orales también son efectivos. El objetivo del tratamiento no es erradicar la *Malassezia* de la piel, sino reducir la población cutánea a niveles comensales.

Las especies de *Malassezia* mencionadas con anterioridad, así como *Malassezia restricta*, han sido implicadas como causas o contribuyentes a la dermatitis seborreica (es decir, la caspa). Esta etiología está respaldada por la observación de que muchos casos se alivian con el tratamiento con ketoconazol. En raras ocasiones, *Malassezia* puede causar una fungemia oportunista en pacientes, por lo general bebés, que reciben nutrición parenteral total (TPN, *total parenteral nutrition*), como resultado de la contaminación de la emulsión lipídica. En la mayoría de los casos, la fungemia es transitoria y se elimina al reemplazar la TPN y el catéter intravenoso. Además, otra manifestación menos común de *Malassezia* es la foliculitis.

Tiña negra

La tiña negra (o *tinea nigra palmaris*) es una infección superficial crónica y asintomática del estrato córneo causada por el hongo dematiáceo *Hortaea* (*Exophiala*) *werneckii*. Esta afección es más frecuente en las regiones costeras cálidas y entre mujeres jóvenes. Las lesiones aparecen como una decoloración oscura (marrón a negra), a menudo en las palmas. El examen microscópico de raspados de la piel desde la periferia de la lesión revelará hifas septadas ramificadas y células de levadura en gemación con paredes celulares melanizadas. La tinea nigra responderá al tratamiento con soluciones queratolíticas, ácido salicílico o fármacos antifúngicos azólicos.

Piedra

La Piedra negra es una infección nodular del tallo del cabello causada por *Piedraia hortae* (véase fig. 45–9B). La Piedra blanca, debido a la infección

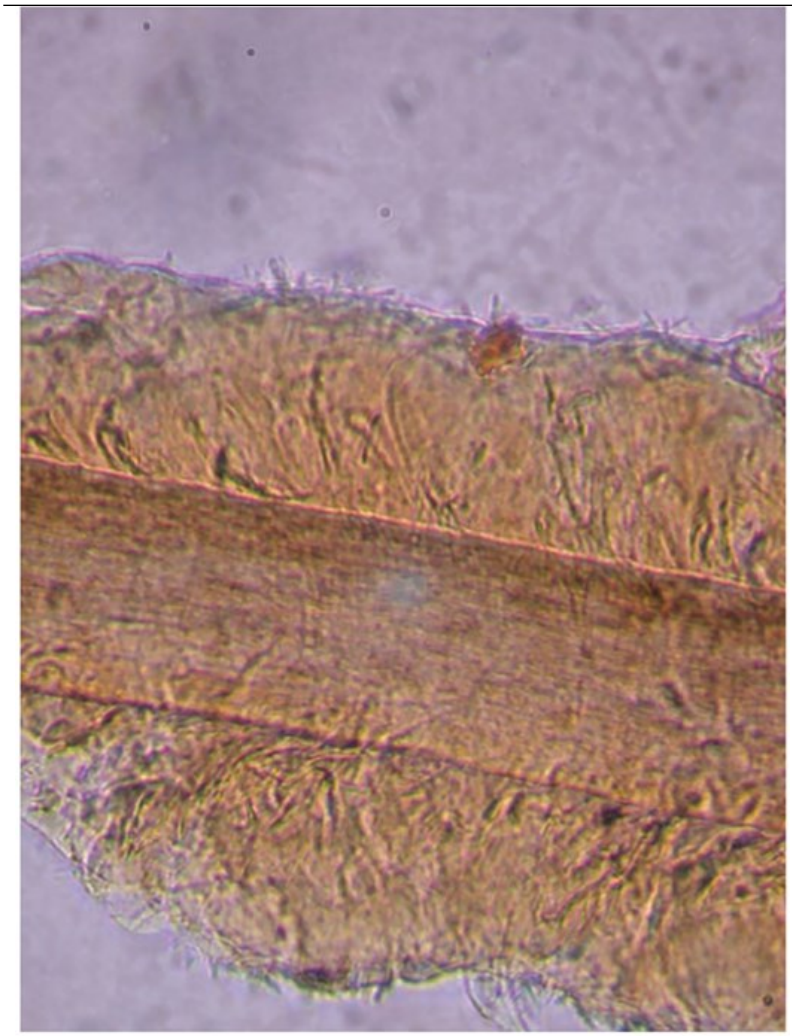
booksmedicos.org

con especies de *Trichosporon*, se presenta como nódulos amarillos más grandes, más suaves y amarillentos en los cabellos (véase fig. 45–9A). El pelo de la axila, los genitales, la barba y el cuero cabelludo pueden estar infectados. El tratamiento para ambos tipos consiste en la eliminación del vello infectado y la aplicación de un agente antifúngico tópico. La Piedra es endémica en los países tropicales.

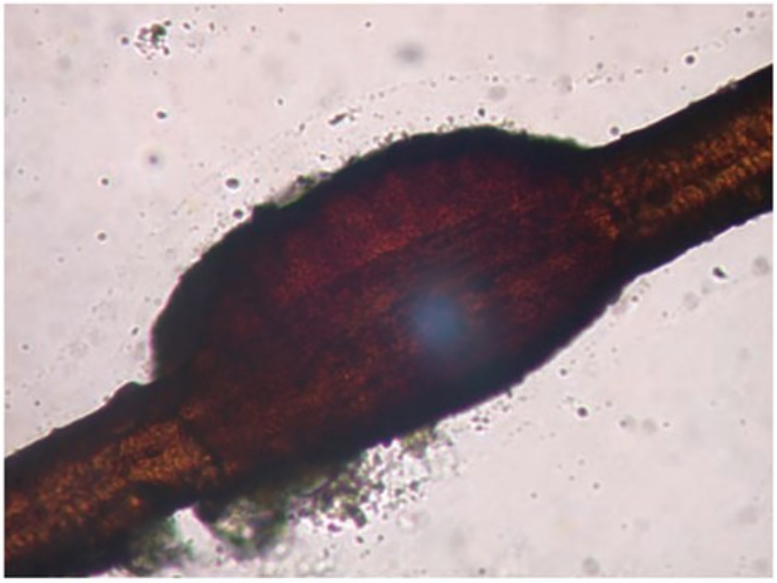
FIGURA 45–9

Piedra. **A.** Cabello con Piedra blanca con nódulo debido al crecimiento de *Trichosporon*. 200x. **B.** Cabello con Piedra negra con un nódulo negro y duro, causado por el crecimiento del moho dematiáceo, *P. hortae*. 200×.

booksmedicos.org



A



B

Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

booksmedicos.org

MICOSIS CUTÁNEAS

Dermatofitosis

Las micosis cutáneas son causadas por hongos que infectan sólo el tejido queratinizado (piel, cabello y uñas). Los más importantes son los dermatofitos, un grupo de unos 40 hongos relacionados que pertenecen a tres géneros: *Microsporum*, *Trichophyton* y *Epidermophyton*. Los dermatofitos están restringidos a la piel no viable debido a que la mayoría no puede crecer a 37 °C o en presencia de suero. Las dermatofitosis se encuentran entre las infecciones más prevalentes en el mundo. Aunque logran ser persistentes y problemáticas, rara vez son debilitantes o ponen en peligro la vida; sin embargo, miles de millones de dólares se gastan anualmente en su tratamiento. Al ser superficiales, las infecciones por dermatofitos (tiña) se han reconocido desde la Antigüedad. En la piel, se diagnostican por la presencia de hifas hialinas, septadas, ramificadas o cadenas de artroconidios. En cultivo, sus muchas especies están estrechamente relacionadas y a menudo son difíciles de identificar. Se especifican sobre la base de diferencias sutiles en la apariencia de las colonias y la morfología microscópica, así como por sus requerimientos de algunas vitaminas. A pesar de sus similitudes en la morfología, los requisitos nutricionales, los antígenos de superficie y otras características, muchas especies tienen queratinasas, elastasas y otras enzimas particulares que les permiten ser bastante específicas del hospedero. El análisis de secuencia de ADN ha sido de gran ayuda en la identificación de cepas y brotes estrechamente relacionados. Las diversas especies dermatofíticas que son capaces de reproducirse sexualmente producen ascosporas y pertenecen al género teleomorfo *Arthroderma*.

Los dermatofitos se adquieren por contacto con tierra contaminada o con animales o seres humanos infectados. Las especies se clasifican en geofílicas, zoofílicas o antropofílicas, dependiendo de si su hábitat habitual es el suelo, los animales o los seres humanos. Varios dermatofitos que normalmente residen en el suelo o están asociados con especies animales particulares también pueden causar infecciones en los seres humanos. En general, a medida que una especie evoluciona de su hábitat en el suelo a un hospedero animal o humano específico, pierde la capacidad de producir conidios asexuales y reproducirse sexualmente. Las especies antropofílicas causan la mayor cantidad de infecciones humanas. Producen infecciones relativamente leves y crónicas, producen pocos conidios en el cultivo y pueden ser difíciles de erradicar. Por el contrario, los dermatofitos geofílicos y zoofílicos, al estar menos adaptados a los hospederos humanos, producen infecciones inflamatorias más agudas que tienden a solucionarse más rápidamente.

Algunas especies antropofílicas están geográficamente restringidas, pero otras, como *E. floccosum*, *Trichophyton mentagrophytes* var. *interdigitale*, *Trichophyton rubrum* y *Trichophyton tonsurans*, se distribuyen a nivel mundial. La especie geofílica más común que causa infecciones en los seres humanos es *Microsporum gypseum*. Las especies zoofílicas cosmopolitas (y sus hospederos naturales) incluyen *Microsporum canis* (perros y gatos), *Microsporum gallinae* (aves), *Microsporum nanum* (cerdos), *Trichophyton equinum* (caballos) y *Trichophyton verrucosum* (ganado).

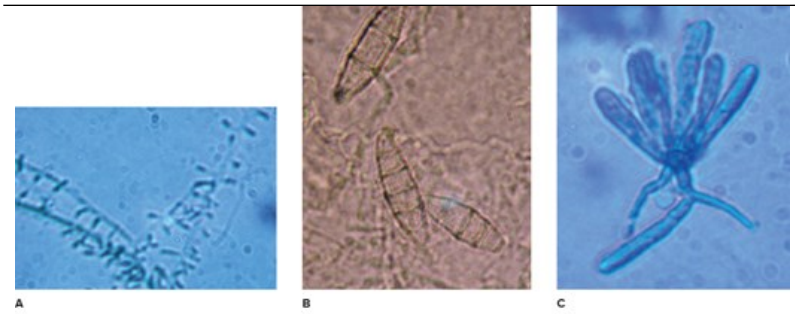
Morfología e identificación

Los dermatofitos más comunes se identifican por su aspecto colónico y su morfología microscópica después del crecimiento durante dos semanas a 25 °C en SDA. Las especies de *Trichophyton*, que pueden infectar el cabello, la piel o las uñas, desarrollan macroconidios cilíndricos de paredes lisas y microconidios característicos (fig. 45–10A). Dependiendo de la variedad, las colonias de *T. mentagrophytes* pueden ser de algodonosas a granulares; ambos tipos muestran abundantes racimos de microconidios esféricos en forma de uva en las ramas terminales. Las hifas enrolladas o en espiral se encuentran comúnmente en aislados primarios. La colonia típica de *T. rubrum* tiene una superficie blanca y algodonosa y un pigmento rojo intenso y no difusible cuando se ve desde el reverso de la colonia. Los microconidios son pequeños y piriformes (en forma de pera). *T. tonsurans* produce una colonia plana, pulverulenta, aterciopelada en la superficie del anverso que se vuelve marrón rojizo en el reverso; los microconidios son en su mayoría elongados (véase fig. 45–10A).

FIGURA 45–10

Ejemplos de los tres géneros de dermatofitos. **A.** *T. tonsurans* se caracteriza por la producción de microconidios elongadas unidas a una hifa de soporte. **B.** *M. gypseum* produce macroconidios individuales de paredes finas y rugosas. **C.** *E. floccosum* tiene macroconidios en forma de mazo, de paredes finas y lisas que generalmente surgen en pequeños grupos.

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Las especies de *Microsporum* tienden a producir macroconidios multicelulares distintivos con paredes equinuladas (véase fig. 45–10B). Ambos tipos de conidios se transportan individualmente en estos géneros. *M. canis* forma una colonia con una superficie blanca de algodón y un color amarillo intenso en el reverso; los macroconidios de paredes gruesas, de 8 a 15 células, con frecuencia tienen puntas curvas o en forma de gancho. *M. gypseum* produce una colonia marrón y polvorienta y abundantes macroconidios de cuatro a seis células de paredes delgadas. Las especies de *Microsporum* infectan sólo el cabello y la piel.

El *E. floccosum*, que es el único patógeno en este género, produce sólo macroconidios, los cuales son de paredes lisas, en forma de bastón, de dos a cuatro células, y formados en pequeños grupos (véase fig. 45–10C). Las colonias son generalmente planas y aterciopeladas con un tinte de bronceado a verde olivo. *E. floccosum* infecta la piel y las uñas, pero no el cabello.

Además de la morfología macroscópica y microscópica, algunas pruebas nutricionales u otras pruebas, como el crecimiento a 37 °C o una prueba de perforación *in vitro* del cabello, son útiles para diferenciar ciertas especies. Los aislados atípicos suelen identificarse mediante pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) específicas de la especie.

Epidemiología e inmunidad

Las infecciones por dermatofitos comienzan en la piel después del trauma y el contacto. Existe evidencia de que la susceptibilidad del hospedero puede verse aumentada por la humedad, el calor, la química específica de la piel, la composición del sebo y la transpiración, la juventud, la exposición intensa y la predisposición genética. Es mayor la incidencia en climas cálidos y húmedos y en condiciones de vida de hacinamiento. Los zapatos proporcionan calor y humedad, un entorno para las infecciones de los pies. La fuente de infección es el suelo o un animal infectado en el caso de dermatofitos geofílicos y zoofílicos, respectivamente. Las especies antropofílicas pueden transmitirse por contacto directo o a través de fómites, como toallas contaminadas, ropa, duchas compartidas y ejemplos similares. A diferencia de otras infecciones fúngicas, los dermatofitos son contagiosos y se transmiten con frecuencia por la exposición a escamas de piel, uñas o cabellos que contienen hifas o conidios. Estos elementos fúngicos consiguen permanecer viables durante largos periodos en fómites.

Puede usarse **tricofitina,** una preparación de antígeno natural, para detectar hipersensibilidad de tipo inmediato o tardío a los antígenos dermatofíticos. Muchos pacientes que desarrollan infecciones crónicas no inflamatorias por dermatofitos tienen respuestas inmununes celulares deficientes al antígeno del dermatofito. Estos pacientes a menudo son atópicos y tienen hipersensibilidad de tipo inmediato y niveles elevados de anticuerpos IgE. En el hospedero normal, la inmunidad a la dermatofitosis varía en duración y grado en dependencia del hospedero, el sitio y la especie de hongo que causa la infección.

Manifestaciones clínicas

Las infecciones por dermatofitos fueron erróneamente descritas como *ring-worm* o anillo-gusano o tiña o tinea debido a las lesiones circulares elevadas, y la tradición ha mantenido esta terminología. Las formas clínicas se basan en el sitio de implicación. Una sola especie puede causar más de un tipo de infección clínica. Por el contrario, una sola forma clínica, como la tinea corporis, logra ser causada por más de una especie de dermatofitos. El cuadro 45–3 relaciona las etiologías más prevalentes de las formas clínicas comunes. Muy raramente, los pacientes inmunocomprometidos pueden desarrollar infección sistémica por un dermatofito.

booksmedicos.org

CUADRO 45–3

Algunas características clínicas de la infección por dermatofitos

Enfermedad de la piel	Ubicación de las lesiones	Características clínicas	Hongos responsables más frecuentes
Tinea corporis (tiña)	Piel glabra, sin vellos	Placas circulares de rojo intenso con bordes vesiculados y escamas centrales. Pruriginoso	*T. rubrum, E. floccosum*
Tinea pedis (pie de atleta)	Espacios interdigitales en los pies de personas que usan zapatos	Aguda: comezón, vesícula roja. Crónica: comezón, descamación, fisuras	*T. rubrum, Trichophyton mentagrophytes, E. floccosum*
Tinea cruris (tiña inguinal)	Ingle	Lesión eritematosa de descamación en el área intertriginosa. Pruriginosa	*T. rubrum, T. mentagrophytes, E. floccosum*
Tinea capitis	Cuero cabelludo. Endotrix: hongo dentro del tallo del cabello. Ectotrix: hongo en la superficie del cabello	Placas circulares alopécicas con mechones de pelo corto o cabello roto dentro de los folículos pilosos. Querión poco frecuente. Cabellos fluorescentes infectados con *Microsporum*	*T. mentagrophytes, Microsporum canis, Trichophyton tonsurans*
Tinea barbae	Pelo de la barba	Edematosa, lesión eritematosa	*T. mentagrophytes, T. rubrum, Trichophyton verrucosum*
Tinea unguium (onicomicosis)	Uñas	Engrosadas o quebradizas distalmente; decoloradas; sin brillo. Usualmente asociadas con tinea pedis	*T. rubrum, T. mentagrophytes, E. floccosum*
Dermatofítide (reacción dermatofítide)	Por lo general, los lados laterales y flexores de los dedos. Palmas. Cualquier sitio en el cuerpo	Lesiones pruriginosas en el rango de vesículas a bulas. Más comúnmente asociado con tinea pedis	No hay hongos presentes en la lesión. Puede infectarse secundariamente con bacterias

A. Tinea Pedis (Pie de atleta)

De todas las dermatofitosis, la tinea pedis es la más frecuente. Suele ocurrir como una infección crónica de los pliegues de los dedos de los pies. Otras variedades son las de tipo vesicular, ulcerativa y de mocasín, con hiperqueratosis de la planta del pie. Inicialmente, hay prurito entre los dedos de los pies y desarrollo de pequeñas vesículas que se rompen y segregan un fluido fino. La piel de los pliegues de los dedos de los pies se descama y se despega, con lo que aparecen grietas que son propensas a desarrollar una infección bacteriana secundaria. Cuando la infección por hongos se vuelve crónica, las principales manifestaciones son la descamación y el agrietamiento de la piel, acompañados de dolor y prurito.

B. Tinea unguium (onicomicosis)

La infección de las uñas puede seguir a la tinea pedis prolongada. Con la invasión hifal, las uñas se vuelven amarillas, quebradizas, engrosadas y desmoronadas. Una o más uñas de los pies o las manos pueden estar afectadas.

booksmedicos.org

C. Tinea corporis, tinea cruris y tinea manus

La dermatofitosis de la piel glabra suele dar lugar a lesiones anulares de la tiña, con un centro claro y escamoso rodeado por un borde rojo intenso que puede ser seco o vesicular. El dermatofito crece sólo dentro del tejido muerto queratinizado, pero los metabolitos, enzimas y antígenos fúngicos se difunden a través de las capas viables de la epidermis para causar eritema, formación de vesículas y prurito. Las infecciones con dermatofitos geofílicos y zoofílicos producen más irritantes y son más inflamatorias que las especies antropofílicas. A medida que las hifas envejecen, a menudo forman cadenas de artroconidios. Las lesiones se expanden centrífugamente y se produce un crecimiento activo de hifas en la periferia, que es la región más probable para obtener material para el diagnóstico. La penetración en el estrato córneo recién formado de las superficies plantar y palmar más gruesas explica las infecciones persistentes en esos sitios.

Cuando la infección ocurre en el área de la ingle, se llama tinea cruris o tiña inguinal. La mayoría de estas infecciones afectan a los hombres y se presentan como lesiones secas y con picazón que a menudo comienzan en el escroto y se extienden a la ingle. La tinea manus se refiere a la tiña de las manos o los dedos. Las lesiones escamosas secas pueden involucrar una o ambas manos, los dedos individuales o dos o más dedos.

D. Tinea capitis y tinea barbae

La tinea capitis es la dermatofitosis o tiña del cuero cabelludo y el cabello. La infección comienza con una invasión hifal de la piel del cuero cabelludo, con posterior diseminación por la pared queratinizada del folículo piloso. La infección del cabello tiene lugar justo por encima de la raíz del cabello. Las hifas crecen hacia abajo en la parte no viva del cabello y al mismo ritmo con que el cabello crece hacia arriba. La infección produce placas circulares, grises opacas, de alopecia, descamación y comezón. A medida que el cabello crece fuera del folículo, las hifas de las especies de *Microsporum* producen una cadena de esporas que forman una vaina alrededor del tallo del cabello (ectotrix). Estas esporas imparten una fluorescencia de verdosa a plateada cuando los cabellos son examinados bajo la luz de Wood (365 nm). Por el contrario, *T. tonsurans*, la causa principal de la tinea capitis de “punto negro”, produce esporas dentro del tallo del cabello (endotrix). Estos cabellos no son fluorescentes; están debilitados y por lo regular se rompen fácilmente en la abertura folicular. En niños prepubescentes, la tinea capitis epidémica suele ser autolimitada.

Las especies zoofílicas logran inducir una reacción combinada inflamatoria y de hipersensibilidad severa llamada **querión**. Otra manifestación de la tinea capitis es el favus, una infección inflamatoria aguda del folículo piloso causada por *Trichophyton schoenleinii*, que conduce a la formación de scutula (costras) alrededor del folículo. En los cabellos fávicos, las hifas no forman esporas, pero se pueden encontrar dentro del tallo del cabello. Tinea barbae involucra la región de la barba. Especialmente cuando se trata de un dermatofito zoofílico, puede producirse una reacción altamente inflamatoria que se parece mucho a la infección piógena.

E. Reacción tricofítide

En el curso de la dermatofitosis, el paciente puede volverse hipersensible a los componentes o productos del hongo y desarrollar manifestaciones alérgicas, llamadas dermatofítides (generalmente vesículas), en otras partes del cuerpo, con mayor frecuencia en las manos. La prueba cutánea de tricofitina es notablemente positiva en estas personas.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS DE LABORATORIO

A. Muestras y examen microscópico

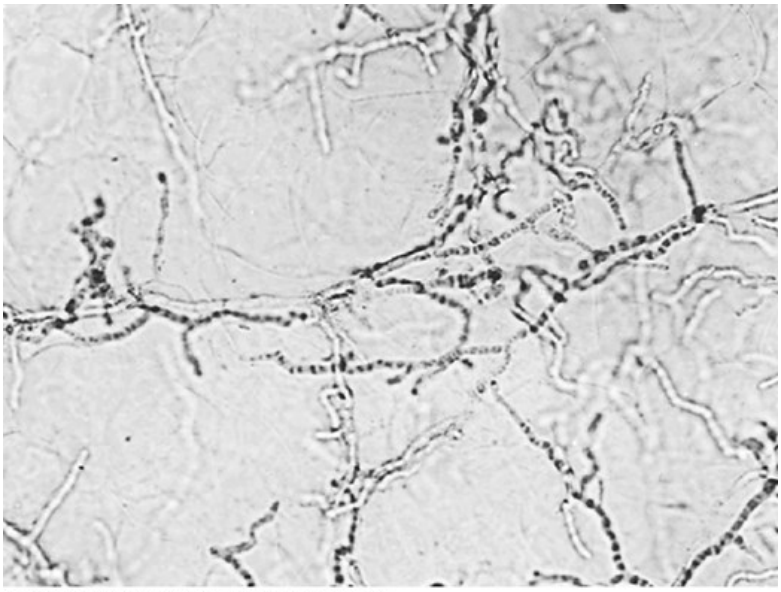
Las muestras consisten en raspados de la piel y las uñas, además de cabellos obtenidos de las áreas involucradas. En las preparaciones de KOH de la piel o las uñas, independientemente de la especie infectante, se observan hifas ramificadas o cadenas de artroconidios (artrosporas) (véase fig. 45–11). En los cabellos, la mayoría de las especies de *Microsporum* forman vainas densas de esporas alrededor del cabello (**ectotrix**). Las esporas de ectotrix de los cabellos infectados con *Microsporum* fluorescen bajo la luz de Wood en una habitación oscura. *T. tonsurans* y *Trichophyton violaceum* se caracterizan por producir artroconidios dentro del tallo del cabello (**endotrix**).

FIGURA 45–11

Dermatofitosis. Preparación microscópica no teñida de KOH de raspados de una lesión de tiña. Las células epidérmicas son lisadas por KOH para revelar hifas septadas de ramificación hialina. 100x. (Reproducido con permiso de Ryan KJ, Ray CG [eds]. *Sherris Medical Microbiology*, 5th ed.

booksmedicos.org

McGraw-Hill; 2010:700. © McGraw-Hill Education.)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

B. Cultivo

La identificación de especies dermatofíticas requiere cultivos. Las muestras se inoculan en recipientes IMA o SDA que contienen la cicloheximida y el cloranfenicol para suprimir el crecimiento de mohos y bacterias, se incuban durante 1–3 semanas a temperatura ambiente y se examinan adicionalmente en cultivos de portaobjetos si es necesario.

Las especies se identifican sobre la base de la morfología colónica (tasa de crecimiento, textura de la superficie y cualquier pigmentación), morfología microscópica (macroconidios, microconidios) y, en algunos casos, requerimientos nutricionales.

Tratamiento

Consiste la terapia en la eliminación completa de las estructuras epiteliales infectadas y muertas y la aplicación de un fármaco antifúngico tópico. Para evitar la reinfección, el área debe mantenerse seca, y deben evitarse las fuentes de infección, como una mascota infectada o baños compartidos.

Durante varias semanas se tratan las infecciones del cuero cabelludo (tinea capitis) con la administración oral de griseofulvina o terbinafina. Los champús frecuentes y la crema de miconazol u otros agentes antifúngicos tópicos pueden ser efectivos si se usan durante semanas. Alternativamente, el ketoconazol y el itraconazol son bastante efectivos.

Para la tinea corporis, la tinea pedis y las infecciones relacionadas, los fármacos más efectivos son el itraconazol y la terbinafina. Sin embargo, se logran usar varias preparaciones tópicas, como el nitrato de miconazol, el tolnaftato y el clotrimazol. Si se aplica durante al menos 2–4 semanas, las tasas de curación suelen ser de 70–100%. El tratamiento debe continuarse durante 1–2 semanas después de la eliminación de las lesiones. Para casos problemáticos, se puede administrar un ciclo corto de griseofulvina oral.

Las infecciones de las uñas (tinea unguium) son las más difíciles de tratar, ya que a menudo requieren meses de itraconazol o la terbinafina por vía oral, así como la extirpación quirúrgica de la uña. Las recaídas son comunes. Se ha formulado un nuevo imidazol tópico, el luliconazol, para penetrar en la placa de la uña y ha demostrado una potente eficacia contra los dermatofitos y la onicomicosis.

CONCEPTOS CLAVE: MICOSIS SUPERFICIALES Y CUTÁNEAS

1. Entre las enfermedades transmisibles más comunes se encuentran las micosis superficiales y cutáneas.

2. La mayoría de las infecciones fúngicas superficiales y cutáneas son causadas por especies de *Malassezia*, dermatofitos o *Candida* (explicados más

booksmedicos.org

adelante).

3. El crecimiento de dermatofitos es inhibido por el suero y la temperatura corporal, y estos hongos rara vez se vuelven invasores.
4. Por lo general, los dermatofitos geofílicos y zoofílicos causan lesiones inflamatorias agudas que responden al tratamiento tópico en el transcurso de semanas y rara vez se repiten.
5. Los dermatofitos antropofílicos suelen causar lesiones crónicas relativamente leves que pueden requerir meses o años de tratamiento y con frecuencia recurren.

MICOSIS SUBCUTÁNEAS

Los hongos que causan micosis subcutáneas normalmente residen en el suelo o en la vegetación. Entran en la piel o el tejido subcutáneo por inoculación traumática con material contaminado. Por ejemplo, un corte superficial o abrasión puede introducir un moho ambiental con la capacidad de infectar la dermis expuesta. En general, las lesiones se vuelven granulomatosas y se expanden lentamente desde el área de implantación. La extensión a través de los vasos linfáticos que drenan la lesión es lenta, excepto en la esporotricosis. Estas micosis por lo general se limitan a los tejidos subcutáneos, pero en casos raros se vuelven sistémicos y producen enfermedades potencialmente mortales.

ESPOROTRICOSIS

El *S. schenckii* es un hongo térmicamente dimorfo que vive en la vegetación. Se asocia con una variedad de plantas: pastos, árboles, musgo de esfagno, rosales y otras plantas hortícolas. A temperatura ambiente, crece como un moho, produciendo ramificaciones, hifas septadas y conidios, y en tejido o *in vitro* a 35–37°C como una pequeña levadura en gemación. Después de la introducción traumática en la piel, *S. schenckii* causa **esporotricosis**, una infección granulomatosa crónica. El episodio inicial generalmente es seguido por una diseminación secundaria con afectación de los vasos linfáticos que drenan la zona y los ganglios linfáticos. Recientemente se identificaron dos agentes menos comunes de esporotricosis: *Sporothrix brasiliensis*, que se asocia con animales, y *Sporothrix globosa*, la mayoría de los cuales no son linfangíticos.

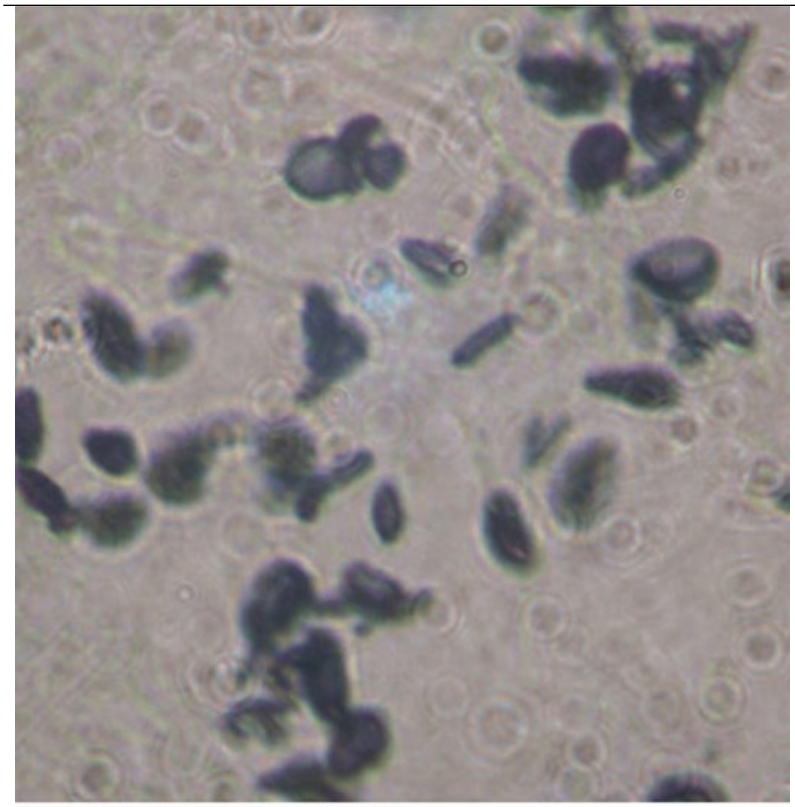
Morfología e identificación

Este hongo crece bien en los medios habituales de agar, y a temperatura ambiente las colonias jóvenes son negruzcas y brillantes, volviéndose arrugadas y borrosas con la edad. Las cepas varían en pigmentación de tonos de negro y gris a blanquecino. El organismo produce ramificaciones, hifas septadas y conidios distintivos pequeños (3–5 µm), delicadamente agrupados en los extremos de los conidióforos que se estrechan. Los aislados también pueden formar conidios más grandes directamente de las hifas. *S. schenckii* es térmicamente dimorfo y, a 35 °C en un medio enriquecido, cambia la forma de crecimiento a pequeñas y con frecuencia múltiples células de levadura en gemación, que son de forma variable aunque habitualmente fusiformes (alrededor de 1–3 × 3–10 µm), como se muestra en la figura 45–12.

FIGURA 45–12

Esporotricosis. Tejido cutáneo que revela las pequeñas células de levadura en gemación esféricas y elongadas (3–5 µm) de *S. schenckii*, que se tiñen de negro por la tinción con plata metenamina de Gomori (GMS, *Gomori methenamine silver*). 400×.

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Estructura antigénica

Las suspensiones salinas de cultivos o las fracciones de carbohidratos (**esporotricina**) producidas por el calor provocarán pruebas cutáneas tardías positivas en seres humanos o animales infectados. Se han desarrollado una variedad de pruebas serológicas, y la mayoría de los pacientes, así como algunos individuos normales, tienen anticuerpos específicos o reactivos cruzados.

Patogenia y manifestaciones clínicas

Los conidios o fragmentos hifales de *S. schenckii* se introducen en la piel por trauma. Los pacientes con frecuencia recuerdan un historial de trauma asociado con actividades al aire libre y plantas. La lesión inicial por lo general se encuentra en las extremidades, pero se puede encontrar en cualquier lugar (los niños a menudo presentan lesiones faciales). Alrededor de 75% de los casos son linfocutáneos; es decir, la lesión inicial se desarrolla como un nódulo granulomatoso que puede progresar para formar una lesión necrótica o ulcerosa. Mientras tanto, los vasos linfáticos que drenan la región se vuelven más gruesos y con forma de cordón. Múltiples nódulos subcutáneos y abscesos se producen a lo largo de los vasos linfáticos.

La esporotricosis fija es un nódulo no linfangítico único que es limitado y menos progresivo. La lesión fija es más común en áreas endémicas como México, donde existe un alto nivel de exposición e inmunidad en la población. La inmunidad limita la propagación local de la infección.

Por lo general hay poca enfermedad sistémica asociada con estas lesiones, pero puede ocurrir diseminación, especialmente en pacientes debilitados. En raras ocasiones, la esporotricis pulmonar primaria es resultado de la inhalación de los conidios. Esta manifestación imita la tuberculosis cavitaria crónica y tiende a ocurrir en pacientes con inmunidad celular dañada.

Pruebas diágnósticas de laboratorio

A. Muestras y examen microscópico

Las muestras incluyen material de biopsia o exudado de lesiones granulomatosas o ulcerativas. Aunque las muestras se pueden examinar directamente con KOH o con una tinción de blanco de calcoflúor, rara vez se encuentran las levaduras. A pesar de que son escasos en el tejido, la

booksmedicos.org

sensibilidad de las secciones histopatológicas se mejora con las tinciones habituales de la pared celular fúngica, como plata metenamina de Gomori, que tiñe las paredes celulares de negro, o la tinción periódica de ácido de Schiff, que imparte un color rojo a las paredes celulares. Alternativamente, pueden identificarse mediante tinción de anticuerpos fluorescentes. Las levaduras son de 3–5 µm de diámetro y de esféricas a elongadas.

Otra estructura denominada cuerpo de asteroide se ve a menudo en los tejidos, particularmente en áreas endémicas, como México, Sudáfrica y Japón. En el tejido teñido con hematoxilina y eosina, el cuerpo del asteroide consiste en una célula de levadura basófila central rodeada por extensiones radiantes de material eosinófilo, que son deposiciones de complejos antígeno-anticuerpo y complemento.

B. Cultivo

El método de diagnóstico más confiable es el cultivo. Las muestras se rayan en IMA o SDA que contienen antibióticos antibacterianos y se incuban a 25–30°C. La identificación se confirma mediante el crecimiento a 35 °C y la conversión a la forma de levadura.

C. Serología

A menudo se detectan en sueros de pacientes infectados titulaciones altas de anticuerpos aglutinantes contra las suspensiones de células de levadura o partículas de látex recubiertas de antígeno. Sin embargo, estas pruebas no suelen ser útiles porque las titulaciones elevadas no se desarrollan temprano en el curso de la enfermedad y los pacientes no infectados o expuestos previamente pueden dar resultados positivos falsos.

Tratamiento

En algunos casos, la infección es autolimitada. Aunque la administración oral de una solución saturada de yoduro de potasio en la leche es bastante efectiva, para muchos pacientes es difícil tolerarla. El tratamiento de elección es itraconazol oral u otro azol. Para la enfermedad sistémica, se administra anfotericina B.

Epidemiología y control

El *S. schenckii* se produce en todo el mundo en estrecha asociación con las plantas. Por ejemplo, los casos se han relacionado con el contacto con musgo esfagno, espinas de rosa, madera en descomposición, paja de pino, hierba de pradera y otros tipos de vegetación. Alrededor de 75% de los casos ocurren en hombres, ya sea por una mayor exposición o por una diferencia de susceptibilidad ligada a X. La incidencia es mayor entre los trabajadores agrícolas, y la esporotricosis se considera un riesgo laboral para los guardabosques, horticultores y trabajadores en ocupaciones similares. La prevención incluye medidas para minimizar la inoculación accidental y el uso de fungicidas, cuando sea necesario, para tratar la madera. Los animales también son susceptibles a la esporotricosis.

CROMOBLASTOMICOSIS

La cromoblastomicosis (cromomicosis) es una infección micótica subcutánea que generalmente es causada por la inoculación traumática de cualquiera de los agentes fúngicos reconocidos, que residen en el suelo y la vegetación. Todos son hongos dematiáceos, que tienen paredes celulares melanizadas: *P. verrucosa*, *F. pedrosoi*, *Fonsecaea compacta*, *Rhinocladiella aquaspersa* y *Cladophialophora carrionii.* La infección es crónica y se caracteriza por el desarrollo lento de lesiones granulomatosas progresivas que con el tiempo inducen hiperplasia del tejido epidérmico.

Morfología e identificación

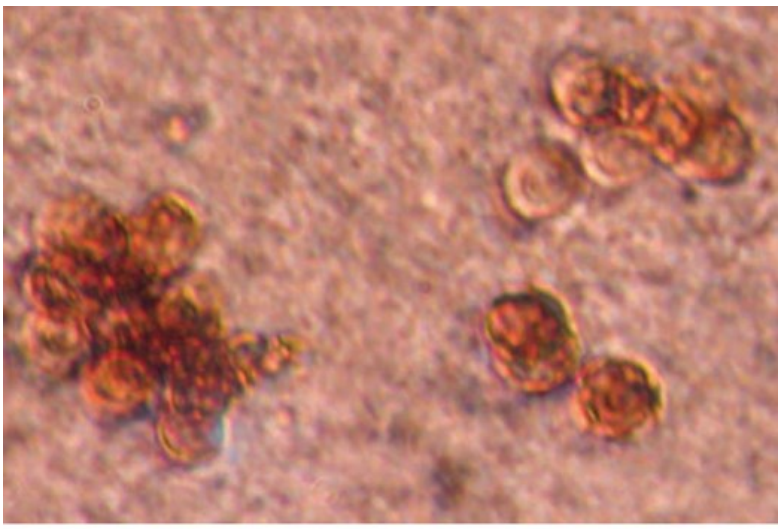
Los hongos dematiáceos son similares en su pigmentación, estructura antigénica, morfología y propiedades fisiológicas. Las colonias son compactas, de color marrón oscuro a negro, y desarrollan una superficie aterciopelada, a menudo arrugada. Los agentes de la cromoblastomicosis se identifican por sus modos de conidiación. En el tejido parecen iguales, produciendo células marrones esféricas (4–12 µm de diámetro) denominadas cuerpos muriformes o escleróticos que se dividen por tabicación transversal. La tabicación en diferentes planos con separación retrasada puede dar lugar a un grupo de cuatro a ocho células (fig. 45–13). Las células dentro de costras superficiales o exudados pueden germinar en hifas septadas y ramificadas.

FIGURA 45–13

Cromoblastomicosis. En esta biopsia cutánea teñida con H&E, es evidente el diagnóstico de las células escleróticas melanizadas, de color marrón (4–12

booksmedicos.org

µm de diámetro). 400×.



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

De la siguiente manera se logran distinguir los cultivos de estos mohos dematiáceos:

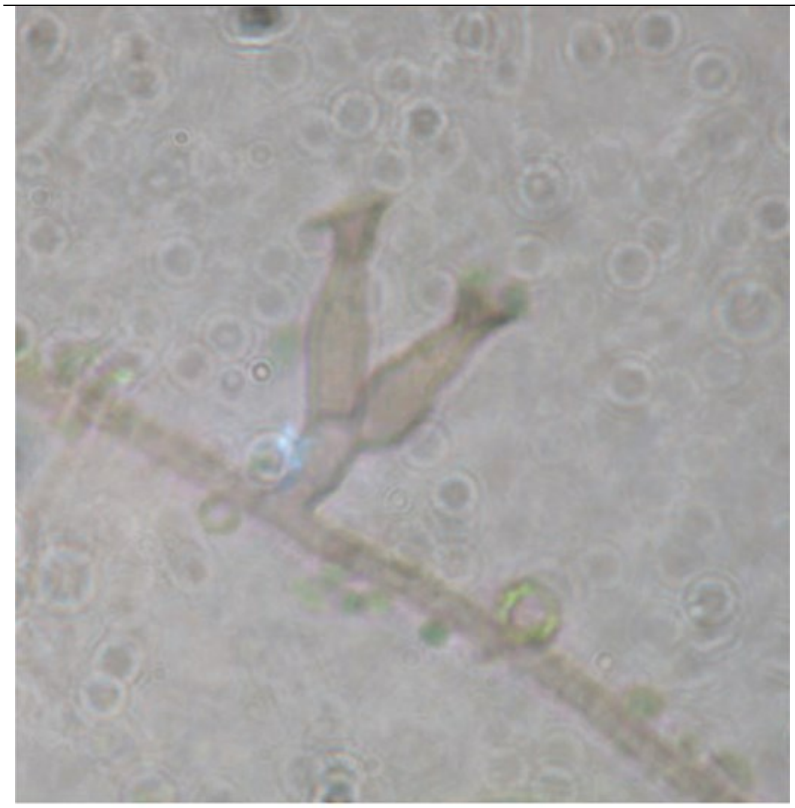
A. *P. verrucosa*

Los conidios se producen a partir de fiálides en forma de florero con collaretes en forma de copa. Los conidios maduros, de esféricos a ovales, se extruyen de las fiálides y por lo general se acumulan a su alrededor (fig. 45–14A).

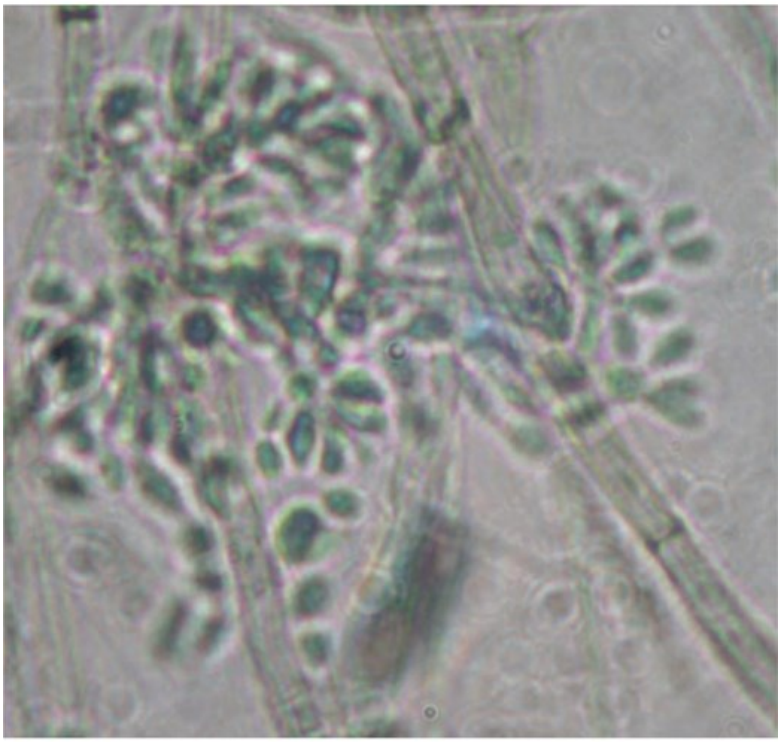
FIGURA 45–14

Identificación de conidios producidos en cultivo por los dos agentes más comunes de cromoblastomicosis. **A.** *P. verrucosa* produce conidios a partir de fiálides en forma de vaso con collaretes. 1 000x. **B.** *F. pedrosoi* generalmente presenta cadenas ramificadas cortas de blastoconidios, así como otros tipos de conidiogénesis. 1 000×.

booksmedicos.org



A



B

Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

B. *F. pedrosoi*

booksmedicos.org

El género *Fonsecaea* es polimórfico. Los aislados pueden exhibir 1) fiálides; 2) cadenas de blastoconidios, similares a las especies de *Cladosporium*, o 3) conidiación simpodial de tipo rinocladiela. La mayoría de las cepas de *F. pedrosoi* forman cadenas ramificadas cortas de blastoconidios, así como conidios simpodiales (véase fig. 45–14B).

C. *F. compacta*

Los blastoconidios producidos por *F. compacta* son casi esféricos, con una amplia base que conecta los conidios. Estas estructuras son más pequeñas y compactas que las de *F. pedrosoi*.

D. *R. aquaspersa*

Esta especie produce conidios laterales o terminales a partir de una célula conidiógena que se alarga, un proceso simpodial. Los conidios varían de forma de bastón a elíptica.

E. *Cladophialophora (Cladosporium) carrionii*

Las especies de *Cladophialophora* y *Cladosporium* producen cadenas ramificadas de conidios por gemación distal (acropétalo). El conidio terminal de una cadena da lugar al próximo conidio mediante un proceso de gemación. Las especies se identifican en función de las diferencias en la longitud de las cadenas y la forma y el tamaño de los conidios. *C. carrionii* produce conidióforos elongados con cadenas de conidios ovales largas y ramificadas.

Patogenia y manifestaciones clínicas

Los hongos se introducen en la piel por traumas, a menudo en las piernas o los pies expuestos. Durante meses o años, la lesión primaria se vuelve rugosa o semejante a una verruga con extensión a lo largo de los vasos linfáticos que drenan la región. Los nódulos en forma de coliflor con abscesos costrosos eventualmente cubren el área. Pequeñas ulceraciones o “puntos negros” de material hemopurulento están presentes en la superficie verrugosa. En raras ocasiones, la elefantiasis puede ser el resultado de una infección secundaria, obstrucción y fibrosis de los conductos linfáticos. La diseminación a otras partes del cuerpo es muy rara, aunque logran producirse lesiones satélites debido a la diseminación linfática local o a la autoinoculación. Histológicamente, las lesiones son granulomatosas, y los cuerpos escleróticos oscuros pueden verse dentro de los leucocitos o células gigantes.

Pruebas diagnósticas de laboratorio

Las muestras de raspados o biopsias de las lesiones se examinan microscópicamente en KOH para detectar células esféricas oscuras. La detección de los cuerpos escleróticos es un diagnóstico de cromoblastomicosis, independientemente del agente etiológico. Las secciones de tejido revelan granulomas e hiperplasia extensa del tejido dérmico. Las muestras deben cultivarse en IMA o SDA con antibióticos. La especie dematiácea se identifica por sus características estructurales conidiales, como se describió anteriormente. Existen muchos mohos dematiáceos saprófitos similares, pero difieren de las especies patógenas en que no pueden crecer a 37 °C y logran digerir la gelatina.

Tratamiento

La escisión quirúrgica con amplios márgenes es la terapia de elección para lesiones pequeñas. La quimioterapia con la flucitosina o el itraconazol puede ser eficaz para lesiones más grandes. La aplicación de calor local también es beneficiosa. La recaída es frecuente.

Epidemiología

Se produce la cromoblastomicosis principalmente en los trópicos. Los hongos son de naturaleza saprófita, probablemente se desarrollan en la vegetación y en el suelo. La enfermedad se presenta principalmente en las piernas de trabajadores agrarios que trabajan descalzos después de la introducción traumática del hongo. La cromoblastomicosis no es transmisible. El uso de zapatos y la protección de las piernas probablemente podría evitar la infección.

FEOHIFOMICOSIS

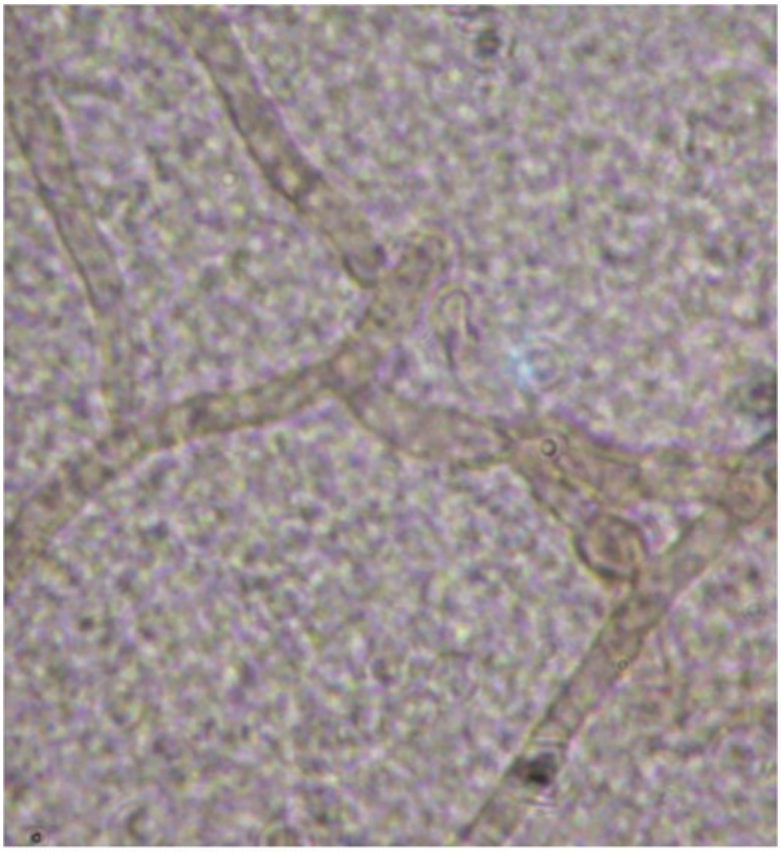
booksmedicos.org

Feohifomicosis es un término aplicado a las infecciones que se caracterizan por la presencia de hifas septadas pigmentadas de color oscuro en el tejido. Se han descrito infecciones cutáneas y sistémicas. Las formas clínicas varían desde quistes encapsulados solitarios en el tejido subcutáneo hasta sinusitis y abscesos cerebrales. Más de 100 especies de mohos dematiáceos se han asociado con varios tipos de infecciones feohifomicóticas. Todos son hongos exógenos que normalmente existen en la naturaleza. Algunas de las causas más comunes de feohifomicosis subcutánea son *Exophiala jeanselmei*, *Phialophora richardsiae*, *Bipolaris spicifera* y *Wangiella dermatitidis*. Estas especies y otras (p. ej., *Exserohilum rostratum*, especies de *Alternaria* y de *Curvularia*) pueden estar implicadas también en la feohifomicosis sistémica. La incidencia de la feohifomicosis y el rango de patógenos han aumentado en los últimos años tanto en pacientes inmunocompetentes como en inmunodeprimidos.

En el tejido, las hifas son grandes (5–10 µm de diámetro), a menudo distorsionadas y pueden estar acompañadas por células de levadura, pero estas estructuras logran diferenciarse de otros hongos por la melanina en sus paredes celulares (fig. 45–15). Las muestras se cultivan en medios fúngicos habituales para identificar el agente etiológico. En general, el itraconazol o la flucitosina es el fármaco de elección para la feohifomicosis subcutánea. Los abscesos cerebrales suelen ser fatales, pero cuando se reconocen, se manejan con anfotericina B y cirugía. La causa principal de la feohifomicosis cerebral es *C. bantiana*.

FIGURA 45–15

Feohifomicosis. Se observan hifas melanizadas en el tejido. 400×.



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

MICETOMA

El micetoma es una infección subcutánea crónica inducida por la inoculación traumática con cualquiera de las varias especies saprófitas de hongos o bacterias actinomicetosas que normalmente se encuentran en el suelo. Las características clínicas que definen el micetoma son la inflamación local del tejido infectado y la interconexión, a menudo drenante, de los senos o fístulas que contienen gránulos, los cuales son microcolonias del agente enclavado en el material del tejido. Un **actinomicetoma** es un micetoma causado por un actinomiceto; un **eumicetoma** (maduromicosis, pie de

booksmedicos.org

Madura) es un micetoma causado por un hongo. La historia natural y las características clínicas de ambos tipos de micetomas son similares, pero los actinomicetomas pueden ser más invasivos, extendiéndose desde el tejido subcutáneo al músculo subyacente. Por supuesto, la terapia es diferente. El micetoma ocurre en todo el mundo, pero con mayor frecuencia aparece en la población más empobrecida que reside en las áreas tropicales y que usa menos ropa protectora. Los micetomas ocurren esporádicamente fuera de los trópicos, pero son particularmente frecuentes en India, África y América Latina. Los actinomicetomas se analizan en el capítulo 12.

Morfología e identificación

Los agentes fúngicos del micetoma incluyen, entre otros, *P. boydii* (anamorfo, *Scedosporium apiospermum*), *M. mycetomatis*, *Madurella grisea*, *E. jeanselmei* y *Acremonium falciforme*. En Estados Unidos, la especie prevalente es *P. boydii*, que es autofértil (homotálica) y tiene la capacidad de producir ascosporas en cultivo. *E. jeanselmei* y la especie *Madurella* son mohos dematiáceos. Estos mohos se identifican principalmente por su modo de conidiación. *P. boydii* también puede causar pseudalesqueriasis, que es una infección sistémica de pacientes inmunodeficientes.

En los tejidos, los gránulos de micetoma pueden tener un tamaño de hasta 2 mm. El color del gránulo logra proporcionar información sobre el agente. Por ejemplo, los gránulos de micetoma causados por *P. boydii* y *A. falciforme* son blancos; los de *M. grisea* y *E. jeanselmei* son negros, y *M. mycetomatis* produce un gránulo de rojo oscuro a negro. Estos gránulos son duros y contienen hifas septadas entrelazadas (de 3–5 µm de ancho). Las hifas están típicamente distorsionadas y agrandadas en la periferia del gránulo.

Patogenia y manifestaciones clínicas

El micetoma se desarrolla después de una inoculación traumática con tierra contaminada con uno de los agentes. Los tejidos subcutáneos de los pies, las extremidades inferiores, las manos y las áreas expuestas suelen estar involucradas. Independientemente del agente, la patología se caracteriza por supuración y abscesos, granulomas y senos drenantes que contienen gránulos. Este proceso puede extenderse a los músculos y huesos contiguos. Las lesiones no tratadas persisten durante años y se extienden más profunda y periféricamente, causando deformación y pérdida de función.

Muy raramente, el *P. boydii* logra diseminarse en un hospedero inmunodeficiente o producir infección a partir de un cuerpo extraño (p. ej., un marcapasos cardiaco).

Pruebas diagnósticas de laboratorio

Los gránulos se pueden diseccionar del pus o material de la biopsia para su examen y cultivo en medios apropiados. El color, la textura y el tamaño del gránulo y la presencia de hifas (o bacterias) hialinas o pigmentadas son útiles para determinar el agente causal. Los micetomas drenantes a menudo se sobreinfectan con estafilococos y estreptococos.

Tratamiento

Es difícil el manejo del eumicetoma; involucra desbridamiento quirúrgico o escisión y quimioterapia. El *P. boydii* se trata con nistatina tópica o miconazol. Se puede recomendar el itraconazol, el ketoconazol e incluso anfotericina B para las infecciones por *Madurella* y flucitosina para *E. jeanselmei*. Los agentes quimioterapéuticos deben administrarse durante largos periodos para penetrar adecuadamente estas lesiones.

Epidemiología y control

Los organismos que producen el micetoma se producen en el suelo y en la vegetación. Por tanto, los trabajadores agrícolas descalzos suelen estar expuestos. La limpieza adecuada de las heridas y el uso de zapatos son medidas de control razonables.

CONCEPTOS CLAVE: MICOSIS SUBCUTÁNEAS

1. Docenas de mohos ambientales asociados con la vegetación y el suelo pueden causar micosis subcutáneas.
2. Por lo general, estas infecciones se adquieren cuando pequeños cortes o rasguños introducen restos de tierra o plantas (p. ej., astillas, espinas) que contienen el hongo patógeno. Las infecciones subsiguientes son con frecuencia crónicas, pero rara vez se extienden a tejidos más profundos.
3. El *S. schenckii*, la causa de la esporotricosis, es un hongo dimorfo que se convierte a partir del crecimiento hifal en células de levadura dentro del

booksmedicos.org

hospedero.

4. La característica diagnóstica de la cromoblastomicosis es la observación microscópica de cuerpos esclerótico esféricos marrones (melanizados) dentro de las lesiones.
5. La característica diagnóstica de la feohifomicosis es la presencia de hifas septadas de color marrón (melanizado) dentro de las lesiones.
6. El sello distintivo de un micetoma es la inflamación localizada y la formación de fístulas que contienen gránulos duros compuestos de hifas y tejido inflamatorio (p. ej., macrófagos o fibrina).

MICOSIS ENDÉMICAS

Cada una de las cuatro micosis sistémicas primarias (coccidioidomicosis, histoplasmosis, blastomicosis y paracoccidioidomicosis) está restringida geográficamente a áreas específicas de endemicidad. Los hongos que causan coccidioidomicosis e histoplasmosis existen en la naturaleza en suelos secos o en suelos mezclados con guano, respectivamente. Se presume que los agentes de blastomicosis y paracoccidioidomicosis residen en la naturaleza, pero sus hábitats no se han definido claramente. Cada una de estas cuatro micosis es causada por un hongo térmicamente dimorfo, y las infecciones se inician en los pulmones después de la inhalación de los conidios respectivos. La mayoría de las infecciones son asintomáticas o leves y se solucionan sin tratamiento. Sin embargo, un número pequeño pero significativo de pacientes desarrolla enfermedad pulmonar, que puede implicar diseminación desde los pulmones a otros órganos. Con raras excepciones, estas micosis no son transmisibles entre los seres humanos u otros animales. El cuadro 45–4 resume y contrasta algunas de las características fundamentales de estas micosis sistémicas o profundas.

CUADRO 45–4

Resumen de micosis[a] endémica

Micosis	Etiología	Ecología	Distribución geográfica	Forma de tejido
Histoplasmosis	*H. capsulatum*	Hábitat de aves y murciélagos (guano); suelo alcalino	Global; endémico en los valles de los ríos Ohio, Missouri y Mississippi; África central (var. *duboisii*)	Levaduras ovales, 2 × 4 µm, intracelular en macrófagos
Coccidioidomicosis	*C. posadasii* o *C. immitis*	Suelo, roedores	Regiones semiáridas del suroeste de Estados Unidos, México, América Central y del Sur	Esférulas, 10–80 µm, que contienen endosporas, 2–4 µm
Blastomicosis	*B. dermatitidis*	Desconocida (riberas)	Mississippi, Ohio y los valles del río San Lorenzo; sureste de Estados Unidos	Levaduras de paredes gruesas con cogollos de base amplia, generalmente individuales, de 8–15 µm
Paracoccidioidomicosis	*P. brasiliensis*	Desconocida (suelo)	América Central y del Sur	Levaduras grandes, multiplicadas en gemación, 15–30 µm

[a] Las cuatro micosis endémicas son causadas por hongos dimorfos que residen en la naturaleza en forma de moho produciendo hifas septadas hialinas y conidios característicos. La infección se adquiere por inhalación de los conidios. Con la excepción de la blastomicosis, la evidencia respalda una alta tasa de infección dentro de las áreas endémicas. Más de 90% de las infecciones ocurren en individuos inmunocompetentes, 75–90% en hombres y 60–95% son asintomáticos y autolimitados o latentes. La enfermedad sintomática ocurre con frecuencia en pacientes inmunocomprometidos, incluidos aquellos con VIH/sida.

Para todas estas infecciones, los macrófagos alveolares proporcionan las defensas iniciales del hospedero, que por lo general son capaces de inactivar los conidios e inducir una respuesta inmune intensa. Este proceso suele conducir a inflamación granulomatosa y a la producción de anticuerpos e inmunidad celular. La inducción de citocinas Th1 (p. ej., interleucina-12, γ interferón y el factor de necrosis tumoral α) amplificará las defensas celulares, activando los macrófagos y aumentando su capacidad fungicida. En un hospedero inmunocompetente, estas respuestas

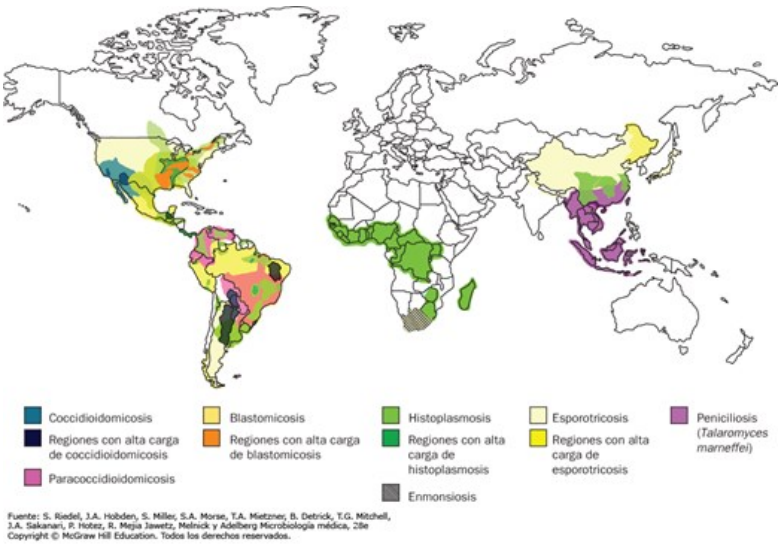
booksmedicos.org

conducen a la resolución de las lesiones inflamatorias. Sin embargo, los granulomas residuales logran retener organismos latentes con el potencial de reactivación posterior, que constituyen una forma latente de la enfermedad. Dentro de las áreas endémicas para estos hongos, la mayoría de las infecciones ocurren en individuos inmunocompetentes, pero las personas con inmunidad celular deteriorada, como los pacientes con VIH/sida, tienen un riesgo mucho mayor de infección grave. Las cepas de la mayoría de los hongos patógenos exhiben grandes variaciones en las pruebas de laboratorio de patogenicidad. Para los agentes de estas micosis endémicas, la virulencia se asocia con α glucano en sus paredes celulares, quizás enmascarando patrones moleculares asociados a patógenos que desencadenan respuestas inmunes protectoras.

En los últimos años han surgido dos mohos endémicos térmicamente dimorfos adicionales en pacientes con VIH/sida: *T. Marneffei* y *Emergomyces africanus*. Debido a que *T. marneffei* y *E. africanus* se identificaron originalmente como miembros de diferentes géneros, *Penicillium* y *Emmonsia*, respectivamente, sus infecciones a menudo se denominan peniciliosis y emmonsiosis. Estas infecciones se describen en la sección sobre micosis oportunistas. La figura 45–16 muestra las áreas de endemicidad de estos hongos. La esporotricosis se incluye en el mapa debido a la etiología, *S. schenckii*, como los otros y como se describió anteriormente, muestra dimorfismo térmico, crece como un moho sapróbico en la naturaleza a temperaturas de 25–30°C y cambia a la forma de levadura (o esférulas en *Coccidioides*) a temperatura corporal de mamíferos. Sin embargo, *S. schenckii* se encuentra en todo el mundo.

FIGURA 45–16

Distribución global de micosis endémicas. Cada uno es causado por un moho ambiental dimorfo y sufre morfogénesis dentro del hospedero. (Reproducido con permiso de Lee PP, Lau Y-L. Cellular and molecular defects underlying invasive fungal infections—revelations from endemic mycoses. *Front Immunol.* 2017;8:375.)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

COCCIDIOIDOMICOSIS

La coccidioidomicosis es causada por *C. posadasii* o *C. immitis*. Estas especies hermanas fueron reconocidas por genotipos y análisis filogenéticos. Sin embargo, son fenotípicamente indistinguibles, causan manifestaciones clínicas similares y no se diferencian en el laboratorio clínico. La coccidioidomicosis es endémica en regiones semiáridas bien circunscritas del suroeste de Estados Unidos, América Central y América del Sur. La infección suele ser autolimitada, y la diseminación es rara pero siempre grave, y puede ser fatal. Los aislados clínicos y ambientales de *Coccidioides* han revelado que las dos especies no están distribuidas equitativamente dentro de las regiones endémicas. Aunque existe cierta superposición, *C. immitis* se limita en gran medida a California, mientras que *C. posadasii* predomina en Arizona, Texas y América del Sur.

Morfología e identificación

Probablemente la mayoría de las infecciones se deben a *C. posadasii.* Sin embargo, dado que las dos especies no logran identificarse fácilmente en el laboratorio y que las manifestaciones clínicas son las mismas con *C. immitis* o *C. posadasii,* sólo se usará el nombre de la especie anterior y más

booksmedicos.org

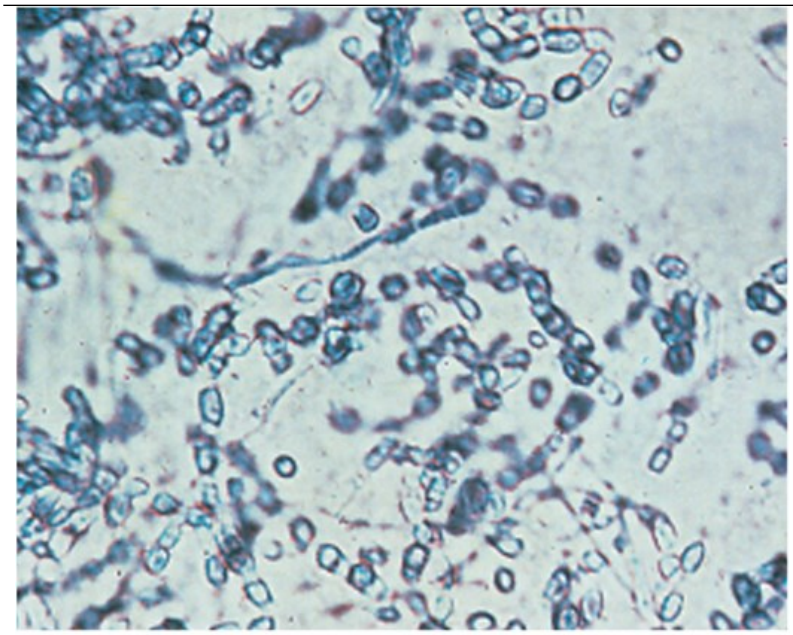
familiar en este capítulo.

La mayor parte de los medios de laboratorio, *C. immitis* produce una colonia de algodón de color blanco a marrón. Las hifas forman cadenas de artroconidias (artrosporas), que a menudo se desarrollan en células alternas de una hifa. Estas cadenas se fragmentan en artroconidias individuales, que se transportan fácilmente por el aire y son altamente resistentes a las condiciones ambientales adversas (fig. 45–17A). Estas pequeñas artroconidias (3 × 6 µm) permanecen viables durante años y son altamente infecciosas. Después de su inhalación, los artroconidios se vuelven esféricos y se agrandan, formando **esférulas** que contienen endosporas (véase fig. 45–17B). Las esférulas también se pueden producir en el laboratorio mediante cultivo en un medio complejo.

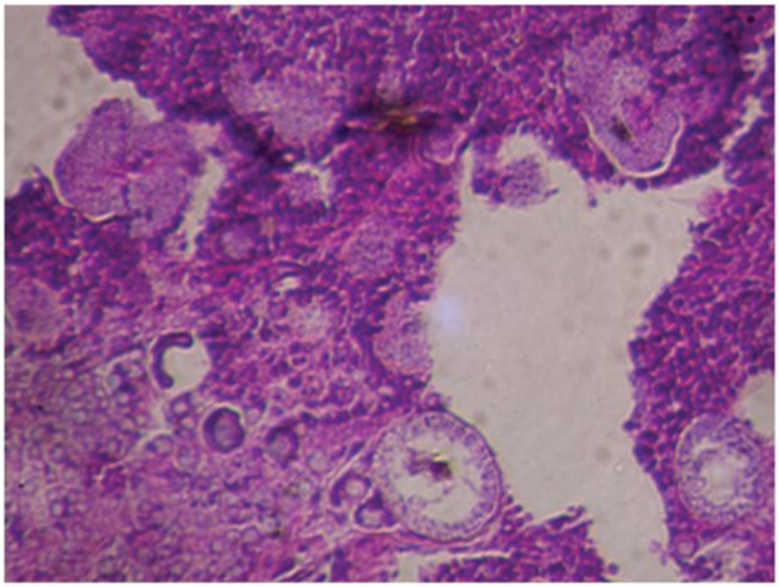
FIGURA 45–17

Especies de *Coccidioides* y Coccidioidomicosis. **A.** En cultivo a temperatura ambiente, *C. posadasii* produce hifas hialinas, septadas, y artroconidios. 400x. **B.** Las esférulas grandes que contienen endosporas pueden ser observadas en esta sección del tejido pulmonar. H&E 200×.

booksmedicos.org



A



B

Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

En secciones histológicas de tejido, esputo u otras muestras, las esférulas son diagnósticas de *C. immitis.* En la madurez, las esférulas tienen una pared gruesa, doblemente refractiva y logran alcanzar un tamaño de 80 µm de diámetro. La esférula se llena de endosporas (2–5 µm de tamaño). Finalmente, la pared se rompe para liberar las endosporas, que pueden convertirse en nuevas esférulas (véase fig. 45–17B).

Estructura antigénica

Dos antígenos clínicamente útiles están disponibles. La **coccidioidina** es una preparación de antígeno extraída del filtrado de un cultivo micelial líquido de *C. immitis.* La **esferulina** se produce a partir de un filtrado de un caldo de cultivo de esférulas. En dosis estandarizadas, ambos antígenos provocan reacciones cutáneas tardías positivas en personas infectadas. También se han utilizado en una variedad de pruebas serológicas para medir los anticuerpos séricos contra *C. immitis.*

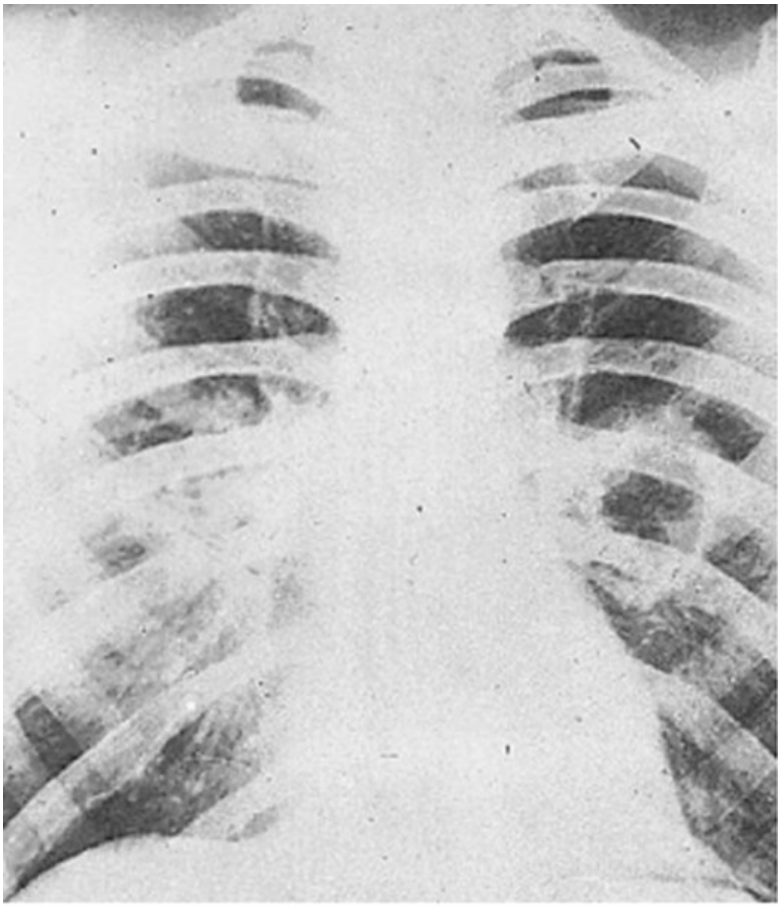
Patogenia y manifestaciones clínicas

booksmedicos.org

La inhalación de artroconidios conduce a una infección primaria que es asintomática en 60% de los individuos. La única evidencia de infección es el desarrollo de precipitinas séricas y la conversión a una prueba cutánea positiva en el transcurso de 2–4 semanas. Las precipitinas disminuirán, pero la prueba cutánea a menudo sigue siendo positiva durante toda la vida. El otro 40% de los individuos desarrolla una enfermedad similar a la influenza autolimitada con fiebre, malestar general, tos, artralgia y dolor de cabeza. Esta afección se llama **fiebre del valle**, fiebre del Valle de San Joaquín o reumatismo del desierto. Después de 1–2 semanas, aproximadamente 15% de estos pacientes desarrollan reacciones de hipersensibilidad, que se presentan como erupción, eritema nudoso o eritema multiforme. En el examen radiográfico, los pacientes suelen mostrar adenopatía hiliar junto con infiltrados pulmonares, neumonía, derrames pleurales o nódulos. Los residuos pulmonares ocurren en alrededor de 5%, generalmente en forma de un nódulo solitario o una cavidad de paredes delgadas (fig. 45–18).

FIGURA 45–18

Radiografía de tórax de un paciente con coccidioidomicosis que revela ganglios linfáticos hiliares agrandados y una cavidad en el pulmón izquierdo.



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Menos de 1% de las personas infectadas con *C. immitis* desarrollan coccidioidomicosis secundaria o diseminada, que a menudo es debilitante y pone en peligro la vida. Los factores de riesgo para la coccidioidomicosis sistémica incluyen la herencia, el sexo, la edad y la inmunidad mediada por células comprometida. La enfermedad ocurre con mayor frecuencia en ciertos grupos raciales. En orden decreciente de riesgo, estos son los filipinos, los afroamericanos, los nativos americanos, los hispanos y los asiáticos. Claramente hay un componente genético en la respuesta inmune a *C. immitis.* Los hombres son más susceptibles que las mujeres, con la excepción de las mujeres embarazadas, lo que puede estar relacionado con diferencias en la respuesta inmune o un efecto directo de las hormonas sexuales en el hongo. Por ejemplo, *C. immitis* tiene proteínas de unión al estrógeno, y niveles elevados de estradiol y progesterona estimulan su crecimiento. Los jóvenes y los ancianos también corren un mayor riesgo. Debido a que se requieren respuestas inmunes mediadas por células para una resistencia adecuada, los pacientes con sida y otras afecciones de la inmunodeficiencia celular están en riesgo de coccidioidomicosis diseminada.

Algunas personas desarrollan una enfermedad pulmonar crónica pero progresiva con nódulos o cavidades que se multiplican o agrandan. La

booksmedicos.org

diseminación por lo general ocurrirá en el transcurso un año después de la infección primaria. Las esférulas y las endosporas se extienden de forma hematógena o por extensión directa. Pueden estar involucrados varios sitios extrapulmonares, pero los órganos más frecuentes son la piel, los huesos y las articulaciones, y las meninges. Existen manifestaciones clínicas distintivas asociadas con las infecciones por *C. immitis* en cada una de estas y otras áreas del cuerpo.

La diseminación ocurre cuando la respuesta inmune es inadecuada para contener los focos pulmonares. En la mayoría de las personas, una prueba cutánea positiva significa una fuerte respuesta inmune mediada por células y protección contra la reinfección. Sin embargo, si estos individuos se vuelven inmunodeficientes al tomar fármacos citotóxicos o por una enfermedad (p. ej., sida), la diseminación puede ocurrir muchos años después de la infección primaria (enfermedad de reactivación). La coccidioidomicosis en pacientes con sida a menudo se presenta con una neumonitis reticulonodular difusa rápidamente mortal. Debido a la superposición radiológica entre esta enfermedad y la neumonía por *Pneumocystis* y las diferentes terapias para estas dos entidades, es importante tener en cuenta la posibilidad de neumonía coccidioidal en pacientes con sida. Los hemocultivos suelen ser positivos para *C. immitis.*

En el examen histológico, las lesiones coccidioidales contienen granulomas típicos con células gigantes y supuración intercalada. Se puede hacer un diagnóstico al encontrar esférulas y endosporas. El curso clínico a menudo se caracteriza por remisiones y recaídas.

Pruebas diagnósticas de laboratorio

A. Muestras y examen microscópico

Las muestras para cultivo incluyen esputo, exudado de lesiones cutáneas, líquido cefalorraquídeo, sangre, orina y biopsias de tejidos.

Los materiales deben examinarse frescos (después de centrifugación, si es necesario) para las esférulas típicas. El examen directo con KOH o tinción de blanco de calcoflúor facilitará la búsqueda de las esférulas y las endosporas (véase fig. 45–17B). Estas estructuras a menudo se encuentran en preparaciones histológicas teñidas con H&E, GMS o PAS.

B. Cultivos

Los cultivos en IMA o cultivos de agar sangre con infusión de cerebro-corazón se pueden incubar a temperatura ambiente o a 37 °C. Los medios pueden prepararse con o sin antibióticos antibacterianos y la cicloheximida para inhibir bacterias contaminantes o mohos saprófitos, respectivamente. Debido a que los artroconidios son altamente infecciosos, los cultivos sospechosos se examinan sólo en un gabinete de bioseguridad (véase fig. 45–17A). La identificación debe confirmarse mediante la detección de un antígeno específico de *C. immitis*, la inoculación de animales o el uso de una sonda de ADN específica.

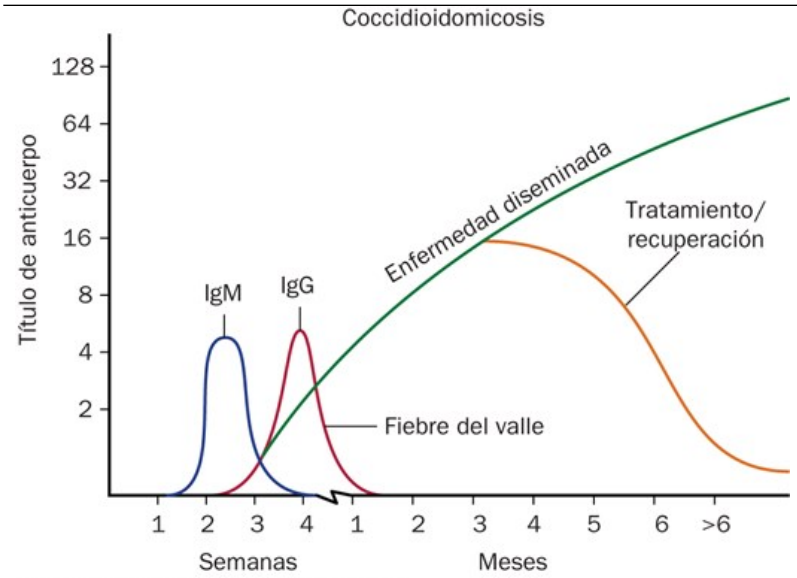
C. Serología

Dentro de las 2–4 semanas después de la infección, los anticuerpos IgM contra la coccidioidina se pueden detectar con una prueba de aglutinación de látex. Los anticuerpos IgG específicos se detectan mediante la prueba de inmunodifusión (ID, *immunodiffusion*) o fijación del complemento (CF, *complement fixation*). Con la resolución del episodio primario, estos anticuerpos disminuyen en unos pocos meses. En contraste, en la coccidioidomicosis diseminada, el título de anticuerpos contra la CF continúa aumentando. Los títulos superiores a 1:32 son indicativos de diseminación, y su caída durante el tratamiento sugiere una mejoría (fig. 45–19 y cuadro 45–5). Sin embargo, los títulos de CF inferiores a 1:32 no excluyen la coccidioidomicosis. De hecho, sólo la mitad de los pacientes con meningitis coccidioidal tienen anticuerpos séricos elevados, pero los niveles de anticuerpos en el líquido cefalorraquídeo suelen ser altos. En pacientes con sida con coccidioidomicosis, estas pruebas serológicas a menudo son negativas.

FIGURA 45–19

En pacientes que no padecen sida, los títulos de anticuerpos de inmunoglobulina G (IgG, *immunoglobulin G*) para la coccidioidina están inversamente relacionados con la gravedad de la coccidioidomicosis. IgM: inmunoglobulina M. (Reproducido con permiso de Ryan KJ, Ray CG [eds]. *Sherris Medical Microbiology*. 5th ed. McGraw-Hill; 2010:753. © McGraw-Hill Education.)

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

CUADRO 45–5

Resumen de pruebas serológicas para anticuerpos contra hongos patógenos dimorfos sistémicos

booksmedicos.org

Micosis	Prueba[a]	Sensibilidad y valor			Comentarios
		Antígeno[b]	Diagnóstico	Pronóstico[c]	
Coccidioidomicosis	TP CF ID	C C C	Infección primaria temprana; 90% de casos positivos Título ≥1:32 = enfermedad secundaria >90% de casos positivos, es decir, banda F *o* HL (o ambas)	Ninguno El título refleja la gravedad (excepto en la enfermedad meníngea)	Raramente reactivo con histoplasmina Más específico que la prueba de CF
Histoplasmosis	CF CF ID	H Y H	≤84% de casos positivos (título ≥1:8) ≤94% de casos positivos (título ≥1:8) ≥85% de casos positivos, es decir, bandas M o M y H	Cambio cuádruple en el título Cambio cuádruple en el título Pérdida de H	Reacciones cruzadas en pacientes con blastomicosis, criptococosis, aspergilosis; el título se puede aumentar mediante una prueba cutánea con histoplasmina Menos reactividad cruzada que con histoplasmina La prueba cutánea con histoplasmina puede aumentar la banda M; más específico que la prueba de CF
Blastomicosis	CF ID EIA	By Bcf A	<50% de los casos son positivos; la reacción al antígeno homólogo sólo es diagnóstica ≤80% de los casos son positivos, es decir, banda A ≤90% de los casos son positivos (título ≥1:16)	Cambio cuádruple en el título Pérdida de la banda A Cambio en el título	Reactivo cruzado en alto grado Más específica y sensible que la prueba de CF 92% de especificidad
Paracoccidioidomicosis	CF ID	P P	80–95% de los casos son positivos (título ≥1:8) 98% de los casos son positivos (bandas 1, 2, 3)	Cambio cuádruple en el título Pérdida de bandas	Algunas reacciones cruzadas a bajo título con sueros de aspergilosis y candidiasis La banda 3 y la banda M (a histoplasmina) son idénticas

[a] Pruebas: CF (*complement fixation*): fijación del complemento; ID (*immunodiffusion*): inmunodifusión; TP (*tube precipitin*): precipitina tubular; EIA (*enzyme immunoassay*): inmunoensayo enzimático.

[b] Antígenos: A, antígeno A de *B. dermatitidis*; Bcf (*culture filtrate of B*): filtrado de cultivo de células de levadura *B. dermatitidis*; By (*yeast cells of B*): células de levadura de *B. dermatitidis*; C: coccidioidina; H: histoplasmina; P (*culture filtrate of* P. brasiliensis *yeast cells;*): filtrado de cultivo de células de levadura de *P. brasiliensis*; Y (*yeast cells of* H. capsulatum): células de levadura de *H. capsulatum.* En las pruebas de inmunodifusión se detectan anticuerpos contra los siguientes antígenos específicos de especie: *C. immitis*, F, HL; *H. capsulatum*, m y h; *B. dermatitidis*, A; y *P. brasiliensis*, 1, 2 y 3.

[c] Los cambios cuádruples en el título de fijación del complemento (p. ej., una caída de 1:32 a 1:8) se consideran significativos, al igual que la pérdida de anticuerpos de inmunodifusión específicos (es decir, volverse negativos).

booksmedicos.org

D. Prueba cutánea

La prueba cutánea de coccidioidina alcanza una induración máxima (≥5 mm de diámetro) entre 24 y 48 horas después de la inyección cutánea de 0.1 mL de una dilución estandarizada. Si los pacientes con enfermedad diseminada se vuelven anérgicos, la prueba cutánea será negativa, lo que implica un pronóstico muy desfavorable. Pueden ocurrir reacciones cruzadas con antígenos de otros hongos. La esferulina es más sensible que la coccidioidina en la detección de reactores. Las reacciones a las pruebas cutáneas tienden a disminuir en tamaño e intensidad años después de la infección primaria en personas que residen en áreas endémicas, pero las pruebas cutáneas ejercen un efecto de refuerzo. Después de la recuperación de la infección primaria, por lo general hay inmunidad a la reinfección.

Tratamiento

En la mayoría de las personas, la infección primaria sintomática es autolimitada y sólo requiere tratamiento de apoyo, aunque el itraconazol puede reducir los síntomas. Sin embargo, los pacientes con enfermedad grave requieren tratamiento con anfotericina B, que se administra por vía intravenosa. Este régimen puede ser seguido por varios meses de terapia oral con itraconazol. Los casos de meningitis coccidioidal se han tratado con el fluconazol oral, que tiene buena penetración en el sistema nervioso central; sin embargo, se requiere terapia a largo plazo y se han producido recaídas. Los azoles no son más eficaces que la anfotericina B, pero son más fáciles de administrar y se asocian con efectos secundarios cada vez menos graves. Las nuevas emulsiones lipídicas de anfotericina B prometen entregar dosis más altas con menos toxicidad. La resección quirúrgica de las cavidades pulmonares a veces es necesaria y a menudo curativa.

Epidemiología y control

Las áreas de endemicidad para *Coccidioides* son regiones semiáridas, que se asemejan a la zona de vida del Bajo Sonora. Incluyen los estados del suroeste, particularmente los valles de San Joaquín y Sacramento en California, áreas alrededor de Tucson y Phoenix en Arizona, el Valle del Río Grande, y áreas similares en América Central y del Sur. Dentro de estas regiones, los *Coccidioides* logran aislarse del suelo y de los roedores naturales, y el nivel de reactividad de la prueba cutánea en la población indica que muchos humanos han sido infectados. La tasa de infección es más alta durante los meses secos de verano y otoño, cuando el polvo es más frecuente. Una alta incidencia de infección y enfermedad puede seguir a las tormentas de polvo. Durante una epidemia de coccidioidomicosis en el Valle de San Joaquín de California en 1991–1993, la tasa de coccidioidomicosis aumentó más de diez veces. Se sugirió que un aumento de la precipitación en los meses de primavera en estos años pudo ser un estímulo ambiental. Sin embargo, desde 1998, la incidencia se ha multiplicado por diez, y este aumento no puede atribuirse al crecimiento de la población ni a la mejoría de los diagnósticos. Además, informes recientes han documentado la propagación de la coccidioidomicosis a los estados del noroeste, incluido Washington, y en pacientes sin antecedentes de viajes a las áreas endémicas.

Esta enfermedad no es transmisible de persona a persona, y no hay evidencia de que los roedores infectados contribuyan a su propagación. Se puede lograr alguna medida de control reduciendo el polvo, pavimentando carreteras y aeródromos, plantando césped o cultivos y utilizando aerosoles de aceite.

HISTOPLASMOSIS

H. capsulatum es un saprófito dimorfo del suelo que causa histoplasmosis, la infección fúngica pulmonar más prevalente en seres humanos y animales. En la naturaleza, *H. capsulatum* crece como un moho en asociación con el suelo y los hábitats aviares, y se enriquece con sustratos nitrogenados alcalinos en el guano. *H. capsulatum* y la histoplasmosis, que se inicia por inhalación de los conidios, ocurren en todo el mundo. Sin embargo, la incidencia varía considerablemente, y la mayoría de los casos ocurren en Estados Unidos. *H. capsulatum* recibió su nombre por la aparición de las células de levadura en secciones histopatológicas; sin embargo, no es un protozoo ni tiene una cápsula.

Morfología e identificación

A temperaturas inferiores a 37 °C, los aislados primarios de *H. capsulatum* a menudo desarrollan colonias de moho marrón, pero la apariencia varía. Muchos aislados crecen lentamente y las muestras requieren incubación durante 4–12 semanas antes de que se desarrollen las colonias. Las hifas septadas hialinas producen microconidios (2–5 µm) y macroconidios esféricos grandes de paredes gruesas con proyecciones periféricas de material de la pared celular (8–16 µm) (fig. 45–20B). En tejido o *in vitro* en medio enriquecido a 37 °C, las hifas y los conidios se convierten en pequeñas células

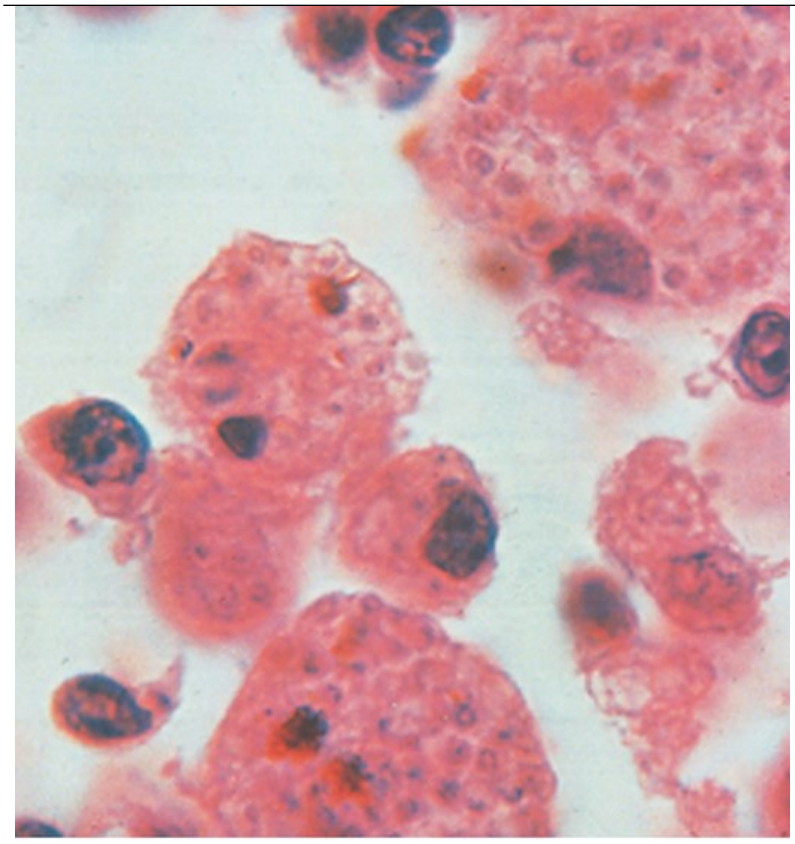
booksmedicos.org

de levadura ovales (2 × 4 µm). En los tejidos, las levaduras son típicamente vistas dentro de los macrófagos, ya que *H. capsulatum* es un parásito intracelular facultativo (véase fig. 45–20A). En el laboratorio, con las cepas de apareamiento apropiadas, se puede demostrar un ciclo sexual, produciendo *Ajellomyces capsulatus*, un teleomorfo que produce ascosporas.

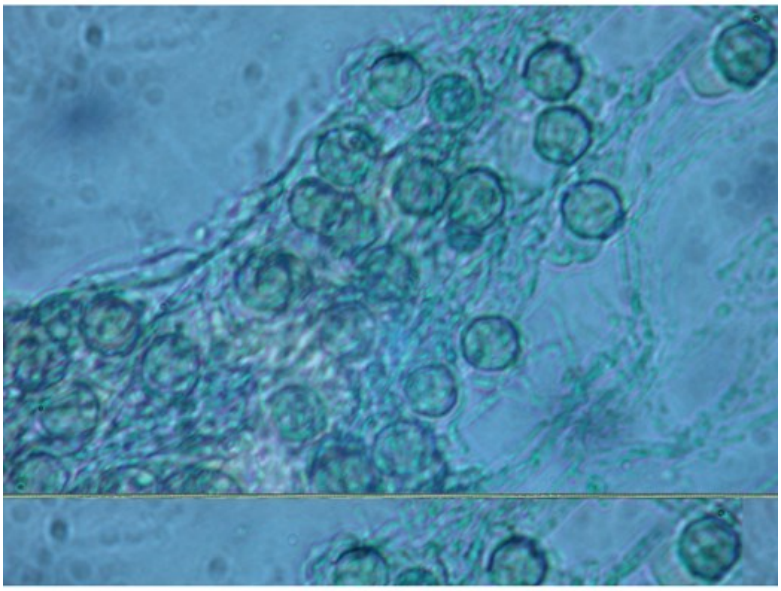
FIGURA 45–20

Histoplasmosis y *H. capsulatum*. **A.** Pequeñas células de levadura ovales (2–4 µm) empaquetadas dentro de macrófagos. Mancha de Giemsa. 1 000x. **B.** En cultivo a temperatura ambiente, *H. capsulatum* produce hifas hialinas septadas con microconidios y grandes macroconidios esféricos. 400×.

booksmedicos.org



A



B

Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Estructura antigénica

La **histoplasmina** es un antígeno filtrado de cultivo de caldo micelial crudo pero estandarizado. Después de la infección inicial, que es asintomática en más de 95% de las personas, se realiza una prueba cutánea de tipo tardío positiva para histoplasmina. Los anticuerpos tanto para la levadura como para los antígenos miceliales pueden medirse serológicamente (cuadro 45–5). Se puede detectar serológicamente un antígeno de polisacárido no

booksmedicos.org

caracterizado en suero y otras muestras (véase cuadro 45–6).

CUADRO 45–6

Pruebas de laboratorio para antígenos fúngicos en muestras clínicas

Micosis	Muestra	Antígeno	Prueba	Sensibilidad, %	Especificidad, %	Comentarios
Histoplasmosis	Suero, orina	HPA	EIA	88–92	≤100	Reacciones cruzadas con otras micosis; sensibilidad mayor en pacientes con sida
Candidiasis sistémica	Suero	M BDG	EIA Coagulación	52–62 77–81	86–93 91–100	Corte positivo >0.5 ng/mL Reacciones cruzadas con otras micosis; más precisa a ≥80 pg/mL
Criptococcosis	Suero CSF Orina	GXM	LA, EIA LFA LA, EIA LFA LFA	90 87–91 97 99 70–80	95–100 87–100 86–100 99 92	Reacciones cruzadas con *Trichosporon*, *Stomatococcus* y *Capnocytophaga* Prueba rápida de 20 minutos
Aspergilosis	Suero BAL	BDG GM GP BDG GM GP	Coagulación EIA LFA Coagulación EIA LFA	55–95 49–71 82 80 70–90 80	71–96 89–97 98 76 94–98 95	Reacciones cruzadas con otras micosis, bacteriemia; más precisa a ≥80 pg/mL Reacciones cruzadas con otras micosis Prueba cualitativa rápida Corte ≥8 pg/mL Reacciones cruzadas con otras micosis
Neumocistocis	Suero	BDG	Coagulación	95	86	Reacciones cruzadas con otras micosis, bacteriemia

Muestras: BAL (*bronchoalveolar lavage fluid*): líquido de lavado broncoalveolar; CSF (*cerebrospinal fluid*): líquido cefalorraquídeo.

Antígenos: BDG, pared celular 1,3-β-D-glucano; GM: galactomanano de la pared celular; GP: glucoproteína secretada; GXM: glucuronoxilomanano capsular; HPA (*histoplasma polysaccharide*): antígeno de polisacárido de histoplasma; M: *Candida* manano.

Pruebas: Coagulación, coagulación *Limulus*; EIA: inmunoensayo enzimático; LA (*latex agglutination*): aglutinación de látex; LFA (*lateral flow assay*): prueba de flujo lateral.

Estuches comerciales: HPA-EIA, Miravista®. BDG-Coag, M-EIA y GM-EIA, Fungitell®. LFA-GXM, IMMY®. M-EIA, GM-EIA y LFA-GP, Platelia®.

Evaluaciones clínicas de sensibilidad y especificidad que incluyen pacientes en alto riesgo de micosis invasiva.

Patogenia y manifestaciones clínicas

Después de la inhalación, los conidios se convierten en células de levadura y son engullidos por macrófagos alveolares, donde son capaces de replicarse. Dentro de los macrófagos, las levaduras pueden diseminarse a los tejidos reticuloendoteliales, como el hígado, el bazo, la médula ósea y los ganglios linfáticos. La reacción inflamatoria inicial se vuelve granulomatosa. En más de 95% de los casos, la respuesta inmune mediada por células resultante conduce a la secreción de citocinas que activan los macrófagos inhibiendo el crecimiento intracelular de las levaduras. Algunas personas, como las personas inmunocompetentes que inhalan un inóculo pesado, desarrollan histoplasmosis pulmonar aguda, que es un síndrome

booksmedicos.org

autolimitado similar a la gripe con fiebre, escalofríos, mialgias, cefalea y tos no productiva. En el examen radiográfico, la mayoría de los pacientes tendrán linfadenopatía hiliar e infiltrados o nódulos pulmonares. Estos síntomas se solucionan espontáneamente sin terapia, y los nódulos granulomatosos en los pulmones u otros sitios sanan con calcificación.

La histoplasmosis pulmonar crónica ocurre con mayor frecuencia en los hombres y suele ser un proceso de reactivación, la ruptura de una lesión latente que se pudo haber adquirido años antes. Esta reactivación generalmente es precipitada por daño pulmonar como el enfisema.

La histoplasmosis diseminada severa se desarrolla en una pequeña minoría de individuos infectados —particularmente niños, ancianos y personas inmunodeficientes, incluyendo pacientes con sida—. El sistema reticuloendotelial es especialmente susceptible de ser afectado, con linfadenopatía, hígado y bazo aumentados de tamaño, fiebre alta, anemia y con una tasa alta de mortalidad sin terapia antifúngica. Pueden producirse úlceras mucocutáneas de la nariz, la boca, la lengua y el intestino. Las levaduras pueden estar presentes en los macrófagos de la sangre, el hígado, el bazo y la médula ósea.

Pruebas diagnósticas de laboratorio

A. Muestras y examen microscópico

Las muestras para cultivo incluyen esputo, orina, raspados de lesiones superficiales, aspirados de la médula ósea y células sanguíneas de la capa leucocitaria. Las muestras sanguíneas, las muestras en portaobjetos de la médula y las muestras de biopsia pueden ser examinadas microscópicamente. En la histoplasmosis diseminada, los cultivos de médula ósea son con frecuencia positivos. Las células ovoides pequeñas pueden ser observadas dentro de los macrófagos en secciones histológicas teñidas con tinciones fúngicas como GMS o PAS, o en frotis de la médula ósea o sangre teñidos con Giemsa (véase fig. 45–20A).

B. Cultivo

Las muestras son cultivadas en medios ricos como el agar sangre glucosa cisteína a 37 °C y en SDA o IMA a 25–30°C. Los cultivos deben ser incubados por un mínimo de 4 semanas. El laboratorio debe ser informado si se sospecha la existencia de histoplasmosis debido a que los métodos especiales de cultivo sanguíneo, como la lisis-centrifugación o medio de caldo fúngico, pueden ser empleados para potenciar la obtención de *H. capsulatum.* Debido a que el moho forma hongos saprobios semejantes, la identificación de *H. capsulatum* debe ser confirmada por conversión *in vitro* a la forma de levadura, la detección de un antígeno específico de la especie o prueba PCR para secuencias de ADN específicos.

C. Serología

En el transcurso de 2–5 semanas después de la infección, las pruebas CF para anticuerpos contra histoplasmosis o células de levadura se convierten en positivas. Los títulos de CF ascienden durante la enfermedad progresiva y luego descienden a niveles muy bajos cuando la enfermedad está inactiva. Con la enfermedad progresiva, los títulos CF son ≥1:32. Debido a que pueden ocurrir reacciones cruzadas, deben ser evaluados habitualmente los anticuerpos contra otros antígenos fúngicos. En la prueba ID, fueron detectadas precipitinas contra dos antígenos específicos de *H. capsulatum:* la presencia de anticuerpos contra el antígeno H con frecuencia significa histoplasmosis activa, mientras los anticuerpos al antígeno M logran surgir de pruebas cutáneas repetidas o exposición pasada (véase cuadro 45–5).

Una de las pruebas más sensibles es el radioensayo o inmunoensayo de enzimas por antígeno polisacárido circulante de *H. capsulatum* (cuadro 45–6). Casi todos los pacientes con histoplasmosis diseminada tienen una prueba positiva por antígeno en el suero o en la orina; el nivel de antígeno cae después de un tratamiento exitoso y recurren durante las recaídas. A pesar de las reacciones cruzadas con otras micosis, esta prueba de antígeno es más sensible que las pruebas de anticuerpos convencionales en pacientes de sida con histoplasmosis.

E. Prueba cutánea

La prueba cutánea de histoplasmina se vuelve positiva poco después de la infección y permanece positiva durante años. Puede volverse negativa en la histoplasmosis diseminada progresiva. Las pruebas cutáneas repetidas estimulan los anticuerpos séricos en los individuos sensibles, lo cual interfiere la interpretación diagnóstica de las pruebas serológicas.

Inmunidad

booksmedicos.org

Después de la infección inicial, la mayoría de las personas parecen desarrollar cierto grado de inmunidad. La inmunodeficiencia logra provocar reactivación y enfermedad diseminada. Los pacientes con sida pueden desarrollar histoplasmosis diseminada a través de la reactivación o una nueva infección.

Tratamiento

La histoplasmosis pulmonar aguda se maneja con terapia de apoyo y descanso. El itraconazol es el tratamiento para la infección de leve a moderada. En la enfermedad diseminada, el tratamiento sistémico con la anfotericina B a menudo es curativo, aunque los pacientes pueden necesitar un tratamiento prolongado y monitoreo por recaídas. Los pacientes con sida suelen recaer a pesar de la terapia que sería curativa en otros pacientes. Por tanto, los pacientes con sida requieren terapia de mantenimiento con el itraconazol.

Epidemiología y control

La incidencia de histoplasmosis es más alta en Estados Unidos, donde las áreas endémicas incluyen los estados centrales y orientales y, en particular, el valle del río Ohio y partes del valle del río Mississippi. Numerosos brotes de histoplasmosis aguda han sido consecuencia de la exposición de muchas personas a grandes inóculos de conidios. Esto ocurre cuando *H. capsulatum* se altera en su hábitat natural, es decir, tierra mezclada con heces de aves (p. ej., perchas de estornino y gallineros) o guano de murciélago (cuevas). Las aves no están infectadas, pero sus excrementos proporcionan excelentes condiciones de cultivo para el crecimiento del hongo. Los conidios también se transmiten a través del viento y el polvo. El mayor brote urbano de histoplasmosis ocurrió en Indianápolis.

En algunas áreas altamente endémicas, 80–90% de los residentes tienen una prueba cutánea positiva al comienzo de la edad adulta. Muchos tendrán calcificaciones miliares en los pulmones. La histoplasmosis no es transmisible de persona a persona. La pulverización de formaldehído en el suelo infectado puede destruir el *H. capsulatum*.

Además del patógeno usual, en África hay una variante estable, *H. capsulatum* var *duboisii,* la cual causa histoplasmosis africana (véase fig. 45–16). Esta forma difiere de la enfermedad usual al causar menos implicación pulmonar y más lesiones cutáneas y óseas con abundantes células gigantes que contienen las levaduras, las cuales son más grandes y más esféricas.

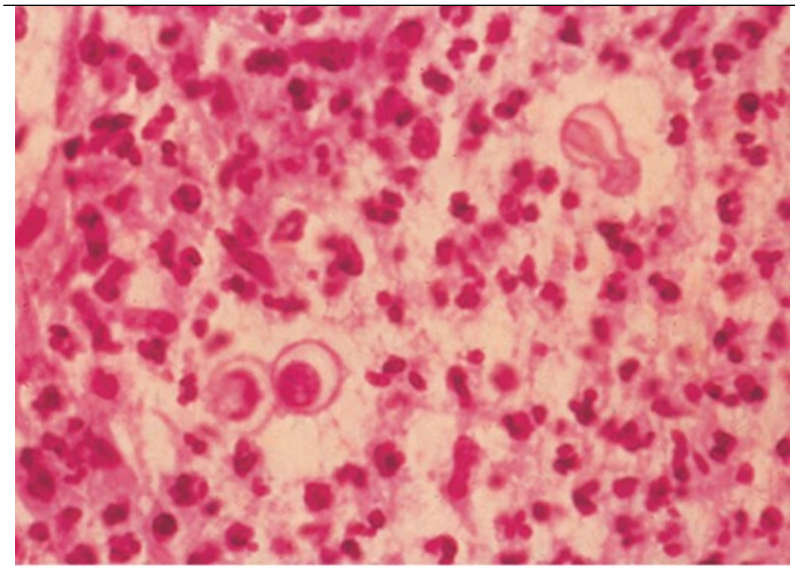
BLASTOMICOSIS

B. dermatitidis es un hongo dimorfo térmico que crece como un moho en cultivo, produciendo hifas hialinas, septadas, ramificadas y con conidios. A 37 °C o en el hospedero se convierte en una célula de levadura grande, única en gemación (fig. 45–21). *B. dermatitidis* causa blastomicosis, una infección crónica con lesiones granulomatosas y supurativas que se inicia en los pulmones, desde donde se puede producir la diseminación hacia otros órganos, aunque preferentemente hacia la piel y los huesos. La enfermedad ha sido llamada blastomicosis norteamericana debido a que es endémica, y en la mayoría de los casos aparece en Estados Unidos y Canadá. A pesar de su alta prevalencia en Norteamérica, la blastomicosis ha sido documentada en África, América del Sur y Asia (véase fig. 45–16). Aún, la gran mayoría de los casos se presentan en el este de Estados Unidos, y entre los perros, así como también en los seres humanos.

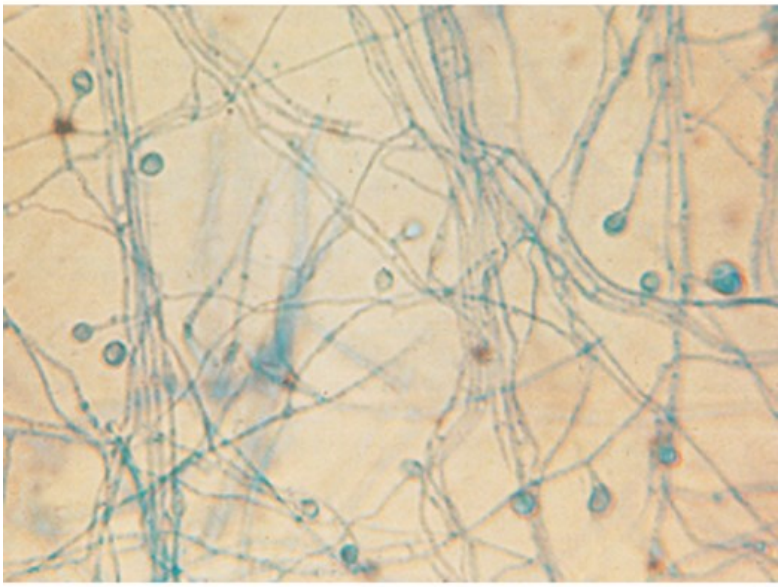
FIGURA 45–21

Blastomicosis y *B. dermatitidis*. **A.** Obsérvese en esta sección las células de levadura esféricas grandes de paredes gruesas (8–15 µm de diámetro) de un absceso cutáneo. H&E 400x. **B.** En cultivo a temperatura ambiente, *B. dermatitidis* produce hialina, hifas septadas y conidias individuales. 400×.

booksmedicos.org



A



B

Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Morfología e identificación

Cuando *B. dermatitidis* crece en SDA a temperatura ambiente, se desarrolla una colonia de color blanco o marrón, con hifas ramificadas que portan conidios esféricos, ovoides o piriformes (3–5 µm de diámetro) en conidióforos delgados terminales o laterales (véase fig. 45–21B). Además, se pueden producir clamidosporas de mayor tamaño (7–18 µm). En tejidos o cultivos a 37 °C, *B. dermatitidis* crece como una levadura esférica (8–15 µm), multinucleada, de pared gruesa, que suele producir yemas únicas (véase fig. 45–21A). La yema y la levadura madre están unidas por una base gruesa, y a menudo la yema crece hasta alcanzar el mismo tamaño de la levadura madre, antes de separarse. Las colonias de levadura tienen aspecto rugoso, ceroso y suave.

Estructura antigénica

Los extractos de filtrados de cultivo de *B. dermatitidis* contienen **blastomicina**, probablemente una mezcla de antígenos. Como un reactivo de prueba cutánea, la blastomicina carece de especificidad y sensibilidad. Los pacientes a menudo son negativos o pierden su reactividad, y se producen

booksmedicos.org

reacciones cruzadas positivas falsas en personas expuestas a otros hongos. En consecuencia, no se han realizado estudios de pruebas cutáneas en la población para determinar el nivel de exposición. El valor diagnóstico de la blastomicina como antígeno en la prueba de CF también es cuestionable porque las reacciones cruzadas son comunes; sin embargo, muchos pacientes con blastomicosis generalizada tienen títulos altos de CF. En la prueba de ID, usando antisueros de referencia adsorbidos, se pueden detectar anticuerpos contra un antígeno específico de *B. dermatitidis,* designado antígeno A. Más confiable es un inmunoensayo enzimático para el antígeno A (véase cuadro 45–5). El motivo inmunodominante probablemente responsable de la generación de una respuesta inmune mediada por células protectoras es parte de una proteína secretada en la superficie celular, denominada BAD.

Patogenia y manifestaciones clínicas

En los pulmones se inicia la infección humana. Se han documentado casos leves y autolimitados, pero se desconoce su frecuencia porque no existe una prueba cutánea o serológica adecuada para evaluar las infecciones primarias subclínicas o resueltas. La presentación clínica más común es un infiltrado pulmonar asociado con una variedad de síntomas indistinguibles de otras infecciones agudas de las vías respiratorias inferiores (fiebre, malestar, sudores nocturnos, tos y mialgias). Los pacientes también logran presentar neumonía crónica. El examen histológico revela una reacción piogranulomatosa distinta con neutrófilos y granulomas no caseificantes. Cuando ocurre la diseminación, las lesiones cutáneas en las superficies expuestas son más comunes. Pueden evolucionar a granulomas verrugosos ulcerados con un borde avanzado y cicatrización central. El borde está lleno de microabscesos y tiene un borde afilado e inclinado. También se producen lesiones óseas, genitales (próstata, epidídimo y testículos) y el sistema nervioso central; otros sitios están involucrados con menos frecuencia. Aunque los pacientes inmunodeficientes, incluidos los que tienen sida, pueden desarrollar blastomicosis, no es tan común en estos pacientes como lo son otras micosis sistémicas.

Pruebas diagnósticas de laboratorio

Las muestras consisten en esputo, pus, exudados, orina y biopsias de las lesiones. Tras un examen microscópico, los montajes húmedos de muestras pueden mostrar yemas unidas ampliamente en células de levadura de paredes gruesas. Esto también logra ser evidente en secciones histológicas (véase fig. 45–21A). En cultivo, las colonias generalmente se desarrollan en el transcurso de 2 semanas en agar sangre enriquecido o de Sabouraud a 30 °C (véase fig. 45–21B). La identificación se confirma mediante la conversión a la forma de levadura después del cultivo en un medio rico a 37 °C, mediante extracción y detección del antígeno A específico de *B. dermatitidis*, o mediante una sonda de ADN específica. Como se indica en el cuadro 45–5, los anticuerpos pueden medirse mediante las pruebas de CF e ID. En el inmunoensayo enzimático (EIA), los altos títulos de anticuerpos contra el antígeno A están asociados con una infección pulmonar progresiva o diseminada. En general, las pruebas serológicas no son tan útiles para el diagnóstico de blastomicosis como lo son en el caso de las otras micosis endémicas.

Tratamiento

Los casos graves de blastomicosis se tratan con anfotericina B. En pacientes con lesiones confinadas, un ciclo de 6 meses de itraconazol es muy efectivo.

Epidemiología

La blastomicosis es una infección relativamente común de perros (y rara vez de otros animales) en áreas endémicas. La blastomicosis no puede ser transmitida por animales o seres humanos. A diferencia de *C. immitis* y *H. capsulatum*, *B. dermatitidis* ha sido aislado en raras ocasiones (y no de forma reproducible) del medio ambiente, por lo que se desconoce su hábitat natural. Sin embargo, la aparición de varios brotes pequeños ha vinculado a *B. dermatitidis* con las riberas de los ríos rurales.

PARACOCCIDIOIDOMICOSIS

P. brasiliensis es el agente fúngico térmicamente dimorfo de la paracoccidioidomicosis (blastomicosis sudamericana), que está limitada a las regiones endémicas de América Central y del Sur (fig. 45–16).

Morfología e identificación

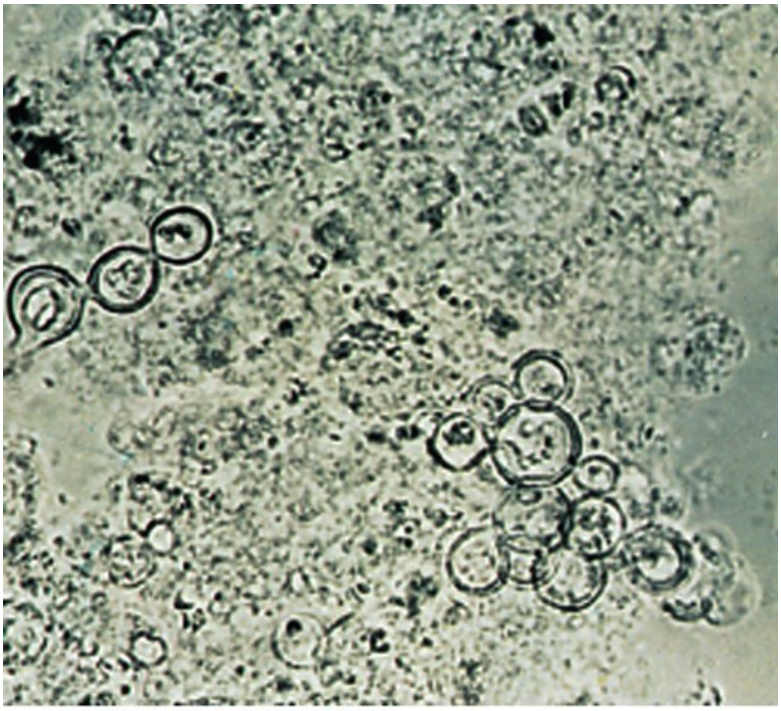
Los cultivos de la forma de moho de *P. brasiliensis* crecen muy lentamente y producen clamidosporas y conidios. Las características no son distintivas.

booksmedicos.org

A 36 °C, en un medio enriquecido, forma células de levadura grandes y múltiples en gemación (hasta 30 µm). Las levaduras son más grandes y tienen paredes más delgadas que las de *B. dermatitidis*. Los brotes están unidos por una conexión estrecha (fig. 45–22).

FIGURA 45–22

Paracoccidioidomicosis. Se observan grandes células de levadura múltiples en gemación (15–30 µm) en la lesión cutánea. KOH 400×.



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Patogenia y manifestaciones clínicas

Cuando se inhala *P. brasiliensis* se producen lesiones iniciales en los pulmones. Después de un periodo de latencia que puede durar décadas, los granulomas pulmonares pueden volverse activos, lo que conduce a una enfermedad pulmonar progresiva crónica o diseminación. La mayoría de los pacientes tienen entre 30–60 años y más de 90% son hombres. Pocos pacientes (<10%), típicamente menores de 30 años, desarrollan una infección progresiva aguda o subaguda con un tiempo de incubación más corto. En el caso habitual de la paracoccidioidomicosis crónica, las levaduras se propagan desde los pulmones a otros órganos, particularmente la piel y el tejido mucocutáneo, los ganglios linfáticos, el bazo, el hígado, las glándulas suprarrenales y otros sitios. Muchos pacientes presentan llagas dolorosas que afectan la mucosa oral. La histología generalmente revela granulomas con caseación central o microabscesos. Las levaduras se observan con frecuencia en células gigantes o directamente en el exudado de las lesiones mucocutáneas.

Se han realizado estudios cutáneos utilizando un extracto de antígeno, **paracoccidioidina**, que logra reaccionar de forma cruzada con coccidioidina o histoplasmina.

Pruebas diagnósticas de laboratorio

En el esputo, los exudados, las biopsias u otro material de las lesiones, las levaduras a menudo son evidentes en el examen microscópico directo con KOH o tinción de blanco de calcoflúor. Los cultivos en agar de extracto de levadura o de Sabouraud se incuban a temperatura ambiente y se confirman por conversión a la forma de levadura mediante crecimiento *in vitro* a 36 °C. Las pruebas serológicas son más útiles para el diagnóstico. Los anticuerpos contra la paracoccidioidina se pueden medir mediante la prueba de CF o ID (véase cuadro 45–5). Las personas sanas en áreas endémicas no tienen anticuerpos contra *P. brasiliensis*. En los pacientes, los títulos tienden a correlacionarse con la gravedad de la enfermedad.

booksmedicos.org

Tratamiento

El itraconazol parece ser más efectivo contra la paracoccidioidomicosis, pero el ketoconazol y el trimetoprim-sulfametoxazol también son eficaces. La enfermedad grave se logra tratar con la anfotericina B.

Epidemiología

La paracoccidioidomicosis se produce principalmente en áreas rurales de América Latina, particularmente entre los agricultores. Las manifestaciones de la enfermedad son mucho más frecuentes en los hombres que en las mujeres, pero la infección y la reactividad de la prueba cutánea se producen por igual en ambos sexos. Dado que *P. brasiliensis* rara vez se ha aislado de la naturaleza, su hábitat natural no se ha determinado definitivamente. Al igual que con las otras micosis endémicas, la paracoccidioidomicosis no es transmisible.

CONCEPTOS CLAVE: MICOSIS ENDÉMICAS

1. Las micosis endémicas (coccidioidomicosis, histoplasmosis, blastomicosis y paracoccidioidomicosis) se caracterizan por tener distintas áreas geográficas de distribución y son causadas por mohos ambientales dimorfos.
2. Más de 90% de las micosis endémicas se inician al inhalar conidios de los hongos causales. Dentro de los pulmones, los conidios se convierten en células de levadura distintivas (*H. capsulatum*, *B. dermatitidis* y *P. brasiliensis*) o esférulas (*Coccidioides*).
3. En sus áreas endémicas, las tasas de infección con *Coccidioides*, *H. capsulatum* y *P. brasiliensis* son muy altas, pero aproximadamente 90% de las infecciones ocurren en individuos inmunocompetentes, y las infecciones son asintomáticas o autolimitadas.
4. Las personas con defensas inmunes mediadas por células comprometidas (Th1) tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar enfermedad diseminada (p. ej., pacientes inmunodeficientes o inmunodeprimidos, seropositivos al VIH, predispuestos congénitamente, desnutridos, muy jóvenes o muy viejos).
5. Para las cuatro micosis endémicas, la incidencia de enfermedad diseminada es significativamente mayor en los hombres.
6. Las pruebas serológicas para anticuerpos séricos contra los hongos endémicos tienen valor diagnóstico y pronóstico.

MICOSIS OPORTUNISTAS

Los pacientes con defensas del hospedero comprometidas son susceptibles a hongos ubicuos a los cuales están expuestas las personas sanas, generalmente resistentes. En muchos casos, el tipo de hongo y la historia natural de la infección micótica están determinados por la condición predisponente subyacente del hospedero. Como miembros de la microbiota normal de los mamíferos, *Candida* y levaduras relacionadas son oportunistas endógenos. Otras micosis oportunistas son causadas por hongos exógenos que están presentes globalmente en el suelo, el agua y el aire. En este caso el análisis se centrará en los patógenos más comunes y las enfermedades que causan: candidiasis, criptococosis, aspergilosis, mucormicosis, neumonía por *Pneumocystis* y peniciliosis. Sin embargo, a medida que los avances médicos en el trasplante de órganos sólidos y células madre, así como el tratamiento del cáncer y otras enfermedades debilitantes continúan prolongando la vida de los pacientes con defensas dañadas del hospedero, la incidencia y la lista de especies fúngicas que causan micosis oportunistas graves en individuos comprometidos sigue aumentando. Cada año, hay nuevos informes de infecciones causadas por hongos ambientales que anteriormente se consideraban no patógenos. Para obtener información sobre ejemplos actuales, consúltese el análisis de Patógenos emergentes. En pacientes con VIH/sida, la susceptibilidad y la incidencia de micosis oportunistas están inversamente correlacionadas con el recuento de linfocitos $CD4^+$. En general, los pacientes con sida con recuentos de $CD4^+$ inferiores a 200 células/μL son altamente susceptibles a la infección con hongos oportunistas.

CANDIDIASIS

Varias especies del género de levadura *Candida* son capaces de causar candidiasis. Son miembros de la microbiota normal de la piel, las membranas mucosas y las vías gastrointestinales. Las especies de *Candida* colonizan las superficies mucosas de todos los seres humanos poco después del nacimiento, y el riesgo de infección endógena está siempre presente. La candidiasis es la micosis sistémica más prevalente, y los agentes más comunes

booksmedicos.org

son *C. albicans*, *Candida parapsilosis*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis, Candida guilliermondii* y *Candida dubliniensis*. El uso generalizado de fluconazol ha precipitado la aparición de más especies resistentes a los azoles, como *C. glabrata*, *Candida krusei* y *Candida lusitaniae*. Más alarmante es la aparición global de una especie resistente a múltiples fármacos, *Candida auris,* que se describe más adelante en esta sección. Como se indica en el cuadro 45–1, las especies de *Candida* causan infecciones cutáneas y sistémicas, y estas manifestaciones clínicas tienen diferentes mecanismos de patogenia. Además, hay varias formas clínicas de candidiasis.

Morfología e identificación

En cultivo o tejido, las especies de *Candida* crecen como células de levadura ovaladas y en gemación (3–6 µm de tamaño). También forman **seudohifas** cuando los brotes continúan creciendo pero no se desprenden, produciendo cadenas de células elongadas que se constriñen o contraen en los tabiques entre las células. A diferencia de otras especies de *Candida*, *C. albicans* es dimórfica; además de las levaduras y pseudohifas, también puede producir hifas verdaderas (fig. 45–23). En medio de agar o en el transcurso de 24 horas a 37 °C o temperatura ambiente, las especies de *Candida* producen colonias suaves de color crema con un olor a levadura. Las pseudohifas son evidentes como crecimiento sumergido debajo de la superficie del agar. Dos pruebas morfológicas simples distinguen a *C. albicans*, el patógeno más común, de otras especies de *Candida*: después de la incubación en suero durante aproximadamente 90 minutos a 37 °C, las células de levadura de *C. albicans* comenzarán a formar hifas o tubos germinales verdaderos (fig. 45–24), y en medios nutricionalmente deficientes, *C. albicans* produce grandes clamidosporas esféricas. Las pruebas de fermentación y asimilación de azúcar se logran usar para confirmar la identificación y en especial los aislados de *Candida* más comunes, como *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii*, *Candida kefyr, C. krusei* y *C. lusitaniae*. *C. glabrata* es único entre estos patógenos porque en los medios de cultivo habituales sólo produce células de levadura y no pseudohifas.

FIGURA 45–23

C. albicans. Células de levadura en gemación (blastoconidios), hifas y pseudohifas. 400×.

booksmedicos.org



FIGURA 45–24

Tubo germinal. A diferencia de otras especies de *Candida*, *C. albicans* produce hifas verdaderas, así como células de levadura en gemación y pseudohifas. Después de la incubación en suero a 37°C durante 60–90 minutos en el laboratorio, los aislados clínicos de *C. albicans* se estimulan para formar hifas, y este proceso se inicia mediante la producción de tubos de gérmenes, que son más delgados y más uniformes que las pseudohifas. (véase fig. 45–22). 1 000×.

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Estructura antigénica

El uso de antisueros adsorbidos ha definido dos serotipos de *C. albicans*: A (que incluye *C. tropicalis*) y B. Durante la infección, componentes de la pared celular —como los mananos, los glucanos, otros polisacáridos y las glucoproteínas, así como enzimas—, son liberados. Estas macromoléculas típicamente provocan defensas innatas del hospedero y respuestas inmunes Th1, Th17 y Th2. Por ejemplo, los sueros de pacientes con candidiasis sistémica a menudo contienen anticuerpos detectables para la enolasa de la candidiasis, proteasas secretoras y proteínas de choque térmico.

Patogenia y patología

La **candidiasis cutánea** o **mucosa** se establece por un aumento en el censo local de *Candida* y un daño en la piel o el epitelio que permite la invasión local por las levaduras y pseudohifas. La histología de las lesiones cutáneas o mucocutáneas se caracteriza por reacciones inflamatorias que varían desde abscesos piógenos hasta granulomas crónicos. Las lesiones contienen abundantes células de levadura en ciernes y pseudohifas. La administración de antibióticos antibacterianos de amplio espectro a menudo promueve grandes aumentos en la población endógena de *Candida* en las vías gastrointestinales, así como en la mucosa oral y vaginal. La candidiasis **sistémica** ocurre cuando *Candida* ingresa al torrente sanguíneo y las defensas fagocíticas innatas del hospedero son inadecuadas para contener el crecimiento y la diseminación de las levaduras. Las mismas pueden ingresar a la circulación cruzando la mucosa intestinal. Muchos casos nosocomiales son causados por la contaminación de los catéteres intravenosos permanentes con *Candida*. Una vez en la circulación, *Candida* logra infectar los riñones, unirse a las válvulas cardiacas protésicas o producir infecciones por *Candida* en casi cualquier lugar (p. ej., artritis, meningitis y endoftalmitis). La defensa esencial del hospedero contra la candidiasis sistémica es un número adecuado de neutrófilos funcionales capaces de ingerir y eliminar las células de levadura.

Como se explicó con anterioridad, las células de *Candida* elaboran polisacáridos, proteínas y glucoproteínas que no sólo estimulan las defensas del hospedero, sino que facilitan la adhesión e invasión de las células hospederas. *C. albicans* y otras especies de *Candida* producen una familia de glucoproteínas de superficie semejantes a la aglutinina (ALS, *agglutinin-like sequence*), algunas de las cuales son adhesinas que se unen a los receptores de membrana de la célula hospedera y median la adhesión a las células epiteliales o endoteliales. Los mecanismos de defensa innatos del hospedero incluyen receptores de reconocimiento del patrón (p. ej., lectinas, receptores tipo Toll, receptor manosa del macrófago que se unen a los

booksmedicos.org

patrones moleculares asociados a los patógenos. Un ejemplo clave es la lectina de la célula hospedera, dectina-1, la cual se une al β-1,3-glucano de *C. albicans* y otros hongos estimulando una respuesta inflamatoria intensa. Esta respuesta se caracteriza por la producción de citocinas, especialmente el factor α de necrosis tumoral, interferón γ y el factor estimulante de colonias de granulocitos, que activan las células efectoras antifúngicas, neutrófilos y monocitos. Estos leucocitos activados, como los macrófagos, pueden fagocitar y eliminar las células de levaduras infectadas. Además, la unión de β glucano a dectina 1 en las células dentríticas induce los linfocitos Th17, la cual secreta interleucina-17. Los linfocitos Th17 difieren de las células T y B. Están activados por los mecanismos innatos, por lo general de defensas de las mucosas, así como por las respuestas inmunes adaptativas.

Además de la familia de los ocho genes de adhesión ALS, muchos otros factores de virulencia han sido identificados en *C. albicans* y otras especies de *Candida.* Incluyen 10 aspartil proteinasas secretadas (SAP, *secreted aspartyl proteinases*) que son capaces de degradar las membranas celulares del hospedero y destruir las inmunoglobulinas. Otro factor de virulencia es la fosfolipasa (PLB1), la cual se secreta por levaduras y pseudohifas.

Los hongos también han desarrollado estrategias para evadir las defensas del hospedero. Debido a su morfología, las seudohifas son difíciles de fagocitar. En una variedad de superficies biológicas y protésicas, la acumulación de levaduras y pseudohifas forma fácilmente **biopelículas**. La biopelícula fúngica está protegida por material de la matrix extracelular que resiste la penetración por las respuestas inmunes del hospedero y los fármacos antifúngicos.

Manifestaciones clínicas

A. Candidiasis cutánea y de las mucosas

Los factores de riesgo asociados con candidiasis superficial incluyen sida, embarazo, diabetes, edad temprana o avanzada, uso de píldoras anticonceptivas y traumas (quemaduras, maceración cutánea). Las **aftas** se producen en la lengua, los labios, las encías o el paladar. Es una lesión pseudomembranosa blanquecina, de placas confluentes, compuesta de células epiteliales, levaduras y seudohifas, la cual debe conducir a la formación de una biopelícula difícil de tratar. La candidiasis se desarrolla en la mayoría de los pacientes con sida. Otros factores de riesgo incluyen tratamiento con corticosteroides o antibióticos, altos niveles de glucosa e inmunodeficiencia celular. La invasión de levaduras de la mucosa vaginal conduce a la **vulvovaginitis**, caracterizada por irritación, prurito y secreción vaginal. Esta afección está con frecuencia predispuesta por condiciones como la diabetes, el embarazo, o por fármacos antibacterianos que alteran la microbiota, acidez local o secreciones. Otras formas de **candidiasis cutánea** incluyen invasión de la piel, que ocurre cuando la piel se debilita por trauma, quemaduras o maceración. La infección intertriginosa ocurre en partes húmedas y cálidas del cuerpo, como las axilas, la ingle y los pliegues interglúteos o inframamarios; es más común en personas obesas y diabéticas. Antes de que los neonatos establezcan un microbioma equilibrado, son susceptibles a la dermatitis extensa causada por el pañal y a la infección de la piel causada por *Candida.* Las áreas infectadas se vuelven rojas y húmedas y pueden desarrollar vesículas. La afectación interdigital entre los dedos sigue a una inmersión prolongada repetida en agua; es más común en amas de casa, camareros, cocineros y manipuladores de verduras y pescado. La invasión por candidiasis de las uñas y alrededor de la placa de la uña causa **onicomicosis**, una inflamación eritematosa y dolorosa del pliegue ungueal que se asemeja a una paroniquia piógena, que eventualmente consigue destruir la uña.

B. Candidiasis sistémica

La candidemia puede ser causada por catéteres permanentes, cirugía, abuso de drogas intravenosas, aspiración o daño a la piel o a las vías gastrointestinales. En la mayoría de los pacientes con respuestas inmunes innatas normales y neutrófilos circulantes, las levaduras se eliminan y la candidemia es transitoria. Sin embargo, los pacientes con defensas fagocíticas innatas comprometidas pueden desarrollar lesiones ocultas en cualquier lugar, especialmente en los riñones, la piel (lesiones maculonodulares), los ojos, el corazón y las meninges. La candidiasis sistémica se asocia con mayor frecuencia con la administración crónica de corticosteroides u otros agentes inmunodepresores; con enfermedades hematológicas como leucemia, linfoma y anemia aplásica, o con enfermedad granulomatosa crónica. La endocarditis por *Candida* suele estar precedida por la deposición y el crecimiento de las levaduras y pseudohifas en prótesis valvulares o vegetaciones cardiacas y la formación de biopelículas recalcitrantes. Las infecciones renales suelen ser una manifestación sistémica, mientras que las infecciones de las vías urinarias a menudo se asocian con sondas de Foley, diabetes, embarazo y antibióticos antibacterianos.

C. Candidiasis mucocutánea crónica

La candidiasis mucocutánea crónica (CMC, *chronic mucocutaneous candidiasis*) es una manifestación clínica rara pero distintiva caracterizada por la

booksmedicos.org

formación de lesiones candidales granulomatosas en una o todas las superficies cutáneas y/o mucosas. Existen varias clasificaciones de CMC en función de la edad de inicio, la endocrinopatía, la predisposición genética y el estado inmunitario. Las formas más comunes están presentes en la primera infancia y se asocian con autoinmunidad e hipoparatiroidismo. Los pacientes pueden desarrollar lesiones queratíticas crónicas, elevadas y con costras altamente desfigurantes en la piel, la mucosa oral y el cuero cabelludo. Muchos pacientes con candidiasis mucocutánea crónica no logran montar una respuesta Th17 efectiva a *Candida*.

Pruebas diagnósticas de laboratorio

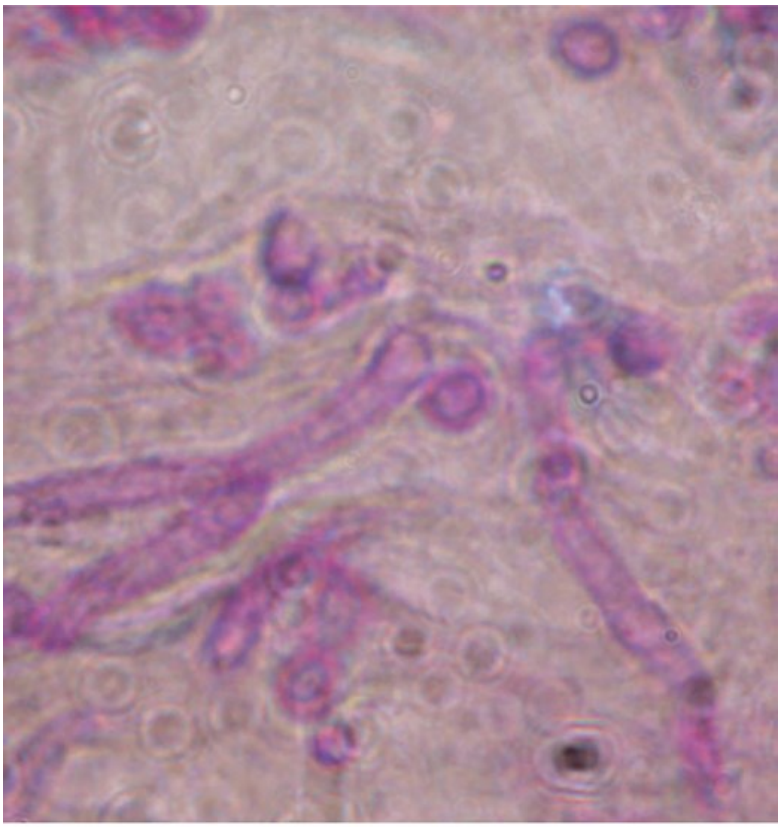
A. Muestras y examen microscópico

Las muestras incluyen hisopos y raspados de lesiones superficiales, sangre, líquido cefalorraquídeo, biopsias de tejidos, orina, exudados y material de catéteres intravenosos extraídos.

Las biopsias de tejido, el líquido cefalorraquídeo centrifugado y otras muestras pueden examinarse en frotis teñidos con Gram o portaobjetos histopatológicos para detectar pseudohifas y células en gemación (fig. 45–25). Al igual que con la dermatofitosis, los raspados de la piel o las uñas se colocan primero en una gota de KOH y de blanco de calcoflúor.

FIGURA 45–25

Candidiasis. Levaduras y pseudohifas en tejido, teñidas con ácido periódico de Schiff. 1 000×.



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

B. Cultivo

Todas las muestras se cultivan en medios fúngicos o bacteriológicos a temperatura ambiente o a 37 °C. Las colonias de levadura se examinan para detectar la presencia de pseudohifas (véase fig. 45–23). *C. albicans* se identifica mediante la producción de tubos germinales (véase fig. 45–24) o clamidosporas. Otros aislados de levadura se caracterizan fenotípicamente mediante el uso de cualquiera de varios kits comerciales para evaluar la

booksmedicos.org

asimilación metabólica de una batería de sustratos orgánicos. CHROMagar® es un medio comercial útil para la identificación rápida de varias especies de *Candida* basado en la acción enzimática fúngica sobre sustratos cromogénicos en el medio. Después de una incubación de 1–4 días en CHROMagar, las colonias de *C. albicans* son verdes; *C. tropicalis* es azul; *C. glabrata* es de color púrpura oscuro, y *C. parapsilosis*, *C. lusitaniae*, *C. guilliermondii* y *C. krusei* adquieren un tono rosado.

La interpretación de los cultivos positivos varía con la muestra. Cualquier cultivo positivo de sitios corporales normalmente estériles es significativo. El valor diagnóstico de un urocultivo cuantitativo depende de la integridad de la muestra y del censo de levadura. Los catéteres de Foley contaminados pueden dar lugar a urocultivos "falsos positivos". Los hemocultivos positivos logran reflejar candidiasis sistémica o candidemia transitoria debido a una vía intravenosa contaminada. Desafortunadamente, sólo alrededor de 50% de los hemocultivos de pacientes con candidiasis sistémica son positivos. Los cultivos de esputo no tienen valor porque las especies de *Candida* son parte de la microbiota oral. Los cultivos de lesiones cutáneas son confirmatorios y distinguen la candidiasis cutánea de la dermatofitosis u otra infección.

C. Métodos moleculares

En muchos laboratorios clínicos, los hemocultivos para *Candida* se incrementan mediante PCR en tiempo real con cebadores específicos de especie, que comúnmente se diseñan a partir de secuencias de los genes de ADN ribosómico multicopia. La especificidad de las pruebas de ADN para la candidemia es excelente, pero la sensibilidad puede verse comprometida por un bajo censo de células de levadura en la muestra de sangre. Un problema crucial es el método utilizado para extraer el ADN de las células de levadura, así como eliminar la inhibición de la PCR por el ADN humano y la hemoglobina. La prueba molecular ideal detectaría la candidemia temprano en el curso de la infección antes de que las levaduras hayan desarrollado una infección crónica en los riñones y otros órganos, cuando los hemocultivos generalmente son negativos.

Los cultivos de levadura, especialmente especies no *C. albicans*, a menudo tardan varios días en identificarse definitivamente. Con su facilidad de preparación y automatización de muestras, MALDI-TOF-MS se ha convertido en un método rápido y popular para identificar especies de *Candida*, así como otros hongos y bacterias patógenos.

D. Serología

Los anticuerpos séricos y la inmunidad mediada por células son demostrables en la mayoría de las personas como resultado de la exposición de por vida a *Candida*. En la candidiasis sistémica, los títulos de anticuerpos para varios antígenos candidatos pueden estar elevados, pero no existen criterios claros para establecer un diagnóstico serológico. La detección del manano circulante de la pared celular de *Candida*, usando una prueba de aglutinación de látex o un inmunoensayo enzimático, es mucho más específica, pero la prueba carece de alta sensibilidad porque muchos pacientes sólo son transitoriamente positivos o porque no desarrollan títulos de antígeno significativos y detectables hasta tarde en la enfermedad. Sin embargo, una prueba positiva puede ser más útil (véase cuadro 45–6). La prueba bioquímica para el β-(1,3)-D-glucano circulante, descrita anteriormente en este capítulo, se ha utilizado ampliamente para detectar la fungemia en pacientes en riesgo que a menudo tienen hemocultivos negativos. Aunque la prueba no es específica para *Candida*, la mayoría de los pacientes con una infección fúngica invasiva tienen niveles séricos de β-glucano superiores a 80 pg/mL. Los niveles normales son de 10–40 pg/mL, y una prueba negativa puede excluir la enfermedad micótica.

Inmunidad

La base de la resistencia a la candidiasis es compleja y aún no se comprende completamente. Las respuestas inmunes innatas, especialmente los neutrófilos circulantes, son cruciales para la resistencia a la candidiasis sistémica. Varios antígenos polisacáridos de *Candida* son reconocidos por los receptores de reconocimiento de patrones del hospedero (PRR), como la dectina-1, que se une a β-(1,3)-glucano y β-(1,2)-manano, el cual se une al receptor tipo toll (TLR)-4. Como se señaló anteriormente, las respuestas inmunes mediadas por células son importantes para controlar la candidiasis de la mucosa. La estimulación de linfocitos Th17 específicos desencadena una cascada de citocinas que activan los macrófagos, la inflamación y mejoran la actividad fagocítica.

Tratamiento

La candidiasis y otras formas mucocutáneas de candidiasis generalmente se tratan con la nistatina tópica o el ketoconazol o el fluconazol oral. La eliminación de las lesiones cutáneas se acelera al eliminar los factores contribuyentes, como la humedad excesiva o los fármacos antibacterianos. La candidiasis sistémica se trata con la anfotericina B, a veces junto con la flucitosina oral, el fluconazol o la caspofungina. La candidiasis mucocutánea

booksmedicos.org

crónica responde bien al ketoconazol oral y otros azoles, pero los pacientes tienen un defecto inmune celular genético y a menudo requieren tratamiento de por vida.

Con frecuencia es difícil establecer un diagnóstico precoz de la candidiasis sistémica, los signos clínicos no son definitivos y los hemocultivos suelen ser negativos. Además, no existe un régimen profiláctico establecido para pacientes en riesgo, aunque la administración de un azol o un ciclo corto de dosis bajas de la anfotericina B a menudo está indicada para pacientes febriles o debilitados que están inmunocomprometidos y no responden a la terapia antibacteriana (véase más abajo).

Epidemiología y control

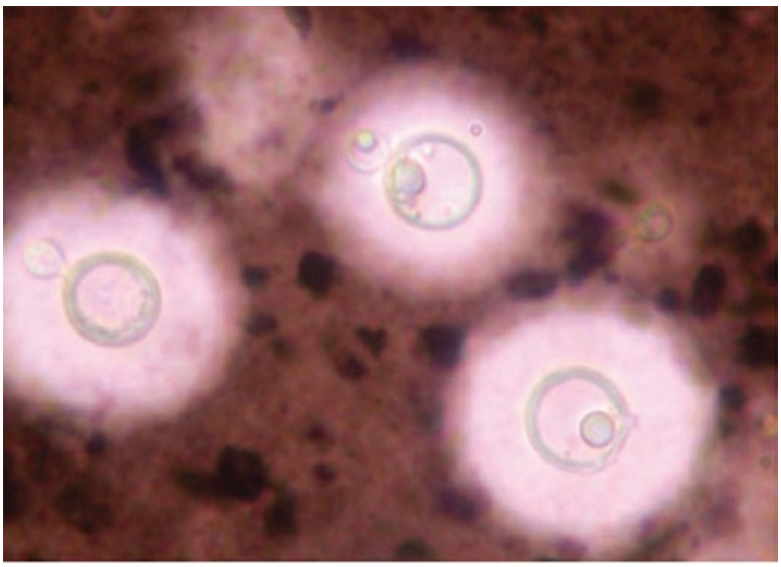
La medida preventiva más importante es evitar alterar el equilibrio normal de la microbiota y las defensas intactas del hospedero. La candidiasis no es transmisible, ya que prácticamente todas las personas normalmente albergan el organismo. Sin embargo, los estudios epidemiológicos moleculares han documentado brotes causados por la transmisión nosocomial de cepas particulares a pacientes susceptibles (p. ej., pacientes con leucemias, trasplantes, neonatos y pacientes de la ICU). Las especies de *Candida* son el cuarto aislado de hemocultivo más común y la mortalidad atribuible varía de 30 a 40%.

CRIPTOCOCOSIS

C. neoformans y *C. gattii* son levaduras basidiomicéticas ambientales. A diferencia de otros hongos patógenos, estas células de levadura poseen grandes cápsulas de polisacárido (fig. 45–26). *C. neoformans* se produce en todo el mundo en la naturaleza y se aísla fácilmente de las heces secas de paloma, así como de los árboles, el suelo y otros sitios. *C. gattii* es menos común y generalmente se asocia con árboles en áreas tropicales. Ambas especies causan criptococosis, que sigue a la inhalación de células de levadura desecadas o posiblemente las basidiosporas más pequeñas. Desde los pulmones, estas levaduras neurotrópicas generalmente migran al sistema nervioso central donde causan meningoencefalitis (fig. 45–27). Sin embargo, también tienen la capacidad de infectar muchos otros órganos (p. ej., piel, ojos y próstata). *C. neoformans* se presenta en personas inmunocompetentes, pero con mayor frecuencia en pacientes con VIH/sida, neoplasias hematógenas y otras afecciones inmunodeficientes. La criptococosis debida a *C. gattii* es más rara y generalmente se asocia con hospederos aparentemente normales. En general, cerca de 1 millón de casos nuevos de criptococosis ocurren anualmente, y la mortalidad se aproxima a 50%. Más de 90% de estas infecciones son causadas por *C. neoformans*. Aunque *C. gattii* es menos frecuente a nivel mundial, durante la última década, ha habido un brote de infecciones en expansión con esta especie en el noroeste del Pacífico.

FIGURA 45–26

Criptococosis. La cápsula de *C. neoformans* es notable en esta muestra de lavado pulmonar. Tinción de Giemsa. 1 000×.



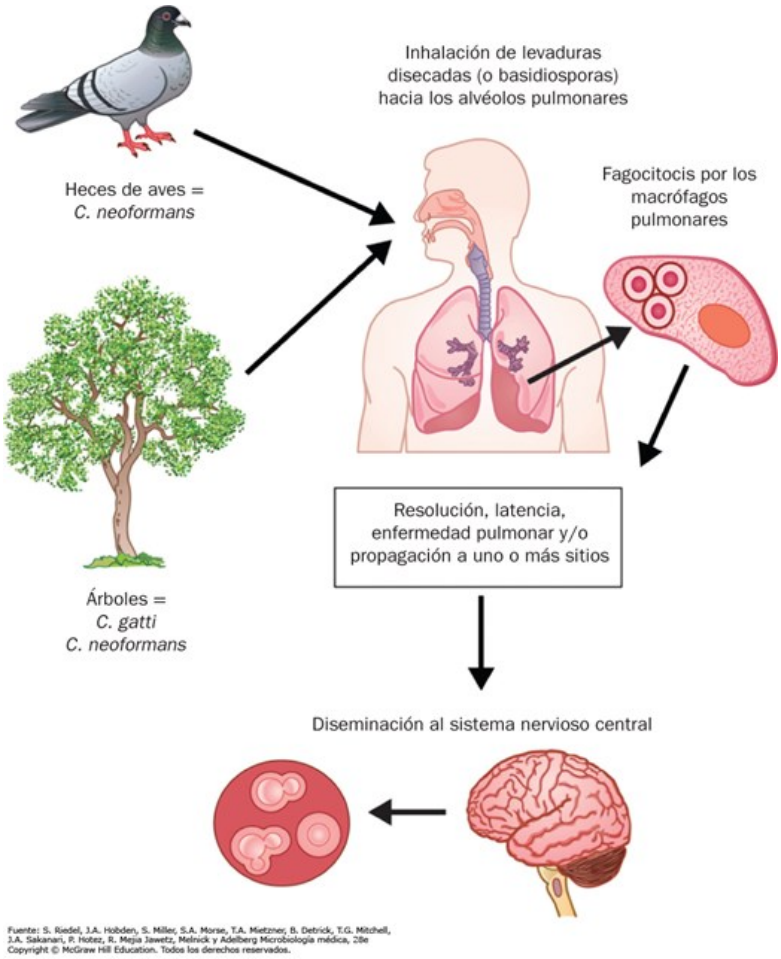
Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

booksmedicos.org

Universidad Mariano Galvez de Guatemala
Access Provided by:
SILVERCHAIR INFORMATION SYSTEMS

FIGURA 45–27

Historia natural de la criptococosis. (Reproducido con permiso de Heitman J, Kozel TR, Kwon-Chung KJ, Perfect JR, *et al.* [eds]. *Cryptococcus. From Human Pathogen to Model Yeast.* Washington, DC: ASM Press; 2011, figura 1:238. © 2011 American Society for Microbiology. No se permite ninguna reproducción o distribución adicional sin el permiso previo por escrito de la *American Society for Microbiology.*)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Morfología e identificación

En cultivo, las especies de *Cryptococcus* producen colonias mucoides blanquecinas en el lapso de 2–3 días. Microscópicamente, en cultivo o material clínico, las células de levadura esféricas en gemación (5–10 µm de diámetro) están rodeadas por una cápsula gruesa que no se tiñe (véase fig. 45–26). Todas las especies de *Cryptococcus*, incluidas varias especies no patógenas, están encapsuladas y poseen ureasa. Sin embargo, *C. neoformans* y *C. gattii* difieren de las especies no patógenas por la capacidad de crecer a 37 °C y la producción de lacasa, fenol oxidasa, que cataliza la formación de melanina a partir de sustratos fenólicos apropiados (p. ej., catecolaminas). Tanto la cápsula como la lacasa son factores de virulencia bien caracterizados. Los aislados clínicos se identifican demostrando la producción de lacasa o un patrón específico de asimilación de carbohidratos. Los antisueros adsorbidos han definido cinco serotipos (A-D y AD); las cepas de *C. neoformans* pueden poseer serotipos A, D o AD, y los aislados de *C. gattii* logran tener serotipos B o C. Además de sus serotipos capsulares, las dos especies difieren en sus genotipos, ecología, algunas reacciones bioquímicas y manifestaciones clínicas. La reproducción sexual se logra demostrar en el laboratorio, y el apareamiento exitoso da como resultado la producción de micelio y basidiosporas; los teleomorfos correspondientes de las dos especies teleomórficas son *Filobasidiella neoformans* y *F. bacillispora.*

Estructura antigénica

booksmedicos.org

Los polisacáridos capsulares, independientemente del serotipo, tienen una estructura similar. Son polímeros largos no ramificados que consisten en una cadena principal de polimanosa unida a α-1,3 con ramas monoméricas unidas a β de xilosa y ácido glucurónico. Durante la infección, el polisacárido capsular, o glucoronoxilomanano (GXM, *glucoronoxylomannan*), se solubiliza en líquido cefalorraquídeo, suero u orina y puede detectarse mediante un inmunoensayo enzimático o mediante la aglutinación de partículas de látex recubiertas con anticuerpos contra el polisacárido. Con los controles adecuados, esta prueba es diagnóstica de criptococosis. Los anticuerpos del paciente contra la cápsula también se pueden medir, pero no se usan en el diagnóstico.

Patogenia

La infección se inicia por inhalación de las células de levadura, que en la naturaleza son secas, están mínimamente encapsuladas y se logran aerosolizar fácilmente. La infección pulmonar primaria puede ser asintomática, o consigue simular una infección respiratoria similar a la influenza, que a menudo se resuelve espontáneamente. En pacientes comprometidos, las levaduras pueden multiplicarse y diseminarse a otras partes del cuerpo, pero preferentemente al sistema nervioso central, causando meningoencefalitis criptocócica (véase fig. 45–27). Otros sitios comunes de diseminación incluyen la piel, las glándulas suprarrenales, los huesos, los ojos y la próstata. La reacción inflamatoria suele ser mínima o granulomatosa.

Manifestaciones clínicas

La principal manifestación clínica es la meningitis crónica, que puede parecerse a un tumor cerebral, un absceso cerebral, una enfermedad degenerativa del sistema nervioso central o cualquier meningitis por micobacterias u hongos. La presión del líquido cefalorraquídeo, la concentración de proteínas y el recuento celular pueden estar elevados, mientras que la glucosa es normal o baja. Los pacientes logran quejarse de cefalea, rigidez en el cuello y desorientación. Además, puede haber lesiones en la piel, los pulmones u otros órganos.

Durante largos periodos logra fluctuar el curso de la meningitis criptocócica, pero los casos no tratados son finalmente fatales. A nivel mundial, alrededor de 5 a 8% de los pacientes con sida desarrollan meningitis criptocócica. La infección no se transmite de persona a persona.

Pruebas diagnósticas de laboratorio

A. Muestras, examen microscópico y cultivo

Las muestras incluyen líquido cefalorraquídeo (CSF, *cerebrospinal fluid*), tejidos, exudados, esputo, sangre, raspados cutáneos y orina. El líquido cefalorraquídeo se centrifuga antes del examen microscópico y el cultivo. Para la microscopia directa, las muestras a menudo se examinan en monturas húmedas, tanto directamente como después de mezclarlas con tinta china, que delinea la cápsula (véase fig. 45–26).

En pocos días se desarrollan las colonias en la mayoría de los medios a temperatura ambiente o 37 °C. Los medios con la cicloheximida inhiben *Cryptococcus* y deben evitarse. Los cultivos se pueden identificar por crecimiento a 37 °C y detección de ureasa. Alternativamente, en un sustrato difenólico apropiado, fenol oxidasa (o lacasa) de *C. neoformans* y *C. gattii* produce melanina en las paredes celulares y las colonias desarrollan un pigmento marrón.

B. Serología

Las pruebas de serología para GXM, antígeno capsular, se pueden realizar en CSF, suero y orina. La prueba de aglutinación en portaobjetos de látex o inmunoensayo enzimático (EIA) para el antígeno criptocócico es positiva en 90% de los pacientes con meningitis criptocócica. Con un tratamiento efectivo, el título de antígeno disminuye, excepto en pacientes con sida, que a menudo mantienen títulos altos de antígeno durante largos periodos (véase cuadro 45–6). La prueba más reciente para GXM es un examen de flujo lateral (LFA), en el que los anticuerpos monoclonales para GXM se preparan en formato EIA en una tira reactiva que se puede colocar en suero, CSF u orina y produce un cambio de color positivo en el lapso de 20 minutos. Esta prueba de LFA se ha utilizado ampliamente como una evaluación de control para la criptococosis en el África subsahariana.

Tratamiento

Se ha considerado la terapia combinada de la anfotericina B y la flucitosina el tratamiento estándar para la meningitis criptocócica, aunque el beneficio de agregar la flucitosina sigue siendo controvertido. La anfotericina B (con o sin la flucitosina) es curativa en la mayoría de los pacientes que

booksmedicos.org

no padecen de sida. Los pacientes con sida tratados inadecuadamente casi siempre recaen cuando se retira la anfotericina B y requieren terapia supresiva con el fluconazol, que ofrece una excelente penetración en el sistema nervioso central.

Los pacientes con VIH/sida tratados con terapia antirretroviral altamente activa (ART, *antiretroviral therapy*) tienen una menor incidencia de criptococosis y los casos tienen un pronóstico mucho más favorable. Desafortunadamente, hasta un tercio de los pacientes con sida tratados con ART con meningitis criptocócica desarrollan **síndrome inflamatorio de reconstitución inmune** (**IRIS,** *immune reconstitution inflammatory syndrome*), que exacerba en gran medida la enfermedad. El diagnóstico, la patogenia y el manejo de IRIS son problemáticos. Además de causar una recaída paradójica de la enfermedad criptocócica, IRIS puede "desenmascarar" la criptococosis no diagnosticada. El IRIS también se desarrolla en pacientes con sida con tuberculosis y otras infecciones crónicas.

Epidemiología y ecología

Los excrementos de aves (particularmente excrementos de paloma) se enriquecen por el crecimiento de *C. neoformans* y sirven como reservorio de la infección. El organismo crece abundantemente en las excretas de paloma, pero las aves no están infectadas. Además de los pacientes con sida o neoplasias hematológicas, los pacientes que reciben corticosteroides son muy susceptibles a la criptococosis. En África subsahariana, el epicentro del VIH/sida, *C. neoformans* es la principal causa de meningitis con un estimado de un millón de casos nuevos y 600 000 muertes por año.

En el mundo, la gran mayoría de los casos de criptococosis son causados por *C. neoformans* (serotipo A). Sin embargo, la especie normalmente tropical *C. gattii* ha surgido en el noroeste del Pacífico, donde ha sido aislada de varias especies locales de árboles, suelo y agua. Desde el 2000, los casos humanos y veterinarios se han expandido desde la isla de Vancouver hasta la parte continental de Columbia Británica, Washington, Oregón, California e Idaho.

ASPERGILOSIS

La aspergilosis es un espectro de enfermedades que pueden ser causadas por varias especies de *Aspergillus.* Las especies de *Aspergillus* son saprobios ubicuos en la naturaleza, y la aspergilosis ocurre en todo el mundo. *A. fumigatus* es el patógeno humano más común, pero muchos otros, incluidos *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus terreus* y *Aspergillus lentulus,* pueden causar enfermedades. Este moho produce abundantes conidios pequeños que se logran aerosolizar fácilmente. Después de la inhalación de estos conidios, los individuos atópicos a menudo desarrollan reacciones alérgicas graves a los antígenos conidiales. En pacientes inmunocomprometidos —especialmente aquellos con leucemia, los pacientes con trasplante de células madre y los individuos que toman corticosteroides— los conidios pueden germinar para producir hifas que invaden los pulmones y otros tejidos.

Morfología e identificación

Las especies de *Aspergillus* crecen rápidamente, produciendo hifas aéreas que tienen estructuras conidiales características: conidióforos largos con vesículas terminales en las que las fiálides producen cadenas basipetales de conidios (véase fig. 45–6). Las especies se identifican según las diferencias morfológicas en estas estructuras, incluido el tamaño, la forma, la textura y el color de las conidias.

Patogenia

En los pulmones, los macrófagos alveolares pueden engullir y destruir los conidios. Sin embargo, los macrófagos de los animales tratados con corticosteroides o los pacientes inmunocomprometidos tienen una capacidad disminuida para contener el inóculo. En el pulmón, los conidios se hinchan y germinan produciendo hifas que tienden a invadir cavidades preexistentes (aspergiloma o bola de hongos) o vasos sanguíneos.

Manifestaciones clínicas

A. Formas alérgicas

En algunos individuos atópicos, el desarrollo de anticuerpos IgE contra los antígenos de superficie de los conidios de *Aspergillus* provoca una reacción asmática inmediata tras la exposición posterior. En otros, los conidios germinan y las hifas colonizan el árbol bronquial sin invadir el parénquima pulmonar. Este fenómeno es característico de la **aspergilosis broncopulmonar alérgica**, la cual es definida clínicamente como asma, infiltrados recurrentes en el tórax, eosinofilia e hipersensibilidad a las pruebas cutáneas de tipo I (inmediato) y tipo III (Arthus) al antígeno de *Aspergillus.* Muchos

booksmedicos.org

pacientes producen esputo con *Aspergillus* y precipitinas séricas. Tienen dificultad para respirar y pueden desarrollar cicatrices pulmonares permanentes. Los hospederos normales expuestos a dosis masivas de conidios alcanzan a desarrollar **alveolitis alérgica extrínseca**.

B. Aspergiloma y colonización extrapulmonar

El aspergiloma ocurre cuando los conidios inhalados entran en una cavidad existente, germinan y producen abundantes hifas en el espacio pulmonar anormal. Los pacientes con enfermedad cavitaria previa (p. ej., tuberculosis, sarcoidosis y enfisema) están en riesgo. Algunos pacientes son asintomáticos; otros, desarrollan tos, disnea, pérdida de peso, fatiga y hemoptisis. Los casos de aspergiloma rara vez se vuelven invasivos. Las infecciones no invasivas localizadas (colonización) por especies de *Aspergillus* pueden afectar los senos nasales, el canal auditivo, la córnea o las uñas.

C. Aspergilosis invasiva

Después de la inhalación y germinación de los conidios, la enfermedad invasiva se desarrolla como un proceso neumónico agudo con o sin diseminación. Los pacientes en riesgo son aquellos con leucemia linfocítica o mielógena y linfoma, receptores de trasplante de células madre y especialmente personas que toman corticosteroides. El riesgo es mucho mayor para los pacientes que reciben trasplantes alogénicos (en lugar de autólogos) de células madre hematopoyéticas. Además, los pacientes con sida con recuentos de células CD4 inferiores a 50 células CD4/µL están predispuestos a la aspergilosis invasiva. Los síntomas incluyen fiebre, tos, disnea y hemoptisis. Las hifas invaden los lúmenes y las paredes de los vasos sanguíneos, causando trombosis, infarto y necrosis. Desde los pulmones, la enfermedad puede extenderse a las vías gastrointestinales, los riñones, el hígado, el cerebro u otros órganos, produciendo abscesos y lesiones necróticas. Sin un tratamiento rápido, el pronóstico para los pacientes con aspergilosis invasiva es grave. Las personas con una enfermedad subyacente menos comprometedora llegan a desarrollar aspergilosis pulmonar necrotizante crónica, la cual es una enfermedad más leve.

Pruebas diagnósticas de laboratorio

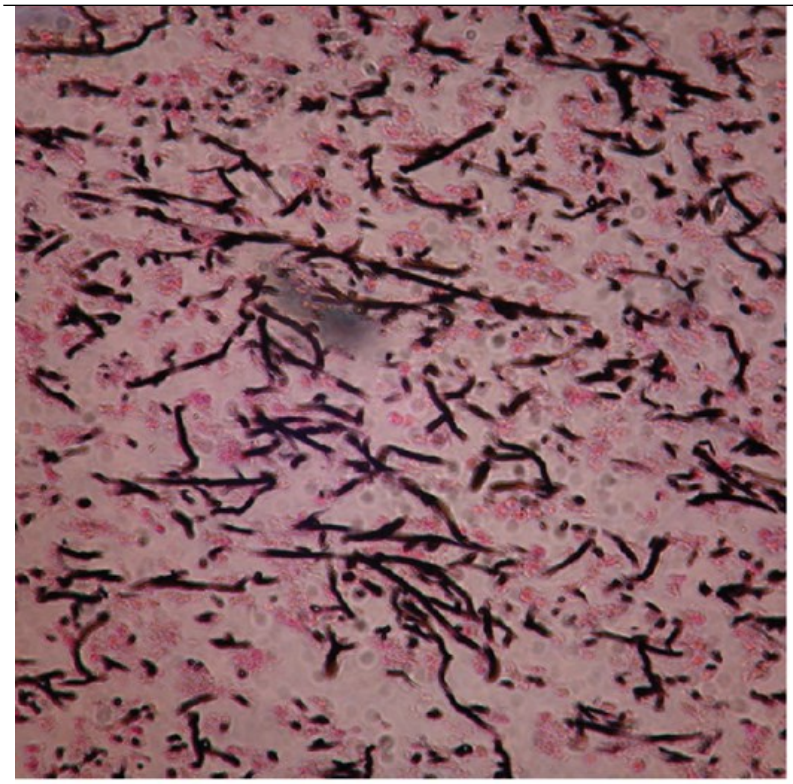
A. Muestras, examen microscópico y cultivo

El esputo, otras muestras de las vías respiratorias y el tejido de biopsia pulmonar proporcionan buenas muestras. Las muestras de sangre rara vez son positivas. En el examen directo del esputo con KOH o calcoflúor blanco o en secciones histológicas, las hifas de las especies de *Aspergillus* son hialinas, septadas y de ancho uniforme (aproximadamente 4 µm) y se ramifican dicotómicamente (fig. 45–28). Las especies de *Aspergillus* crecen en pocos días en la mayoría de los medios a temperatura ambiente. Las especies se identifican de acuerdo con la morfología de sus estructuras conidiales (véase fig. 45–6).

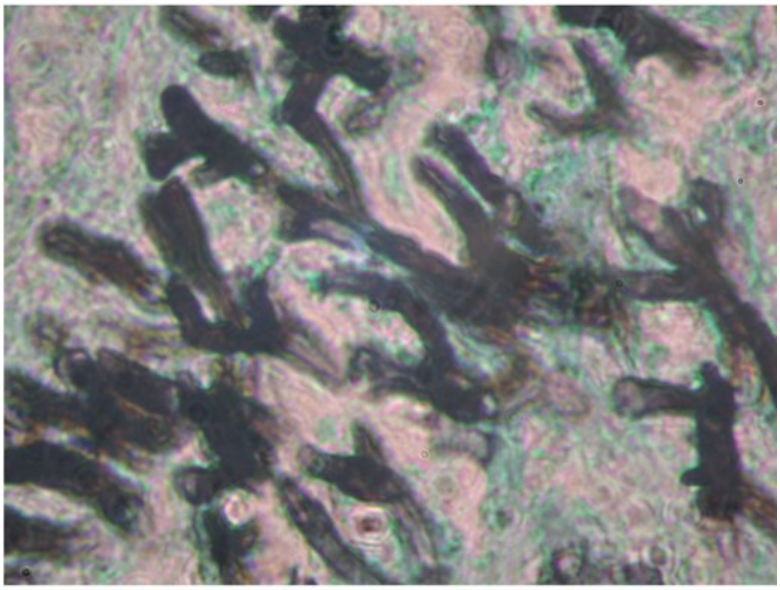
FIGURA 45–28

Aspergilosis invasiva. **A.** Hifas septadas uniformes y ramificadas (aproximadamente, 4 µm de ancho) de *A. fumigatus* en tejido pulmonar teñido con plata metanina de Gomori. 400x. **B.** Preparación similar con tinción de Grocott. 1 000×.

booksmedicos.org



A



B

Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

B. Serología

La prueba ID de precipitinas para *A. fumigatus* es positiva en más de 80% de los pacientes con aspergiloma o formas alérgicas de aspergilosis, pero las pruebas de anticuerpos no son útiles en el diagnóstico de aspergilosis invasiva. Para esta última, la prueba serológica para galactomanano circulante de la pared celular es diagnóstica, aunque no completamente específica para la aspergilosis (véase cuadro 45–6). Además de las pruebas de galactomanano circulante, la detección de β glucano también es útil para diagnosticar la aspergilosis invasiva al igual que la candidiasis.

booksmedicos.org

Tratamiento

El aspergiloma se trata con el itraconazol o la anfotericina B y cirugía. La aspergilosis invasiva requiere la administración rápida de la formulación nativa o lipídica de la anfotericina B o el voriconazol, a menudo complementada con inmunoterapia con citocinas (p. ej., factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos o interferón Γ). Han surgido cepas de *A. terreus* y otras especies resistentes a la anfotericina B, incluidas *A. flavus* y *A. lentulus*, en varios centros de tratamiento de leucemia, y los nuevos triazol, posaconazol, pueden ser más efectivos contra estas infecciones. La enfermedad pulmonar necrotizante crónica menos grave puede tratarse con el voriconazol o el itraconazol. Las formas alérgicas de aspergilosis se tratan con corticosteroides o cromoglicato disódico.

Epidemiología y control

Para las personas en riesgo de enfermedad alérgica o aspergilosis invasiva, se hacen esfuerzos para evitar la exposición a los conidios de las especies de *Aspergillus*. La mayoría de las unidades de trasplante de médula ósea emplean sistemas de aire acondicionado con filtro, controlan los contaminantes transportados por el aire en las habitaciones de los pacientes, reducen las visitas e instituyen otras medidas para aislar a los pacientes y minimizar su riesgo de exposición a los conidios de *Aspergillus* y otros mohos. Algunos pacientes con riesgo de aspergilosis invasiva reciben anfotericina B o el itraconazol en dosis bajas profilácticas.

MUCORMICOSIS

La mucormicosis (cigomicosis) es una micosis oportunista causada por una serie de mohos clasificados en el orden Mucorales del filo Glomerulomycota y el subfilo Mucoromycotina. Estos hongos son saprobios termotolerantes ubicuos. Los principales patógenos de este grupo son las especies de los géneros *Rhizopus* (véase fig. 45–2), *Rhizomucor*, *Lichtheimia*, *Cunninghamella* (véase fig. 45–3), *Mucor*, etc. El agente más frecuente es *Rhizopus oryzae*. Las condiciones que ponen en riesgo a los pacientes incluyen acidosis, especialmente la asociada con diabetes *mellitus*: leucemias, linfoma, tratamiento con corticosteroides, quemaduras graves, inmunodeficiencias y otras enfermedades debilitantes, así como diálisis con el quelante de hierro deferoxamina.

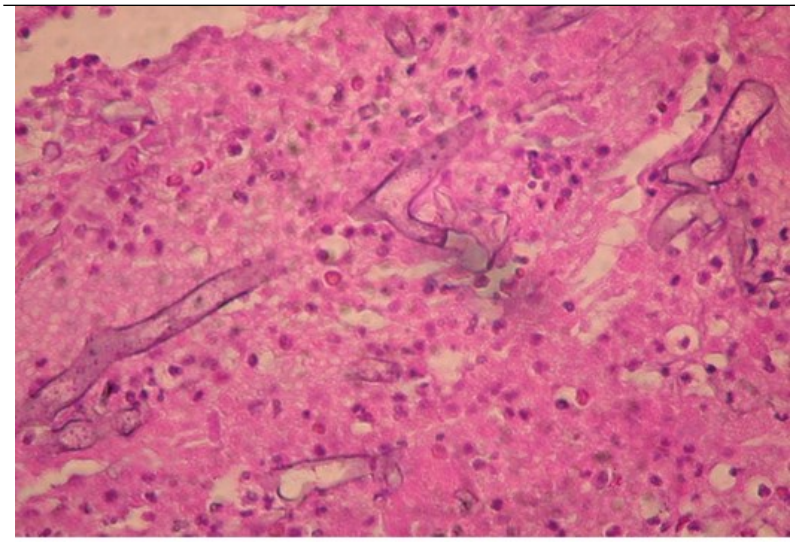
La forma clínica principal es la mucormicosis rinocerebral, que es resultado de la germinación de las esporangiosporas en las fosas nasales y la invasión de las hifas en los vasos sanguíneos, causando trombosis, infarto y necrosis. La enfermedad puede progresar rápidamente con la invasión de los senos, los ojos, los huesos craneales y el cerebro. Los vasos sanguíneos y los nervios están dañados, y los pacientes desarrollan edema del área facial afectada, un exudado nasal sanguinolento y celulitis orbitaria. La mucormicosis torácica sigue a la inhalación de las esporangiosporas con invasión del parénquima pulmonar y la vasculatura. En ambos sitios, la necrosis isquémica causa destrucción masiva de tejido. Con menos frecuencia, este proceso se ha asociado con apósitos para heridas contaminados y otras situaciones.

El examen directo o el cultivo de secreción nasal, tejido o esputo revelarán hifas anchas (10–15 µm) con grosor desigual, ramificación irregular y tabiques dispersos (véase fig. 45–29). Estos hongos crecen rápidamente en medios de laboratorio y producen abundantes colonias algodonosas. La identificación se basa en las estructuras de los esporangios. El tratamiento consiste en un desbridamiento quirúrgico agresivo, la administración rápida de anfotericina B y el control de la enfermedad subyacente. Muchos pacientes sobreviven, pero puede haber efectos residuales como parálisis facial parcial o pérdida de un ojo.

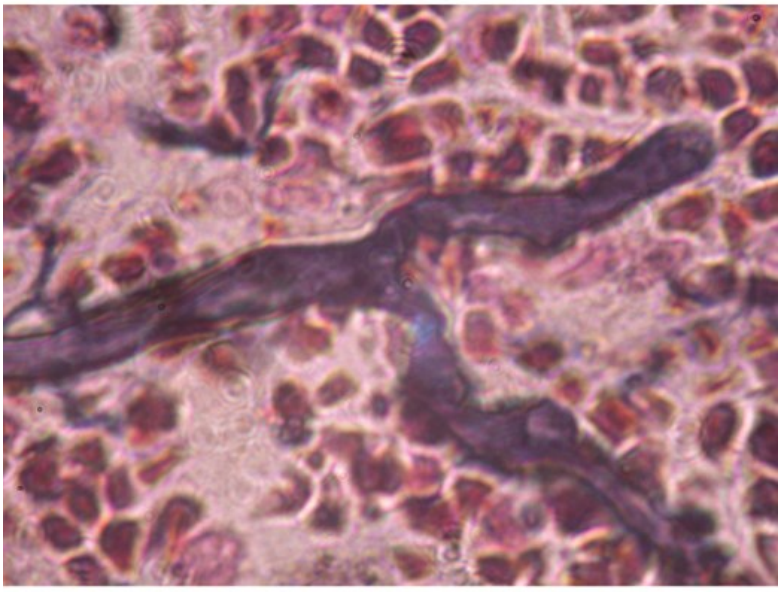
FIGURA 45–29

Mucormicosis. **A.** Hifas anchas, septadas, separadas en forma de cinta (10–15 µm de ancho) de *Rhizopus oryzae* en el tejido pulmonar. H&E 400x. **B.** Muestra histopatológica similar, teñida con plata metanina de Gomori. 1 000×.

booksmedicos.org



A



B

Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

NEUMONÍA POR *PNEUMOCYSTIS*

Una causa de neumonía en pacientes inmunocomprometidos es *P. jirovecii*; su diseminación es rara. Durante años se pensó que *P. jirovecii* era un protozoo, pero los estudios de biología molecular han demostrado que es un hongo con una estrecha relación con los ascomicetos. Las especies de *Pneumocystis* están presentes en los pulmones de muchos animales (ratas, ratones, perros, gatos, hurones, conejos) pero rara vez causan enfermedades a menos que el hospedero esté inmunodeprimido. *P. jirovecii* es la especie humana, y el *Pneumocystis carinii* más familiar se encuentra sólo en ratas. Hasta la epidemia del sida, la enfermedad humana se limitaba a la neumonitis intersticial de células plasmáticas en lactantes desnutridos y pacientes inmunodeprimidos (terapia con corticosteroides, terapia antineoplásica y receptores de trasplantes). Antes de la introducción de regímenes quimioprofilácticos efectivos, era una causa importante de muerte entre los pacientes con sida. La quimioprofilaxis ha dado como resultado una disminución significativa en la incidencia de neumonía, pero las infecciones están aumentando en otros órganos, principalmente el bazo, los ganglios linfáticos y la médula ósea.

P. jirovecii es morfológicamente diverso: trofozoítos de paredes delgadas, y quistes que son de paredes gruesas, de esféricos a elípticos (4–6 µm) y

booksmedicos.org

contienen de cuatro a ocho núcleos. Los quistes pueden teñirse con tinción de plata, azul de toluidina y blanco de calcoflúor. En la mayoría de las muestras clínicas, los trofozoítos y quistes están presentes en una masa apretada que probablemente refleja su modo de crecimiento en el hospedero. *P. jirovecii* contiene una glucoproteína de superficie que puede detectarse en sueros de individuos con enfermedades agudas o de individuos normales.

Este es un patógeno extracelular. El crecimiento en los pulmones se limita a la capa de surfactante sobre el epitelio alveolar. En pacientes que no padecen sida, la infiltración de los espacios alveolares con células plasmáticas conduce a neumonitis intersticial por células plasmáticas. Las células plasmáticas están ausentes en la neumonía por *Pneumocystis* relacionada con el sida. El bloqueo de la interfaz de intercambio de oxígeno produce cianosis.

Para establecer el diagnóstico de neumonía por *Pneumocystis*, las muestras de lavado broncoalveolar, el tejido de biopsia pulmonar o el esputo inducido se tiñen y se examinan para detectar la presencia de quistes o trofozoítos. Las tinciones apropiadas incluyen Giemsa, azul de toluidina, plata metanamina y blanco de calcoflúor. Un anticuerpo monoclonal específico está disponible para el examen fluorescente directo de muestras. *Pneumocystis* no se puede cultivar. Si bien no es clínicamente útil, las pruebas serológicas se han utilizado para establecer la prevalencia de infección.

En ausencia de inmunodeficiencia, *P. jirovecii* no causa enfermedad. La evidencia serológica sugiere que la mayoría de los individuos están infectados en la primera infancia, y el organismo tiene una distribución mundial. La inmunidad mediada por células presumiblemente desempeña un papel dominante en la resistencia a la enfermedad, como los pacientes con sida a menudo tienen títulos de anticuerpos significativos, y la neumonía por *Pneumocystis* generalmente no se observa hasta que el recuento de linfocitos CD4 cae por debajo de 400/µL. La mayoría de los pacientes tienen un resultado positivo para 1,3-β-D-glucano (véase cuadro 45–6).

Los casos agudos de neumonía por *Pneumocystis* se tratan con trimetoprim-sulfametoxazol o el isetionato de pentamidina. La profilaxis se puede lograr con trimetoprim-sulfametoxazol diariamente o la pentamidina en aerosol. Otros fármacos también están disponibles.

No se ha demostrado ningún reservorio natural, y el agente logra ser un miembro obligado de la microbiota normal. Las personas en riesgo reciben quimioprofilaxis. El modo de infección no está claro y la transmisión por aerosoles puede ser posible.

PENICILIOSIS

La peniciliosis es causada por un hongo dimorfo, *T. marneffei*, que, al principio, se pensaba que era una especie de *Penicillium*. *T. marneffei* se ha convertido en un patógeno oportunista que es endémico en varias regiones del sudeste asiático, incluyendo el sureste de China, Tailandia, Vietnam, Indonesia, Hong Kong, Taiwán y el estado de Manipur de la India (fig. 45–16). Dentro de estas áreas endémicas, *T. marneffei* ha sido aislado del suelo y, en particular, del suelo asociado con las ratas de bambú y sus hábitats. A temperatura ambiente, la forma de moho crece rápidamente para desarrollar una colonia verde-amarilla con un pigmento rojizo difusible. Las hifas septadas y ramificadas producen conidióforos aéreos con fiálides y cadenas basipetales de conidios, similares a las estructuras en la figura 45–4. En el tejido, las formas hifales se convierten en células unicelulares similares a levaduras (ca. 2 × 6 µm) que se dividen por fisión. El mayor riesgo de infección es la inmunodeficiencia debida al VIH/sida, la tuberculosis, el tratamiento con corticosteroides o las enfermedades linfoproliferativas. Las manifestaciones clínicas incluyen fungemia, lesiones cutáneas y afectación sistémica de múltiples órganos, especialmente el sistema reticuloendotelial. Los primeros signos y síntomas son inespecíficos y pueden incluir tos, fiebre, fatiga, pérdida de peso y linfadenopatía. Sin embargo, 70% de los pacientes, con o sin sida, desarrollan pápulas, pústulas o erupciones cutáneas o subcutáneas, que a menudo se localizan en la cara. A partir de muestras de biopsias de piel, sangre o tejidos, el diagnóstico logra establecerse mediante observación microscópica de las células similares a levaduras y cultivos positivos. El tratamiento por lo general implica un curso definido de anfotericina B seguido de itraconazol. Sin tratamiento, la mortalidad ha superado 90%.

OTRAS MICOSIS OPORTUNISTAS

Las personas con defensas del hospedero comprometidas son susceptibles a infecciones por muchos de los miles de mohos saprobios que existen en la naturaleza y producen esporas en el aire. Estas micosis oportunistas ocurren con menos frecuencia que la candidiasis, la aspergilosis y la mucormicosis debido a que los hongos son menos patógenos. Los avances en la medicina han dado como resultado un número creciente de pacientes gravemente comprometidos para los cuales los hongos normalmente no patógenos pueden convertirse en patógenos oportunistas. Las infecciones sistémicas devastadoras han sido causadas por especies de *Alternaria*, *Bipolaris*, *Curvularia*, *Fusarium*, *Paecilomyces* y muchas otras. Algunos patógenos oportunistas están geográficamente restringidos. Otro factor que contribuye es el uso creciente de antibióticos antifúngicos, lo

booksmedicos.org

que ha llevado a la aparición de especies y cepas de hongos resistentes.

Un ejemplo dramático de una infección fúngica oportunista por un hongo normalmente ambiental fue el brote de infección del sistema nervioso central con *E. rostratum*. El brote comenzó en septiembre de 2012 y se extendió por todo Estados Unidos. Fue causado por lotes de metilprednisolona contaminados que fueron formulados para inyección epidural. Los viales de esteroides fueron suministrados por una sola compañía en el noreste, y estaban contaminados con el moho dematiáceo, *E. rostratum*, una causa rara de feohifomicosis. Casi 13 000 pacientes recibieron las inyecciones, y dependiendo de su estado inmune y el tamaño aleatorio de los inóculos fúngicos, muchos desarrollaron meningitis de crónica a aguda, abscesos cerebrales y otras manifestaciones. Durante un periodo de meses se documentaron infecciones en más de 750 pacientes en 20 estados. Los CDC desarrollaron rápidamente una prueba de PCR para detectar el hongo en muestras con cultivo negativo. Los pacientes fueron tratados con la anfotericina B, el posaconazol y/o el isavuconazol, pero 63 pacientes murieron.

PATÓGENOS EMERGENTES

Como se enfatizó con anterioridad, un número relativamente pequeño de especies son responsables de la mayoría de las infecciones por hongos, pero cientos de otros hongos, normalmente ambientales, causan cada vez más enfermedades invasivas. Cada año, la comunidad del cuidado de la salud se ve ante el reto de la aparición de nuevos hongos patógenos. Debido a que estas nuevas micosis generalmente involucran pacientes inmunodeficientes o debilitados, la suposición razonable es que más personas se están volviendo susceptibles. Sin embargo, existe una creciente evidencia de que los hongos nunca son estáticos. En las últimas décadas, la secuenciación del genoma completo y otros métodos han revelado que los hongos tienen múltiples mecanismos para afectar los cambios genéticos rápidos. Los hongos patógenos han demostrado una impresionante plasticidad genética y fenotípica. Ante el estrés de confrontar las defensas del hospedero mamífero, la expresión de cientos de genes puede aumentar o disminuir. Además de la expresión génica, los hongos pueden alterar la ploidía y sufrir reordenamientos cromosómicos. Durante la infección, estos cambios "microevolutivos" a menudo mejoran la patogenicidad, ayudan a evadir las respuestas inmunes del hospedero y conducen a la resistencia a los fármacos antifúngicos. Dos ejemplos recientes destacan este fenómeno.

En 2009 se reportó un aumento inusual de casos de candidemia: muchos pacientes no respondieron a la quimioterapia antifúngica, la mortalidad fue alta y la levadura infectante fue erróneamente identificada porque no estaba representada en las bases de datos de laboratorio clínico habituales. Había surgido un nuevo patógeno, *C. auris*, y la situación siguió empeorando. *C. auris* se ha extendido a nivel mundial, y los aislados son inherentemente resistentes a las tres clases principales de fármacos antifúngicos, polienos, azoles y equinocandinas. A diferencia de otras especies infecciosas de *Candida*, *C. auris* no forma parte del microbioma humano normal, pero una vez expuesto a los pacientes, habitualmente coloniza la piel humana y el tejido mucoso. Esta propensión ha llevado a la transmisión por contacto y brotes nosocomiales de enfermedad sistémica. *C. auris* también sobrevive durante semanas en la ropa, encimeras, equipo médico y otros fómites. Se han reportado cientos de casos en más de 20 países en los cinco continentes. Es una de las principales causas de candidemia en India y Sudáfrica, y se han reportado más de 250 casos en Estados Unidos. En Europa, de 2013 a 2017, hubo 620 casos de *C. auris* que causaron candidemia, otras manifestaciones clínicas o colonización. A diferencia de otras especies de Candida, *C. auris* puede crecer en altas concentraciones de sal y a 42 °C. Poco se sabe sobre su origen, aunque se ha aislado de peces, agua salada y otros sitios ambientales. Los estudios de genotipado sugieren que surgió de forma independiente en cuatro áreas geográficas diferentes. Parece haber desplegado múltiples métodos de resistencia a los fármacos, que pueden haber sido estimulados por la exposición a antifúngicos en el medio ambiente. En pruebas de MIC de cientos de aislamientos *C. auris* se reveló que 90% de los aislados eran resistentes al fluconazol, hasta 30% eran resistentes a la anfotericina B y aproximadamente 2–5% eran resistentes a las equinocandinas.

Durante al menos tres décadas, *Emmonsia crescens* ha sido conocido como un moho dimorfo ambiental y como una causa rara de infección invasiva que se adquiere por inhalación de conidios en el aire; en el tejido del hospedero, el hongo forma grandes adiasporas esféricas (≤400 µm). Los miembros del género *Emmonsia* están relacionados filogenéticamente con *Blastomyces* e *Histoplasma*. Los tres patógenos dimorfos han sido reportados en África (fig. 45–16). De 2008 a 2015, más de 50 pacientes en Sudáfrica con VIH/sida fueron diagnosticados con infecciones evidentes de *Emmonsia*. La mayoría tenía afectación pulmonar y cutánea, y a pesar del tratamiento con la anfotericina B, la mortalidad fue de 48%. El tejido infectado no reveló grandes adiasporas sino pequeñas células de levadura ovoidales, aproximadamente 2.9 × 1.6 µm, y esta observación señaló la aparición de un nuevo patógeno dimorfo, que posteriormente fue confirmado por secuenciación de ADN. A este moho se le ha asignado un nuevo género y se llama *Emergomyces africanus*. A partir de 2017, se han reportado más de 80 casos de infección con *E. africanus*, todos en Sudáfrica y casi exclusivamente en pacientes con VIH/sida. La evidencia sugiere una asociación ambiental con el suelo y la infección que ocurre por conidios en el aire. Los datos de MIC respaldan el tratamiento con la anfotericina B, el itraconazol, el voriconazol o el posaconazol, pero no con el fluconazol. Por tanto, ha surgido un nuevo moho dimorfo letal en un área geográfica altamente restringida.

booksmedicos.org

CONCEPTOS CLAVE: MICOSIS OPORTUNISTAS

1. Las micosis oportunistas son causadas por hongos distribuidos globalmente que son miembros de la microbiota humana, como especies de *Candida*, o levaduras y mohos ambientales. Entre las categorías de infecciones fúngicas, la incidencia, la gravedad y la mortalidad de las micosis oportunistas sistémicas son las más altas.

2. Las defensas innatas del hospedero (p. ej., neutrófilos y monocitos) proporcionan una protección crucial contra la candidiasis sistémica, la aspergilosis invasiva y la mucormicosis. Los pacientes en riesgo incluyen aquellos con discrasias hematológicas (p. ej., leucemia y neutropenia), así como aquellos tratados con inmunodepresores (p. ej., corticosteroides) o fármacos citotóxicos.

3. La mayoría de los pacientes con VIH/sida desarrollan candidiasis de la mucosa (p. ej., candidiasis oral y esofagitis). Aquellos con recuentos de CD4 inferiores a 100 células/μL corren el riesgo de criptococosis, neumonía por *Pneumocystis*, aspergilosis, peniciliosis, micosis endémicas y otras infecciones.

4. El diagnóstico de aspergilosis o candidiasis invasiva a menudo es difícil porque los hemocultivos son invariablemente negativos en pacientes con aspergilosis, y menos de 50% son positivos en pacientes con candidiasis sistémica.

5. El manejo exitoso de las micosis oportunistas implica el diagnóstico precoz, la administración rápida de una terapia antifúngica apropiada y el control de la afección o enfermedad subyacente.

PROFILAXIS ANTIFÚNGICA

Entre los pacientes inmunodeficientes están aumentando las micosis oportunistas, sobre todo en pacientes con discrasias hematológicas (p. ej., leucemia), receptores de células madre hematopoyéticas y pacientes con trasplante de órganos sólidos, y otros que reciben fármacos citotóxicos e inmunodepresores (p. ej., corticosteroides). Por ejemplo, la incidencia de micosis sistémicas entre pacientes con leucemia linfocítica o mielógena aguda es de 5 a 20%, y entre pacientes con trasplante alogénico de células madre, de 5 a 10%. Muchos de estos pacientes de alto riesgo tienen defensas innatas del hospedero deprimidas, como una reducción en el número y/o funcionalidad de los neutrófilos y monocitos circulantes. Además, los pacientes con sida son altamente susceptibles a una variedad de micosis sistémicas cuando sus recuentos de células CD4 caen por debajo de 100 células/μL.

La lista de patógenos oportunistas invasivos incluye especies de *Candida*, *Cryptococcus*, *Saccharomyces* y otras levaduras; *Aspergillus* y otros mohos ascomicetos, como *Fusarium*, *Paecilomyces* y *Scopulariopsis*; mohos dematiáceos (p. ej., especies de *Bipolaris*, *Cladosporium* y *Phialophora*), y mohos en la orden Mucorales (*Rhizopus*). Debido a que, por lo general, es difícil establecer un diagnóstico definitivo temprano en el curso de la infección, muchos pacientes de alto riesgo reciben tratamiento empírico o profiláctico con fármacos antifúngicos. Sin embargo, no existe un consenso universal sobre los criterios para administrar la profilaxis antifúngica o la quimioterapia y el régimen específicos. Por el contrario, la mayoría de los hospitales de atención terciaria han desarrollado sus propios protocolos para la administración de quimioterapia antifúngica profiláctica a pacientes con alto riesgo de micosis invasivas. La mayoría de los hospitales administran el fluconazol oral; otros prescriben un curso corto de dosis baja de anfotericina B. Algunos de los criterios para administrar profilaxis antifúngica a un paciente con una enfermedad o afección de alto riesgo subyacente son fiebre persistente que no responde a los antibióticos antibacterianos, neutropenia que dura más de 7 días, la observación de infiltrados pulmonares nuevos e inexplicables en los exámenes radiográficos, o insuficiencia orgánica progresiva e inexplicable.

Con los avances en la genómica comparativa, las perspectivas de nuevos enfoques han mejorado para ambos lados de la interacción hongo-hospedero. Los análisis de secuencia de cepas virulentas y benignas de especies fúngicas patógenas han identificado muchos de los genes, procesos y vías que son esenciales para la virulencia. Esta información ha proporcionado nuevas estrategias para combatir las infecciones fúngicas, como bloquear la unión de las células fúngicas a las células hospederas o inhibir la transformación *in vivo* de hongos dimorfos. Los estudios de las respuestas genéticas e inmunológicas de los mamíferos a los hongos están identificando las citocinas características y los biomarcadores inflamatorios que caracterizan las respuestas del hospedero innato y adaptativo a los hongos invasores.

HIPERSENSIBILIDAD A LOS HONGOS

A lo largo de la vida, las vías respiratorias están expuestas a conidios en el aire y esporas de muchos hongos saprófitos. Estas partículas a menudo

booksmedicos.org

poseen potentes antígenos de superficie capaces de estimular y provocar fuertes reacciones alérgicas. Estas respuestas de hipersensibilidad no requieren crecimiento o incluso la viabilidad del hongo inductor, aunque en algunos casos (aspergilosis broncopulmonar alérgica) pueden producirse simultáneamente infección y alergia. Dependiendo del sitio de depósito del alérgeno, un paciente puede presentar rinitis, asma bronquial, alveolitis o neumonitis generalizada. Las personas atópicas son más susceptibles. El diagnóstico y el rango de las reacciones de hipersensibilidad de un paciente se pueden determinar mediante pruebas cutáneas con extractos de hongos. El tratamiento puede implicar evitar el alérgeno causante, el tratamiento con corticosteroides o los intentos de desensibilizar a los pacientes.

La exposición al aire interior con grandes cantidades de esporas de hongos ha llevado al reconocimiento de una afección descrita como "síndrome del edificio enfermo", por el cual la humedad de los materiales de construcción, como la madera y el tablero de fibra, permite que florezcan los mohos contaminantes. La producción y la contaminación del aire interior con grandes cantidades de conidios ha provocado como resultado casos debilitantes de reacciones alérgicas o tóxicas sistémicas. A menudo, la infestación de moho es demasiado extensa para eliminarla con fungicidas o filtración, y muchas de estas edificaciones han sido demolidas. Los mohos nocivos generalmente son ascomicetos no infecciosos como *Stachybotrys, Cladosporium*, *Fusarium* y otros.

MICOTOXINAS

Muchos hongos producen sustancias venenosas llamadas micotoxinas que pueden causar intoxicación aguda o crónica y daños. Las micotoxinas son metabolitos secundarios y sus efectos no dependen de la infección por hongos o la viabilidad. Los hongos producen una variedad de micotoxinas (p. ej., especies de *Amanita*), y su ingestión da como resultado una enfermedad relacionada con la dosis llamada **micetismo**. La cocción de los alimentos tiene poco efecto sobre la potencia de estas toxinas, que pueden causar daños graves o fatales al hígado y los riñones. Otros hongos producen compuestos mutagénicos y cancerígenos que logran ser extremadamente tóxicos para los animales de experimentación. Una de las más potentes es la **aflatoxina**, que es elaborada por *A. flavus* y mohos relacionados y es un contaminante frecuente de maní, maíz, granos y otros alimentos.

QUIMIOTERAPIAS ANTIFÚNGICAS

Encontrar los objetivos fúngicos adecuados para la quimioterapia es difícil porque los hongos, como los seres humanos, son eucariotas. Muchos de los procesos celulares y moleculares son similares, y a menudo existe una amplia homología entre los genes y las proteínas de los hongos y sus hospederos mamíferos. Sin embargo, cada vez hay más fármacos antifúngicos disponibles y actualmente se están evaluando compuestos adicionales a través de pruebas clínicas. La mayoría tiene limitaciones, como efectos secundarios significativos, un estrecho espectro antifúngico, poca penetración de ciertos tejidos y el desarrollo de resistencia.

Las clases de fármacos disponibles actualmente incluyen los polienos (anfotericina B y nistatina), que se unen al ergosterol en las membranas celulares fúngicas; la flucitosina, un análogo de la pirimidina; los azoles y otros inhibidores de la síntesis del ergosterol, como las alilaminas; las equinocandinas, que inhiben la síntesis de β glucano de la pared celular, y la griseofulvina, que interfiere con el ensamblaje de microtúbulos. Actualmente se están investigando los inhibidores de la síntesis de la pared celular, como la nikkomicina, la pradimicina y la sordarina, que inhibe el factor de elongación 2.

En el cuadro 45–7 aparece un resumen abreviado de los fármacos disponibles. Muchos de los nuevos quimioterapéuticos son variaciones de la clase de fármacos fungistáticos azoles, como los triazoles (el voriconazol y el posaconazol). Estos fármacos y los compuestos más recientes fueron diseñados para mejorar la eficacia antifúngica y la farmacocinética, así como para reducir los efectos secundarios adversos. En los casos en que la quimioterapia parece ser menos eficaz de lo esperado en la dosis recomendada habitual, a menudo es necesario evaluar su efecto sobre el aislado fúngico *in vitro* del paciente. El laboratorio puede usar métodos estandarizados para determinar la MIC del fármaco contra el patógeno. Si la MIC excede la dosis de fármaco tolerable del paciente, el patógeno se considera resistente. Aunque la MIC y el resultado clínico no siempre están bien correlacionados, puede desarrollarse resistencia fúngica en el hospedero. Como se señaló anteriormente, ciertas especies de hongos por lo común exhiben resistencia, como la resistencia inherente de muchos aislados de *C. glabrata* y *C. krusei* al fluconazol, o el *C. auris* resistente a múltiples fármacos. Los hongos han desarrollado varios mecanismos para adquirir resistencia a los fármacos antifúngicos, incluidas las bombas de eflujo que expulsan el fármaco, la sobreexpresión del objetivo del fármaco (p. ej., el ergosterol) y las sustituciones de aminoácidos en el objetivo del fármaco que obstaculizan la unión.

CUADRO 45–7

Comparación de fármacos antifúngicos comunes para el tratamiento de la clase y mecanismo de micosis sistémicas

booksmedicos.org

Clase y mecanismo	Fármaco	Vía	Espectro	Indicaciones	Toxicidad	Comentarios
Polienos: se unen al ergosterol en la membrana celular fúngica; modulación inmune	Anfotericina B	IV	Amplio	Micosis invasivas más graves	Comunes: nefrotoxicidad, reacciones agudas a la perfusión, fiebre, escalofríos, anemia, alteraciones electrolíticas, muchos otros	Fungicida; la resistencia es rara
	Formulaciones lipídicas de anfotericina B[a]	IV	Amplio	Micosis invasivas más graves	Nefrotoxicidad disminuida; menos efectos secundarios	Distribución alterada del tejido
Antimetabolito: convertido en fluorouracilo, síntesis perturbadora de pirimidinas y ARN	Flucitosina	PO	Levaduras; mohos dematiáceos	Candidiasis, criptococosis, feohifomicosis	Malestar GI (náuseas, vómitos, diarrea), neuropatía, médula ósea	La resistencia es común cuando se usa como monoterapia; niveles altos de CSF y orina. Los niveles farmacológicos terapéuticos son evaluados con frecuencia
Azoles:[b] inhibe la síntesis de ergosterol; bloquea la desmetilación de 14-α-dependiente del citocromo P450 de lanosterol	Ketoconazol	PO, tópico	Limitado	Candidiasis, dermatomicosis refractaria	Cambios hormonales; toxicidad hepática, malestar gastrointestinal, neuropatía	Mala absorción oral
	Itraconazol	PO, IV	Amplio	Micosis endémicas, aspergilosis, candidiasis, criptococosis, feohifomicosis	Leve; malestar gastrointestinal, toxicidad hepática, neuropatía, médula ósea. Advertencia de recuadro negro debido al riesgo de toxicidad cardiaca	Mala absorción, particularmente con cápsulas. La absorción es mejor si se administra en solución, pero se produce diarrea con mayor frecuencia. Los niveles de sangre deben ser monitoreados
	Fluconazol	PO, IV	Limitado	Candidiasis, criptococosis	Comparativamente seguro; malestar gastrointestinal, mareos, lesiones cutáneas, otros	Excelente absorción; ampliamente utilizado para profilaxis y terapia empírica; se produce resistencia, comúnmente con *C. glabrata*, *C. krusei*
	Voriconazol	PO, IV	Amplio	Aspergilosis invasiva, candidiasis, mohos raros,	Bajo; efectos visuales transitorios en ≈30%, toxicidad hepática, malestar	Los niveles de sangre deben ser monitoreados

booksmedicos.org

				micosis endémicas, rara vez criptococosis, feohifomicosis	gastrointestinal, erupción cutánea	
	Posaconazol	PO	Amplio	Similar al voriconazol, más zigomicetos	Comparativamente segura, malestar GI, cefaleas, somnolencia, mareo, fatiga, toxicidad hepática	La absorción varía. Aprobado para la profilaxis en ciertos pacientes con cáncer
Equinocandinas: perturban la síntesis de la pared celular; inhibe la síntesis de 1,3-β-D-glucano	Caspofungina	IV	Limitado	Candidiasis invasiva, aspergilosis refractaria	Segura, mínima: malestar GI, erupción cutánea, cefalea	Utilizado para terapia empírica
	Micafungina	IV	Limitado	Candidiasis esofágica	Fiebre, poco frecuente	Utilizado para profilaxis
	Anidulafungina	IV	Limitado	Candidiasis invasiva	Poco frecuente	

[a] Dispersión de anfotericina B coloidal (ABCD; Amphocil™ o Amphotec™), complejo lípido de anfotericina B (ABLC; Abelcet™), anfotericina B liposomal (L-AMB; AmBisome™).

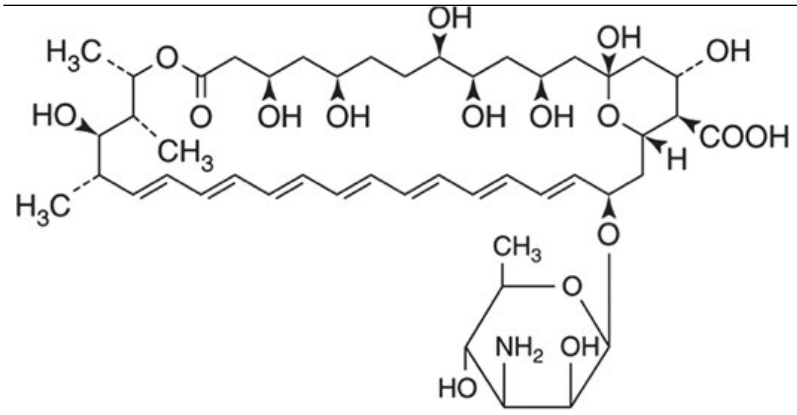
[b] Todos los azoles pueden inhibir las izoensimas del citocromo P450 del hospedero, y pueden causar severas interacciones adversas con muchos otros fármacos.

Anfotericina B

A. Descripción

El principal antibiótico de polieno es la anfotericina B, un metabolito de *Streptomyces*. La anfotericina B es el fármaco más eficaz para las micosis sistémicas graves. Tiene un amplio espectro y el desarrollo de resistencia es raro. El mecanismo de acción de los polienos implica la formación de complejos con el ergosterol en las membranas celulares fúngicas, lo que da como resultado daños y fugas en la membrana. La anfotericina B tiene una mayor afinidad por el ergosterol que el colesterol, el esterol predominante en las membranas celulares de los mamíferos. El empaquetado de anfotericina B en liposomas y emulsiones lipoidales ha demostrado una excelente eficacia y excelentes resultados en los estudios clínicos. Las preparaciones lipídicas son menos tóxicas y permiten utilizar concentraciones más altas de la anfotericina B.

booksmedicos.org



Anfotericina B

B. Mecanismo de acción

La anfotericina B se administra por vía intravenosa en forma de micelas con desoxicolato de sodio disuelto en una solución de dextrosa. Tiene amplia distribución en la mayoría de los tejidos, pero penetra poco en el líquido cefalorraquídeo. La anfotericina B se une firmemente al ergosterol en la membrana celular. Esta interacción altera la fluidez de la membrana y quizás produce poros en la membrana a través de los cuales se pierden iones y moléculas pequeñas. A diferencia de la mayoría de los otros antifúngicos, la anfotericina B es fungicida. Las células de mamíferos carecen de ergosterol y son relativamente resistentes a estas acciones. Sin embargo, la anfotericina B se une débilmente al colesterol en las membranas de los mamíferos, y esta interacción puede explicar su toxicidad. A niveles bajos, la anfotericina B tiene un efecto inmunoestimulador.

C. Indicaciones

La anfotericina B tiene un amplio espectro con eficacia demostrada contra la mayoría de las micosis sistémicas principales, incluyendo coccidioidomicosis, blastomicosis, histoplasmosis, esporotricosis, criptococosis, aspergilosis, mucormicosis y candidiasis. La respuesta a la anfotericina B está influenciada por la dosis y la tasa de administración, el sitio de la infección fúngica, el estado inmune del paciente y la susceptibilidad inherente del patógeno. La penetración en las articulaciones y en el sistema nervioso central es deficiente y se recomienda la administración intratecal o intraarticular para algunas infecciones. La anfotericina B se usa en combinación con la flucitosina para tratar la criptococosis. Algunos hongos, como *P. boydii* y *A. terreus*, no responden bien al tratamiento con la anfotericina B.

D. Efectos secundarios

Todos los pacientes tienen reacciones adversas a la anfotericina B, aunque estas disminuyen considerablemente con las nuevas preparaciones lipídicas. Las reacciones agudas que por lo general acompañan la administración intravenosa de anfotericina B incluyen fiebre, escalofríos, disnea e hipotensión. Estos efectos generalmente pueden aliviarse mediante la administración previa o concomitante de la hidrocortisona o el acetaminofeno. La tolerancia a los efectos secundarios agudos se desarrolla durante la terapia.

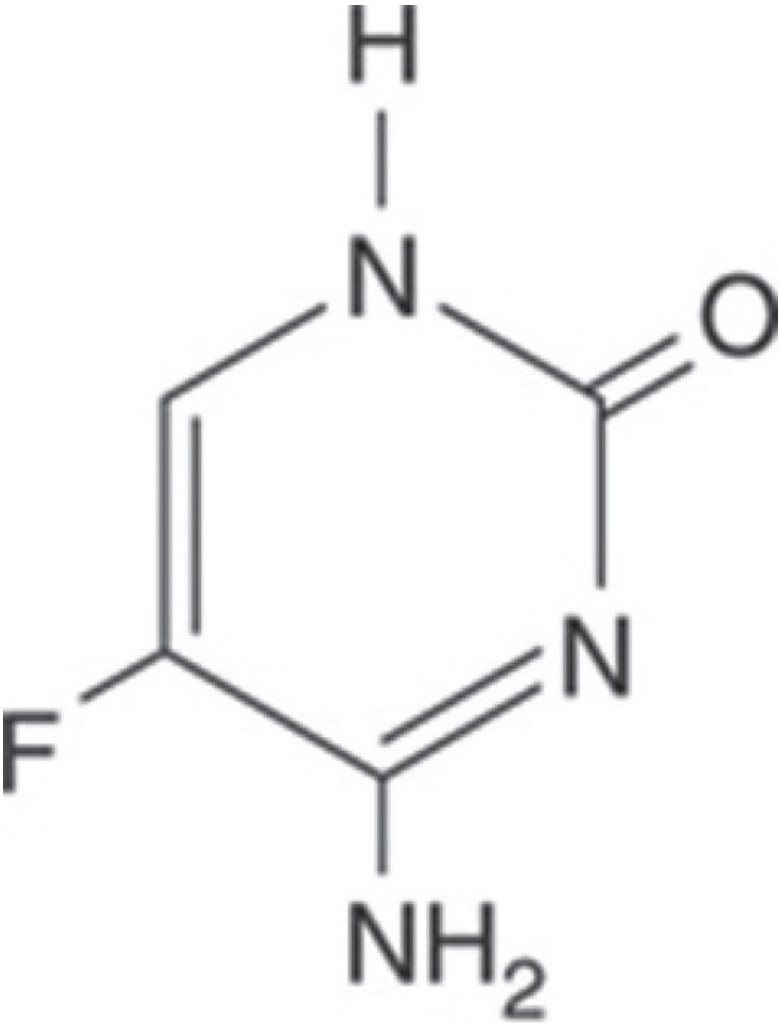
Los efectos secundarios crónicos suelen ser el resultado de la nefrotoxicidad. La azotemia casi siempre ocurre con la terapia de la anfotericina B, y los niveles séricos de creatinina y iones deben monitorearse de cerca. También se observan con frecuencia hipocalicemia, anemia, acidosis tubular renal, dolor de cabeza, náuseas y vómitos. Si bien parte de la nefrotoxicidad es reversible, se produce una reducción permanente en la función tubular glomerular y renal. Este daño puede correlacionarse con la dosis total de la anfotericina B administrada. La toxicidad disminuye considerablemente con las formulaciones lipídicas de la anfotericina B (es decir, Abelcet, Amphotec y AmBisome).

Flucitosina

A. Descripción

La flucitosina (5-fluorocitosina) es un derivado fluorado de la citosina. Es un compuesto antifúngico oral utilizado principalmente junto con la anfotericina B para tratar la criptococosis o la candidiasis. También es eficaz contra muchas infecciones fúngicas dematiáceas. Penetra bien en todos los tejidos, incluido el líquido cefalorraquídeo.

booksmedicos.org



Flucitocina

B. Mecanismo de acción

La flucitosina se transporta activamente a las células fúngicas por una permeasa. Es convertida por la enzima fúngica citosina desaminasa en 5-fluorouracilo e incorporada al monofosfato de ácido 5-fluorodesoxiuridílico, que interfiere con la actividad de la timidilato sintetasa y la síntesis de ADN. Las células de mamíferos carecen de citosina desaminasa y, por tanto, están protegidas de los efectos tóxicos del fluorouracilo. Desafortunadamente, los mutantes resistentes emergen rápidamente, lo que limita la utilidad de la flucitosina.

C. Indicaciones

La flucitosina se usa sobre todo junto con anfotericina B para el tratamiento de la criptococosis y la candidiasis. *In vitro*, actúa sinérgicamente con la anfotericina B contra estos organismos, y las pruebas clínicas sugieren un efecto beneficioso de la combinación, particularmente en la meningitis criptocócica. También se ha demostrado que la combinación retrasa o limita la aparición de mutantes resistentes a la flucitosina. Por sí misma, la flucitosina es efectiva contra la cromoblastomicosis y otras infecciones fúngicas dematiáceas.

D. Efectos secundarios

booksmedicos.org

Si bien la flucitosina en sí misma probablemente tiene poca toxicidad para las células de mamíferos y es relativamente bien tolerada, su conversión a fluorouracilo es el resultado de un compuesto altamente tóxico que probablemente sea responsable de los principales efectos secundarios. La administración prolongada de flucitosina produce depresión de la médula ósea, pérdida de cabello y función hepática anormal. La conversión de flucitosina en fluorouracilo por bacterias entéricas puede causar colitis. Los pacientes con sida logran ser más susceptibles a la depresión de la médula ósea por flucitosina, y los niveles séricos deben ser monitoreados de cerca.

Azoles

A. Descripción

Los fármacos azoles tienen una estructura característica de anillo de cinco miembros: los imidazoles tienen dos átomos de nitrógeno no adyacentes y los triazoles tienen tres átomos de nitrógeno. Los imidazoles antimicóticos (p. ej., el ketoconazol) y los triazoles (p. ej., el fluconazol, el voriconazol y el itraconazol) son empleados para tratar una amplia gama de infecciones fúngicas localizadas y sistémicas (fig. 45–30). Todavía se están evaluando las indicaciones para su uso, pero ya han suplantado a la anfotericina B en muchas micosis menos severas porque pueden administrarse por vía oral y son menos tóxicas. Otros imidazoles —el miconazol y el clotrimazol— se usan por vía tópica y se analizan a continuación.

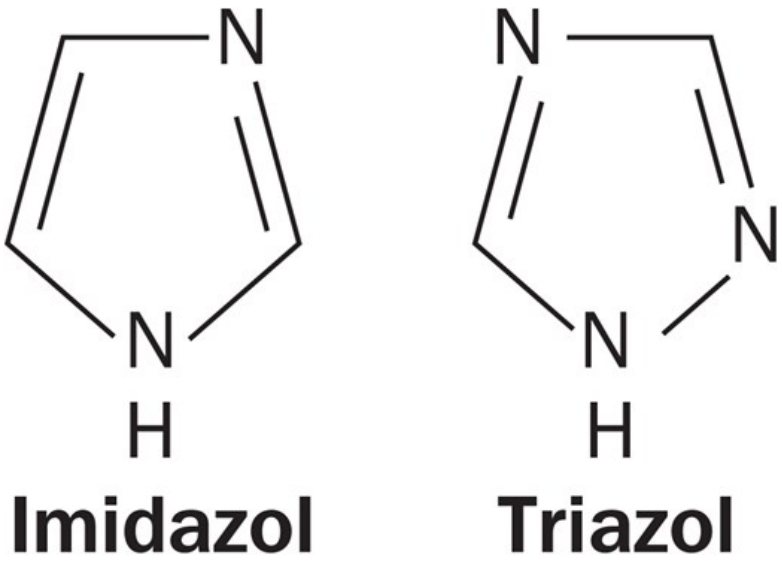
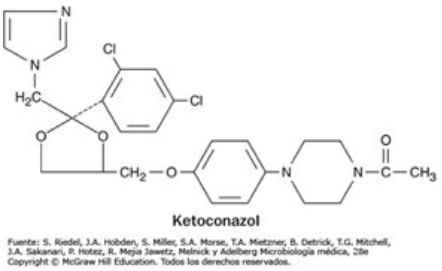
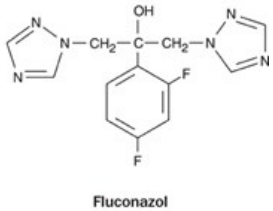


FIGURA 45–30

Estructuras de azoles antifúngicos. (Reproducido con permiso de Katzung BG [ed]. *Basic and Clinical Pharmacology*. 11th ed. McGraw-Hill; 2009. © McGraw-Hill Education.)





Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

B. Mecanismo de acción

Los azoles interfieren con la síntesis de ergosterol. Bloquean la 14-desmetilación de lanosterol dependiente del citocromo P450, que es un precursor del ergosterol en hongos y colesterol en las células de mamíferos. Sin embargo, los hongos del citocromo P450 son aproximadamente 100–1 000 veces

booksmedicos.org

más sensibles a los azoles que los sistemas de mamíferos. Los diversos azoles están diseñados para mejorar su eficacia, disponibilidad y farmacocinética y reducir sus efectos secundarios. Estos son fármacos fungistáticos.

C. Indicaciones

Las indicaciones para el uso de azoles antifúngicos se ampliarán a medida que estén disponibles los resultados de estudios a largo plazo, así como nuevos azoles. Las indicaciones aceptadas para el uso de azoles antifúngicos se relacionan a continuación.

Se utiliza ketoconazol en el tratamiento de la candidiasis mucocutánea crónica, dermatofitosis y blastomicosis no meníngea, coccidioidomicosis, paracoccidioidomicosis e histoplasmosis. De los diversos azoles, el fluconazol ofrece la mejor penetración del sistema nervioso central. Se utiliza como terapia de mantenimiento para la meningitis criptocócica y coccidioidal. La candidiasis orofaríngea en pacientes con sida y la candidemia en pacientes inmunocompetentes también se pueden tratar con el fluconazol. El itraconazol es ahora el agente de primera elección para la histoplasmosis y la blastomicosis, así como para ciertos casos de coccidioidomicosis, paracoccidioidomicosis y aspergilosis. También se ha demostrado que es eficaz en el tratamiento de la cromomicosis y la onicomicosis debido a dermatofitos y otros mohos. El voriconazol, que puede administrarse por vía oral o intravenosa, exhibe un amplio espectro de actividad contra muchos mohos y levaduras, especialmente aspergilosis, fusariosis, pseudalesqueriasis y otros patógenos sistémicos menos comunes. El triazol más reciente es el posaconazol, que tiene un amplio espectro y una eficacia demostrada contra especies de *Candida* resistentes al fluconazol, aspergilosis, mucormicosis y otros mohos invasivos oportunistas. También es bien tolerado.

D. Efectos secundarios

Los efectos adversos de los azoles están relacionados principalmente con su capacidad para inhibir las enzimas del citocromo P450 de mamíferos. El ketoconazol es el más tóxico, y las dosis terapéuticas pueden inhibir la síntesis de testosterona y cortisol, lo que puede causar una variedad de efectos reversibles como ginecomastia, disminución de la libido, impotencia, irregularidad menstrual y ocasionalmente insuficiencia suprarrenal. El fluconazol y el itraconazol a las dosis terapéuticas recomendadas no causan un deterioro significativo de la esteroidogénesis de mamíferos. Todos los azoles antifúngicos logran causar elevaciones asintomáticas en las pruebas de función hepática y casos raros de hepatitis. El voriconazol causa discapacidad visual reversible en aproximadamente 30% de los pacientes.

Dado que los azoles antifúngicos interactúan con las enzimas P450, que también son responsables del metabolismo de los fármacos, pueden ocurrir algunas interacciones medicamentosas importantes. Se logran observar concentraciones aumentadas de azoles antifúngicos cuando se usa la isoniazida, fenitoína o la rifampicina. La terapia antifúngica con azol también puede conducir a niveles séricos mayores de lo esperado de la ciclosporina, la fenitoína, hipoglucemiantes orales, anticoagulantes, la digoxina y probablemente muchos otros. La monitorización sérica de ambos fármacos puede ser necesaria para lograr un rango terapéutico adecuado.

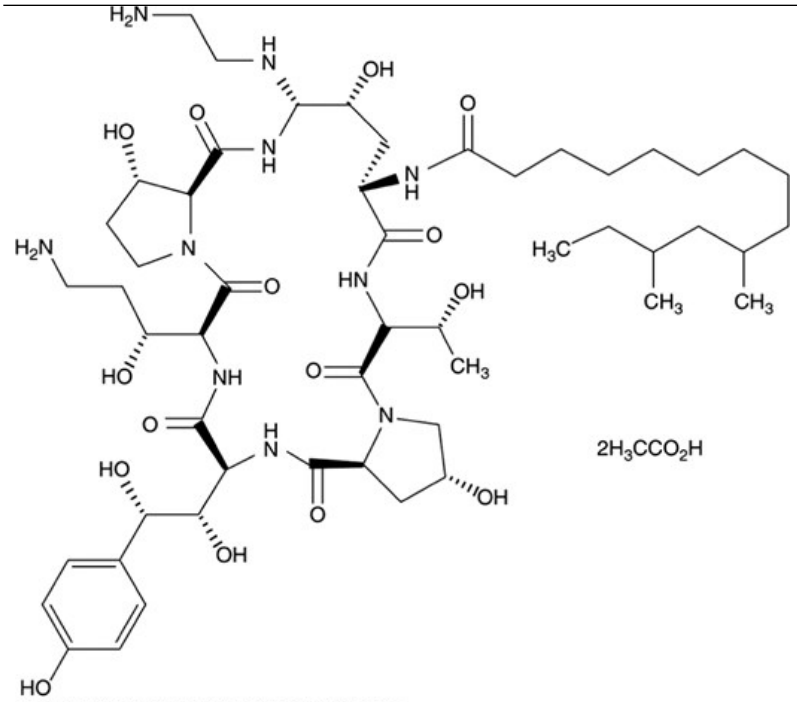
Equinocandinas

Las equinocandinas son una nueva clase de agentes antifúngicos que perturban la síntesis del polisacárido β glucano dominante de la pared celular, inhibiendo la 1,3-β-glucano sintasa e interrumpiendo la integridad de la pared celular. El primer fármaco con licencia, la caspofungina, ha demostrado su eficacia contra la aspergilosis invasiva y la candidiasis sistémica debido a una amplia gama de especies de *Candida* (véase fig. 45–31). Este agente intravenoso puede ser especialmente indicado para la aspergilosis refractaria. La caspofungina es bien tolerada.

FIGURA 45–31

Estructura de la caspofungina.

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Similar a la caspofungina, dos equinocandinas recientemente aprobadas, micafungina y anidulafungina, también inhiben la síntesis de β glucano y tienen un espectro similar de actividad contra especies de *Candida* y *Aspergillus*, así como contra otros mohos. La micafungina y la anidulafungina fueron recientemente autorizadas para el tratamiento de la candidiasis esofágica y para la profilaxis antifúngica de pacientes con trasplante de células madre hematopoyéticas. Ambas parecen tener mejor farmacocinética y estabilidad *in vivo* que la caspofungina. Los estudios clínicos sugieren que serán útiles en el tratamiento de la candidiasis mucosa y sistémica, la aspergilosis invasiva refractaria y en combinación con la anfotericina B o con algunos de los triazoles más recientes.

Griseofulvina

La griseofulvina es un antibiótico administrado por vía oral derivado de una especie de penicillium. Se usa para tratar las dermatofitosis y debe administrarse durante largos periodos. La griseofulvina se absorbe mal y se concentra en el estrato córneo, donde inhibe el crecimiento de las hifas. No tiene ningún efecto sobre otros hongos.

Después de la administración oral, la griseofulvina se distribuye por todo el cuerpo, pero se acumula en los tejidos queratinizados. Dentro del hongo, la griseofulvina interactúa con los microtúbulos e interrumpe la función del huso mitótico, lo que provoca la inhibición del crecimiento. Sólo las hifas en crecimiento activo se ven afectadas. La griseofulvina es clínicamente útil para el tratamiento de infecciones por dermatofitos en la piel, el cabello y las uñas. Por lo general, se requiere terapia oral durante semanas o meses. La griseofulvina es generalmente bien tolerada. El efecto secundario más común es la cefalea, que por lo regular se soluciona sin descontinuar el fármaco. Los efectos secundarios menos frecuentes son trastornos gastrointestinales, somnolencia y hepatotoxicidad.

Terbinafina

La terbinafina es un fármaco de alilamina; bloquea la síntesis de ergosterol inhibiendo la escualeno epoxidasa. La terbinafina se administra por vía oral para tratar las infecciones por dermatofitos. Ha demostrado ser bastante eficaz en el tratamiento de infecciones de las uñas, así como otras dermatofitosis. Los efectos secundarios no son comunes, pero incluyen malestar gastrointestinal, cefaleas, reacciones cutáneas y pérdida del sentido del gusto. Para el tratamiento a largo plazo de la tinea unguium, la terbinafina, así como el itraconazol y el fluconazol, se pueden administrar de forma intermitente, utilizando un protocolo de tratamiento de pulsos.

AGENTES ANTIFÚNGICOS TÓPICOS

booksmedicos.org

Nistatina

La nistatina es un antibiótico polieno, estructuralmente relacionado con la anfotericina B y que tiene un modo de acción similar. Puede ser utilizado para tratar infecciones locales por *Candida* de la boca y la vagina. La nistatina también consigue suprimir la candidiasis esofágica subclínica y el sobrecrecimiento gastrointestinal de *Candida*. No se produce absorción sistémica y no hay efectos secundarios. Sin embargo, la nistatina es demasiado tóxica para la administración parenteral.

Clotrimazol, miconazol y otros azoles

Una variedad de azoles antifúngicos demasiado tóxicos para uso sistémico están disponibles para la administración tópica. El clotrimazol y el miconazol se encuentran en varias formulaciones. El econazol, el butoconazol, el tioconazol y el terconazol también están disponibles. Todos estos compuestos parecen tener una eficacia comparable.

Los azoles tópicos tienen un amplio espectro de actividad. Tinea pedis, tinea corporis, tinea cruris, tinea versicolor y la candidiasis cutánea responden bien a la aplicación local de cremas o polvos. La candidiasis vulvovaginal se puede tratar con supositorios o cremas vaginales. El clotrimazol también está disponible como una tableta oral para el tratamiento de la candidiasis oral y esofágica en pacientes inmunocompetentes. Para el tratamiento de infecciones de las uñas, que a menudo son difíciles de tratar, un nuevo azol tópico, el luliconazol, ha demostrado una eficacia significativa.

Otros agentes antifúngicos tópicos

El tolnaftato y la naftifina son agentes antifúngicos tópicos utilizados en el tratamiento de muchas infecciones por dermatofitos y tinea versicolor. Las formulaciones disponibles incluyen cremas, polvos y aerosoles. El ácido undecilénico está disponible en varias formulaciones para el tratamiento de tinea pedis y tinea cruris. Aunque es eficaz y bien tolerado, los azoles antifúngicos, la naftifina y el tolnaftato son más efectivos. La haloprogina y el ciclopirox son otros agentes tópicos comúnmente utilizados en infecciones por dermatofitos.

CONCEPTOS CLAVE: QUIMIOTERAPIA ANTIFÚNGICA

1. La terapia efectiva se basa en la identificación rápida del hongo, la administración del fármaco apropiado y el manejo de cualquier enfermedad o afección subyacente.
2. El polieno fungicida, la anfotericina B, tiene un amplio espectro y la resistencia es rara. La toxicidad renal y otros efectos secundarios deben ser monitoreados y manejados.
3. En comparación con los polienos, los azoles son fungistáticos y tienen un rango limitado de actividad antifúngica, pero manifiestan toxicidades menos graves. El voriconazol y el posaconazol exhiben espectros antifúngicos más amplios que el ketoconazol, el itraconazol y el fluconazol.
4. Las equinocandinas —caspofungina, micafungina y anidulafungina— son fungistáticas y han demostrado su eficacia contra las especies de *Candida*.

REFERENCIAS

Arvanitis M, Anagnostou T, Fuchs BB, Caliendo AM, et al: Molecular and nonmolecular diagnostic methods for invasive fungal infections. *Clin Microbiol Rev* 2014;27:490. [PubMed: 24982319]

Chen SC-A, Meyer W, Sorrell TC: *Cryptococcus gattii* infections. *Clin Microbiol Rev* 2014;27:980. [PubMed: 25278580]

Ferguson BJ (editor): Fungal rhinosinusitis: A spectrum of disease. *Otolaryngol Clin North Am* 2000;33:1. [PubMed: 10637341]

Forsberg K, Woodworth K, Walters M, Berkow EL, et al: *Candida auris*: The recent emergence of a multidrug-resistant fungal pathogen. *Med Mycol* 2018.

Freedman M, Jackson BR, McCotter O, Benedick K: Coccidioidomycosis outbreaks, United States and worldwide, 1940–2015. *Emerg Infect Dis*

booksmedicos.org

2018;24:417. [PubMed: 29460741]

Heitman J, Kozel TR, Kwon-Chung KJ, Perfect JR, et al (editors): *Cryptococcus. From Human Pathogen to Model Yeast*. Washington, DC, ASM Press, 2011.

Jiang Y, Dukik K, Muñoz JF, Sigler L, et al: Phylogeny, ecology and taxonomy of systemic pathogens and their relatives in *Ajellomycetaceae* (*Onygenales*): *Blastomyces*, *Emergomyces*, *Emmonsia*, *Emmonsiellopsis*. *Fungal Divers* 2018;90:245.

Larone DH: *Medically Important Fungi. A Guide to Identification*. 5th ed, Washington, DC, ASM Press, 2011.

Latgé J-P, Steinbach WJ (editors): *Aspergillus fumigatus and Aspergillosis*. Washington, DC, ASM Press, 2008.

Lee PP, Lau YL: Cellular and molecular defects underlying invasive fungal infections–evelations from endemic mycoses. *Front Immunol* 2017;8:735. [PubMed: 28702025]

Lopez-Bezerra LM, Mora-Montes HM, Zhang Y, Nino-Vega GA, et al: Sporotrichosis between 1898 and 2017: The evolution of knowledge on a changeable diseae and on emerging etiological agents *Med Mycol* 2018;56(Suppl 1):126. [PubMed: 29538731]

McDermott AJ, Klein Helper T-cell responses and pulmonary fungal infections. *Immunology* 2018;155(2):155–163. [PubMed: 29781185]

Merz WG, Hay RJ (editors): *Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections*, 10th ed, 4th vol. *Medical Mycology*. London, Arnold, 2005.

Mitchell TG: Population genetics of pathogenic fungi in humans and other animals. In Xu J (editor): *Microbial Population Genetics*, Hethersett, UK, Horizon Scientific Press, 2010, pp. 139–158.

Mitchell TG, Verweij P, Hoepelman AIM: Opportunistic and systemic fungi. In Cohen J, Opal SM, Powderly WG (editors): *Infectious Diseases*, 3rd ed, 2nd vol. London, Mosby, 2010, pp. 1823–1852.

Moen MD, Lyseng-Williamson KA, Scott LJ: Liposomal amphotericin B: A review of its use as empirical therapy in febrile neutropenia and in the treatment of invasive fungal infections. *Drugs* 2009;69:361. [PubMed: 19275278]

Perlin DS, Rautemaa-Richarson R, Alastruey-Izquierdo A: The global problem of antifungal resistance, prevalence, mechanisms, and management. *Lancet Infect Dis* 2018:17:e383.

Pfaller MA: Antifungal drug resistance: mechanisms, epidemiology, and consequences for treatment. *Am J Med* 2012;125:S3. [PubMed: 22196207]

Pyrgos V, Shoham S, Walsh TJ: Pulmonary zygomycosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2008;29:111. [PubMed: 18365993]

Queiroz-Telles F, Esterre P, Perez-Blanco M, Vitale RG, et al: Chromoblastomycosis: An overview of clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Med Mycol* 2009;47:3. [PubMed: 19085206]

Reiss E, Shadomy HJ, Lyon III GM: *Fundamental Medical Mycology*. Hoboken, NJ. Wiley-Blackwell. 2012.

Revie NM, Iyer KR, Robbins N, Cowen LE: Antifungal drug resistance: Evolution, mechanisms and impact. *Curr Opin Microbiol* 2018;45:70. [PubMed: 29547801]

Richardson MD, Moore CB, Summerbell RC, Gupta AK: Superficial and subcutaneous fungal pathogens. In Cohen J, Opal SM, Powderly WG (editors): *Infectious Diseases*, 3rd ed, 2nd vol. London, Mosby, 2010, pp. 1853–1867.

Vallabhaneni S, Mody RK, Walker T, Chiller T: The global burden of fungal disease. *Infect Dis Clin North Am* 2016;30:1. [PubMed: 26739604]

booksmedicos.org

Universidad Mariano Galvez de Guatemala
Access Provided by:
SILVERCHAIR

CAPÍTULO 46: Parasitología médica

INTRODUCCIÓN

A menudo no se aprecia que los parásitos de los humanos (parásitos protozoarios y helmintos) son nuestros agentes patógenos más comunes y ubicuos. Los parásitos son causas importantes de patología y enfermedades humanas, que están a la par de nuestras grandes infecciones mortales, como la tuberculosis, el VIH/sida, las enfermedades diarreicas, y las infecciones de las vías respiratorias inferiores. En el cuadro 46–1 se muestra la evaluación más reciente del impacto global en la salud pública de las enfermedades parasitarias humanas, según lo determinado por colaboradores que participaron en el Estudio de la carga global de enfermedades en 2016 (GBD 2016, Causas de muerte, 2017; GBD 2016 Incidencia y prevalencia de enfermedades y lesiones, 2017).

booksmedicos.org

CUADRO 46–1

Clasificación de enfermedades parasitarias humanas, ya sea por muertes o por el número de casos prevalentes o incidentes, según el Estudio global de la carga de enfermedades 2016

Rango	Enfermedad	Números de muertes (GBD 2016 Causa de muerte, 2017)
1	Malaria	719 600
2	Leishmaniasis visceral	13 700
3	Esquistosomiasis	10 100
4	Enfermedad de Chagas	7 100
5	Ascariasis	4 900
	Total para las cinco causas principales	755 400
Rango	**Enfermedad**	**Número de casos prevalentes o incidentes (GBD 2016 Incidencia y prevalencia de enfermedades y lesiones, 2017) y DALY (años de vida ajustados por discapacidad mide la carga general de la enfermedad, expresada como el número de años perdidos debido a problemas de salud, discapacidad o muerte prematura) (GBD 2016 con DALY y HALE, 2017)**
1	Ascariasis	800 millones de casos prevalentes (1.3 millones de DALY)
2	Anquilostoma	451 millones de casos prevalentes (1.7 millones de DAYLY)
3	Tricuriasis	435 millones de casos prevalentes (0.3 millones de DALY)
4	Malaria	213 millones de casos incidentes (56.2 millones de DALY)
5	Esquistosomiasis	190 millones de casos prevalentes (1.9 millones de DALY)
	Total para las cinco causas principales	>2 mil millones de casos frecuentes o incidentes (61.4 millones de DALY)

En conjunto, las cinco causas principales de muertes parasitarias resultaron en más de 750 000 decesos en 2016, con la mayor parte de esas muertes causadas por malaria o paludismo (GBD 2016 Causas de muerte, 2017). Para poner ese número en perspectiva se puede adicionar que las únicas enfermedades infecciosas específicas que superan a la malaria o las enfermedades parasitarias en general son la tuberculosis (1.213 millones de muertes) y el VIH/sida (1.033 millones de muertes) (GBD 2016 Causas de muerte, 2017). Sin embargo, incluso estas estimaciones para las infecciones parasitarias puede que no incluyan todas las muertes, dado que muchas de las muertes por enfermedad renal y hepática son resultado de la esquistosomiasis, o anemia por uncinarias, con frecuencia se atribuyen a otras causas, y hay sugerencias de que el número de personas que mueren anualmente por muerte súbita o insuficiencia cardiaca por la enfermedad de Chagas puede ser mucho mayor de lo que se creía con anterioridad (Herricks, et al., 2017).

booksmedicos.org

Otra característica extraordinaria de las enfermedades parasitarias es la observación de que ocurren de forma universal entre las personas que viven en la pobreza. Toda la población de pobres del mundo se ve afectada por la malaria o por infecciones por helmintos, liderada por las tres infecciones por helmintos transmitidas por el suelo y la esquistosomiasis (GBD 2016 Incidencia y prevalencia de enfermedades y lesiones, 2017). Juntas, estas infecciones parasitarias ocasionan más de 60 millones de pacientes con años de vida ajustados por discapacidad (DALY, *disability adjusted life years*), que exceden la discapacidad de tuberculosis o VIH/sida (GBD 2016 Colaboradores con DALY y HALE, 2017). Más allá de la discapacidad y las muertes por enfermedades parasitarias está su impacto en la economía global. Se ha observado que las enfermedades parasitarias impiden que las personas salgan del estado de pobreza por sus efectos sobre la capacidad de trabajo productivo humano y el desarrollo infantil (Hotez et al., 2009). Todavía estamos en las primeras etapas de examinar el impacto financiero de los parásitos, pero la evidencia hasta ahora indica que es sustancial y una razón de ser importante de la pobreza intergeneracional. Este descubrimiento es en especial relevante, dadas las muestras recientes de que las enfermedades parasitarias también están muy extendidas entre los pobres que viven en las naciones más ricas, incluidos Estados Unidos, los países europeos y Australia, donde hay marcadas diferencias en cuanto a la atención médica (Hotez, 2016).

Este capítulo ofrece una breve reseña de los protozoos y parásitos helmínticos de importancia médica. Se proporciona una sinopsis de cada parásito en cuadros organizados por el sistema de órganos infectados (p. ej., infecciones por protozoos o por helmintos, tanto intestinales como los que afectan el tejido sanguíneo). Al comenzar las secciones sobre protozoos y helmintos se proporcionan conceptos básicos para que el lector cuente con un panorama de los paradigmas de la parasitología médica. Las últimas actualizaciones de la información proporcionada en este capítulo se pueden encontrar en el sitio web de los Centros para el control y la prevención de enfermedades (CDC, *Centers for Disease Control and Prevention*) www.cdc.gov/ncidod/dpd.

CLASIFICACIÓN DE LOS PARÁSITOS

Los parásitos que se describen en este capítulo se clasifican en dos grupos principales: **protozoarios parásitos** y **helmintos parásitos**.

Los **protozoarios** son eucariotas unicelulares que forman un reino completo. La clasificación de parásitos protozoarios en grupos taxonómicos es una tarea constante, y los datos de esta categoría siempre cambian. Por tal razón, este capítulo separa los protozoarios parásitos en cuatro grupos tradicionales, en función de sus medios de locomoción y modo de reproducción: flagelados, amebas, esporozoos y ciliados. El cuadro 46–2 enumera varios parásitos protozoarios de importancia en medicina según el sistema de órganos que infectan, el mecanismo de infección, el diagnóstico, el tratamiento y la localización geográfica.

CUADRO 46–2

Sinopsis de las infecciones por protozoos por sistema de órganos

Parásito/enfermedad	Sitio de infección	Mecanismo de infección	Diagnóstico	Tratamiento	Área geográfica
Protozoos intestinales					
G. lamblia (flagelado) Giardiasis	Intestino delgado	Ingestión de quistes en agua, a los que no los destruye la cloración normal	Examen de heces en busca de huevos y parásitos; práctica de EIA; ensayo de DFA	Metronidazol o nitazoxanida	Distribución amplia: excursionistas, centros de esquí, perros, animales salvajes, en particular castores
E. histolytica (ameba) Amebiasis	Colon; hígado; otros órganos	Ingestión de quistes por contaminación fecal de agua o alimentos o comportamientos orales/anales	Examen de heces para huevos y parásitos; práctica de EIA en busca de anticuerpos y	Yodoquinol, o paromomicina; metronidazol para enfermedad intestinal leve, moderada y grave	Todo el planeta, siempre que se produzca contaminación con heces

booksmedicos.org

			antígenos		
Cryptosporidium (esporozoo) Criptosporidiasis	Intestino delgado; vías respiratorias	Ingestión de ooquistes, contaminación por heces	Examen de heces/tinción en busca de microorganismos acidorresistentes; práctica de EIA; ensayo de DFA	Nitazoxanida para personas inmunocompetentes	Distribución muy amplia, en particular en zonas ganaderas
Ciclospora (esporozoo) Ciclosporiasis	Intestino delgado	Ooquistes por contaminación de agua con heces; productos vegetales	Examen de heces/tinción en busca de microorganismos acidorresistentes, microscopía por fluorescencia UV	Trimetoprim-sulfametoxazol	A nivel mundial, trópico y zonas subtropicales
Protozoos transmitidos por contacto sexual					
T. vaginalis (flagelado) Tricomoniasis	Vagina; los varones por lo común no muestran síntomas	Los trofozoítos pasan de persona a persona a través de las relaciones sexuales	Examen microscópico de secreción, orina y tejidos obtenidos por raspado	Metronidazol en ambos participantes	Distribución muy amplia en poblaciones sexualmente activas
Flagelados de sangre y tejidos					
T. brucei rhodesiense Tripanosomiasis de África oriental, enfermedad del sueño	Sangre, linfa	Picadura de mosca tse-tsé (dolorosa) lacera la piel y libera tripomastigotes	Tripomastigotes (vía extracelular) en frotis de sangre, LCR o material de aspiración de ganglios linfáticos; estudio serológico (CATT)	Etapa hemolítica: suramina Afectación del sistema nervioso central: melarsoprol	De África oriental; antílopes de varios tipos constituyen los reservorios animales de la infección que afecta al ser humano
T. brucei gambiense Tripanosomiasis de África occidental, enfermedad del sueño	Sangre, linfa	Picadura de la mosca tse-tsé (dolorosa) desgarra la piel y libera tripomastigotes	Tripomastigotes (extracelulares) en frotis de sangre, LCR o material de aspiración de ganglio linfático; estudio serológico (CATT)	Etapa hemolítica: pentamidina Ataque tardío al sistema nervioso central: eflornitina	África occidental; vegetación alrededor de los ríos; sólo humanos (no es una enfermedad zoonótica)
Trypanosoma cruzi Enfermedad de Chagas	Amastigotes intracelulares; corazón, ganglios	Las heces de chinches besadoras se frotan en la zona de picadura o un ojo; transfusión de sangre;	Tripomastigotes (extracelulares) en frotis de sangre; PCR; amastigotes	Benznidazol	Norte, Centro y Sudamérica (los insectos viven en techos de paja,

booksmedicos.org

	parasimpáticos	transmisión transplacentaria	intracelulares en biopsia de tejido; estudio serológico		grietas de barro)
Leishmania major *Leishmania tropica* Leishmaniasis cutánea	Piel; úlceras con bordes enrollados	La mosca de arena inyecta promastigotes; amastigotes en macrófagos y monocitos	Biopsia de piel obtenida del borde de la úlcera; estudio histopatológico; cultivo y PCR de los microorganismos	Estibogluconato de sodio, meglumina antimonato, miltefosina	Medio Oriente, India, África del Norte
Leishmania mexicana Leishmaniasis cutánea compleja	Piel; úlceras con bordes enrollados	La mosca de arena inyecta promastigotes; amastigotes en macrófagos y monocitos	Biopsia de piel del borde de la úlcera; histopatología cultivo y PCR de organismos	Estibogluconato de sodio, meglumina, antimonato, miltefosina	México, América Central y del Sur; úlceras de chiclero en orejas de cosechadores de chicle en Yucatán
Leishmania aethiopica, Leishmania mexicana pifanoi Forma diseminada o difusa de leismaniasis cutánea	Piel; la alergia origina lesiones no ulceradas en todo el cuerpo	La mosca de arena inyecta promastigotes; amastigotes en macrófagos y monocitos	Biopsia de piel obtenida del borde de la úlcera; estudios histopatológicos; cultivo y PCR de microorganismos	Estibogluconato de sodio, meglumina, antimonato, miltefosina	Etiopía, Venezuela
Leishmania braziliensis Complejo Leismaniasis mucocutánea	Lesión de piel; puede destruir tejidos mucocutáneos de la cara y la boca	La mosca de arena inyecta promastigotes; amastigotes en macrófago y monocitos	Biopsia de piel obtenida del tejido mucoso; estudios histopatológicos; cultivo en PCR de microorganismos	Estibogluconato de sodio, antimonito de meglumina, miltefosina	Brasil, Perú, Bolivia
Leishmania donovani Kala-azar, leismaniasis visceral		La mosca de arena inyecta promastigotes; amastigotes en macrófagos y monocitos de bazo, hígado, médula ósea	Biopsia del bazo, hígado, material aspirado de médula ósea; estudios histopatológicos, cultivo y PCR de organismos; esudios serológicos	Anfotericina B liposómica, estibogluconato de sodio, antimonita meglumina, miltefosina	Leishmaniasis dérmic después de kala-azar uno a tres años después del tratamiento en la India, Sudán, Sudán del Sur, Etiopía, Kenia, Brasil
Amebas tisulares					
Naegleria, Acanthamoeba,	Cerebro, médula	Nadar en lagos cálidos de agua dulce, estanques, ríos,	Trofozoítos en líquido	Anfotericina B; miltefosina; Centro de Operaciones de	Sitios en que sobreviven las

booksmedicos.org

Balamuthia Meningoencefalitis amebiana primaria (*Entamoeba histolytica*: amebiasis, véase protozoos intestinales)	espinal, ojo	fuentes termales; las amebas de vida libre penetran la membrana nasal, pasan al cerebro o por una herida o penetran el ojo (*Acanthamoeba*)	cefalorraquídeo; sospecha clínica basada en el antecedente reciente de nadar o bucear en aguas cálidas	Emergencia de los CDC 770–488–7 100	amebas de vida libre en sedimentos de aguas cálidas
Esporozoos de sangre y tejidos					
Plasmodium vivax Malaria	Intracelular en eritrocitos; los hipnozoítos en el hígado pueden causar recidivas	El mosquito hembra *Anopheles* libera esporozoítos en la corriente sanguínea; los parásitos penetran en el hígado y después en la sangre; el trastorno puede causar recidiva	Frotis de sangre en gota gruesa y fina; etapa anular; eritrocitos con puntos de Schüffner; RDT	[a]Vivax sin complicaciones: cloroquina más primaquina (donde no hay resistencia), de lo contrario, quinina más doxiciclina o tetraciclina más primaquina para la recidiva	Asia, América Central y del Sur, algunas áreas de África (rara en África Occidental)
Plasmodium falciparum Malaria	Intracelular en eritrocitos	La hembra del mosquito *Anopheles* libera esporozoítos en la corriente sanguínea, los parásitos entran al hígado, luego a la sangre; no hay recidiva	Frotis de sangre gruesa y fina; gametocitos en forma de plátano; anillos dobles en eritrocitos; RDT	[a]Falciparum para pacientes no complicados: cloroquina (si el paciente no generó resistencia), de lo contrario arteméter/lumefantrina (Coartem, terapia de combinación basada en artemisinina, ACT)	A nivel mundial en áreas tropicales y subtropicales
Plasmodium ovale Malaria	Intracelular en los eritrocitos; los hipnozoítos en el hígado pueden causar recidiva	La hembra del mosquito *Anopheles* libera esporozoítos en la corriente sanguínea; los parásitos entran al hígado, luego a la sangre; puede haber recidiva	Frotis de sangre gruesa y fina	[a] Malaria no complicada: cloroquina (si el paciente no generó resistencia); primaquina en caso de recidiva	África subsahariana, en especial África occidental; islas del Pacífico occidental
Plasmodium malariae Malaria	Intracelular en los eritrocitos; los hipnozoítos en el hígado pueden causar recidiva	Ingresa al hígado desde la inoculación a la corriente sanguínea mediante un mosquito infectado; no hay recidiva	Frotis de sangre gruesa y fina	Cloroquina (si el paciente no generó resistencia)	A nivel mundial
Plasmodium knowlesi Malaria primates	Intracelular en eritrocitos	La hembra del mosquito *Anopheles* libera esporozoítos en la corriente sanguínea; los parásitos entran al hígado, luego a la sangre; hipnozoítos aún no	Frotis de sangre gruesa y fina	Cloroquina (si el paciente no generó resistencia)	El Sudeste Asiático

booksmedicos.org

		encontrados			
Babesia microti Babesiosis	Intracelular en eritrocitos	Picadura de garrapata; transfusiones de sangre	Frotis de sangre gruesa y fina; formas de tétrada ("cruz de Malta") dentro de los eritrocitos	Atovacuona más azitromicina; clindamicina más quinina	Estados Unidos, Europa
Toxoplasma gondii Toxoplasmosis	Intracelular en el sistema nervioso central, médula ósea	Ingestión de parásitos en carne poco cocida; ingestión de ooquistes de heces de gato; transplacentario transfusión de sangre	Estudios serológicos (IgG e IgM)	Pirimetamina y además sulfadiazina	A nivel mundial; áreas donde viven gatos y felinos

CATT (*card agglutination test for trypanosomes*): prueba de aglutinación con tarjeta para tripanosomas; CNS (*central nervous system*): sistema nervioso central; CSF (*cerebrospinal fluid*): líquido cefalorraquídeo; DFA (*direct immunofluorescence assay*): ensayo de inmunofluorescencia directa; EIA (*enzyme immunoassay*): inmunoensayo enzimático; IFA (*indirect fluorescent assay*): ensayo fluorescente indirecto; O&P (*ova and parasites*): óvulos y parásitos; PCR (*polymerase chain reaction*): reacción en cadena de la polimerasa; RBC (*red blood cell*): eritrocitos; RDT (*rapid diagnostic tests*): pruebas de diagnóstico rápido.

[a] Las recomendaciones deben verificarse regularmente (www.cdc.gov/malaria/diagnosis_treatment/index.html) y la línea directa de CDC contra la malaria: (770) 488–7788 o (855) 856–4713 sin cargo de lunes a viernes de 9 a.m. a 5 p.m. EST - (770) 488–7100 fuera de horario, fines de semana y feriados. A partir del 1 de abril de 2019, los médicos que tratan a pacientes con malaria grave deben llamar a los CDC para obtener artesunato IV (https://www.cdc.gov/malaria/new_info/2019/artesunate_2019.html).

Para una revisión del tratamiento de la malaria, véase Rosenthal PJ, 2015.

1) Los **flagelados** tienen uno o más flagelos en forma de látigo y, en algunos casos, una membrana ondulante (p. ej., tripanosomas). Estos incluyen flagelados de las vías intestinales y genitourinarias (*Giardia* y *Trichomonas*, respectivamente) y los que penetran en la sangre y los tejidos (*Trypanosoma* y *Leishmania*). 2) Las **amebas** tienen esa forma ameboide característica y utilizan pseudópodos del flujo protoplasmático para desplazarse. En los seres humanos están representados por especies de *Entamoeba*, *Naegleria* y *Acanthamoeba*. 3) Los **esporozoos** muestran un ciclo de vida complejo en que alternan fases reproductivas sexuales y asexuales. Los parásitos de humanos, como *Cryptosporidium*, *Cyclospora* y *Toxoplasma*, y los parásitos de la malaria (especies de *Plasmodium*) son intracelulares. 4) Los **ciliados** son protozoos complejos que tienen cilios distribuidos en hileras o zonas localizadas y cada individuo posee dos tipos de núcleos. El único representante de este grupo que afecta a seres humanos es el parásito *Balantidium coli*, un ciliado intestinal gigante que también habita en cerdos, y dado que su ataque es raro, no se le expone en este capítulo.

Los **microsporidios**, antes clasificados como esporozoos porque poseen filamentos polares dentro de una espora, incluyen a más de 1 000 especies de parásitos intracelulares, que infectan hospederos invertebrados (insectos en su mayor parte) y vertebrados. En los seres humanos, los microsporidianos son parásitos oportunistas de pacientes inmunocomprometidos, incluidos los que se someten a quimioterapia y trasplantes de órganos.

Durante mucho tiempo se consideró a *Pneumocystis jiroveci* un parásito protozoario, pero se ha demostrado que es un miembro de los hongos y no de los protozoos. Causa neumonitis intersticial por células plasmáticas en individuos inmunodeprimidos y se le considera un patógeno oportunista.

La mayor parte de los **helmintos parásitos** que infectan a los seres humanos pertenecen a dos tipos: nemátodos (gusanos redondos) y platelmintos (gusanos planos).

1) Los **nemátodos** constituyen los tipos de organismos animales más diversos y con más especies. Su aspecto es alargado y ahusado en ambos extremos, en el corte transversal son redondos y no segmentados. Poseen sólo un conjunto de músculos longitudinales, lo que les permite desplazarse en forma penetrante "como un látigo", y un sistema digestivo completo que está bien adaptado para la ingestión del contenido intestinal,

booksmedicos.org

las células, la sangre o los productos de degradación celular del hospedero, y un sistema reproductivo muy desarrollado diferenciado en sexos. De ellos se desprenden sus cutículas resistentes (descamación o muda) al pasar de larvas a formas adultas y los huevos y las larvas están perfectamente adaptados para sobrevivir en el entorno externo. La mayor parte de las infecciones humanas por parte de estos parásitos se adquieren mediante ingestión del huevo o las larvas, pero las infecciones por nemátodos también se pueden adquirir a partir de insectos vectores y la penetración de la piel. 2) Los **platelmintos** son gusanos planos aplanados dorsoventralmente en el corte transversal y son hermafroditas, con algunas excepciones. Todas las especies de importancia en medicina pertenecen a dos clases: **trematodos** (duelas) y **céstodos** (tenias).

Los **trematodos**, en forma típica, son aplanados y su aspecto es foliáceo con dos ventosas musculares. Poseen un intestino bifurcado y músculos circulares y longitudinales; carecen de la cutícula característica de los nemátodos y en su lugar tienen un epitelio sincitial. Los trematodos son hermafroditas, con la excepción de los esquistosomas (trematodos sanguíneos), que tienen gusanos machos y hembras que coexisten acoplados dentro de pequeños vasos sanguíneos de sus hospederos.

El ciclo de vida de los trematodos en los seres humanos suele iniciarse cuando los huevos del parásito llegan al agua potable vía las heces o la orina. Los huevos se desarrollan, eclosionan y liberan un miracidio ciliado, que infecta a un caracol hospedero que por lo general es absolutamente específico para cada especie de trematodo. Dentro del molusco, el miracidio se convierte en un esporoquiste, que contiene células germinales que llegarán finalmente a la etapa larvaria: las cercarias. Estas salen del caracol, nadan y se enquistan en la forma de metacercarias en un segundo hospedero intermedio o en la vegetación, según la especie. La mayor parte de las infecciones por trematodo se adquieren por ingestión de las metacercarias. Las cercarias de los esquistosomas, sin embargo, penetran directamente en la piel de sus hospederos y no se enquistan como metacercarias.

Los **céstodos**, o tenias, son planos y tienen una cadena de segmentos en forma de cinta (proglótidos) que contienen estructuras reproductivas masculinas y femeninas. Las tenias adultas pueden llegar a tener 10 metros de longitud y cientos de segmentos, y cada segmento libera miles de huevos. En el extremo anterior de una tenia adulta se encuentra el escólex, que suele poseer ventosas musculares, ganchos o estructuras que facilitan su capacidad de fijarse a la pared intestinal. Las tenias adultas no tienen boca ni intestino y absorben sus nutrientes de manera directa de su hospedero a través de su tegumento.

El ciclo de vida de los céstodos, como el de los trematodos, suele ser indirecto (involucra uno o más hospederos intermedios y un hospedero final). Los huevos son excretados con las heces e ingeridos por un hospedero intermedio (invertebrados, como una pulga, o vertebrados, como un mamífero); las larvas se desarrollan en ciertas formas que son peculiares de cada especie dentro del hospedero intermedio (p. ej., el cisticerco en el caso de *Taenia solium* o el quiste hidatídico en el caso de *Echinococcus granulosus*). Las larvas de céstodos por lo común se ingieren, y la larva se convierte en un gusano adulto en el intestino del hospedero final.

INFECCIONES INTESTINALES POR PROTOZOOS

En el cuadro 46–2 se presenta una sinopsis de las infecciones parasitarias por protozoos. Los conceptos clave relativos a los protozoos parásitos y una lista de los protozoos en este capítulo se incluyen en los cuadros 46–3 y 46–4.

booksmedicos.org

CUADRO 46–3

Conceptos clave: protozoos parásitos

Los protozoos parásitos tratados en este capítulo se agrupan en flagelados, amebas, esporozoos y ciliados.
Los flagelados y las amebas se reproducen por fisión binaria; los esporozoos se reproducen mediante un proceso conocido como merogonia (también llamada esquizogonia) en el cual los núcleos se replican antes de la citocinesis.
Los esporozoos (*Cryptosporidium*, *Plasmodium*, *Toxoplasma*) muestran recombinación sexual, lo que conduce a una variación genómica y antigénica.
Los protozoos pueden multiplicarse con rapidez (en cuestión de horas) en el hospedero y pueden causar un inicio rápido de los síntomas.
Las infecciones intestinales se adquieren por la ingestión de una forma de quiste (u ooquiste) resistente al medio ambiente; las infecciones de la sangre son transmitidas por vectores.
Las infecciones por protozoos intracelulares (*Trypanosoma cruzi*, especies de *Leishmania*, *Cryptosporidium*, *Toxoplasma* y *Plasmodium*) son difíciles de tratar porque los medicamentos deben cruzar las membranas plasmáticas. No hay vacunas disponibles para ninguna enfermedad parasitaria humana.
Las infecciones latentes ocurren con *Toxoplasma* (los parásitos en los quistes de tejido se llaman bradizoítos) y por *Plasmodium vivax* y *Plasmodium ovale* (los parásitos en el tejido hepático se llaman hipnozoítos).
En las infecciones por protozoos diseminadas se presentan fiebre y síntomas similares a los gripales, que no son específicos.
Algunos protozoos parásitos pueden evadir la respuesta inmunitaria del hospedero porque son intracelulares, experimentan variación antigénica o poseen ambas características.

booksmedicos.org

CUADRO 46–4

Protozoos parásitos

Protozoos intestinales
G. lamblia (flagelado)
Entamoeba histolytica (ameba)
Cryptosporidium hominis (esporozoos)
Cyclospora cayetanensis (esporozoos)
Infecciones por protozoos transmitidos por vía sexual
Trichomonas vaginalis (flagelado)
Infecciones de protozoos en sangre y tejidos
Flagelados
T. brucei rhodesiense y *T. brucei gambiense*
T. cruzi
Leishmania donovani, *Leishmania tropica*, *Leishmania mexicana*
Amebas
Entamoeba histolytica (véase protozoos intestinales)
Naegleria fowleri y *Acanthamoeba castellanii*
Esporozoos
Plasmodium vivax, *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium ovale* y *Plasmodium malariae*
Babesia microti
Toxoplasma gondii
Microsporidios

GIARDIA LAMBLIA (FLAGELADO INTESTINAL)

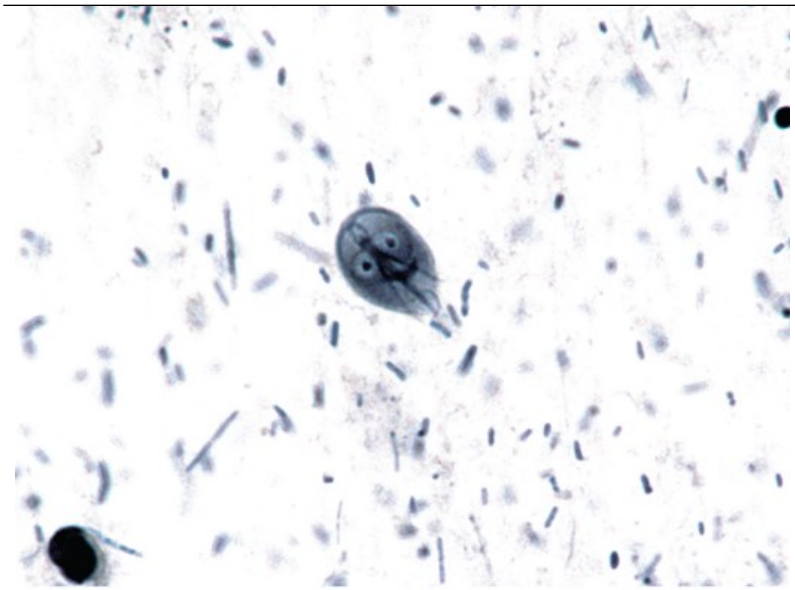
El organismo

G. lamblia (también conocida como *Giardia duodenalis* o *Giardia intestinalis*) es el agente causante de la giardiasis y es el único protozoario patógeno común que aparece en el duodeno y el yeyuno de los seres humanos. *Giardia* existe en dos formas: el trofozoíto y el quiste. El trofozoíto de *G. lamblia* es un organismo en forma de corazón, tiene cuatro pares de flagelos y tiene aproximadamente 15 µm de longitud (fig. 46–1A). El gran disco suctor en la superficie ventral ayuda al organismo a adherirse a las vellosidades intestinales. A medida que los parásitos pasan al colon, por lo general se enquistan, y los quistes pasan a las heces (fig. 46–1B). Estos son elipsoides, de paredes gruesas, muy resistentes y de 8 a 14 µm de longitud; las formas inmaduras contienen dos núcleos y los quistes maduros, cuatro.

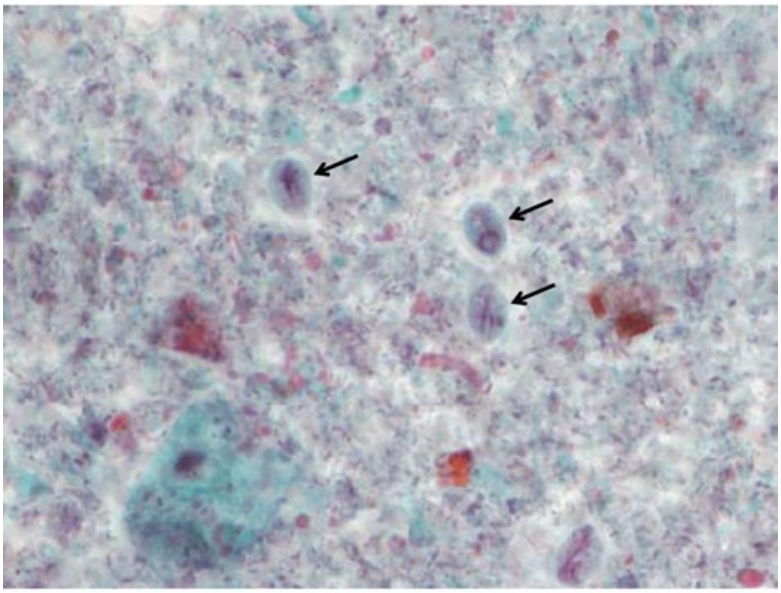
FIGURA 46–1

Giardia lamblia. **A.** Trofozoíto (12 a 15 µm). (Utilizado con autorización de Sullivan J: *A Color Atlas of Parasitology*, 8th ed. 2009). **B.** Quiste (11 a 14 µm). (Cortesía de D. Petrovic, Microbiology Section, Clinical Laboratories, UCSF.)

booksmedicos.org



A



B

Fuente: S. Riedel, J.A. Holden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Patología y patogenia

G. lamblia por lo general sólo tiene una débil capacidad patógena para perjudicar a los seres humanos. Los quistes se pueden encontrar en gran número en las heces de personas completamente asintomáticas. Sin embargo, en algunos individuos el gran número de parásitos fijados a la pared intestinal puede irritar e inflamar en forma mínima la mucosa del duodeno o del yeyuno, con aparición de diarrea aguda o crónica que depende de la hipertrofia de criptas, atrofia o aplanamiento de las vellosidades y daño de células epiteliales. El individuo puede expulsar heces acuosas, semisólidas, grasas, voluminosas y fétidas en varios momentos durante el curso de la infección. Los síntomas de malestar general, debilidad, pérdida de peso, calambres abdominales, distensión y flatulencia pueden persistir por largos periodos. Se recomienda recolectar múltiples muestras de heces durante varios días a fin de aumentar la probabilidad de detectar quistes microscópicamente en frotis.

Epidemiología

booksmedicos.org

G. lamblia está presente en todo el mundo. Los seres humanos se infectan por ingestión de agua contaminada con heces o alimentos que contienen quistes de *Giardia* o por contaminación fecal directa, como puede ocurrir en guarderías, campamentos de refugiados e instituciones, o durante el sexo oral-anal. Se han reportado brotes epidémicos en instalaciones dedicadas al esquí en Estados Unidos, en los cuales la sobrecarga de los sistemas de eliminación de aguas negras o la contaminación del abasto de agua potable ha originado brotes repentinos de giardiasis. Los quistes pueden sobrevivir en el agua hasta por 3 meses. Los brotes entre los campistas en áreas silvestres sugieren que los humanos pueden estar infectados con varias giardias animales presentes en roedores, ciervos, vacas, ovejas, caballos o mascotas domésticas.

ENTAMOEBA HISTOLYTICA (AMEBAS DE INTESTINO Y TEJIDOS)

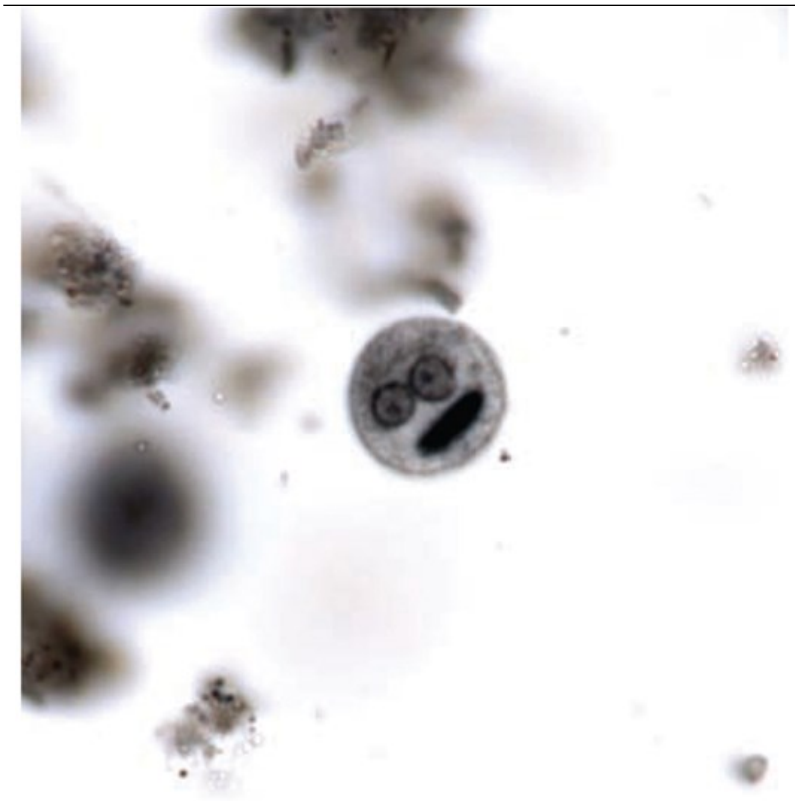
El microorganismo

Los quistes de ***E. histolytica*** aparecen sólo en la luz del colon y en las heces blandas o formadas y varían en tamaño de 10 a 20 µm (fig. 46–2A). El quiste puede contener una vacuola de glucógeno y barras cromatoidales (masas de ribonucleoproteína) cuyos extremos de manera característica están redondeados (en contraste con los cromatodides astillados en quistes en desarrollo de *Entamoeba coli*). La división nuclear ocurre dentro del quiste, por lo cual el quiste adquiere cuatro núcleos, y desaparecen las barras cromatoidales y las vacuolas de glucógeno. El diagnóstico en la mayor parte de los casos se basa en las características del quiste, ya que los trofozoítos por lo común aparecen sólo en las heces diarreicas en los casos activos y sobreviven sólo unas pocas horas.

FIGURA 46–2

Entamoeba histolytica. **A.** Quiste (12 a 15 µm) con dos (de cuatro) núcleos y un cuerpo cromatoide. **B.** Trofozoíto (10 a 20 µm). (Utilizado con autorización de Sullivan J. *A Color Atlas of Parasitology*. 8th ed. 2009.)

booksmedicos.org



A



B

Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

El trofozoíto ameboide es la única forma presente en estos casos (fig. 46–2B). El citoplasma tiene dos zonas, una franja externa hialina y una región interna granular que puede contener eritrocitos (patognomónicos) pero habitualmente no porta bacterias. La membrana nuclear está revestida por gránulos finos y regulares de cromatina con un cuerpo central pequeño (endosoma o cariosoma).

booksmedicos.org

Patología y patogenia de la amebiasis invasiva

Se estima que cada año ocurren aproximadamente 50 millones de casos, con hasta 100 000 muertes (Marie y Petri, 2014). La enfermedad se produce cuando los trofozoítos de *E. histolytica* invaden el epitelio intestinal y forman úlceras circunscritas con un centro del tamaño de una "cabeza de alfiler" con bordes elevados, por el cual pasan mucosidad, células necróticas y amebas. Los trofozoítos se multiplican y se acumulan por encima de la capa *muscularis mucosae*, a menudo se extienden en sentido lateral. Persiste esta rápida propagación lateral de las amebas en fase de multiplicación, lo cual socava la mucosa y produce la úlcera característica "en forma de cuello de botella" en la amebiasis primaria: un pequeño punto de entrada al que sigue dentro de un cuello estrecho a través de la mucosa y de ahí a un área necrótica expandida en la submucosa. Por lo general, la invasión bacteriana no ocurre en este momento, la reacción celular es limitada y el daño ocurre por necrosis lítica.

La diseminación posterior puede unir colonias de amebas, y de esta manera socavar grandes áreas de la superficie de la mucosa. Los trofozoítos pueden penetrar las capas musculares y en ocasiones la serosa, lo que lleva a la perforación en la cavidad peritoneal. El ensanchamiento posterior del área necrótica produce cambios importantes en la úlcera, lo que puede desarrollar bordes con vellosidades que sobresalen, invasión bacteriana secundaria y acumulación de leucocitos neutrófilos. Las lesiones intestinales secundarias pueden ocurrir como extensiones de la lesión primaria (por lo común en el ciego, el apéndice, o una zona cercana del colon ascendente). Los organismos pueden viajar a la válvula ileocecal y al íleon terminal, y producir una infección crónica. El colon sigmoide y el recto son sitios preferidos para lesiones posteriores. En la pared intestinal se puede formar una masa inflamatoria o granulomatosa amebiana (ameboma) como un tumor, que en ocasiones crece lo suficiente como para bloquear la luz.

Entre los factores que determinan la inversión por amebas están: el número de amebas ingeridas, la capacidad patógena de la cepa del parásito, factores del hospedero como la motilidad intestinal y la inmunocompetencia, y la presencia de bacterias entéricas adecuadas que mejoran o estimulan la proliferación amebiana. La identificación correcta y rápida de la especie *Entamoeba* sigue siendo un problema de máxima importancia. Los trofozoítos, en particular con eritrocitos en el citoplasma, que se encuentran en heces líquidas o semiformadas es un signo patognomónico.

Los síntomas varían mucho según el sitio y la intensidad de las lesiones. En la enfermedad grave se advierte dolor intenso en el abdomen, disentería fulminante, deshidratación e incapacidad. En la enfermedad menos aguda, la aparición de los síntomas suele ser gradual y a menudo comprenden episodios de diarrea, calambres abdominales, náuseas y vómitos, y un deseo urgente de defecar (tenesmo). A menudo durante semanas la persona presenta cólicos y molestias generales, anorexia y adelgazamiento con un malestar generalizado. Los síntomas pueden desarrollarse dentro de los 4 días posteriores a la exposición, pueden ocurrir hasta un año después o quizás nunca.

La infección extraintestinal es de tipo metastásico y rara vez ocurre por extensión directa del intestino. La forma mucho más frecuente es la hepatitis o el absceso hepático amebiano (4% o más de las infecciones clínicas), que se supone que se debe a una microembolia, incluidos los trofozoítos transportados a través de la circulación portal. Se ha supuesto que el microembolismo hepático con trofozoítos es un acompañamiento común de las lesiones intestinales, pero que estas lesiones focales difusas rara vez progresan. Un absceso amebiano verdadero es progresivo, no supura (a menos que esté infectado de forma secundaria) y es destructivo sin compresión ni formación de una pared. Los contenidos son necróticos y bacteriológicamente estériles, las amebas activas se limitan a las paredes. Se produce una "pasta de anchoa" característica en el absceso y se observa en el drenaje quirúrgico. Más de la mitad de los pacientes con absceso hepático amebiano no tienen antecedentes de infección intestinal, y en pocas ocasiones, los abscesos amebianos ocurren en otros lugares (p. ej., pulmón, cerebro y bazo). Cualquier órgano o cuerpo en contacto con trofozoítos activos puede convertirse en un sitio de invasión y absceso. El absceso hepático, que por lo general se muestra como una elevación de la cúpula derecha del diafragma, puede observarse mediante ultrasonografía, tomografía computarizada, resonancia magnética o exploración de radioisótopo. Las pruebas serológicas en estos casos suelen ser muy positivas.

OTRAS AMEBAS INTESTINALES

En la actualidad la *E. histolytica* invasiva o patógena se considera una especie distinta de *Entamoeba dispar*, la especie comensal no patógena más común que habita en la luz, y la denominación *E. histolytica* se reserva sólo para la forma patogénica. *E. dispar* y el *Entamoeba moshkovskii,* subespecies afines, según los análisis de isoenzimas y genéticos, y de reacción en cadena de polimerasa, son especies diferentes, a pesar de que su aspecto microscópico es idéntico. *E. histolytica* debe diferenciarse no sólo de *E. dispar* y *E. moshkovskii,* sino también de otros cuatro organismos similares a la ameba que también son parásitos intestinales de los humanos: 1) *E. coli,* que es muy frecuente; 2) *Dientamoeba fragilis* (un flagelo tardío), el único parásito intestinal distinto de *E. histolytica* que se sospecha que origina diarrea y dispepsia, pero no es invasivo; 3) *Iodamoeba bütschlii,* y 4) *Endolimax nana.* Se requiere una gran experiencia para distinguir *E. histolytica* de otras formas, pero es necesario hacerlo porque el diagnóstico erróneo origina tratamiento innecesario o excesivo, o que falle la terapia.

booksmedicos.org

En el mercado están disponibles equipos para enzimoinmunoanálisis (EIA, *enzyme immunoassay*) para el serodiagnóstico de amebiasis si no se detectan los microorganismos en las heces. Las pruebas de EIA para detectar el antígeno amebiano en las heces también son sensibles y específicas para *E. histolytica* y pueden distinguir entre infecciones patógenas y no patógenas (Haque, et al., 2003).

Epidemiología

E. histolytica es un microorganismo de distribución mundial, principalmente en países en desarrollo donde son deficientes el saneamiento y la higiene. Las infecciones se transmiten por vía fecal-oral; los quistes por lo general se ingieren a través de agua, verduras y alimentos contaminados; también se han relacionado a las moscas con la transmisión en áreas de contaminación fecal. La mayor parte de las infecciones son asintomáticas, y los individuos que expulsan quistes asintomáticos son una fuente de contaminación, para los brotes en los que el agua potable se contamina con las aguas residuales, o hay transgresión de las normas sanitarias (como en instituciones psiquiátricas, geriátricas o pediátricas, o bien en cárceles).

CRIPTOSPORIDIUM (ESPOROZOOS INTESTINALES)

Los microorganismos

Las especies de ***Cryptosporidium***, en particular *Cryptosporidium hominis*, pueden infectar el intestino de las personas inmunodeficientes (p. ej., aquellas con sida) y causar diarrea severa e intratable. Durante mucho tiempo se los ha conocido como parásitos de roedores, aves, monos rhesus, vacas y otros herbívoros, y probablemente hayan sido una causa no reconocida de gastroenteritis y diarrea leve y autolimitada en seres humanos. Los ooquistes que miden de 4 a 5 µm se expulsan a través de las heces en grandes cantidades y son inmediatamente infecciosos. Cuando una persona ingiere ooquistes en alimentos y agua contaminados, los esporozoítos salen del mismo e invaden las células intestinales; los parásitos se multiplican asexualmente dentro de la porción apical de las células intestinales, son liberados, e infectan otras células intestinales para comenzar un nuevo ciclo. También se reproducen sexualmente, formando microgamontes masculinos y macrogamontes femeninos que se fusionan y se convierten en ooquistes. El intestino delgado es el órgano infectado con mayor frecuencia, pero también se han encontrado infecciones por *Cryptosporidium* en otros órganos, incluidas otras zonas del aparato digestivo y los pulmones.

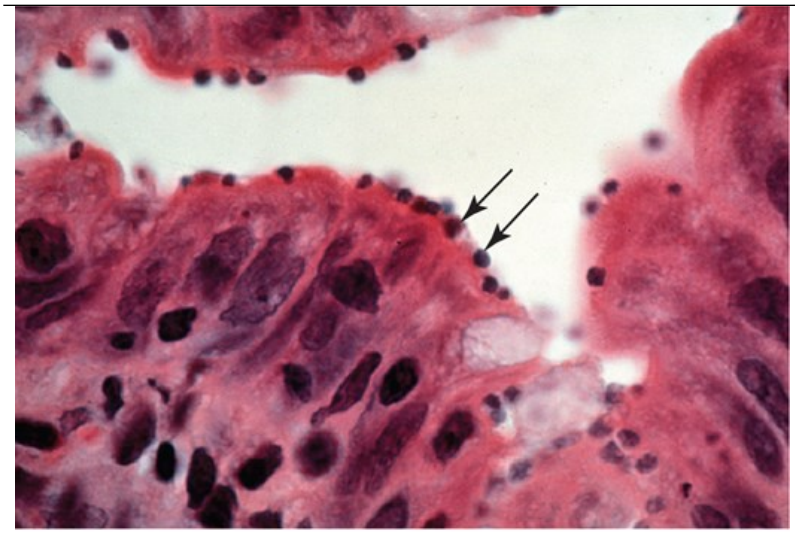
Patología y patogenia

El criptosporidio habita el borde en cepillo de las células epiteliales de la mucosa de vías gastrointestinales, en especial la superficie de las vellosidades del intestino delgado inferior (fig. 46–3A). El signo clínico más notable de la criptosporidiasis es la diarrea acuosa, que es leve y autolimitada (1 a 2 semanas) en personas normales, pero puede ser grave y prolongada en individuos inmunocomprometidos, muy jóvenes o muy viejos.

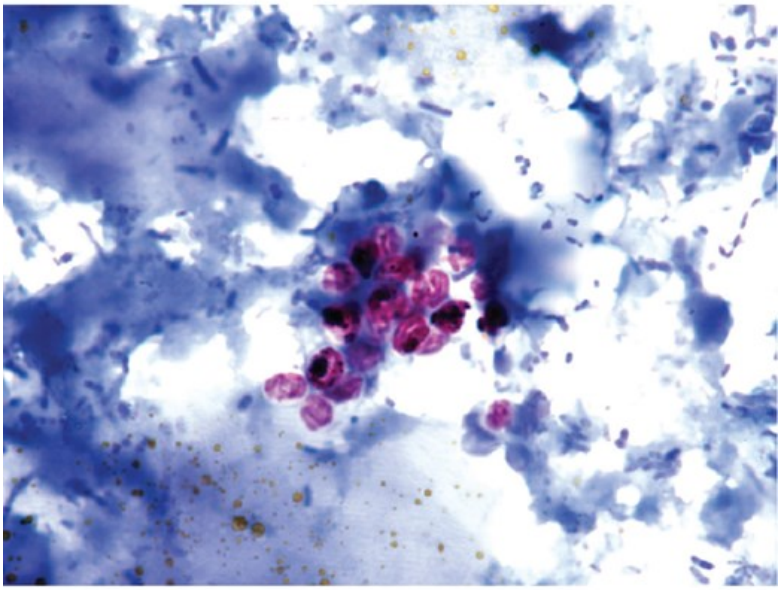
FIGURA 46–3

Cryptosporidium. **A.** Corte histológico del intestino con los microorganismos (flechas) en la porción apical de las células epiteliales. (Cortesía de Pathology, UCSF.) **B.** Los ooquistes (4 a 5 µm) captan el color rosa en muestras de heces teñidas con un colorante acidorresistente. (Utilizado con autorización de Sullivan J. *A Color Atlas of Parasitology.* 8th ed. 2009.)

booksmedicos.org



A



B

Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

El diagnóstico depende de la detección de ooquistes en las muestras de heces frescas. Por lo general, son necesarias técnicas de concentración de heces que utilizan un colorante para acidorresistentes, modificado (fig. 46–3B), y hay disponibles pruebas basadas en anticuerpos monoclonales que pueden detectar niveles bajos de antígeno fecal.

Epidemiología

El periodo de incubación de la criptosporidiasis es de 1 a 12 días, y la enfermedad se adquiere de heces infectadas de animales o humanos o de alimentos o agua contaminados con heces. Para aquellos en alto riesgo (inmunocomprometidos y personas de muy corta edad o ancianas) se requiere evitar las heces de los animales y una cuidadosa atención al saneamiento. Los microorganismos están muy extendidos y probablemente infectan de forma asintomática a una proporción significativa de la población humana. Brotes ocasionales, como el ocurrido en Milwaukee a principios de 1993, que afectó a más de 400 000 personas, son consecuencia de tratamiento inadecuado o filtración de los abastos de agua potable en grandes centros urbanos. En ese caso, el estiércol de ganado de grandes granjas lecheras fue la fuente de contaminación del suministro de agua. Tan sólo 30 organismos pueden desencadenar una infección, y la capacidad del sitio para completar su ciclo de vida, incluida la fase sexual, dentro del mismo individuo hace posible que con frecuencia surjan infecciones fulminantes en individuos inmunodeprimidos.

booksmedicos.org

CYCLOSPORA (ESPOROZOOS INTESTINALES)

El microorganismo

El ciclo de vida de ***Cyclospora*** es similar al de *Cryptosporidium* y parece implicar sólo un único hospedero. Sin embargo, *Cyclospora* se diferencia de *Cryptosporidium* en que los ooquistes de *Cyclospora* no son inmediatamente infecciosos cuando se expulsan en las heces. A diferencia de los ooquistes de *Cryptosporidium*, que son infecciosos en las heces, los ooquistes de *Cyclospora* tardan días o semanas en volverse infecciosos, y por esto, es poco probable que ocurra la transmisión directa de persona a persona a través de la exposición fecal. La ciclosporiasis se ha relacionado con infecciones transmitidas por el agua y por los alimentos de varios tipos de productos frescos, como frambuesas, mezcla de brotes de lechuga y mejorana (*mesclun*) y albahaca, desde la década de 1990 (Ortega y Sánchez, 2010).

Patología y patogenia

La alteración de la arquitectura de la mucosa, el acortamiento de las vellosidades intestinales causadas por edema difuso y la infiltración de células inflamatorias conduce a diarrea, anorexia, fatiga y adelgazamiento. La duración de los síntomas, entre las personas no inmunizadas sin tratar, a menudo es prolongada, pero en última instancia autolimitada, con síntomas recurrentes que remiten hasta varias semanas o meses. El periodo de incubación para las infecciones por *Cyclospora* es de aproximadamente 1 semana, similar a las infecciones con *Cryptosporidium.* Se necesita solicitar estudios específicos de laboratorio para identificar *Cyclospora* (al igual para *Cryptosporidium*) cuando se examinan las heces en busca de ooquistes (8 a 10 µm), que son acidorresistentes (rojizo). A diferencia de las infecciones con *Cryptosporidium*, las infecciones por *Cyclospora* son tratables con trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMZ, trimetoprim-sulfametoxazol).

INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL POR PROTOZOOS

TRICHOMONAS VAGINALIS (FLAGELADO GENITOURINARIO)

El microorganismo

T. vaginalis existe sólo como un trofozoíto (sin etapa de quiste); tiene cuatro flagelos libres que surgen de un solo tallo y un quinto flagelo, que forma una membrana ondulante. Es piriforme y mide aproximadamente 20 µm de largo y 10 µm de ancho.

Patología y patogenia

T. vaginalis se transmite sexualmente, y la mayor parte de las infecciones son asintomáticas o leves, tanto para mujeres como para hombres. En las mujeres, la infección normalmente se limita a la vulva, la vagina y el cuello uterino; por lo general no se extiende al útero. Las superficies de la mucosa pueden estar sensibles, inflamadas, erosionadas y cubiertas con una secreción espumosa de color amarillo o crema. En los hombres, la próstata, las vesículas seminales y la uretra pueden estar infectadas. Los signos y síntomas en las mujeres, además de la secreción vaginal profusa, incluyen dolor local, prurito y ardor en la vulva. Alrededor de 10% de los hombres infectados tienen una secreción uretral delgada y blanca. El periodo de incubación es de alrededor de 5 a 28 días.

Epidemiología

T. vaginalis es un parásito común tanto en hombres como en mujeres, pero la infección es más común en mujeres que en hombres. Los neonatos pueden infectarse durante el parto. En Estados Unidos se estima que 3.7 millones de personas tienen la infección, pero sólo 30% se vuelven sintomáticos. El control de las infecciones por *T. vaginalis* siempre requiere un tratamiento simultáneo de ambas parejas sexuales. Se debe usar protección mecánica (condones) durante el coito hasta que la infección sea erradicada en ambas partes.

INFECCIONES PROTOZOOS DE SANGRE Y TEJIDO

HEMOFLAGELADOS

booksmedicos.org

Los hemoflagelados de los humanos incluyen a los géneros ***Trypanosoma*** y ***Leishmania*** (cuadro 46–5). Hay dos tipos distintos de tripanosomas de humanos: 1) el africano, que causa la enfermedad del sueño y se transmite por la mosca tse-tse (p. ej., *Glossina*): *Trypanosoma brucei rhodesiense* y *Trypanosoma brucei gambiense*, y 2) el americano, que causa la enfermedad de Chagas y se transmite por chinches besuconas (p. ej., *Triatoma*): *Trypanosoma cruzi*. El género *Leishmania*, dividido en varias especies que infectan a los humanos, causa leishmaniasis cutánea (dolor oriental), mucocutánea (espundia) y visceral (kala-azar). Todas estas infecciones son transmitidas por moscas de la arena (*Phlebotomus* en el Viejo Mundo y *Lutzomyia* en el Nuevo Mundo).

CUADRO 46–5

Comparación entre especies (ssp.) de *Trypanosoma* y de *Leishmania*

Hemoflagelados	Enfermedad	Vector	Etapas en humanos
Trypanosoma brucei rhodesiense	Enfermedad del sueño africana (aguda)	Mosca tse-tsé	Tripomastigotes en sangre
T. brucei gambiense	Enfermedad del sueño africana (crónica)	Mosca tse-tsé	Tripomastigotes en sangre
Trypanosoma cruzi	Enfermedad de Chagas	Chinche besucona	Tripomastigotes en sangre; amastigotes intracelulares
Especies de *Leishmania*	Leishmaniasis cutánea, mucocutánea o visceral	Mosca de la arena	Amastigotes intracelulares en macrófagos y monocitos

TRYPANOSOMA BRUCEI RHODESIENSE Y *TRYPANOSOMA BRUCEI GAMBIENSE* (HEMOFLAGELADOS)

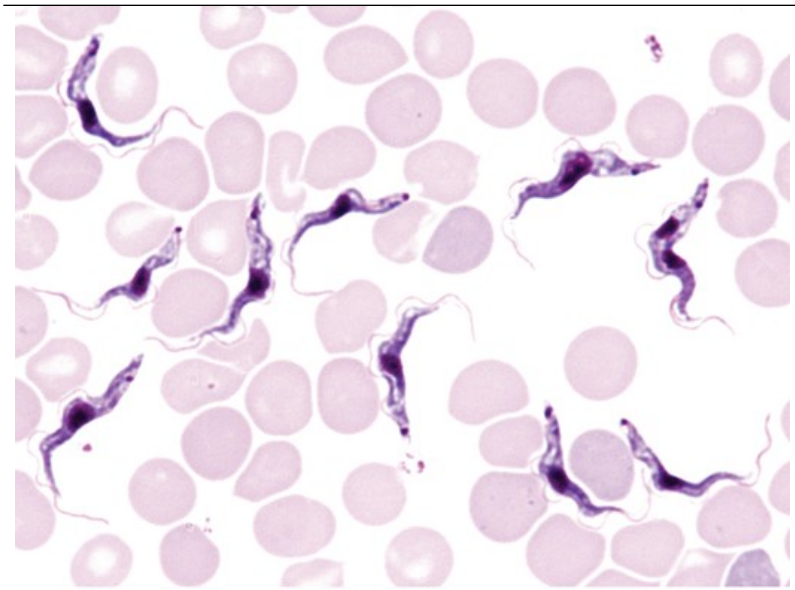
Los microorganismos

Los parásitos del género *Trypanosoma* aparecen en la sangre como tripomastigotes, con cuerpos alargados que sostienen una membrana ondulante lateral longitudinal y un flagelo que rodea el borde libre de la membrana y emerge en el extremo anterior como una extensión en forma de látigo (fig. 46–4).

FIGURA 46–4

Tripomastigotes de *Trypanosoma brucei gambiense* (o *Trypanosoma brucei rhodesiense*, indistinguible en la práctica) (14–35 µm) en un frotis de sangre (eritrocitos = 8 µm). (Utilizado con autorización de Sullivan J. *A Color Atlas of Parasitology*. 8th ed. 2009.)

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

El cinetoplasto (ADN circular dentro de una sola mitocondria) es un cuerpo oscuro que se encuentra inmediatamente junto al cuerpo basal del que surge el flagelo. ***T. brucei rhodesiense, T. brucei gambiense*** y *Trypano brucei brucei* (que causa una enfermedad del sueño llamado nagana en ganado y animales de caza) son prácticamente idénticas en su morfología, pero muestran diferencias en sus aspectos bioquímico, ecológico y epidemiológico.

Patología y patogenia

Los tripanosomas infecciosos de *T. brucei gambiense* y *T. brucei rhodesiense* se introducen a través de la picadura de la mosca tse-tsé y se multiplican en el sitio de inoculación para causar induración e hinchazón variable (lesión primaria), que puede progresar para formar un chancro tripanosómico. Las formas africanas se multiplican de modo extracelular como tripomastigotes en la sangre y en los tejidos linfoides. Se propagan a los ganglios linfáticos, a la corriente sanguínea y en etapas terminales, al sistema nervioso central (CNS, *central nervous system*), donde se produce el síndrome de la enfermedad del sueño típico: lasitud, imposibilidad para consumir alimentos, desgaste tisular, inconsciencia y muerte.

La afectación del CNS es característica de la panosomiasis africana. *T. brucei rhodesiense* aparece en el líquido cefalorraquídeo aproximadamente al mes de comenzar el cuadro, y *T. brucei gambiense* en cuestión de meses, pero ambos están presentes en pequeñas cantidades. La infección por *T. brucei gambiense* es crónica y conduce a una meningoencefalitis difusa progresiva, y luego de 1 o 2 años el sujeto fallece por la enfermedad del sueño. El ataque por *T. brucei rhodesiense,* que es mortal a menor plazo, produce somnolencia y coma sólo durante las últimas semanas de una infección terminal. Los tripanosomas son transmisibles a través de la placenta, y las infecciones congénitas ocurren en áreas hiperendémicas.

Los tripanosomas africanos del complejo *T. brucei* se distinguen por presentar variación antigénica a través de una serie de glucoproteínas de superficie controladas genéticamente que recubren la superficie del organismo (glucoproteínas de superficie variantes o VSG, *variant surface glycoproteins*). Las sucesivas ondas de parásitos en el torrente sanguíneo del hospedero están cubiertas con una capa distinta. Este proceso se debe a cambios genéticamente inducidos de la glucoproteína de superficie. Al producir diferentes membranas de superficie antigénica, el parásito puede evadir la respuesta de anticuerpos del hospedero. Cada población disminuye, pero se sustituye rápidamente con otro tipo de antígeno antes de que se elimine el anterior. Se cree que cada tripanosoma posee alrededor de 1 000 genes VSG, un ejemplo de expresión de mosaico génico.

Epidemiología

La tripanosomiasis africana está restringida a las zonas reconocidas en que proliferan las moscas tse-tsé (“cinturones”). El hábitat de *T. brucei gambiense* transmitida por *Glossina palpalis* de riberas y otros vectores tse-tsé de bosques húmedos, se extiende desde África Occidental a África Central y ocasiona una infección relativamente crónica con ataque progresivo del sistema nervioso central. *T. brucei rhodesiense*, transmitida por las especies de *Glossina morsitans* de bosques y sabanas, *Glossina pallidipes* y *Glossina fuscipes*, aparecen en las sabanas del este y sudeste de África, con focos al oeste del lago Victoria. Causa un número menor de casos, pero es más virulento. Antílopes de matorrales y de otro tipo pueden servir

booksmedicos.org

como reservorios de *T. brucei rhodesiense*, mientras que los humanos son el reservorio principal de *T. brucei gambiense*. La erradicación depende de la identificación, el aislamiento y el tratamiento de sujetos con la enfermedad; el control del movimiento de personas dentro y fuera de cinturones de seguridad, y de emprender medidas de erradicación de las moscas en particular, insecticidas dispersados por aire y al modificar sus hábitats. El contacto con los animales que sirven de reservorio es difícil de controlar, y el repelente de insectos es de poco valor contra las picaduras de tse-tsé.

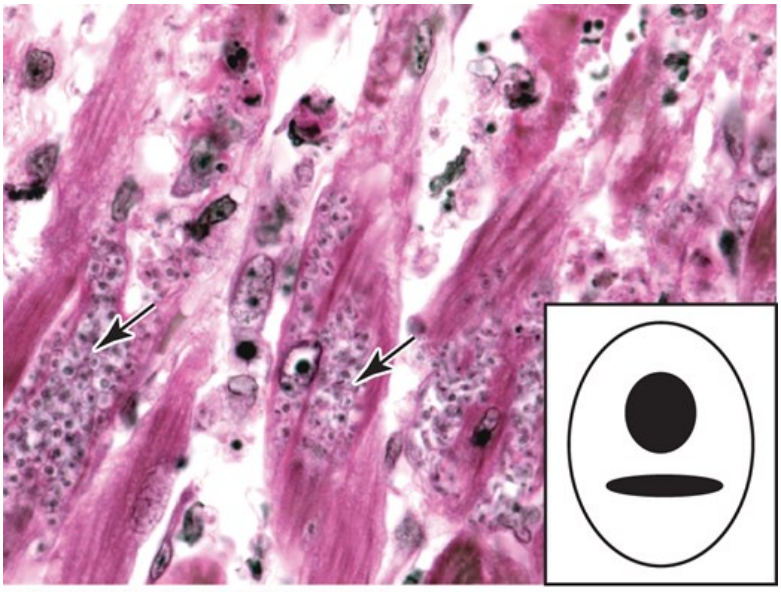
TRYPANOSOMA CRUZI (HEMOFLAGELADO)

El microorganismo

T. cruzi tiene tres etapas de desarrollo: epimastigotes en el vector, tripomastigotes (en el torrente sanguíneo) y una etapa intracelular redondeada, el amastigote. Las formas sanguíneas de *T. cruzi* están presentes durante la fase aguda temprana y a intervalos cada vez más escasos. Los tripomastigotes como característica poseen un gran cinetoplasto, observado en preparaciones teñidas en su extremo terminal, pero son difíciles de distinguir morfológicamente de los tripanosomas africanos. Las formas tisulares, que son más comunes en el músculo cardiaco, el hígado y el cerebro, se desarrollan como amastigotes que se multiplican para formar una colonia intracelular después de la invasión de la célula hospedera o la fagocitosis del parásito (fig. 46–5).

FIGURA 46–5

Colonias amastigotes de *T. cruzi* (flechas) en el músculo cardiaco. Los amastigotes tienen 1 a 3 µm de diámetro en secciones de tejido. (Utilizado con autorización de Sullivan J: *A Color Atlas of Parasitology*, 8th ed. 2009). Diagrama de un amastigote con la característica “punto” (núcleo) y “guión” (cinetoplasto).



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Patología y patogenia

Las formas infecciosas de *T. cruzi* no se transmiten a los seres humanos por picaduras de insectos triatómidos (que es el mecanismo de entrada de *Trypanosoma rangeli* no patógeno); más bien, se introducen cuando las heces de insectos infectados se frotan en la conjuntiva, el sitio de la picadura o una herida en la piel. En el sitio de entrada de *T. cruzi*, puede haber un nódulo inflamatorio subcutáneo o chagoma. Al inicio se caracteriza por la hinchazón unilateral de los ojos (signo de Romaña), especialmente en los niños. La lesión primaria se acompaña de fiebre, linfadenitis regional aguda y diseminación a sangre y tejidos. La enfermedad de Chagas aguda también puede ser asintomática.

En la etapa crónica, la complicación más grave es la miocardiopatía de la enfermedad de Chagas asociada con fibrosis en respuesta a la presencia de parásitos intracelulares en el tejido cardiaco. Cuando se produce fibrosis en el sistema de conducción del corazón, se pueden desarrollar arritmias que pueden conducir a la muerte súbita. La invasión o destrucción tóxica de los plexos nerviosos en las paredes de las vías digestivas conduce a

booksmedicos.org

megaesófago y megacolon, en particular en la enfermedad de Chagas de la variedad brasileña. No aparecen las dos complicaciones mencionadas en la enfermedad de Chagas de tipos colombiano, venezolano y centroamericano. *T. rangeli* de América del Sur y Central afecta a los humanos sin causar enfermedades y, por tanto, debe distinguirse cuidadosamente de las especies patógenas.

Epidemiología

La tripanosomiasis americana (enfermedad de Chagas) es especialmente importante en América Central y del Sur, aunque la infección de animales se extiende mucho más, por ejemplo, a Maryland y el sur de California. La transmisión autóctona de la enfermedad de Chagas humana ahora está bien documentada en Texas y posiblemente en otras partes del suroeste de Estados Unidos (García *et al.*, 2015). El tratamiento farmacológico con benznidazol o nifurtimox es efectivo en las etapas agudas de la enfermedad, o tempranas en la fase crónica, pero no mejora el resultado clínico una vez que comienza la progresión de la enfermedad cardiaca. Dado que las opciones de tratamiento son limitadas, es importante, sobre todo, controlar los vectores con insecticidas residuales y modificación del hábitat, como el reemplazo de viviendas hechas de adobe con techos de paja, donde viven los insectos, y evitar el contacto con reservorios animales. La enfermedad de Chagas ocurre en gran parte entre las personas que viven en circunstancias económicas pobres. Se estima que entre 7 y 8 millones de personas albergan el parásito, y muchas de estas personas sufren daño cardiaco, con el resultado de que su capacidad para trabajar y su esperanza de vida se reducen drásticamente.

ESPECIES DE *LEISHMANIA* (HEMOFLAGELADOS)

Los microorganismos

La mosca de arena transmite los promastigotes infecciosos durante su picadura. Los promastigotes se transforman rápidamente en amastigotes después de la fagocitosis por macrófagos o monocitos, y luego se multiplican, y llenan el citoplasma de la célula. Las células infectadas se rompen y los parásitos liberados son fagocitados de nuevo. Este proceso se repite y produce una lesión cutánea o infección visual en dependencia de la especie de parásito y la respuesta del hospedero. Los amastigotes son ovoides y tienen un tamaño aproximado de 2 a 3 µm. El núcleo y un cinetoplasto con forma de varilla y de color oscuro se pueden ver como un “punto” y un “guion”.

El género ***Leishmania***, ampliamente distribuido en la naturaleza, tiene varias especies cuya morfología es casi idéntica. Las características clínicas de la enfermedad son las que por costumbre se utilizan para diferenciarlas, pero ahora se reconocen muchas excepciones. Las diferentes leishmaniasis presentan muy diversas características clínicas y epidemiológicas que, por conveniencia, se combinan en tres grupos clínicos: 1) **leishmaniasis cutánea** (úlcera de Oriente, botón de Bagdad, úlcera húmeda o seca, úlcera de chicleros, uta y otros nombres), 2) **leishmaniasis mucocutánea** (espundia) y 3) **leishmaniasis visceral** (kala-azar: hindi para la fiebre negra).

Existen diferencias de las cepas por su virulencia, tropismo tisular y características biológicas y epidemiológicas, así como en los criterios serológicos y bioquímicos. Algunas especies pueden inducir varios síndromes patológicos (por ejemplo, leishmaniasis visceral causada por organismos de leishmaniasis cutánea o viceversa). Del mismo modo, la misma condición clínica puede ser causada por diferentes agentes.

Patología y patogenia

Leishmania tropica, Leishmania major, Leishmania mexicana, Leishmania braziliensis y otras **formas cutáneas** inducen una lesión dérmica en el sitio de inoculación por la mosca de la arena (leishmaniasis cutánea, herpes oriental, hervor de Delhi, etc). Las capas dérmicas se ven primero afectadas, con infiltración celular y proliferación de amastigotes intracelulares y diseminándose extracelularmente, hasta que la infección penetra en la epidermis y causa ulceración. Lesiones satélites se pueden encontrar (tipo de leishmaniasis cutánea por hipersensibilidad o recidivante) en que son escasos o no se detectan los parásitos; no reaccionan fácilmente al tratamiento, y surge por inducción una potente reacción cicatrizal granulomatosa. En Venezuela se conoce una forma cutánea diseminada causada por *L. pifanoi mexicana*. En Etiopía, una forma conocida como *Leishmania aethiopica* causa una leishmaniasis cutánea propagada, sin úlceras y con ámpulas. Ambas formas son típicamente alérgicas y no reactivas al antígeno de prueba cutánea y contienen grandes cantidades de parásitos en las vesículas dérmicas.

L. braziliensis braziliensis causa ***leishmaniasis mucocutánea o nasofaríngea*** en la zona amazónica de América del Sur. Se le ha conocido por muchos nombres locales. Las lesiones son de crecimiento lento pero extensas (a veces de 5 a 10 cm). Desde estos sitios, la migración parece ocurrir rápidamente a las superficies nasofaríngeas de la mucosa de nasofaringe o paladar, donde no puede producirse un mayor crecimiento durante años. Después de transcurridos meses o incluso más de 20 años puede desarrollarse una erosión incesante, destruyendo el tabique nasal y las regiones

booksmedicos.org

circundantes. En algunos casos, la muerte ocurre por asfixia debido al bloqueo de la tráquea, inanición o infección de las vías respiratorias. Este es el cuadro clínico clásico de espundia (fig. 46–6), que muy a menudo se detecta en la cuenca del Amazonas. A grandes altitudes en el Perú, las características clínicas (uta) se asemejan a los de la úlcera de Oriente. La infección por *L. braziliensis guyanensis* con frecuencia se propaga a lo largo de las vías linfáticas, donde aparece como una cadena lineal de lesiones no ulcerosas. La infección por *L. mexicana* se limita más típicamente a una sola lesión ulcerosa indolora que se cura en aproximadamente 1 año, dejando una cicatriz circular deprimida característica. En México y Guatemala, los oídos están frecuentemente involucrados (úlcera de chiclero), generalmente con una infección que ataca el cartílago, sin ulceración y con pocos parásitos.

FIGURA 46–6

Paciente con espundia causada por *L. braziliensis*. (Reproducido con autorización de la biblioteca de imágenes de la OMS/TDR.)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

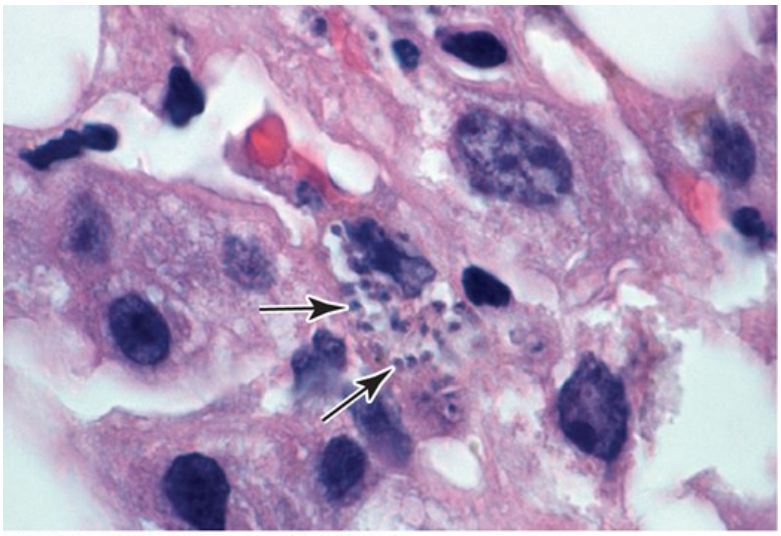
Leishmania donovani, que provoca **leishmaniasis visceral** o kala-azar, se extiende desde el sitio de inoculación a multiplicarse en células reticuloendoteliales, en especial macrófagos en el bazo, hígado, ganglios linfáticos y la médula ósea (fig. 46–7). Esto se acompaña de una marcada hiperplasia del bazo. La emaciación progresiva se acompaña de una debilidad creciente. Surge fiebre irregular, a veces debilitante. Los casos no tratados con síntomas de kala-azar generalmente son fatales. Algunas formas, principalmente en la India, una reaparición cutánea florida después de

booksmedicos.org

la curación, con abundantes parásitos en vesículas cutáneas, 1 o 2 años más tarde (leishmanoide dérmico después de kala-azar).

FIGURA 46–7

Amastigotes de *Leishmania donovani* (flechas) de una biopsia de hígado. (Cortesía de Patología, UCSF.)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Epidemiología

Se estima que la prevalencia de leishmaniasis es de aproximadamente 4.8 millones en todo el mundo (GBD 2016 Incidencia y prevalencia de enfermedades y lesiones, 2017) y de 20 000 a 30 000 muertes ocurren anualmente (Leishmaniasis de la OMS, 2018). El dolor oriental ocurre principalmente en la región mediterránea, el norte de África y el Oriente medio y cercano. El tipo “húmedo”, causado por *L. major*, es rural, y los roedores excavadores son el reservorio principal; el tipo “seco”, causado por *L. tropica*, es urbano, y los seres humanos son presumiblemente el único reservorio. Para *L. braziliensis*, hay varios hospederos de animales salvajes, pero aparentemente no hay reservorios de animales domésticos. Los vectores de la mosca de arena están involucrados en todas las formas.

L. donovani se encuentra localmente en la mayor parte de los países tropicales y subtropicales. Su distribución local está relacionada con la prevalencia de vectores específicos de moscas de arena. En el litoral mediterráneo y en Asia central y América del Sur, los cánidos domésticos y salvajes son reservorios, y en Sudán, varios carnívoros y roedores salvajes son reservorios de kala-azar endémico. El control tiene como objetivo destruir los lugares de reproducción y los perros, cuando corresponda, y proteger a las personas de las picaduras de moscas de arena.

ENTAMOEBA HISTOLYTICA (AMEBA TISULAR). CONSÚLTESE LA SECCIÓN “INFECCIONES INTESTINALES POR PROTOZOOS”

NAEGLERIA FOWLERI, ACANTHAMOEBA CASTELLANII Y *BALAMUTHIA MANDRILLARIS* (AMEBAS DE VIDA LIBRE)

Los microorganismos

La meningoencefalitis amebiana primaria (PAM, *primary amebic meningoencephalitis*) y la encefalitis amebiana granulomatosa (GAE, *granulomatous amebic encephalitis*) ocurren en Europa y América del Norte debido a la invasión amebiana del cerebro. Se ha dicho que intervienen como causales las amebas terrestres de vida libre ***N. fowleri, A. castellanii, B. mandrillaris*** y posiblemente especies de *Hartmannella*. La mayor parte de los casos se asocian con individuos que nadaban y buceaban en aguas dulces cálidas y contaminadas con tierra (p. ej., estanques, ríos o aguas termales). Asimismo, las personas se han infectado después de irrigar sus senos nasales usando un *pote neti*.

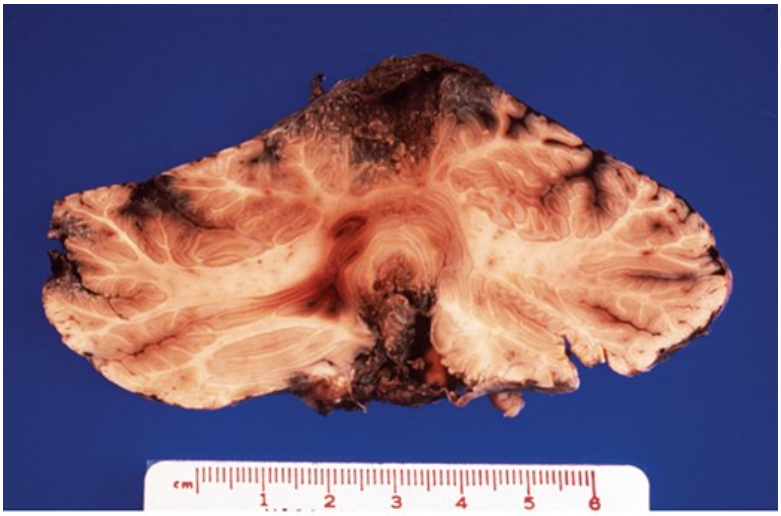
Patología y patogenia

booksmedicos.org

Las amebas, en particular *N. fowleri*, ingresan a través de la nariz y la lámina cribosa del hueso etmoides, para pasar directamente al tejido cerebral, donde rápidamente forman nidos de amebas que causan hemorragias y daños extensos, predominantemente en las porciones básicas del cerebro y cerebelo (fig. 46–8).

FIGURA 46–8

Las áreas oscuras del cerebelo son regiones de necrosis causadas por amebas *N. fowleri*. (Cortesía de Patología, UCSF.)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

El periodo de incubación es de 1 a 14 días; entre los síntomas iniciales están cefalea, fiebre, letargo, rinitis, náuseas, vómitos y desorientación, y se asemejan a la meningitis bacteriana aguda. En la mayor parte de los casos, los pacientes entran en coma y fallecen en término de una semana. La clave para el diagnóstico es la sospecha clínica basada en la historia reciente de nadar o bucear en aguas cálidas.

La entrada de *Acanthamoeba* en el sistema nervioso central se produce por úlceras cutáneas o penetración traumática, como queratitis por punción de la superficie corneal o ulceración por solución salina contaminada utilizada con lentes de contacto. La encefalitis amebiana granulomatosa es causada por *Acanthamoeba* y *Balamuthia* y a menudo se asocia con individuos inmunocomprometidos. La infección del sistema nervioso central por la lesión de la piel puede ocurrir semanas o meses después. Se denomina GAE para diferenciarla de la infección cerebral explosiva y rápida de *Naegleria* (PAM). El tratamiento con anfotericina B ha tenido éxito en algunos casos, sobre todo en los raros casos en que el diagnóstico se puede hacer rápidamente.

ESPECIES DE *PLASMODIUM* (ESPOROZOOS DE LA SANGRE)

La malaria es la principal causa de muerte de todas las enfermedades parasitarias. Más de 90% de las muertes en todo el mundo ocurren en África subsahariana. En 2016 se estimó que hubo 216 millones de casos de malaria y un estimado de 445 000 muertes (Informe Mundial de la Malaria de la OMS, 2017).

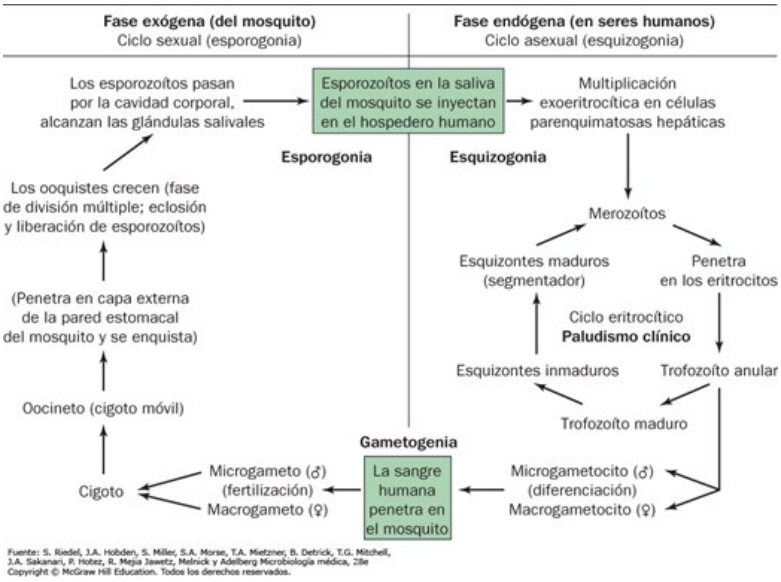
Los organismos

Hay cuatro especies principales de *Plasmodium* que causan malaria en seres humanos: ***Plasmodium vivax, Plasmodium falciparum, Plasmodium malariae*** y ***Plasmodium ovale***. Se sabe que ***Plasmodium knowlesi***, que normalmente infecta a los macacos, causa malaria zoonótica en el sudeste asiático. Las dos especies más comunes son *P. vivax* y *P. falciparum*, y esta última es la más virulenta. La transmisión a los humanos es mediante la picadura de los mosquitos *Anopheles* hembra (fig. 46–9). La morfología y otras características de estas especies se resumen en el cuadro 46–6 y se ilustran en las figuras 46–10 y 46–11A–C.

FIGURA 46–9

booksmedicos.org

Ciclo de vida de los parásitos de la malaria. El ciclo continuo o la multiplicación tardía en el hígado pueden causar recidivas periódicas durante varios años (1 a 2 años en *P. ovale*, 3 a 5 años en *P. vivax*). No ocurren recidivas en el caso de *P. falciparum*, aunque puede ocurrir un periodo antes de que se manifieste la enfermedad y como consecuencia los síntomas iniciales surgen incluso seis meses o más después de la exposición.



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

booksmedicos.org

CUADRO 46–6

Algunas características de los parásitos de la malaria de seres humanos (preparaciones teñidas con el método de Romanowsky)

	Plasmodium vivax	Plasmodium falciparum	Plasmodium malariae	Plasmodium ovale
Eritrocitos parasitados	Células agrandadas y pálidas con moteado fino (puntos de Schüffner). El parásito invade predominantemente reticulocitos que son eritrocitos jóvenes	No hay agrandamiento. Moteado grueso (hendiduras de Maurer). Invade todos los eritrocitos, independientemente de su edad	No hay agrandamiento ni moteado (excepto con tinciones especiales). Invade predominantemente eritrocitos viejos	Células agrandadas y pálidas con puntos de Schüffner muy visibles. Las células suelen ser ovales con fimbrias o dentadas
Nivel de parasitemia máxima usual	Hasta 30 000 parásitos/µL de sangre	Puede exceder 200 000 parásitos/µL; comúnmente es de 50 000/µL	Menos de 10 000 parásitos/µL	Menos de 10 000 parásitos/µL
Trofozoítos en etapa anular	Anillos grandes (1/3–1/2 de diámetro de los eritrocitos). Por lo general, hay un solo gránulo de cromatina; el anillo es delicado	Anillos pequeños (1/5 de diámetro de los eritrocitos). A menudo dos gránulos; infecciones múltiples comunes; el anillo es delicado, puede adherirse a los eritrocitos	Anillos grandes (1/3 de diámetro de los eritrocitos). Por lo general, hay sólo un gránulo de cromatina; el anillo es grueso	Anillos grandes (1/3 de diámetro de eritrocitos). Por lo general, hay un solo gránulo de cromatina; el anillo es grueso
Pigmento en trofozoítos en fase de desarrollo	Fino; pardo claro; disperso	Grueso; negro; algunos cúmulos	Grueso; pardo oscuro; grupos diseminados; abundante	Grueso; pardo amarillento oscuro; dispersos
Trofozoítos viejos	Muy pleomórficos	Compactos y redondeados[a]	Ocasionalmente se observan formas en banda	Compactos y redondeados
Esquizontes maduros (segmentadores)	Más de 12 merozoítos (14 a 24)	Por lo general, más de 12 merozoítos (8 a 32). Muy raro en la sangre periférica[a]	Menos de 12 merozoítos grandes (6 a 12). A menudo se observa disposición en roseta	Menos de 12 grandes merozoítos (6 a 12). A menudo se observa disposición en roseta
Gametocitos	Redondos u ovales	Semilunares	Redondos u ovales	Redondos u ovales
Distribución en la sangre periférica	Todas las formas	Sólo anillos y formas semilunares (gametocitos)[a]	Todas las formas	Todas las formas

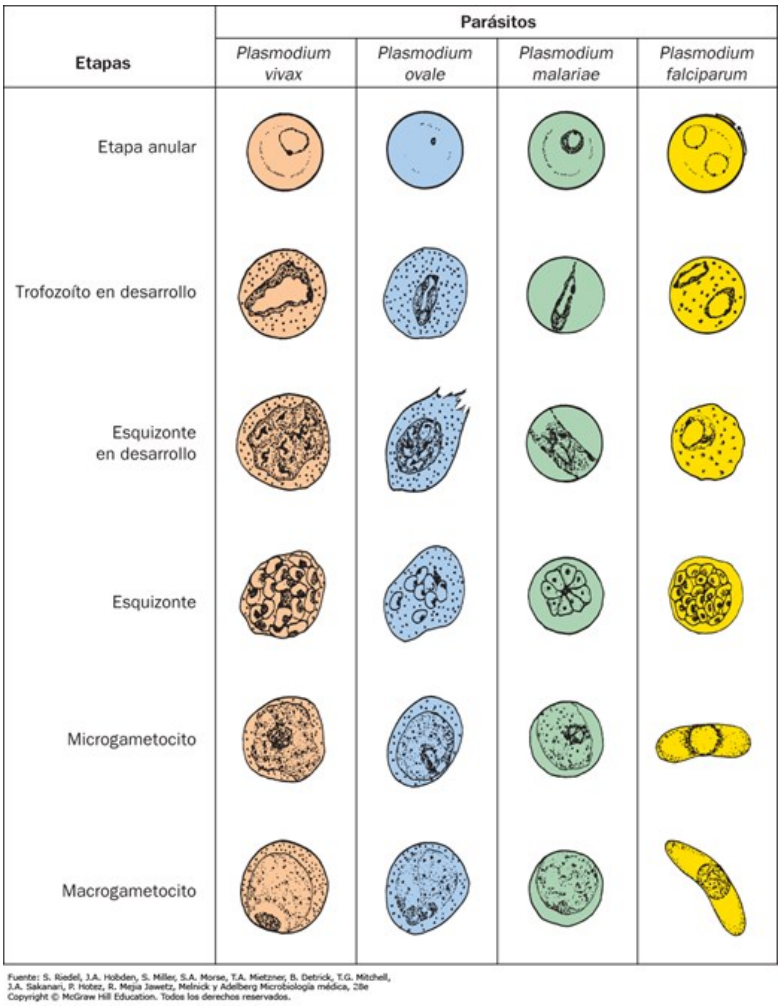
[a] Por lo común, en la sangre periférica infectada por *P. falciparum* se identifican solamente la fase anular o los gametocitos; después de la fase anular los eritrocitos quedan muy adherentes y tienden a quedar retenidos en los lechos capilares profundos, salvo en las infecciones sobreagudas por lo común letales.

FIGURA 46–10

booksmedicos.org

Universidad Mariano Galvez de Guatemala
Access Provided by:
SILVERCHAIR INFORMATION SYSTEMS

Características morfológicas de las etapas de desarrollo de los parásitos de la malaria en los eritrocitos. Obsérvense los puntos citoplasmáticos de Schüffner y las células agrandadas del hospedero en las infecciones por *P. vivax* y *P. ovale,* el trofozoíto en forma de banda que se ve a menudo en la infección por *P. malariae,* y los anillos pequeños, a menudo infectados y los gametocitos en forma de banana en las infecciones por *P. falciparum.* Los anillos y los gametocitos se ven típicamente en frotis de sangre periférica de pacientes con infecciones por *P. falciparum.* (Reproducido con autorización de Goldsmith R, Heyneman D. *Tropical Medicine and Parasitology*. McGraw-Hill; 1989. © McGraw-Hill Education.)

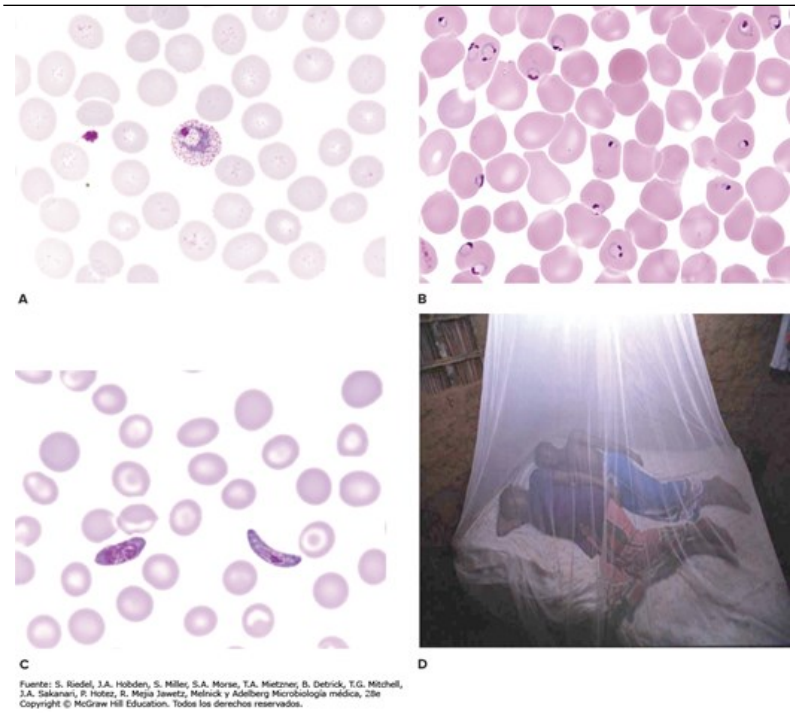


Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

FIGURA 46–11

Características distintivas entre los dos parásitos palúdicos más comunes: **A.** Trofozoíto de *P. vivax* dentro de un eritrocito con puntos de Schüffner. **B.** Anillos dobles y **C.** Se observan típicamente los gametocitos en forma de banana en las infecciones por *P. falciparum.* **D.** Las mosquiteras impregnadas de insecticida son un medio importante de protección contra los mosquitos que transmiten la malaria. (A-C: usado con autorización de Sullivan J. *A Color Atlas of Parasitology*. 8th ed. 2009. D: Usado con autorización de WHO/TDR image library/Crump.)

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

La infección del ser humano es consecuencia de la picadura del mosquito *Anopheles* hembra infectado, a través de la cual se inyectan los esporozoítos en la corriente sanguínea. Los esporozoítos ingresan rápidamente (por lo general dentro de 1 hora) en las células parenquimatosas del hígado, donde tiene lugar la primera etapa de desarrollo en humanos (fase exoeritrocítica del ciclo vital). Más adelante se dispersan por rotura celular los hijos asexuales innumerables que son los merozoítos, salen de los hepatocitos, penetran en la corriente sanguínea e invaden eritrocitos. Los merozoítos no regresan de los eritrocitos a las células del hígado.

Los parásitos en los eritrocitos multiplican por un mecanismo que es característico de cada especie, y rompen de manera sincrónica las células de sus hospederos. Este es el ciclo eritrocítico, con sucesivas crías de merozoítos que aparecen a intervalos de 48 horas (*P. vivax*, *P. falciparum* y *P. ovale*) o cada 72 horas (*P. malariae*). Durante los ciclos eritrocíticos, ciertos merozoítos ingresan a los eritrocitos y se diferencian como gametocitos masculinos o femeninos. Por tanto, el ciclo sexual comienza en el hospedero vertebrado, pero para su continuación en la fase esporogónica es necesario que el mosquito hematófago *Anopheles* hembra succione e ingiera los gametocitos.

P. vivax y *P. ovale* pueden persistir como formas latentes, o hipnozoítos, después de que los parásitos hayan desaparecido de la sangre periférica. El resurgimiento de una infección eritrocítica (recaída) ocurre cuando los merozoítos de los hipnozoítos en el hígado se liberan, no se fagocitan en el torrente sanguíneo y logran restablecer una infección de eritrocitos. Sin tratamiento, las infecciones por *P. vivax* y *P. ovale* pueden persistir como recidivas periódicas hasta por 5 años.

Patología y patogenia

El periodo de incubación de la malaria suele ser de entre 9 y 30 días, según la especie infectante. Para *P. vivax* y *P. falciparum*, este periodo suele ser de 10 a 15 días, pero puede extenderse por semanas o meses. El periodo de incubación de *P. malariae* promedia aproximadamente 28 días. La malaria por *falciparum*, que puede ser mortal, siempre debe sospecharse si se presenta fiebre, con o sin otros síntomas, en cualquier momento entre 1 semana después de la primera exposición posible y 2 meses (o incluso más) después de la última exposición posible. Se debe informar a los viajeros que se dirigen a áreas endémicas que, si se enferman con fiebre o una enfermedad similar a la gripe mientras viajan o después de regresar a casa, deben buscar atención médica **inmediata** y contarle a su médico su historial de viajes.

Las parasitemias por *P. vivax*, *P. malariae* y *P. ovale* son relativamente de poca intensidad, más bien porque los parásitos muestran predilección por eritrocitos jóvenes o viejos, pero no ambos; *P. falciparum* invade los eritrocitos de todas las edades, incluidas las células madre eritropoyéticas en la médula ósea, por lo que puede ser intensa la parasitemia. *P. falciparum* también hace que los eritrocitos parasitados se adhieran al revestimiento endotelial de los vasos sanguíneos; como resultado se presenta obstrucción, trombosis e isquemia local (Maier, et al., 2008). Por tanto, las infecciones por *P. falciparum* son mucho más graves que las otras, con una cifra mucho mayor de complicaciones graves y frecuencia letales (malaria cerebral,

booksmedicos.org

malaria hiperpirexia, trastornos gastrointestinales, el paludismo álgido, fiebre hemoglobinúrica). La consideración de la malaria en el diagnóstico diferencial en pacientes cuyo cuadro es sugerente y antecedentes de viaje a un área endémica de máxima importancia porque los retrasos en la terapia pueden provocar enfermedades graves o la muerte por malaria de tipo falciparum.

Los paroxismos periódicos de la malaria están estrechamente relacionados con los eventos en el torrente sanguíneo. Un escalofrío inicial, que dura de 15 minutos a 1 hora, comienza cuando la generación de parásitos, que se divide sincrónicamente, rompe los eritrocitos del hospedero y escapa a la sangre. Las náuseas, los vómitos y el dolor de cabeza son comunes en este momento. La siguiente etapa febril, que dura varias horas, se caracteriza por una fiebre aguda que con frecuencia alcanza los 40 °C o más. Durante esta etapa, los parásitos invaden nuevos eritrocitos. La tercera etapa o de hiperhidrosis concluye el episodio. La fiebre disminuye y el paciente se duerme y luego se despierta sintiéndose relativamente bien. En las primeras etapas de la infección, los ciclos son frecuentemente asincrónicos y el patrón de fiebre es irregular; más tarde, los paroxismos pueden reaparecer a intervalos regulares de 48 o 72 horas, aunque la pirexia por *P. falciparum* puede durar 8 horas o más y puede exceder los 41 °C. A medida que la enfermedad progresa, aparecen esplenomegalia y, en menor medida, hepatomegalia. También se desarrolla una anemia normocítica, particularmente en infecciones por *P. falciparum*.

Se puede detectar anemia normocítica de gravedad variable. Durante los paroxismos, puede haber leucocitosis transitoria; posteriormente, se desarrolla leucopenia, con un aumento relativo en células mononucleares grandes. Las pruebas de función hepática pueden dar resultados anormales durante los ataques, pero vuelven a la normalidad con tratamiento o recuperación espontánea. En infecciones graves por *P. falciparum*, el daño renal puede causar oliguria y la aparición de cilindros, proteínas y eritrocitos en la orina.

Epidemiologia y control

P. vivax y *P. falciparum* son las especies más comunes que se encuentran en los trópicos y subtrópicos, con *P. falciparum* encontrándose predominantemente en África. *P. vivax* tiene una distribución más amplia que *P. falciparum,* ya que puede sobrevivir en altitudes más altas y en climas más fríos en el vector mosquito. Aunque *P. vivax* puede ocurrir en toda África, el riesgo de infección es considerablemente menor debido a la baja frecuencia del receptor Duffy en los eritrocitos entre muchas poblaciones africanas (Mendes et al., 2011).

En Estados Unidos, CDC reportó aproximadamente 1 500 casos de malaria en 2015, con *P. falciparum* y *P. vivax* comprendiendo la mayor parte de las infecciones importadas de países en los que la malaria es endémica (CDC Informe semanal de morbilidad y mortalidad, 2018).

Todas las formas de la malaria pueden transmitirse por vía transplacentaria, por transfusión de sangre o por compartir agujas entre los toxicómanos cuando uno está infectado. Tales casos no desarrollan una infección hepática; por tanto, no se produce una recaída. La infección natural (que no sea la transmisión transplacentaria) se lleva a cabo sólo a través de la picadura de un mosquito *Anopheles* hembra infectado.

El control de la malaria depende del control de vectores, por ejemplo, la eliminación de los lugares de reproducción de mosquitos e insecticidas; protección personal contra mosquitos, por ejemplo, pantallas, redes tratadas con insecticida (fig. 46–11D), ropa protectora con mangas y pantalones largos, y repelentes; pruebas de diagnóstico; vigilancia de enfermedades; tratamiento adecuado con terapias de combinación basadas en artemisinina (ACT, *artemisinin-based combination therapies*) de calidad garantizada, y terapias preventivas, especialmente en áreas de resistencia a los medicamentos (Directrices para el tratamiento de CDC, 2013). Una vacuna exitosa contra la malaria, utilizada junto con otras intervenciones, reducirá en gran medida la carga de la enfermedad, y ofrece la esperanza de una eventual interrupción y eliminación en áreas definidas. Dos vacunas que se someten a ensayos clínicos son 1) la vacuna contra el esporozoíto *P. falciparum* (PfSPZ) que es una vacuna atenuada, aséptica, purificada y criopreservada de los esporozoítos de *P. falciparum* irradiados (Seder, et al., 2013; Sissoko, et al., 2017) y 2) la vacuna contra la malaria RTS, S/AS01 que es una proteína recombinante de circunsporozoíto (Gosling y Von Seidlein, 2016; Olotu, et al., 2016).

Para obtener más información sobre la profilaxis y el tratamiento, consulte a CDC a fin de obtener recomendaciones actuales (http://www.cdc.gov/malaria/travelers/index.html; línea directa de CDC contra la malaria al 770–488–7788 o al número gratuito: 855–856–4713). A partir del 1 de abril de 2019, los médicos que tratan a pacientes con malaria grave deben llamar a CDC para obtener artesunato IV (https://www.cdc.gov/malaria/new_info/2019/artesunate_2019.html).

BABESIA MICROTI (ESPOROZOOS DE LA SANGRE)

La babesiosis es una infección transmitida por garrapatas causada principalmente por ***B. microti*** que infecta a los eritrocitos. La gran mayor parte de las infecciones en individuos inmunológicamente intactos son asintomáticos, pero en las personas afectadas la enfermedad se desarrolla de 7 a 10

booksmedicos.org

días después de la picadura de la garrapata y se caracteriza por malestar, anorexia, náuseas, fatiga, fiebre, sudoración, mialgia, artralgia y depresión. La babesiosis humana es más grave en los ancianos que en los jóvenes, en individuos esplenectomizados y en pacientes con sida. La babesiosis en estos individuos puede parecerse a la malaria del tipo *falciparum*, con fiebre alta, anemia hemolítica, hemoglobinuria, ictericia e insuficiencia renal; las infecciones son a veces mortales. En las personas puede haber confusión de *Babesia* con *P. falciparum,* por la forma anular dentro de los eritrocitos, aunque un signo diagnóstico es la aparición de la "cruz de Malta" en los eritrocitos sin pigmento o la presencia de gametocitos.

TOXOPLASMA GONDII (ESPOROZOOS TISULARES)

El microorganismo

T. gondii pertenece al grupo de esporozoos y tiene una distribución a nivel mundial, infectando una amplia gama de animales y aves. Los hospederos finales normales son estrictamente gatos y miembros de la familia *Felidae*. Estos son los únicos hospederos en los que se puede desarrollar la etapa sexual productora de ooquistes de *Toxoplasma*.

Los microorganismos (ya sea esporozoítos de ooquistes o bradizoítos de los quistes tisulares) invaden las células mucosas del intestino delgado del gato, donde forman esquizontes o gametocitos. Después de la fusión sexual de los gametos, se desarrollan ooquistes, salen de la célula hospedera hacia la luz intestinal del gato y pasan a través de las heces. Después de 1–5 días los ooquistes resistentes a factores ambientales terminan por ser infectantes. Cuando el gato ingiere los ooquistes, los parásitos repiten su ciclo asexual y sexual. Si los hospederos intermedios, como ciertas aves, roedores o mamíferos, incluidos los humanos, ingieren los ooquistes, los parásitos pueden establecer una infección, pero se reproducen sólo asexualmente. En este último caso, el ooquiste se abre en el duodeno del ser humano o animal y libera los esporozoítos, que atraviesan la pared intestinal, circulan en el cuerpo e invaden varias células, especialmente los macrófagos, donde forman trofozoítos, se multiplican, se rompen fuera, y propagan la infección a los ganglios linfáticos y otros órganos. Estas células semilunares en multiplicación rápida (**taquizoítos**) inician la fase aguda de la enfermedad. Posteriormente, penetran las células nerviosas, especialmente las del cerebro y los ojos, donde se multiplican lentamente (como bradizoítos) para formar quistes de tejido inactivo, iniciando la etapa crónica de la enfermedad. Los quistes tisulares (zoitoquistes o pseudoquistes) son infecciosos cuando son ingeridos por gatos (lo que resulta en la etapa sexual intestinal y la producción de ooquistes); cuando son comidos por otros animales, se producen más quistes tisulares (asexualmente).

Patología y patogenia

El microorganismo en humanos produce toxoplasmosis congénita o posnatal. La infección congénita, que se desarrolla sólo cuando otras personas no inmunes están infectadas durante el embarazo, por lo general es de gran gravedad; la toxoplasmosis posnatal suele ser mucho menos grave. La mayor parte de las infecciones humanas son asintomáticas. Sin embargo, pueden desarrollarse infecciones letales fulminantes en pacientes con sida, presumiblemente por la alteración de una infección crónica a una infección aguda. Se pueden presentar diversos grados de enfermedad en individuos inmunodeprimidos, que originan retinitis o coriorretinitis, encefalitis, neumonitis u otras afecciones.

El taquizoíto destruye directamente las células y tiene predilección por las células parenquimatosas y las del retículo en el sistema reticuloendotelial. Los humanos son relativamente resistentes, pero puede ocurrir una infección de ganglios linfáticos de bajo grado que se asemeja a la mononucleosis infecciosa. Cuando se rompe un quiste de tejido, liberando numerosos bradizoítos, una reacción de hipersensibilidad local puede causar inflamación, bloqueo de los vasos sanguíneos y muerte celular cerca del quiste dañado.

La infección congénita conduce a muertes fetales, coriorretinitis, calcificaciones intracerebrales, trastornos psicomotores e hidrocefalia o microcefalia. En estos casos, la madre se infectó por primera vez durante el embarazo. La toxoplasmosis prenatal es una causa importante de ceguera y otros defectos congénitos. La infección durante el primer trimestre generalmente produce muertes fetales o anomalías importantes del sistema nervioso central. Las infecciones del segundo y tercer trimestres inducen daños neurológicos menos graves, aunque son mucho más comunes. Las manifestaciones clínicas de estas infecciones pueden retrasarse hasta mucho después del nacimiento, incluso más allá de la infancia. Los problemas neurológicos o las dificultades de aprendizaje pueden ser causados por los efectos de retraso prolongado de la toxoplasmosis prenatal tardía.

Epidemiología

Evitar el contacto de las personas con las heces de gato es un factor de importancia neta en el control de la enfermedad, particularmente en las mujeres embarazadas serológicamente negativas. Los ooquistes necesitan de 1 a 5 días para ser infecciosos, de manera que el cambio diario de la arena en que defecan los gatos (y su eliminación segura) puede evitar la transmisión. Una fuente igualmente importante de exposición humana es la

booksmedicos.org

carne cruda o mal cocida, en la que con frecuencia se encuentran quistes de tejido infeccioso. Los humanos (y otros mamíferos) pueden infectarse por ooquistes en heces de gatos o por quistes tisulares en carne cruda o poco cocida. El Departamento de Agricultura de Estados Unidos (USDA, *United States Department of Agriculture*) recomienda congelar la carne a 0 °F durante varios días o cocinar la carne a 145 °F (pollo a 165 °F) y dejar que la carne descanse durante 3 minutos para evitar el riesgo de toxoplasmosis. La limpieza de la cocina, el lavado de manos después de tocar carne cruda, el lavado minucioso de frutas y verduras, y evitar gatos y arena para gatos son esenciales durante el embarazo. Está disponible la detección serológica para anticuerpos IgG e IgM de inmunoglobulina contra el *Toxoplasma* (Guerrant et al., 2006; Montoya y Remmington, 2008).

MICROSPORIDIOS

Los **microsporidios** son un conjunto único de parásitos intracelulares caracterizados por una espora unicelular que contiene un filamento polar tubular en forma de resorte enrollado a través del cual es eliminado el esporoplasma a tensión y pasa a la célula hospedera. La identificación de especies y géneros se basa en la morfología microscópica electrónica de la espora, de los núcleos y del filamento polar en espiral. La tinción azul tricrómica modificada puede detectar microsporidios en muestras de orina, heces y nasofaríngeas. Todas las clases de vertebrados (especialmente los peces) y muchos grupos de invertebrados (especialmente los insectos) muestran infección en todos los tejidos.

La transmisión es principalmente por ingestión de esporas en los alimentos o el agua. La transmisión transplacentaria es común. Se conocieron pocos casos entre los humanos hasta que se observaron infecciones intestinales, oftálmicas y sistémicas entre los pacientes con sida. Los microsporidios ahora son cada vez más reconocidos como parásitos oportunistas. Son generalizados, abundantes y no patógenos en personas inmunológicamente intactas, pero son una amenaza continua para los individuos inmunocomprometidos. A menudo aparecen junto con *Cryptosporidium* en pacientes con sida.

Se han encontrado las siguientes infecciones por microsporidios entre individuos inmunosuprimidos (en su mayor parte pacientes con sida) (Guerrant et al., 2006). Las infecciones oculares: *Encephalitozoon hellem, Vittaforma corneae* (*Nosema corneum*), y *Nosema ocularum*. Infecciones intestinales: *Enterocytozoon bieneusi* y *Encephalitozoon intestinalis*. No existe tratamiento para las infecciones con *E. hellem*, *Encephalitozoon cuniculi*, especies de *Pleistophora*, *Bracheola vesicularam*, *Bracheola* (*Nosema*) *algerae*, *Bracheola* (*Nosema*) *connori* o *Trachipleistophora hominis*, que se presentan principalmente en pacientes con sida.

INFECCIONES INTESTINALES POR HELMINTOS

Los conceptos clave para los helmintos parásitos se enumeran en los cuadros 46–7 y 46–8. En el cuadro 46–9 se proporciona una sinopsis de las infecciones por helmintos.

booksmedicos.org

CUADRO 46–7

Conceptos clave: helmintos parásitos

Los helmintos parásitos cuyos datos se exponen en este capítulo se agrupan en nemátodos, tremátodos y céstodos.
La mayor parte de las infecciones se adquieren por ingestión del huevo o de la criatura en etapa larval, con la excepción de las uncinarias, los oxiuros humanos y los esquistosomas, cuyas larvas penetran en la piel y de las filarias transportados por vectores.
En términos generales, la mayor parte de las infecciones intestinales por nemátodos y céstodos involucran a las etapas adultas y no son muy patógenas, excepto cuando hay un gran número de gusanos. La mayor parte de la patología está asociada con los estadios larvarios (p. ej., microfilarias y triquinas, en el caso de los nemátodos; y quistes cisticercos e hidatídicos, en el caso de los céstodos).
En las infecciones por tremátodos, la patología generalmente se asocia con la etapa adulta, porque las lombrices adultas se encuentran en los tejidos humanos, por ejemplo, duela hepática y duela pulmonar (las etapas larvarias se producen en hospederos animales o en otras fuentes). La excepción a esto es la duela de la sangre (esquistosomas) cuyas etapas adultas residen en los vasos sanguíneos y la patología principal se asocia con los óvulos en los tejidos.
La eosinofilia es un signo fundamental de una infección tisular por gusanos parásitos.
Las características patológicas de los nemátodos que infectan los tejidos están estrechamente relacionadas con la respuesta del hospedero. La elefantiasis, un agrandamiento mórbido y grave de las extremidades, los senos y los genitales, es una respuesta inmunopatológica a la infección persistente por filarias como *Wuchereria* o *Brugia*.
La mayor parte de los helmintos no se reproducen por la multiplicación asexual en el hospedero humano: un huevo o una larva produce un gusano. La excepción es *Echinococcus granulosus*, que se multiplica asexualmente dentro de quistes hidatídicos.
El único helminto intracelular es *Trichinella,* cuya etapa larval es intracelular dentro de una célula muscular (conocida como célula nodriza).
La mayor parte de los gusanos que habitan en la luz intestinal son fácilmente tratables, mientras que los gusanos que habitan en los tejidos son más difíciles de tratar con medicamentos.
La gravedad de la enfermedad y los síntomas causados por las infecciones, las helmintosis por lo general se asocian con grandes cargas de gusanos (p. ej., la uncinariasis y la anemia).
Larva migratoria es un término utilizado cuando la etapa larval de un nemátodo que normalmente infecta a un hospedero animal migra a través de los tejidos humanos (p. ej., piel, vísceras y sistema nervioso central). Se provoca una fuerte respuesta inmunitaria del hospedero al gusano migratorio e induce la patología. La larva migratoria se asocia con infecciones zoonóticas en las cuales los animales son los hospederos normales y los humanos se infectan accidentalmente.
La combinación de saneamiento deficiente, comportamientos humanos y climas tropicales conduce a una alta prevalencia de infección por los nemátodos “transmitidos por tierra” (por *Ascaris,* tricocéfalos y uncinarias).

CUADRO 46–8

Helmintos parásitos

Infecciones helmínticas intestinales
Nemátodos

booksmedicos.org

Enterobius vermicularis (oxiuro)
Trichuris trichiura (tricocéfalo)
Ascaris lumbricoides (gusano redondo de humano)
Ancylostoma duodenale y *Necator americanus* (uncinaria humana)
Strongyloides stercoralis (oxiuro del humano)
Trichinella spiralis
Trematodos
Fasciolopsis buski (trematodo intestinal gigante)
Céstodos
Taenia saginata (tenia de las reses)
Taenia solium (tenia de los cerdos)
Diphyllobothrium latum (tenia ancha de peces)
Hymenolepis nana (tenia enana)
Dipylidium caninum (tenia del perro)
Infecciones helmínticas en sangre y tejidos
Nemátodos
Wuchereria bancrofti (filariosis linfática)
Brugia malayi (filariosis linfática)
Onchocerca volvulus (ceguera de los ríos)
Dracunculus medinensis (gusano de Guinea)
Ancylostoma duodenale y *Necator americanus* (uncinarias)
Strongyloides stercoralis (larva currens, véase infecciones intestinales por helmintos)
Trichinella spiralis (triquinelosis de larvas, véase infecciones intestinales por helmintos)
Larva migratoria (infecciones zoonóticas por nemátodos larvarios)
Ancylostoma caninum (anquilostoma canino)
Anisakis simplex (gusano de arenque)

booksmedicos.org

Toxocara canis (gusano redondo del perro)	
Baylisascaris procyonis (gusano redondo de mapache)	
Trematodos	
Fasciola hepatica (duela del hígado de oveja)	
Clonorchis sinensis (duela hepática china)	
Paragonimus westermani (duela pulmonar)	
Schistosoma mansoni, *Schistosoma japonicum*, *Schistosoma haematobium* (trematodos sanguíneos)	
Céstodos (infecciones causadas por las etapas larvarias)	
Taenia solium (cisticercosis/neurocisticercosis, véase infecciones helmínticas intestinales)	
Echinococcus granulosus (quiste hidatídico)	

CUADRO 46–9

Sinopsis de infecciones helmínticas por sistema de órganos

Parásito/enfermedad	Sitio de infección	Mecanismo de infección	Diagnóstico	Tratamiento	Área geográfica
Nematodos intestinales					
Enterobius vermicularis Oxiuro	Interior del ciego y colon	Ingestión de huevos; autocontaminación	Prueba de cinta adhesiva; estudios microscópicos para huevos	Pamoato de pirantel, mebendazol	Áreas templadas en todo el mundo
Trichuris trichiura Tricocéfalos	Ciego, colon	Ingestión de huevos de tierra o alimentos contaminados fecalmente	Examen de heces en busca de huevos y parásitos (huevos)	Mebendazol, pamoato de pirantel, albendazol	En todo el mundo, muy común
Ascaris lumbricoides Ascariasis, gusano redondo común	Intestino delgado; larvas a través de los pulmones	Ingestión de huevos de suelo o alimentos contaminados fecalmente	Examen de heces en busca de huevos y parásitos (huevos)	Albendazol, mebendazol	En todo el mundo, muy común
Ancylostoma duodenale, Necator americanus Uncinaria humana	Intestino delgado; larvas a través de la piel, pulmones	Las larvas de la tierra penetran la piel	Examen de heces en busca de huevos y parásitos (huevos)	Albendazol, mebendazol	En todo el mundo, trópicos

booksmedicos.org

Strongyloides stercoralis Estrongiloidiasis del ser humano	Intestino delgado; larvas a través de la piel, pulmones	Las larvas de la tierra penetran en la piel y en raras ocasiones hay autorreinfección interna	Examen de heces, esputo, lavado bronquial en busca de huevos y parásitos (larvas); estudios serológicos	Ivermectina, albendazol	Mundial, trópicos y subtropicales
Trichinella spiralis Triquinosis	Adultos en el intestino delgado durante 1 a 4 meses; larvas enquistadas en tejido muscular	Comer carne de cerdo u otro animal poco cocinado e infectado	Estudios serológicos y biopsia de músculo (larvas)	Albendazol (más esteroides en casos de síntomas graves)	En todo el mundo
Trematodo intestinal					
Fasciolopsis buski Duela intestinal gigante	Pequeño intestino	Ingestión de metacercarias enquistadas en la vegetación acuática	Examen de heces en busca de huevos y parásitos (huevos)	Praziquantel	Asia oriental y suroriental
Cestodos intestinales					
Taenia saginata Tenia bovina	Intestino delgado	Ingestión de cisticercos enquistados en carne de res mal cocida	Examen de heces en busca de huevos y parásitos (segmentos de tenia)	Praziquantel	África, México, Estados Estados, Argentina, Europa, en que se consume carne de res
Taenia solium Tenia de cerdo (véase también cisticercosis)	Intestino delgado	Ingestión de cisticercos enquistados en carne de cerdo mal cocida	Examen de heces en busca de huevos y parásitos (segmentos de tenia)	Praziquantel	En todo el mundo, donde se come carne de cerdo, especialmente México, América Central y del Sur, Filipinas, sudeste asiático
Diphyllobothrium latum Tenia ancha de peces	Intestino delgado	Ingestión de larvas enquistadas en pescado poco cocido	Examen de heces en busca de huevos y parásitos (huevos, segmentos de tenia)	Praziquantel	En todo el mundo, donde a menudo se come pescado crudo
Hymenolepis nana Tenia enana	Intestino delgado	Ingestión de huevos de heces o agua contaminada; auto-rreinfección por vía fecal-oral	Examen de heces en busca de huevos y parásitos (huevos, segmentos de tenia)	Praziquantel	En todo el mundo
Dipylidium canimum Tenia del perro	Intestino delgado	Ingestión de larvas en pulgas	Examen de heces en busca de huevos y parásitos (segmentos de tenia)	Praziquantel	En todo el mundo

booksmedicos.org

Infecciones de tejido de nemátodos					
Wuchereria bancrofti, Brugia malayi Filariosis linfática	Gusanos adultos en ganglios linfáticos, conductos linfáticos	La picadura de mosquitos transmite larvas	Frotis de sangre para microfilarias	Dietilcarbamazina	Zonas tropicales y subtropicales, África subsahariana, el sudeste de Asia, el Pacífico occidental, India, zonas de América del Sur y el Caribe
Onchocerca volvulus Oncocercosis Ceguera africana de los ríos	Adultos en nódulos cutáneos	La picadura de mosca negra transmite larvas	Cortes de piel para microfilarias; nódulos subcutáneos	Ivermectina	África subsahariana, focos limitados en América del Sur
Dracunculus medinensis Gusano de Guinea	Adultos en plano subcutáneo en piernas, tobillos, pies	Beber agua contaminada con copépodos infectados	Gusano en ampolla cutánea	Eliminación lenta del gusano alrededor de una varilla; extirpación quirúrgica; tratamiento de herida	Casi erradicado con la excepción de algunos países del África subsahariana
Infecciones zoonóticas					
Ancylostoma caninum y otros anquilostomas domésticos Erupción progresiva, CLM	Larvas migratorias subcutáneas; las larvas por lo general se mueren en 5 o 6 semanas	Contacto con tierra contaminada por heces de perros o gatos	Examen físico e historia	Autolimitado; albendazol, ivermectina	Trópicos y subtropicales
Anisakis simplex Anisakiasis (VLM)	Gastrointestinales: larvas en el estómago o pared del intestino, rara vez penetran las vísceras	Ingestión de larvas en platos de pescado en escabeche, crudos o poco cocidos	Endoscopia, radiología, eosinofilia	Remoción quirúrgica o endoscópica del gusano	En todo el mundo donde las personas comen pescado crudo o poco cocido
Especies de *Toxocara* Gusanos redondos de perros y gatos (VLM, OLM, NLM)	Las larvas migran en vísceras, hígado, pulmón, ojo, cerebro	Ingestión de huevos en suelos contaminados por heces de perros o gatos	Estudios serológicos; eosinofilia	Albendazol, mebendazol	En todo el mundo, áreas donde defecan perros y gatos
Baylisascaris procyonis Gusano redondo de mapache (VLM, OLM, NLM)	Vísceras, sistema nervioso central: las larvas migran a los ojos, al cerebro	Ingestión de huevos de heces de mapache	Estudios serológicos (CDC), eosinofilia, resonancia magnética	Albendazol, mebendazol, corticosteroides	Norteamérica, Europa, áreas donde defecan los mapaches (letrinas de mapaches)

booksmedicos.org

Infecciones de tejido de trematodos					
Fasciola hepatica Fascioliasis, duela hepática de ovejas	Gusanos adultos en el hígado (conducto biliar, después de migrar por el parénquima)	Ingestión de metacercarias en berros, vegetación acuática	Examen de heces en busca de huevos y parásitos (huevos)	Triclabendazol	En todo el mundo, especialmente en zonas de cría de ovejas
Clonorchis sinensis Clonorquiasis, duela hepática china	Gusanos adultos en el hígado (conductos biliares)	Ingestión de metacercarias en peces de agua dulce poco cocidos	Examen de heces en busca de huevos (huevos)	Praziquantel	China, Corea, Vietnam del Norte, Japón, Taiwán
Paragonimus westermani Paragonimiasis, duela pulmonar	Gusanos adultos en los pulmones	Ingestión de metacercarias en carne cruda de cangrejos y otros crustáceos de agua dulce	Examen de heces en busca de huevos y parásitos, esputo, lavado bronquial (huevos)	Praziquantel	Asia, centro, sur y Norteamérica, África
Schistosoma mansoni Bilharzia, duela de sangre, esquistosoma	Adultos en vasos venosos de intestino grueso, el hígado	Las cercarias (larvas) penetran la piel en agua infestada por caracoles	Examen de heces en busca de huevos y parásitos (huevos, columna lateral)	Praziquantel	Desde África al Oriente Cercano, zonas tropicales y subtropicales, América del Sur, el Caribe
Schistosoma japonicum	Adultos en vasos venosos del intestino delgado, el hígado	Las cercarias (larvas) penetran la piel en agua infestada de caracoles	Examen de heces en busca de huevos y parásitos (huevos)	Praziquantel	Desde China, Indonesia al sudeste de Asia
Schistosoma haematobium	Adultos en vasos venosos de la vejiga urinaria	Las cercarias (larvas) penetran la piel en agua infestada de caracoles	Orina en busca de huevos y parásitos (huevos, espina terminal)	Praziquantel	África, ampliamente; medio este
Infecciones de tejido de céstodos					
Taenia solium (larva) Cisticercosis, neurocisticercosis (participación del sistema nervioso central)	Cisticercos en la piel, hígado, pulmones, riñones, músculos, ojo, cerebro	Ingestión de huevos por vía fecal-oral humana	Las tomografías computarizadas, resonancia magnética, rayos X, estudios serológicos	Escisión quirúrgica, albendazol, prazicuantel, corticosteroides	En todo el mundo, especialmente áreas de cría de cerdos
Echinococcus granulosus (larva)	Quiste hidatídico en hígado, bazo,	Contacto con perros, zorros,	Tomografía computarizada,	Albendazol, extirpación	En todo el mundo, especialmente áreas de cría

booksmedicos.org

Enfermedad hidatídica, quiste hidatídico	pulmones, cerebro, peritoneo	otros cánidos; huevos de heces	resonancia magnética, radiografías, serología	quirúrgica	de ovejas

Se estima que 800 millones de personas en todo el mundo están infectadas con *Ascaris lumbricoides*, el gusano redondo gigante de los humanos; más de 450 millones de personas están infectadas con uncinarias (*Ancylostoma duodenale* o *Necator americanus*), y aproximadamente 400 millones están infectados por tricocéfalos (*Trichuris trichiura*) (GBD 2016 Incidencia y prevalencia de enfermedades y lesiones publicado por colaboradores, 2017).

La mayor parte de las infecciones helmínticas intestinales son bastante benignas, excepto cuando las cargas de gusanos son altas y el número de gusanos adultos en el intestino llega a cientos. En estas infecciones por gusanos, el intestino por lo general alberga la etapa adulta del parásito, a excepción de *Strongyloide*, *Trichinella* y *T. solium*, que no sólo residen en el intestino como adultos, sino que también tienen larvas capaces de migrar a través de los tejidos.

La mayor parte de las infecciones por nemátodos se adquieren por vía fecal-oral, y el comportamiento humano y la falta de higiene y saneamiento contribuyen a la transmisión. En el caso de las tres infecciones intestinales más comunes (por tricocéfalos, anquilostomas y áscaris), los huevos requieren de incubación en el suelo durante varios días o semanas si se trata de climas cálidos y tropicales.

La costumbre de consumir alimentos crudos o poco cocidos contribuyen a la mayor parte de las infecciones por tremátodos y céstodos. Estas infecciones se pueden adquirir al comer hospederos intermedios mal cocidos, como verduras, pescado, carne de res y cerdo. La cocción completa y congelación destruyen a los parásitos, con ello evitan infecciones transmitidas por alimentos. Entre los factores que contribuyen a las infecciones por *Dipylidium canimun* y *Echinococcus granulosus* están el comportamiento de las personas y la convivencia muy cercana con mascotas.

ENTEROBIUS VERMICULARIS (OXIURO, NEMÁTODO INTESTINAL)

El microorganismo

Los **oxiuros** hembra (de unos 10 milímetros de longitud) tienen un extremo posterior delgado y puntiagudo. Los machos miden aproximadamente 3 milímetros de longitud y poseen un extremo posterior curvado (fig. 46–12A y B). Las lombrices intestinales se encuentran en todo el mundo, pero son más abundantes en climas templados que tropicales. Son la infección helmíntica más común en Estados Unidos e infectan principalmente a los niños.

FIGURA 46–12

Enterobius vermicularis. **A.** Hembra adulta del oxiuro (10 mm de longitud). **B.** Macho adulto del oxiuro (3 mm de longitud). **C.** La prueba de la cinta adhesiva indica la presencia de huevos de oxiuro (50 a 60 µm de longitud) con una larva infecciosa dentro. (Utilizado con autorización de Sullivan J. *A Color Atlas of Parasitology*. 8th ed. 2009.)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

booksmedicos.org

Patología y patogenia

El síntoma principal asociado con las infecciones por oxiuros es el prurito perianal, en particular en la noche, causado por una reacción de hipersensibilidad a los huevos que las lombrices ponen alrededor de la región perianal y migran desde el colon por la noche. El rascado en la región anal promueve la transmisión, ya que los huevos son altamente infecciosos a las pocas horas de su puesta (transmisión de la mano a la boca). Se produce irritabilidad y fatiga por la pérdida de sueño, pero la infección es relativamente benigna.

Los huevos se recuperan utilizando la técnica de "cinta adhesiva" en la mañana antes de defecar. La cinta adhesiva transparente se aplica directamente al área perianal y luego se coloca en un portaobjetos de microscopio para su examen. Los huevos tienen forma de balón de fútbol americano, tienen una cubierta externa delgada y miden aproximadamente 50 a 60 µm de longitud (fig. 46–12C). Las larvas infecciosas a menudo son visibles dentro del huevo. Los pequeños gusanos adultos se pueden ver en una prueba de huevos y parásitos en heces (O&P, *ova and parasites*). Los huevos son livianos y muy infectantes y por ello es importante lavar con agua caliente la lencería de cama, las toallas y la ropa interior, para evitar la reinfección.

TRICHURIS TRICHIURA (TRICOCÉFALO, NEMÁTODO INTESTINAL)

El microrganismo

Los **tricocéfalos** adultos hembra tienen aproximadamente 30 a 50 milímetros de longitud; los gusanos machos adultos son más pequeños (fig. 46–13A y B). El extremo anterior de los gusanos es delgado, y el extremo posterior es más grueso, lo que le da una apariencia de "látigo", de ahí el nombre de tricocéfalo. Los tricocéfalos adultos habitan en el colon, donde se aparean los gusanos machos y hembras. Las hembras liberan los huevos (fig. 46–13C) que pasan a través de las heces, y los huevos se vuelven infecciosos después de aproximadamente 3 semanas de incubación en suelo húmedo y sombreado. Los humanos adquieren la infección al comer alimentos contaminados con huevos infecciosos. Una vez que se tragan los huevos, las larvas eclosionan en el intestino delgado, donde maduran y migran al colon.

FIGURA 46–13

T. trichiura. **A.** Hembra adulta de tricocéfalo (30 a 50 mm de longitud). **B.** Macho adulto de tricocéfalo (30 a 45 mm). **C.** Huevos de tricocéfalo (50 µm) con tapones polares definidos. (Utilizado con autorización de Sullivan J: *A Color Atlas of Parasitology*. 8th ed. 2009.)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Patología y patogenia

Los extremos anteriores de los gusanos se alojan dentro de la mucosa del intestino, lo que provoca pequeñas hemorragias con destrucción de las células de la mucosa e infiltración de células inflamatorias. Las infecciones con una baja carga de gusanos por lo general son asintomáticas, pero las infecciones de cargas de gusanos moderadas a pesadas presentan dolor abdominal bajo, distensión y diarrea. La infección grave puede provocar diarrea sanguinolenta profusa, calambres, tenesmo, urgencia y prolapso rectal. En ocasiones, los gusanos migran al apéndice, causando apendicitis.

ASCARIS LUMBRICOIDES (GUSANO REDONDO HUMANO, NEMÁTODO INTESTINAL)

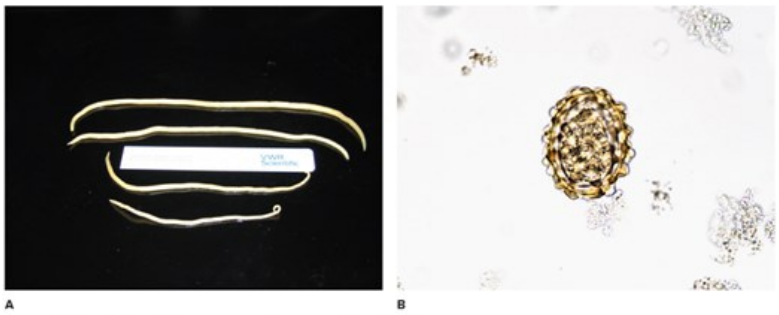
booksmedicos.org

El microorganismo

Los ***Ascaris*** adultos son grandes: las hembras miden entre 20 y 50 centímetros de largo y los machos miden entre 15 y 30 centímetros (fig. 46–14A). Los humanos adquieren la infección después de ingerir los huevos; las larvas eclosionan en el duodeno, penetran a través de la mucosa, migran en el sistema circulatorio, se alojan en los capilares pulmonares, penetran en los alvéolos y migran desde los bronquiolos hacia la tráquea y la faringe; las larvas se tragan y regresan al intestino y maduran hasta convertirse en adultos. Después del apareamiento, las hembras pueden liberar 200 000 huevos por día, que se expulsan en las heces. Los huevos son infecciosos después de aproximadamente 1 mes en la tierra y se mantienen infecciosos durante varios meses (fig. 46–14B).

FIGURA 46–14

A. lumbricoides. **A.** Las hembras adultas son más grandes que los gusanos machos adultos (la regla tiene 16 cm de longitud). **B.** Huevo de *Ascaris* (55 a 75 µm) con las protuberancias características (mamiladas). (Utilizado con autorización de Sullivan J. *A Color Atlas of Parasitology*. 8th ed. 2009.)



A B

Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Patología y patogenia

Si están presentes en grandes cantidades, los gusanos adultos pueden causar obstrucción mecánica del intestino, de la bilis y de los conductos pancreáticos. Los gusanos tienden a migrar si se administran medicamentos como anestésicos o esteroides, lo que provoca perforación intestinal y peritonitis, expulsión de los parásitos, vómitos y dolor abdominal. Las larvas que migran a través de los pulmones inducen una respuesta inflamatoria (neumonitis), especialmente después de una segunda infección, que produce espasmo bronquial, producción de moco y síndrome de Löeffler (tos, eosinofilia e infiltrados en pulmones).

ANCILOSTOMA DUODENALE Y *NECATOR AMERICANUS* (UNCINARIAS DE HUMANOS, NEMÁTODO INTESTINAL)

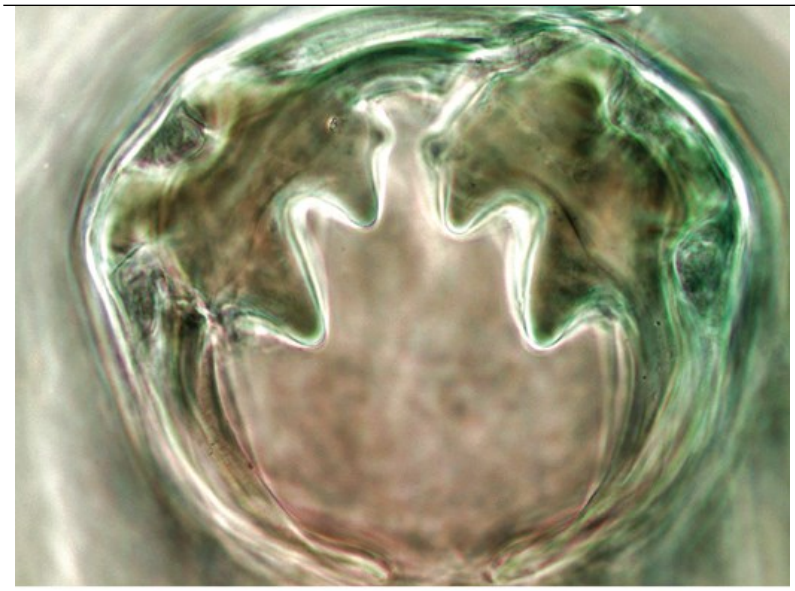
El microorganismo

Las **uncinarias** hembras tienen aproximadamente 10 mm de longitud; los machos son ligeramente más pequeños y tienen una bolsa copulatoria taxonómicamente característica (extremo posterior ensanchado), que se usa para aparearse con las hembras. Las hembras pueden liberar más de 10 000 huevos por día en las heces, donde una larva sale del huevo dentro de un día o dos (fig. 46–15). Las larvas pueden sobrevivir en el suelo húmedo durante varias semanas y esperan el paso de un hospedero descalzo y descuidado. Estas larvas penetran la piel del hospedero y migran a través del mismo, de manera similar a *Ascaris,* y terminan en el intestino delgado donde maduran en gusanos adultos.

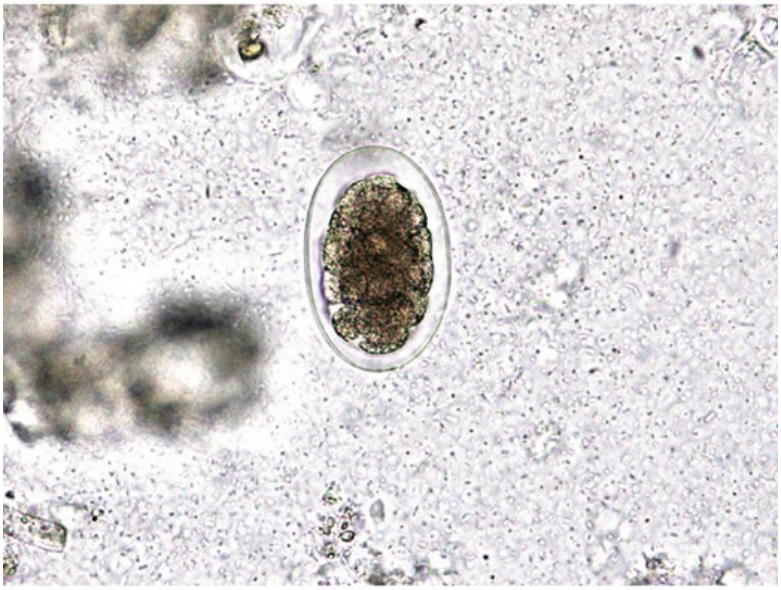
FIGURA 46–15

A. duodenale. **A.** Uncinaria adulta con dos pares de dientes en la cápsula bucal. **B.** El huevo de uncinaria de capa delgada (60 a 75 µm) en la escisión temprana de una prueba de huevos y parásitos. (Utilizado con autorización de Sullivan J. *A Color Atlas of Parasitology*. 8th ed. 2009.)

booksmedicos.org



A



B

Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Patología y patogenia

En el intestino, los gusanos adultos se adhieren a las vellosidades intestinales con sus dientes bucales (fig. 46–15) y se alimentan de sangre y tejido con la ayuda de anticoagulantes (Brooker, Bethony y Hotez, 2004). Unos cuantos cientos de parásitos en el intestino, o incluso menos, pueden causar la enfermedad del anquilostoma, que se caracteriza por anemia severa y deficiencia de hierro. Los síntomas intestinales también incluyen molestias abdominales y diarrea. La infección inicial de la piel por las larvas causa una condición conocida como “dermatitis verminosa”, caracterizada por eritema y prurito intenso. Los pies y los tobillos son sitios comunes de infección debido a la exposición al caminar descalzo.

STRONGYLOIDES STERCORALIS (ESTRONGILOIDOSIS HUMANA, NEMÁTODO INTESTINAL Y TISULAR)

El microorganismo

booksmedicos.org

Las hembras adultas (de aproximadamente 2 mm de largo) de ***S. stercoralis*** que habitan en el intestino muestran partenogénesis; es decir, no necesitan aparearse con gusanos machos para reproducirse. Ponen huevos dentro del intestino; las larvas salen de los huevos y pasan a las heces. Estas larvas pueden convertirse en formas parásitas o convertirse en gusanos machos y hembras de vida libre que se aparean y producen varias generaciones de gusanos en el suelo, un gran ejemplo de una adaptación evolutiva para sostener una población. Las larvas de estas formas de vida libre, bajo ciertas condiciones ambientales como la temperatura, pueden convertirse en formas parasitarias. Por tanto, *S. stercoralis* tiene una adaptación evolutiva única que puede mejorar en gran medida su éxito reproductivo.

Patología y patogenia

De importancia médica, *Strongyloides* puede producir una reinfección interna o autorreinfección si las larvas recién nacidas nunca salen del hospedero, sino que, en cambio, sufren muda en el intestino. Estas larvas penetran en el intestino, migran a través del sistema circulatorio, ingresan a los pulmones (fig. 46–16) y al corazón (de forma similar a la migración de los anquilostomas al penetrar la piel) y se convierten en hembras parasitarias en el intestino. Estos nemátodos son capaces de mantener una infección durante muchos años y, en caso de inmunodepresión, producen una hiperinfección en la que se produce un cuadro mortal fulminante. En las infecciones diseminadas, los signos y síntomas clínicos principalmente involucran las vías gastrointestinales (diarrea severa, dolor abdominal, sangrado gastrointestinal, náuseas, vómitos), pulmones (tos, sibilancias, hemoptisis) y piel (erupción cutánea, prurito, larva migratoria). Las larvas que migran desde el intestino portando bacterias entéricas pueden ocasionar infecciones locales o sepsis, y culminar en la muerte.

FIGURA 46–16

Larvas de *Strongyloides stercoralis* de un lavado bronquiolar. (Cortesía de Norman Setijono, UCSF.)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

TRICHINELLA SPIRALIS (NEMÁTODO INTESTINAL Y TISULAR)

El microorganismo

T. spiralis se adquiere al consumir carne cruda o mal cocida, infectada con la etapa larval de estos nemátodos. En el intestino delgado, las larvas se mudan en vermes adultos y, después de aparearse con los machos, las hembras liberan larvas vivas. Las larvas penetran en el intestino, circulan en la sangre y al final se enquistan en el tejido muscular. Las lombrices adultas viven varias semanas y después de la primera semana de infección pueden causar diarrea, dolor abdominal y náuseas. Los síntomas intestinales son leves o nulos y a menudo el paciente no se percata del cuadro.

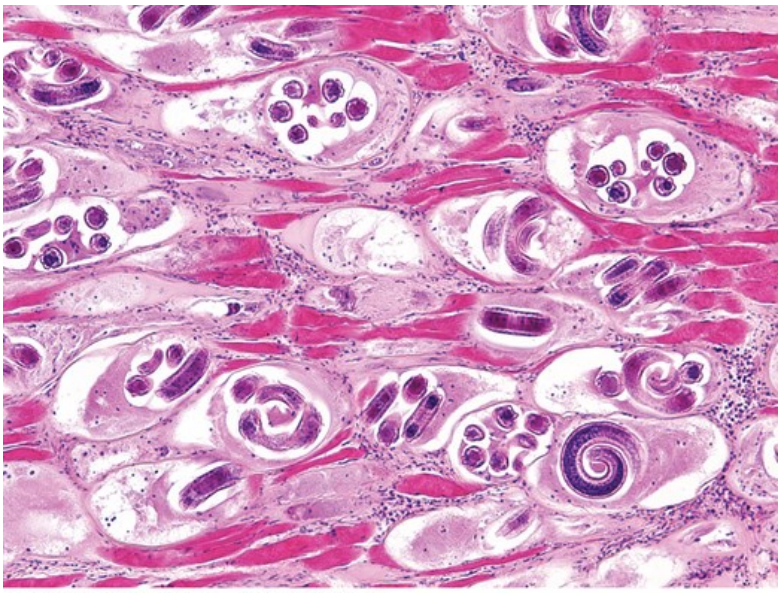
Patología y patogenia

booksmedicos.org

Los principales síntomas de la triquinelosis son causados más bien por las larvas enquistadas en el tejido muscular (fig. 46–17). La fase de migración de este caso dura aproximadamente 1 mes, con fiebre alta, tos y eosinfilia. Producto del enquistamiento de las larvas, se produce edema y las células inflamatorias (células polimorfonucleares y eosinófilos) se infiltran en el tejido. La calcificación, que puede o no destruir las larvas, ocurre dentro de 5 a 6 meses. La infección es frecuente en músculos muy activos como el diafragma, la lengua, los maseteros, los intercostales y los músculos extraoculares. Las personas pueden sufrir mialgia y debilidad, y la eosinofilia puede aumentar durante los primeros 6 meses y luego disminuye.

FIGURA 46–17

Larvas de *Trichinella spiralis* enquistadas en tejido muscular. (Utilizado con autorización de Sullivan J. *A Color Atlas of Parasitology*. 8th ed. 2009.)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

La triquinelosis es una enfermedad zoonótica; los humanos adquieren la infección al ingerir carne cruda o poco cocida (p. ej., carne de cerdo, de oso o embutidos caseros), pero son un hospedero sin salida para esta infección. El ciclo de vida se mantiene en animales salvajes como jabalíes y osos o en animales domésticos, donde se produce la transmisión de cerdo a cerdo.

FASCIOLOPSIS BUSKI (DUELA INTESTINAL GIGANTE, TREMÁTODO INTESTINAL)

F. buski, la duela intestinal gigante de humanos (y cerdos), se encuentra en Asia y mide de 20 a 75 mm de longitud. Las metacercarias larvarias se enquista en la vegetación, como las castañas o los abrojos de agua. Se ingieren con la vegetación cruda, y luego se excretan y maduran en el intestino. La mayor parte de las infecciones son leves y sintomáticas, pero si hay gran número de parásitos, estos originan úlceras, abscesos de la pared intestinal, diarrea, dolor abdominal y obstrucción intestinal.

TAENIA SAGINATA (TENIA DE LA RES, CÉSTODO INTESTINAL) Y *TAENIA SOLIUM* (TENIA DE CERDO, CÉSTODO INTESTINAL Y TISULAR)

Los microorganismos

Si los humanos comen “carne de res mal cocida” o “carne de cerdo mal cocida” que contiene larvas que se asemejan a las vejiguitas llamadas cisticercos, adquieren infecciones de ***T. saginata*** y ***T. solium***, respectivamente. Los cisticercos, que son aproximadamente del tamaño de los guisantes, se convierten en gusanos adultos que pueden alcanzar longitudes de varios metros en el intestino. Los gusanos adultos por lo general causan pocos problemas y la mayor parte de las infecciones son asintomáticas; los síntomas intestinales leves incluyen diarrea y dolor abdominal.

En el intestino, los segmentos terminales llenos de huevo se desprenden del gusano adulto y se expulsan con las heces humanas. Cuando las vacas (*T. saginata*) o los cerdos (*T. solium*) consumen los huevos de las heces humanas, las larvas salen de los huevos, migran y se enquistan como cisticercos

booksmedicos.org

en diversos tejidos, incluido el músculo de la vaca (carne de res) o el músculo del cerdo (carne de cerdo). Las personas se infectan cuando comen carnes crudas o poco cocidas que contienen cisticercos. Estos cisticercos se convierten en parásitos adultos en el intestino humano.

Patología y patogenia

Una diferencia médicamente significativa entre *T. saginata* y *T. solium* es que los humanos pueden ser el hospedero intermediario para *T. solium*, de manera similar a los cerdos. Por tanto, si los humanos ingieren huevos de *T. solium*, el cisticerco enquista en varios tejidos humanos, incluyendo piel, músculo (fig. 46–18A), riñón, corazón, hígado y cerebro (fig. 46–18B). Esta condición en humanos se conoce como cisticercosis, y los síntomas están asociados con los tejidos involucrados (p. ej., disminución de la agudeza visual con oftalmocisticercosis; en neurocisticercosis, los síntomas incluyen dolor de cabeza, náuseas, vómitos, trastornos mentales y convulsiones causadas por cisticercos enquistados en el cerebro). Con la tenia de la carne *T. saginata*, los gusanos adultos se desarrollan sólo en humanos, y los quistes de *T. saginata* no se desarrollan en humanos (sólo en ganado u otros herbívoros).

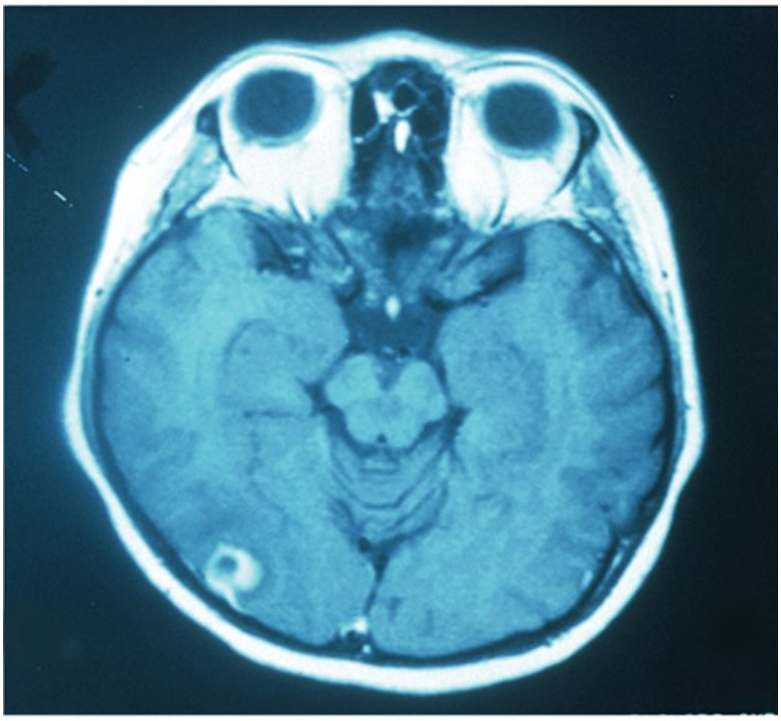
FIGURA 46–18

Cisticercosis de *T. solium*. **A.** Varios cisticercos (formas larvales) enquistados en el músculo. (Utilizado con autorización de Sullivan J, *A Color Atlas of Parasitology*, 8th ed. 2009). **B.** Un cisticerco aislado detectado en una exploración de resonancia magnética del cerebro. (Cortesía de Patología, UCSF.)

booksmedicos.org



A



B

Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

DIPHYLLOBOTHRIUM LATUM (TENIA ANCHA DE PECES, CÉSTODO INTESTINAL)

El microorganismo

D. latum, la tenia ancha de peces, que parasita humanos (y muchos otros animales que se alimentan de peces), alcanza un tamaño enorme, algunas veces superior a 10 metros de largo. Los humanos adquieren la infección cuando comen pescado crudo o mal cocido que está infectado con las larvas conocidas como plerocercoides, que parecen granos de arroz blanco en la carne del pescado. En el intestino, el gusano crece rápidamente y termina por mostrar una cadena de segmentos de los cuales pueden liberarse más de un millón de huevos al día.

booksmedicos.org

Patología y patogenia

La enfermedad causada por las tenias es principalmente un vago malestar abdominal y pérdida de apetito, lo que lleva a la pérdida de peso. *D. latum* tiene una capacidad inusual para absorber la vitamina B12, y deficiencia de esta vitamina puede dar lugar a diversos niveles de anemia perniciosa.

HYMENOLEPIS NANA (TENIA ENANA, CÉSTODO INTESTINAL)

El microorganismo

H. nana, la tenia enana de los humanos (y los roedores), tiene sólo unos 4 cm de longitud. Se encuentra en todo el mundo y es una de las infecciones por tenias más comunes en humanos, porque los huevos no pasan por la fase usual de desarrollo en un insecto; en vez de ello infectan a las personas directamente por medio de los huevos expulsados en las heces de otras personas (ciclo vital directo). Como otra posibilidad, si el insecto que alberga la etapa larval se consume inadvertidamente, las larvas se convierten en gusanos adultos en humanos (ciclo de vida indirecto). Los humanos pueden infectarse de ambas maneras.

Patología y patogenia

En ocasiones, las infecciones masivas, principalmente en niños, ocurren como resultado de la autorreinfección interna cuando los huevos eclosionan en el intestino sin salir del intestino. Aparte de estos casos de infección extremadamente fuerte, la enfermedad causada por estos gusanos se limita a una alteración intestinal menor.

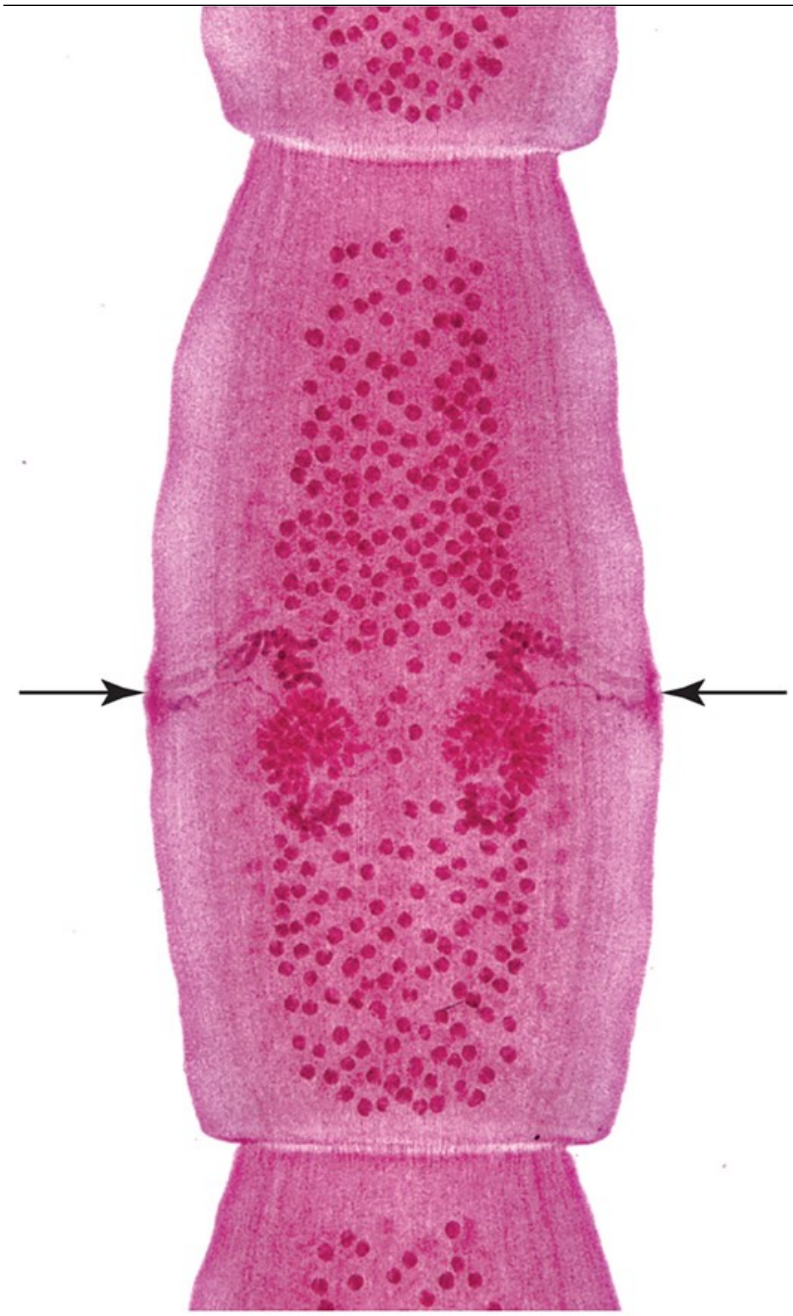
DIPYLIDIUM CANINUM (TENIA DE PERRO, CÉSTODO INTESTINAL)

D. caninum es un céstodo que por lo común infecta a cánidos, felinos y dueños de mascotas, especialmente a niños. Las lombrices adultas habitan en los intestinos y liberan segmentos característicos de doble poro que contienen cúmulos de huevos en las heces del hospedero (fig. 46–19). Los huevos son ingeridos por las pulgas larvales, en las cuales el parásito se desarrolla en su etapa larval. Las pulgas adultas infectadas, que aún albergan el parásito, son a su vez comidas por perros y gatos cuando lamen el sitio donde las pulgas pican. Debido a la estrecha asociación de las personas con sus animales de compañía (y sus pulgas), los seres humanos pueden adquirir la infección, pero en su mayor parte son asintomáticos. En los niños, la infección puede causar diarrea e hiperactividad.

FIGURA 46–19

El segmento de tenia *D. caninum* (23 milímetros de largo × 8 milímetros de ancho) tiene forma de semilla de calabaza y tiene poros genitales (flechas) característicos en ambos lados. (Utilizado con permiso de Sullivan J. *A Color Atlas of Parasitology*. 8th ed. 2009.)

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

HELMINTOSIS DE SANGRE Y TEJIDOS

WUCHERERIA BANCROFTI, BRUGIA MALAYI Y *BRUGIA TIMORI* (FILARIOSIS LINFÁTICA, NEMÁTODOS DE TISULARES)

Los microorganismos

Los nemátodos de la familia de las filarias, *W. bancrofti*, *B. malayi*, *B. timori* y *O. volvulus* son gusanos largos y delgados cuyas formas adultas se encuentran en los tejidos. La filariosis linfática es causada por los gusanos adultos de *W. bancrofti*, *B. malayi* y *B. timori* y afecta a decenas de millones de personas en 73 países de los trópicos y subtropicales de Asia, África, el Pacífico occidental y partes del Caribe, y Sudamérica. Los gusanos adultos (hembras de 8 a 10 cm de largo; los machos de 3 a 4 cm de largo) se encuentran en los vasos linfáticos, donde la hembra libera pequeñas larvas, llamadas microfilarias, en la linfa. Estas últimas se introducen en la sangre periférica y se encuentran en la sangre periférica durante momentos

booksmedicos.org

específicos del día, en dependencia de los hábitos de alimentación de sangre de su insecto vector (conocido como periodicidad). Con estos gusanos de la familia de las filarias, la infección se transmite por los mosquitos; las medidas de control personal incluyen el uso de repelente de insectos, mosquiteros y ropa protectora. Los programas actuales de administración masiva de medicamentos tienen como objetivo reducir el número de microfilarias circulantes en la sangre humana, lo que lleva a la interrupción de la transmisión e incluso la eliminación en algunas áreas.

Patología y patogenia

Los gusanos adultos que infectan los tejidos linfáticos son la causa principal de reacciones inflamatorias y fibróticas. Los signos y síntomas de infección aguda son linfangitis con fiebre, ganglios linfáticos dolorosos, edema e inflamación que se extiende desde los ganglios linfáticos afectados. Se conoce como elefantiasis al agrandamiento macroscópico de las extremidades, los senos y los genitales que ocurre en una infección crónica (fig. 46–20) y es una respuesta inmunopatológica a los gusanos maduros o en fase de muerte en los tejidos linfáticos.

FIGURA 46–20

Mujer con filariosis linfática. (Reproducido con autorización de la biblioteca de imágenes OMS/TDR/Crump.)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

booksmedicos.org

ONCHOCERCA VOLVULUS (CEGUERA DE LOS RÍOS, NEMÁTODO TISULAR)

La Organización Mundial de la Salud estima que la prevalencia global de oncocercosis es de 18 millones, y de las personas infectadas, más de 6 millones de personas sufren de purito severo y 270 000 personas son ciegas. La mayor parte de las personas infectadas viven en África subsahariana, pero la enfermedad también se encuentra en Yemen y en áreas limitadas de las Américas.

El microorganismo

Las infecciones por ***O. volvulus*** se transmiten cuando las moscas negras infectadas del género *Simulium* se alimentan de la piel humana. Los artrópodos mencionados no perforan los vasos sanguíneos con las piezas bucales finas y delicadas como lo hacen los mosquitos. En cambio, la mosca negra infectada tritura el tejido de la piel y se alimenta de la mezcla de ella y de sangre, donde se liberan las larvas de *Onchocerca*. Las larvas se convierten en gusanos adultos (las hembras miden entre 33 y 50 cm de largo; los machos miden entre 19 y 42 cm de largo) en los tejidos subcutáneos, donde se encapsulan con el tejido hospedero para formar un nódulo (oncocercoma) de 1 a 5 cm de diámetro (fig. 46–21). Los gusanos adultos se aparean, y la hembra libera microfilarias, que migran dentro de la piel. La mosca negra ingiere las microfilarias durante su picadura, y esta se convierte en una larva infecciosa en la mosca negra después de aproximadamente 1 semana. Las moscas negras requieren ríos de flujo rápido y aguas bien oxigenadas para reproducirse, de ahí el nombre de la enfermedad: “ceguera de los ríos”.

FIGURA 46–21

O. *volvulus*. A. Palpación de un nódulo subcutáneo. (Reproducido con autorización de la colección de imágenes de la OMS/TDR/Crump.) **B.** Los nódulos que se extirparon quirúrgicamente contienen gusanos adultos enrollados. (Cortesía de Patología, UCSF.)

booksmedicos.org



A



B

Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

booksmedicos.org

Patología y patogenia

Con *Onchocerca*, son las microfilarias liberadas por los gusanos hembras las que causan el daño más severo. Las microfilarias migratorias, que se encuentran exclusivamente en los fluidos intersticiales de la piel y los tejidos subdérmicos (*no* en el torrente sanguíneo), causan cambios en el pigmento de la piel y la pérdida de fibras elásticas, lo cual causa una gran laxitud en la zona afectada, otros cambios en la piel y prurito intenso a veces rebelde e intolerable. Mucho más grave es la discapacidad visual que afecta a millones, principalmente en África (principalmente a varones). La pérdida visual se desarrolla durante muchos años a partir de una acumulación de microfilarias en el humor vítreo, ya que las microfilarias no son transmitidas por la sangre y pueden concentrarse y permanecer en los líquidos del ojo. La opacidad visual, la fotofobia y, en última instancia, el daño retiniano provoca ceguera incurable.

DRACUNCULUS MEDINENSIS (GUSANO DE GUINEA, NEMÁTODO DE TEJIDO)

El microorganismo

El gusano de Guinea, ***D. medinensis***, distantemente relacionado, tiene un ciclo acuático a través de copépodos (“pulgas de agua”, un grupo abundante de microcrustáceos acuáticos). Los copépodos ingieren larvas liberadas de las vesículas cutáneas de seres humanos, que se rompen cuando la persona se sumerge en agua fría y queda en libertad un gran número de larvas. Los copépodos infectados se ingieren inadvertidamente al beber agua infestada sin filtrar. Después de una migración en todo el cuerpo durante un año, los gusanos maduran y se aparean. Luego, las hembras viajan a la piel, por lo general a la pierna inferior, donde inducen ampollas que se forman cerca del pie y el tobillo. Una de las mejores formas de aliviar el dolor y la irritación de las vesículas sería remojar la pierna afectada en agua fría; esta última estimula a la hembra del gusano de Guinea al liberar las larvas y así continúa el ciclo vital.

Patología y patogenia

D. medinensis propicia cambios patológicos de diversa índole, con arreglo al sitio de infección en el adulto y la respuesta del hospedero a la presencia del parásito o la eliminación del gusano. La mayor parte de las enfermedades causadas por los gusanos de Guinea son el resultado de infecciones bacterianas secundarias. Estas infecciones se deben a sepsis en el sitio en que sobresale el extremo anterior del gusano desde las vesículas cutáneas. Las formas adultas muertas (o partes de ellas) en la piel también pueden iniciar una infección grave, lo que conduce a gangrena o anafilaxia. Estos gusanos son causas importantes de debilidad y pérdidas económicas en África, donde los esfuerzos de control dirigidos a la erradicación están en marcha y la erradicación completa puede ser una posibilidad inminente.

LARVA MIGRATORIA (INFECCIONES ZOONÓTICAS POR LARVAS DE NEMÁTODOS)

Los microorganismos

La larva *migrans* se produce cuando los seres humanos están infectados con nemátodos que normalmente parasitan a los hospederos animales. Los humanos son huéspedes finales; las larvas se degeneran, induciendo una respuesta inmune a los gusanos muertos o moribundos, y no se vuelven reproductivamente maduros en seres humanos. La eosinofilia es una característica común, y los exámenes de heces para huevos y parásitos no son útiles en el diagnóstico. Hay varias formas de larva *migrans*.

Patología y patogenia

Larva *migrans* cutánea (CLM *cutaneous larva migrans*): también llamada erupción eréctil progresiva, CLM se adquiere cuando la piel sin protección (a menudo las manos y los pies) contacta con las larvas del ***Ancylostoma caninum***, la **uncinaria del perro**; las larvas migran en las capas epiteliales de la piel y dejan zonas rojas con prurito. Los signos de CLM son el eritema y las pápulas en el sitio de entrada y trayectos serpiginosos de inflamación roja.

Larva *migrans* visceral (VLM, *visceral larva migrans*): los mamíferos marinos (p. ej., focas, delfines y ballenas) son los hospederos normales de ***Anisakis*** (**anisaquiasis de la ballena**). Estas larvas (de unos 15 mm de longitud) se encuentran en hospederos intermedios como el bacalao, el arenque, el salmón y el pez roca, que, si se comen accidentalmente en platos de pescado crudo o mal cocido, surgirá una invasión a la mucosa gástrica o al tejido intestinal. Esto causará dolor abdominal extremo que mimetiza el de la apendicitis u obstrucción del intestino delgado. Los granulomas de

booksmedicos.org

eosinófilos se forman alrededor de la larva en los tejidos estomacales o intestinales, y las larvas pueden migrar a los tejidos fuera del tracto gastrointestinal.

La larva migratoria ocular (OLM, *ocular larva migrans*) y la larva migratoria del tejido nervioso (NLM, *neural larva migrans*): la ingestión de huevos del **gusano redondo del perro y del gato** (***Toxocara canis*** y ***Toxocara cati,*** respectivamente) y el **gusano redondo del mapache** (***Baylisascaris procyonis***) puede ocasionar las formas cutánea, visceral, ocular y nerviosa de la larva migratoria. Las larvas salen de los huevos en el intestino y migran a través de la circulación. Las larvas se alojan en varios tejidos, y como consecuencia se forman granulomas alrededor de las larvas. Los síntomas de VLM incluyen fiebre, hepatomegalia y eosinofilia; OLM puede conducir a problemas de visión y ceguera en el ojo afectado. Las larvas en el cerebro (NLM) pueden provocar disfunción motora grave y ceguera, y las infecciones por el gusano redondo del mapache pueden ser mortales (Gavin, et al., 2006; Kazacos, 2016). La toxocariasis también puede conducir a cambios más sutiles en el cerebro que causan retrasos en el desarrollo cognitivo especialmente entre los niños en desventaja socioeconómica (Hotez, 2014).

CLONORCHIS SINENSIS (DUELA HEPÁTICA CHINA), *FASCIOLA HEPATICA* (DUELA HEPÁTICA DE LAS OVEJAS) Y *PARAGONIMUS WESTERMANI* (DUELA DEL PULMÓN), TREMÁTODOS DE TEJIDOS

Los microorganismos

Se estima que más de 980 millones de personas del Sudeste Asiático y la región del Pacífico occidental corren el riesgo de contraer una infección transmitida por alimentos contaminados con *Clonorchis*, *Opisthorchis*, *Fasciola* y *Paragonimus* (Keizer y Utzinger, 2009).

Cuando los seres humanos consumen alimentos crudos o mal cocidos de áreas endémicas, pueden ser infectados por ***Clonorchis*** u ***Ophisthorchis*** porque ingieren las metacercarias enquistadas en peces de agua dulce (p. ej., carpa), por ***Fasciola*** al ingerir metacercarias enquistadas en vegetación acuática (p. ej., berros) y por ***Paragonimus*** al consumir hospederos crustáceos como cangrejos de río o cangrejos de agua dulce (a menudo su carne deshebrada con aderezo de ensalada).

Patología y patogenia

Las metacercarias de ***C. sinensis*** (duela hepática china) y ***Opisthorchis viverrini*** (duela del hígado del sudeste asiático) se excretan en el intestino y migran hacia los conductos biliares comunes, donde se pueden encontrar cargas de gusanos de 500 a 1 000 o más gusanos adultos. Las duelas hepáticas chinas causan irritación mecánica de los conductos biliares que produce fibrosis e hiperplasia. En las infecciones graves, los gusanos causan fiebre, escalofríos, dolor epigástrico y eosinofilia; la colangitis crónica puede progresar a atrofia del parénquima hepático, fibrosis portal, ictericia debido a obstrucción biliar y cirrosis hepática. La clonorquiasis y la opistorquiasis también se han relacionado con el cáncer del conducto biliar (colangiocarcinoma).

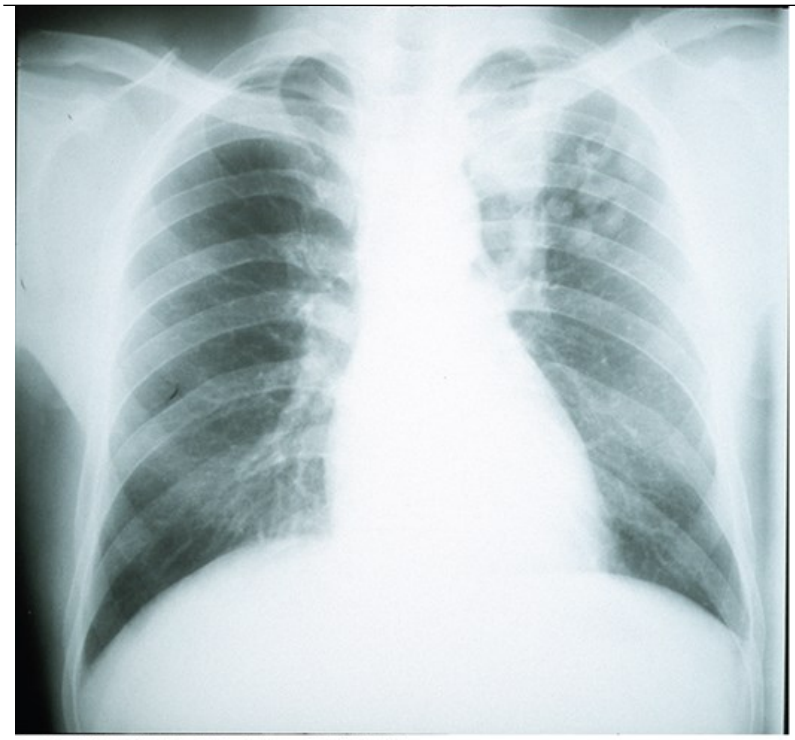
F. hepatica (duela hepática de oveja), que se encuentra por lo común en los hígados de ovejas, vacas y otros herbívoros, penetra en la pared intestinal, ingresa al celoma, invade el tejido hepático y reside en los conductos biliares. La infección aguda causa dolor abdominal, fiebre intermitente, eosinofilia, malestar general y pérdida de peso debido a daño hepático. La infección crónica puede ser asintomática o conducir a una obstrucción intermitente de las vías biliares.

Las metacercarias de la duela pulmonar del hombre ***P. westermani*** se desenquista en el intestino humano, y los gusanos jóvenes migran a los pulmones, donde se encapsulan en el tejido pulmonar (fig. 46–22). Los huevos, liberados por los gusanos adultos, suben por la tráquea hasta la faringe, se expectoran o se tragan, y luego se expulsan por las heces. Los huevos en el pulmón inducen una respuesta inflamatoria, formando granulomas alrededor de los huevos. Las duelas pulmonares adultas aparecen como espigas de color blanco grisáceo de aproximadamente 1 cm de tamaño dentro del pulmón, pero se pueden encontrar gusanos en sitios ectópicos (cerebro, hígado y pared de los intestinos). Debido a que los síntomas pulmonares de la tuberculosis pulmonar son similares a los de la paragonimiasis (tos y hemoptisis), es importante considerar la infección por la duela pulmonar en el diagnóstico diferencial.

FIGURA 46–22

Se observan gusanos adultos de *P. westermani* en el cuadrante superior izquierdo de los pulmones en una radiografía de tórax. (Cortesía de Radiología, UCSF.)

booksmedicos.org



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

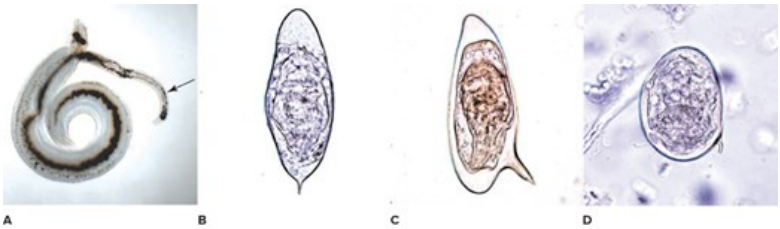
SCHISTOSOMA MANSONI, SCHISTOSOMA JAPONICUM Y *SCHISTOSOMA HAEMATOBIUM* (DUELAS DE LA SANGRE)

Los microorganismos

Se estima que más de 200 millones de personas están infectadas en todo el mundo con especies de *Schistosoma*. Los gusanos adultos son largos y delgados (los machos tienen de 6 a 12 mm de longitud; las hembras tienen de 7 a 17 mm de longitud) y pueden vivir en cópulas durante 10 a 20 años dentro del sistema venoso (fig. 46–23A): ***S. mansoni***: venas mesentéricas inferiores del intestino grueso; ***S. japonicum***: venas mesentéricas inferiores y superiores del intestino delgado; ***S. haematobium***: venas de la vejiga urinaria.

FIGURA 46–23

A. Gusanos adultos de *S. mansoni* en cópula. El gusano hembra (flechas) queda dentro del conducto ginecóforo del macho. (Cortesía de Conor Caffrey, UCSF.) **B.** Huevo de *S. mansoni* con columna lateral (110 a 175 µm de largo × 45 a 70 µm de ancho). **C.** Huevo de *Schistosoma haematobium* con espina terminal (110 a 170 µm de largo × 40 a 70 µm de ancho). **D.** Huevo de *Schistosoma japonicum* con espina nudosa (70 a 100 µm de largo × 55 a 65 µm de ancho). (Utilizado con autorización de Sullivan J. *A Color Atlas of Parasitology*. 8th ed. 2009.)



Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Los seres humanos adquieren la infección cuando entran en contacto con agua infestada con las cercarias infecciosas. Estas se sienten atraídas por el calor del cuerpo y los lípidos de la piel y comienzan a horadar en la piel expuesta. En 30 minutos, las cercarias se han infiltrado en la epidermis y se han transformado en esquistosómulos, que ingresan a la circulación periférica, donde eventualmente se convierten en adultos en el sistema hepatoportal o en el plexo venoso que rodea la vejiga. Los esquistosomas hembras comienzan a liberar huevos aproximadamente de 5 a 8 semanas después de la

booksmedicos.org

infección.

Patología y patogenia

El cuadro patológico más notable depende de los huevos de esquistosoma y no de los parásitos adultos. Los esquistosomas hembra pueden poner cientos o miles de huevos por día dentro del sistema venoso. Cuando se liberan los huevos, muchos vuelven a la circulación y se alojan en el hígado (*S. mansoni* y *S. japonicum*) o en la vejiga (*S. haematobium*), mientras que otros huevos pueden alcanzar la luz del intestino y son expulsados con las heces (*S. mansoni* y *S. japonicum*) o la orina (*S. haematobium*). Una reacción granulomatosa rodea los huevos y conduce a la fibrosis del hígado con *S. mansoni* y *S. japonicum*. En casos crónicos, se impide el flujo de sangre al hígado, lo que conduce a una hipertensión portal, acumulación de ascitis en la cavidad abdominal, hepatoesplenomegalia y a várices esofágicas.

Con las infecciones por *S. haematobium*, las vías urinarias se ven afectadas: dolor uretral, polaquiuria, disuria, hematuria y obstrucción de la hoja que conduce a infecciones bacterianas secundarias. También está relacionado con el carcinoma de células escamosas de la vejiga (Van Tong, et al., 2016). En África, también se ha demostrado que *S. haematobium* produce esquistosomiasis genital femenina, donde es un trastorno ginecológico común que provoca dolor, sangrado y estigma social, así como un mayor riesgo de contraer el VIH/sida.

Con los viajeros a países endémicos, las manifestaciones clínicas de la esquistosomiasis aguda incluyen una erupción cutánea con picazón (erupción de los nadadores) que ocurre dentro de una hora después de que las cercarias penetran en la piel, seguidas de dolor de cabeza, escalofríos, fiebre, diarrea y eosinofilia (conocida como fiebre de los caracoles o fiebre de Katayama) 2 a 12 semanas después de la exposición (CDC: Enfermedades infecciosas relacionadas con los viajes).

El diagnóstico se realiza en busca de huevos y parásitos: huevos de *S. mansoni* (columna lateral) y *S. japonicum* (columna nudosa apenas visible) en las heces; huevos de *S. haematobium* (columna terminal) en orina (fig. 46–23B–D).

INFECCIONES POR CÉSTODOS TISULARES (CAUSADAS POR LAS FASES LARVARIAS)

TAENIA SOLIUM, CISTICERCOSIS/NEUROCISTICERCOSIS

Véase *T. solium* en la sección de helmintosis intestinales.

ECHINOCOCCUS GRANULOSUS (QUISTE HIDATÍDICO)

El microorganismo

E. granulosus es una tenia pequeña de tres segmentos que se encuentra sólo en el intestino de los perros y otros cánidos. Los huevos son expulsados en sus heces y son comidos por los animales que pastan. Al igual que las tenias de carne de res y cerdo, una larva sale del huevo, penetra en el intestino y migra a varios tejidos, especialmente hígado, bazo (fig. 46–24A), músculo y cerebro. En lugar de que se desarrolle un cisticerco, como en el caso de las tenias de carne de res y cerdo, la larva de *Echinococcus* se convierte en un quiste lleno de líquido llamado quiste hidatídico. El quiste contiene epitelio germinal en el que se desarrollan miles de futuras larvas (llamadas protoescólices) (fig. 46–24B). Dentro del quiste hidatídico, las protoescólices están contenidas dentro de las cápsulas de incubación. Si el quiste hidatídico se rompe, las cápsulas de cría pueden derramarse fuera del quiste, hacer metástasis a otros sitios y convertirse en un quiste hidatídico. Por tanto, la ingestión de un solo huevo puede dar lugar a varios quistes hidatídicos, cada uno con varias cápsulas de cría.

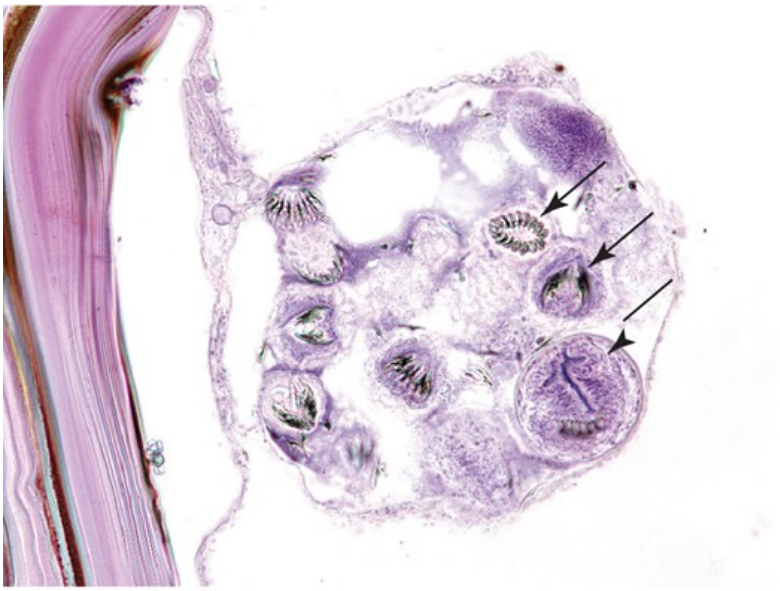
FIGURA 46–24

E. granulosus. **A.** Quiste hidatídico de 14 cm de un paciente esplenectomizado. (Cortesía de Pathology, UCSF.) **B.** Corte histológico de un quiste hidatídico que muestra varias protoescólices (flechas) dentro de una cápsula de incubación. (Utilizado con autorización de Sullivan J. *A Color Atlas of Parasitology*. 8th ed. 2009.)

booksmedicos.org



A



B

Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Los humanos adquieren quistes hidatídicos al ingerir huevos de *Echinococcus* de las heces de los perros. Perros u otros cánidos adquieren la infección al ingerir una larva encontrada en el quiste hidatídico.

Patología y patogenia

Los quistes hidatídicos pueden crecer entre 1 y 7 cm por año, y los síntomas dependen de la ubicación de los quistes en el cuerpo.

El hígado es el sitio más común, donde puede ocurrir compresión, atrofia, hipertensión portal por obstrucción mecánica y cirrosis. Se debe tener mucho cuidado al extraer el quiste. Si el quiste se rompe, el fluido hidatídico altamente inmunogénico puede provocar un choque anafiláctico y las cápsulas de incubación pueden hacer metástasis para formar quistes hidatídicos adicionales.

REFERENCIAS

booksmedicos.org

Brooker S, Bethony J, Hotez PJ: Human hookworm infection in the 21st century. *Adv Parasitol* 2004;58:197. [PubMed: 15603764]

Centers for Disease Control: Chapter 3 Infectious Diseases Related to Travel (https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2018/infectious-diseases-related-to-travel/schistosomiasis).

Centers for Disease Control and Prevention: Morbidity and Mortality Weekly Report: Malaria Surveillance—United States, 2015, May 4, 2018/67(7);1–28.

Centers for Disease Control and Prevention: Parasitic diseases (https://www.cdc.gov/ncidod/dpd/).

Centers for Disease Control and Prevention: Treatment Guidelines, Treatment of Malaria, July 2013:1–8 and Treatment Table (https://www.cdc.gov/malaria/resources/pdf/treatmenttable.pdf).

Drugs for parasitic infections. Treatment Guidelines from *The Medical Letter*, vol. 11 (Suppl), 2013.

Garcia MN, et al: Evidence of autochthonous Chagas disease in southeastern Texas. *Am J Trop Med Hyg*. 2015;92:325. [PubMed: 25371187]

Gavin PJ, Kazacos KR, Shulman ST: Baylisascariasis. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:703. [PubMed: 16223954]

Goldsmith RS, Heyneman D (editors): *Tropical Medicine and Parasitology*. Appleton and Lange, 1989.

GBD 2016 Causes of Death Collaborators: Global, regional, and national age-specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017;390:1151. [PubMed: 28919116]

GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators: Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017;390:1211. [PubMed: 28919117]

GBD 2016 DALYs and HALE Collaborators: Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 333 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017;390:1260. [PubMed: 28919118]

Gosling R, von Seidlein L: The future of the RTS,S/AS01 malaria vaccine: an alternative development plan. *PLoS Med* 2016;13(4): e1001994. [PubMed: 27070151]

Guerrant RL, Walker DH, Weller PF (editors): *Tropical Infectious Diseases Principles, Pathogens, and Practice*, 2nd ed. Churchill Livingstone. Elsevier, 2 vols, 2006.

Haque R, Huston CD, Hughes M, Petris WA Jr: Current concepts: Amebiasis. *N Engl J Med* 2003;348:1565. [PubMed: 12700377]

Herricks JR, et al: The global burden of disease study 2013: What does it mean for the NTDs? *PLoS Negl Trop Dis* 2017;11(8):e0005424. [PubMed: 28771480]

Hotez PJ, et al: Rescuing the bottom billion through control of neglected tropical diseases. *Lancet* 2009;373(9674):1570. [PubMed: 19410718]

Hotez PJ: *Blue Marble Health: An Innovative Plan to Fight Diseases of the Poor amid Wealth*. Johns Hopkins University Press, 2016.

Hotez PJ: Neglected infections of poverty in the United States and their effects on the brain. *JAMA Psychiatry*. 2014;71:1099. [PubMed: 25103827]

Kazacos, KR: *Baylisascaris Larva Migrans*. Abbott, RC, van Riper III, C (editors). USGS National Wildlife Health Center, Circular 1412, 2016.

Keiser J, Utzinger J: Food-borne trematodiasis. *Clin Microbiol Rev* 2009;22:466. [PubMed: 19597009]

booksmedicos.org

Maier AG, et al: Exported proteins required for virulence and rigidity of *Plasmodium falciparum*-infected human erythrocytes. *Cell* 2008;134:48. [PubMed: 18614010]

Marie C, Petri Jr WA: Regulation of virulence of *Entamoeba histolytica*. *Ann Rev Microbiol* 2014;68:493.

Mendes C, et al: Duffy negative antigen is no longer a barrier to *Plasmodium vivax*—Molecular evidences from the African west coast (Angola and Equatorial Guinea). *PLoS Negl Trop Dis* 2011;5(6):e1192. [PubMed: 21713024]

Montoya JG, Remmington JS: Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Clin Infect Dis* 2008;47:554. [PubMed: 18624630]

Olotu A, et al: Seven-year efficacy of RTS,S/AS01 malaria vaccine among young African children. *N Eng J Med* 2016;374:2519.

Ortega YR, Sanchez R: Update on *Cyclospora cayetanensis*, a food-borne and waterborne parasite. *Clin Microbiol Rev* 2010;23:218. [PubMed: 20065331]

Rosenthal PJ: Chapter 52, Antiprotozoal drugs. In Katzung BG, Trevor AJ (editors). *Basic and Clinical Pharmacology*, 13th ed. Lange Medical Books/McGraw-Hill, 2015.

Seder RA, et al: Protection against malaria by intravenous immunization with a nonreplicating sporozoite vaccine. *Science* 2013;341:1359. [PubMed: 23929949]

Sissoko MS, et al: Safety and efficacy of PfSPZ vaccine against *Plasmodium falciparum* via direct venous inoculation in healthy malaria-exposed adults in Mali: a randomized, double-blind phase 1 trial. *Lancet Inf Dis* 2017;17(5):498.

van Tong H, et al: Parasite infection, carcinogenesis and human malignancy. *EBioMed* 2017;15:12.

World Health Organization: Leishmaniasis 2018. (http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis).

World Health Organization: World Malaria Report 2017. (http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259492/9789241565523-eng.pdf;jsessionid=DB27E7D83747DE385527A396653E7AC7?sequence=1).

booksmedicos.org

Universidad Mariano Galvez de Guatemala
Access Provided by:
SILVERCHAIR

CAPÍTULO 47: Principios de la microbiología médica diagnóstica

INTRODUCCIÓN

La microbiología médica diagnóstica está relacionada con el diagnóstico etiológico de la infección. Los procedimientos de laboratorio utilizados en el diagnóstico de las enfermedades infecciosas en los seres humanos son los siguientes:

1. Identificación morfológica del agente en tinciones de muestras o secciones de tejidos (microscopia de luz y microscopia electrónica).
2. Detección del agente en muestras obtenidas de pacientes mediante análisis de antígeno (aglutinación de látex, inmunoensayo enzimático, etc.) o análisis de ácido nucleico (hibridación de ácido nucleico, reacción en cadena de la polimerasa [PCR, *polymerase chain reaction*], secuenciación, etc.).
3. Aislamiento del cultivo e identificación del agente. Pruebas de susceptibilidad del agente por métodos de cultivo o ácido nucleico, cuando corresponda.
4. Demostración de la existencia de anticuerpos significativos o respuestas inmunitarias mediadas por células a un agente infeccioso.

En el campo de las enfermedades infecciosas, los resultados de las pruebas de laboratorio dependen en gran medida de la calidad de la muestra, el momento y el cuidado con el que esta se recolecta y transporta, y la capacidad técnica y la experiencia del personal del laboratorio. Aunque los médicos deben ser competentes a la hora de realizar algunas pruebas microbiológicas simples y determinantes (realizar montajes húmedos directos de ciertas muestras, hacer un frotis teñido con Gram y examinarlo microscópicamente, y rayar una placa de cultivo), los detalles técnicos de los procedimientos más complicados se dejan, por lo general, en manos de microbiólogos entrenados. Los médicos que se ocupan de procesos infecciosos deben saber cuándo y cómo tomar las muestras, qué análisis de laboratorio solicitar y cómo interpretar los resultados.

Este capítulo analiza la microbiología diagnóstica de enfermedades bacterianas, fúngicas y virales. El diagnóstico de infecciones parasitarias se analiza en el capítulo 46.

COMUNICACIÓN ENTRE EL MÉDICO Y EL LABORATORIO

La microbiología diagnóstica abarca la detección y caracterización de miles de agentes que causan o están asociados con enfermedades infecciosas. Las técnicas utilizadas para caracterizar los agentes infecciosos varían mucho según el síndrome clínico y el tipo de agente considerado, ya sea virus, bacteria, hongo o parásito. Debido a la gran variedad de pruebas disponibles para el diagnóstico de las enfermedades infecciosas y a la necesidad de su interpretación, la información clínica es mucho más importante para la microbiología diagnóstica que para la química clínica o la hematología. El médico debe hacer un diagnóstico tentativo en lugar de esperar hasta que los resultados de laboratorio estén disponibles. Cuando se solicitan pruebas, el médico debe informar al personal del laboratorio sobre el diagnóstico tentativo (tipo de infección o agentes infecciosos sospechosos). El etiquetado adecuado de las muestras incluye dichos datos clínicos, así como los datos de identificación del paciente (al menos dos métodos de identificación definitiva), el nombre del médico solicitante y la información de contacto pertinente.

Muchos microorganismos patógenos crecen lentamente, y pueden pasar días o incluso semanas antes de poder ser aislados o identificados. El tratamiento no puede diferirse hasta que se complete este proceso. Después de obtener las muestras adecuadas e informar al laboratorio del diagnóstico clínico tentativo, el médico debe comenzar el tratamiento con fármacos dirigidos a los organismos que se consideran causantes de la enfermedad del paciente. A medida que el personal del laboratorio comience a obtener resultados, se informarán a los proveedores de atención médica, quienes luego podrán revalorar el diagnóstico y el curso clínico del paciente, y realizar cambios en el programa terapéutico, si es necesario. Este flujo de información del laboratorio consta de informes preliminares de los resultados de los pasos individuales en el aislamiento e identificación del agente causal.

booksmedicos.org

DIAGNÓSTICO DE INFECCIONES BACTERIANAS Y FÚNGICAS

Muestras

El análisis de laboratorio generalmente incluye una revisión microscópica de materiales frescos teñidos y la inoculación de cultivos con condiciones adecuadas para el crecimiento de una amplia variedad de microorganismos, incluido el tipo de organismo u organismos con mayor probabilidad de ser los causantes de la infección, basado en la evidencia clínica. Si se aísla un microorganismo, se puede buscar la identificación de la especie. Los microorganismos aislados pueden ser sometidos a pruebas de susceptibilidad a fármacos antimicrobianos. Cuando se aíslan patógenos importantes antes del tratamiento, puede ser apropiado realizar los análisis de laboratorio de seguimiento durante y después del tratamiento.

Para el diagnóstico de una infección, la recolección adecuada de la muestra del paciente es el paso más importante, debido a que los resultados de las pruebas de diagnóstico de las enfermedades infecciosas dependen de la selección de la muestra, el momento en que se toma y el método de recolección empleado. Las bacterias y los hongos crecen y mueren, son susceptibles a muchos químicos y, durante el curso de la infección, se pueden encontrar en diferentes sitios anatómicos y en diferentes fluidos y tejidos corporales. Como el aislamiento del agente es tan importante en la formulación de un diagnóstico, la muestra debe obtenerse del sitio con mayor probabilidad de producir el agente en esa etapa particular de la enfermedad y debe manejarse de tal manera que favorezca la supervivencia del agente y su crecimiento. Para el manejo óptimo de cada tipo de muestra, se dan sugerencias en los siguientes párrafos y en la sección posterior sobre el diagnóstico en correspondencia con el sitio anatómico.

La recuperación de bacterias y hongos es más significativa si el agente se aísla de un sitio normalmente desprovisto de microorganismos (un área normalmente estéril). Cualquier tipo de microorganismo cultivado a partir de la sangre, del líquido cefalorraquídeo (CSF, *cerebrospinal fluid*), del líquido articular, de fluidos de la cavidad pleural o de fluidos de la cavidad peritoneal es un hallazgo diagnóstico significativo. Por el contrario, muchas partes del cuerpo tienen una microbiota normal (capítulo 10) que puede verse alterada por influencias endógenas o exógenas. La recuperación de patógenos potenciales de las vías respiratorias, gastrointestinales o genitourinarias, de heridas o de la piel, debe considerarse en el contexto de la microbiota normal de cada sitio en particular. Los datos microbiológicos deben estar correlacionados con la información clínica a fin de llegar a una interpretación significativa de los resultados.

Algunas reglas generales se aplican a todas las muestras:

1. La cantidad de material debe ser adecuada.
2. La muestra debe ser representativa del proceso infeccioso (p. ej., esputo, no saliva; pus de la lesión subyacente, no de su conducto sinusal; un frotis del plano profundo de la herida, no de su superficie).
3. Debe evitarse la contaminación de la muestra utilizando sólo equipos estériles y técnicas asépticas.
4. La muestra debe llevarse al laboratorio y examinarse de inmediato. Se pueden necesitar medios de transporte especiales.
5. Para diagnosticar infecciones bacterianas y fúngicas deben ser tomadas muestras significativas antes de administrar fármacos antimicrobianos. Si se administran fármacos antimicrobianos antes de tomar las muestras para el estudio microbiológico, es posible que se deba suspender el tratamiento y obtener muestras repetidas varios días después.

El tipo de muestra a examinar está determinado por el cuadro clínico inicial. Si los síntomas o signos apuntan a la implicación de un sistema de órganos, se obtienen muestras de esa fuente. En ausencia de signos o síntomas de localización, primero se toman varias muestras de sangre para el cultivo, y luego se considera la necesidad de recolección en serie de muestras de otros sitios, en dependencia, por una parte, de la probabilidad de participación de un sistema de órganos determinado en un paciente dado y, por otra, de la facilidad de obtención de muestras.

Análisis microscópico y tinciones

El análisis microscópico de muestras teñidas o no teñidas es un método relativamente simple y económico, pero mucho menos sensible que el cultivo para la detección de pequeñas cantidades de bacterias. Una muestra debe contener al menos 10^5 organismos por mililitro antes de que sea probable que se vean organismos en un frotis. El medio líquido que contiene 10^5 organismos por mililitro no luce turbio a simple vista. Las muestras que contienen 10^2-10^3 organismos por mililitro producen crecimiento en medios sólidos, y las que contienen 10 bacterias o menos por mililitro pueden

booksmedicos.org

proliferar en medios líquidos.

Un procedimiento muy útil en microbiología diagnóstica es la tinción de Gram. Cuando se sospecha una infección bacteriana, la mayoría de las muestras enviadas se deben extender en portaobjetos de vidrio, teñir con Gram y examinar microscópicamente. Los materiales y el método para la tinción de Gram se resumen en el cuadro 47–1. En el examen microscópico se debe observar la reacción de Gram (el color púrpura-azul indica organismos grampositivos; el rojo, gramnegativos) y la morfología de las bacterias (forma: cocos, bacilos, fusiformes u otros; capítulo 2). Además, es importante observar y cuantificar la presencia o ausencia de células inflamatorias así como el tipo de célula. Del mismo modo, la presencia de material que no parece inflamatorio, como las células epiteliales escamosas obtenidas de una muestra respiratoria o de una herida, puede ser útil para determinar la idoneidad de la recolección de muestras. La aparición de bacterias en los frotis teñidos con Gram no permite la identificación de especies. Los informes de cocos grampositivos en cadena sugieren, pero no son definitivos, la presencia de especies de estreptococos; los reportes de cocos grampositivos en racimos sugieren especies estafilocócicas. Los bacilos gramnegativos pueden ser grandes, pequeños o incluso cocobacilares. Algunas bacterias grampositivas no viables pueden tomar el color de tinción de las gramnegativas. Típicamente, la morfología bacteriana se ha definido utilizando organismos cultivados en agar. Sin embargo, las bacterias en los fluidos o tejidos corporales pueden tener una morfología muy variable.

CUADRO 47–1

Métodos de tinción de Gram y de tinción acidorresistente

Tinción de Gram 1) Fijar el frotis con calor o metanol. 2) Cubrir el cristal con una tintura violeta (10–30 segundos). 3) Enjuagar con agua. No secar. 4) Contratinción con tinción yodada de Gram (10–30 segundos). 5) Enjuagar con agua. No secar. 6) Decolorar con agitación suave en acetona-alcohol a 30% (10–30 segundos, hasta que la mancha ya no salga del portaobjetos). 7) Enjuagar con agua. No secar. 8) Cubrir con la tinción de safranina (10–30 segundos). 9) Enjuagar con agua y secar con aire o con papel secante.
Tinción acidorresistente de Ziehl-Neelsen 1) Fijar el frotis con calor. 2) Cubrir con carbolfucsina, calentar suavemente durante cinco minutos sobre llama directa (o durante 20 minutos en baño de María). No permitir que los portaobjetos hiervan o se sequen. 3) Enjuagar con agua desionizada. 4) Decolorar en una mezcla de ácido-alcohol al 3% (95% de etanol y 3% de ácido clorhídrico) hasta que sólo quede un tenue color rosado. 5) Enjuagar con agua. 6) Contrateñir durante un minuto con la tinción de azul de metileno de Löffler. 7) Enjuagar con agua desionizada y dejar secar.
Tinción acidorresistente de Kinyoun con carbolfucsina 1) Fórmula: 4 g de fucsina básica, 8 g de fenol, 20 mL de alcohol a 95%, 100 mL de agua destilada. 2) Teñir el frotis fijado durante tres minutos (no es necesario calor) y continuar como con la tinción Ziehl-Neelsen.

Las muestras sometidas a análisis para detectar micobacterias deben ser teñidas para microorganismos acidorresistentes. Deben usarse las tinciones fluorescentes más sensibles, como la auramina-rodamina, para la detección de micobacterias. La confirmación de una tinción fluorescente positiva generalmente se realiza utilizando una de las tinciones acidorresistentes no fluorescentes, la **tinción de Ziehl-Neelsen** o la **tinción de Kinyoun** (cuadro 47–1). Estas tinciones pueden usarse como alternativas a las tinciones fluorescentes para micobacterias en laboratorios que carecen de microscopia de fluorescencia (capítulo 23). La **tinción de anticuerpos inmunofluorescentes** (**IF, *immunofluorescent***) es útil en la identificación de muchos microorganismos. Estos procedimientos son más específicos que otras técnicas de tinción, pero también son más

booksmedicos.org

engorrosos de realizar. Los anticuerpos marcados con fluoresceína de uso común están hechos de antisueros producidos al inyectar animales con organismos completos o mezclas complejas de antígenos. Los **anticuerpos policlonales** resultantes pueden reaccionar con múltiples antígenos en el organismo en que se inyectó y también pueden reaccionar de forma cruzada con antígenos de otros microorganismos o posiblemente con células humanas en la muestra. El control de la calidad es importante para minimizar la tinción inespecífica de IF. El uso de **anticuerpos monoclonales** puede evitar el problema de las tinciones inespecíficas. La tinción IF es más útil para confirmar la presencia de organismos específicos como *Bordetella pertussis* o *Legionella pneumophila* en colonias aisladas en medios de cultivo. El uso de la tinción directa de IF en muestras de pacientes es más difícil y menos específico, por lo que está siendo reemplazado en gran medida por técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT, *nucleic acid amplification techniques*).

Ciertas tinciones como blanco de calcoflúor, plata de metenamina, Giemsa y, ocasionalmente, ácido peryódico de Schiff (PAS, *periodic acid-Schiff*) y otras se usan para tejidos y otras muestras en las que hay hongos o parásitos. Estas tinciones no son específicas para ningún microorganismo dado, pero pueden definir estructuras para que los criterios morfológicos puedan usarse en la identificación. El blanco de calcoflúor se une a la celulosa y a la quitina en las paredes celulares de los hongos y fluoresce bajo la luz ultravioleta de onda larga. Puede demostrar una morfología diagnóstica de la especie (p. ej., esférulas con endosporas en la infección por *Coccidioides immitis*). Los quistes de *Pneumocystis jirovecii* se identifican morfológicamente en muestras teñidas de plata. El PAS se usa para teñir secciones de tejido cuando se sospecha una infección fúngica. Después del aislamiento primario de hongos se usan tinciones como el azul de algodón de lactofenol a fin de examinar el crecimiento fúngico e identificar organismos por su morfología.

Las muestras que se estudiarán para detectar hongos se pueden examinar después del tratamiento con una solución de hidróxido de potasio a 10%, que descompone el tejido que rodea el micelio fúngico, lo cual permite una mejor imagen de las hifas. La microscopia de contraste de fase a veces es útil en muestras no teñidas. La microscopia de campo oscuro se puede usar para detectar *Treponema pallidum* en material obtenido de lesiones sifilíticas primarias o secundarias, u otras espiroquetas como *Leptospira*.

Sistemas de cultivo

Para el diagnóstico de bacteriología, es necesario usar varios tipos de medios destinados al cultivo habitual, particularmente cuando entre los posibles organismos se encuentran bacterias aerobias, anaerobias facultativas y anaerobias estrictas. Las muestras y los medios de cultivo utilizados para diagnosticar las infecciones bacterianas más comunes se relacionan en el cuadro 47–2. El medio estándar para las muestras es el agar sangre, por lo general hecho con 5% de sangre de oveja. La mayoría de los organismos aerobios y la mayoría de los anaerobios facultativos crecerán en agar sangre. El agar chocolate, un medio que contiene sangre calentada con o sin suplementos, es un segundo medio necesario; algunos organismos que no crecen en agar sangre, como *Neisseria* y *Haemophilus* patógenos, crecerán en agar chocolate. Un medio selectivo para bacilos gramnegativos entéricos (agar MacConkey o agar eosina-azul de metileno [EMB, *eosin-methylene blue*]) es un tercer tipo de medio que se usa de manera rutinaria. Estos agares contienen indicadores que permiten la diferenciación de organismos que fermentan la lactosa de organismos que no la fermentan. Las muestras en que se van a cultivar anaerobios estrictos deben colocarse en placas con medios anaeróbicos, como el agar brucela, un medio altamente suplementado con hemina y vitamina K, o un medio selectivo que contenga sustancias que inhiban el crecimiento de los bacilos gramnegativos entéricos y de los cocos anaerobios facultativos o grampositivos anaerobios.

CUADRO 47–2

Infecciones bacterianas localizadas comunes

Enfermedad	Muestra	Medios de cultivo	Agentes causantes comunes	Hallazgos microscópicos habituales	Comentarios
Celulitis cutánea	Biopsia por punción	BA, CA	*Streptococcus pyogenes, Staphylococcus aureus*	Cocos grampositivos	La biopsia en el borde delantero del eritema puede mostrar el organismo
Impétigo	Pus, frotis	BA, CA	*S. pyogenes, S.*	Cocos	A menudo contiene microbiota cutánea

booksmedicos.org

			aureus	grampositivos	
Úlceras cutáneas, profundas	Biopsia por punción; aspirado o biopsia de tejido profundo	BA, CA, MAC/EMB, ANA	Microbiota mixta	Microbiota mixta	A menudo contiene microbiota cutánea y microbiota gastrointestinal en úlceras por debajo de la cintura
Meningitis	CSF	BA, CA	*Neisseria meningitidis* *Haemophilus influenzae* *Streptococcus pneumoniae* Estreptococos del grupo B *Escherichia coli,* otras especies de *Enterobacteriaceae* *Listeria monocytogenes*	Diplococos intracelulares gramnegativos Pequeños cocobacilos gramnegativos Cocos grampositivos pareados Cocos grampositivos pareados y en cadenas Bacilos gramnegativos Bacilos grampositivos	Adolescentes, adultos jóvenes Adolescentes, adultos jóvenes Adolescentes, adultos jóvenes Lactantes Lactantes Pacientes inmunodeprimidos, mujeres embarazadas, lactantes, β hemolíticos
Abscesos cerebrales	Pus	BA, CA, MAC/EMB, ANA	Infección mixta; cocos y bacilos anaerobios grampositivos y gramnegativos	Cocos grampositivos o microbiota mixta	La muestra debe obtenerse quirúrgicamente y transportarse en condiciones anaeróbicas
Abscesos peribucales	Pus	BA, CA, MAC/EMB, ANA	*S. aureus, S. pyogenes, Actinomyces*	Microbiota mixta	Generalmente infección bacteriana mixta; a menudo contiene microbiota oral
Faringitis	Frotis	BA, CA, medios especiales para *Corynebacterium diphtheriae*	*S. pyogenes* *C. diphtheriae*	No recomendado No recomendado	β hemolítico Casos clínicamente sospechosos; se requiere prueba de toxicidad difteroide
Tos ferina (pertussis)	Frotis NP, lavado nasal/aspirado, BAL	Agar Regan-Lowe	*Bordetella pertussis*	No recomendado	La prueba de anticuerpos fluorescentes identifica organismos del cultivo y ocasionalmente en frotis directos; PCR más sensible que el cultivo

booksmedicos.org

Epiglotitis	Frotis	BA, CA	*H. influenzae*	Generalmente no es útil	*S. pneumoniae* es parte de la microbiota normal en la nasofaringe
Neumonía	Esputo, BAL	BA, CA, MAC/EMB Add ANA	*S. pneumoniae* *S. aureus* Enterobacteriaceae y otros bacilos gramnegativos Anaerobios y aerobios mixtos	Muchos PMN, cocos grampositivos pareados o en cadenas. Se puede ver la cápsula Cocos grampositivos en racimos Bacilos gramnegativos Microbiota mixta de las vías respiratorias; a veces muchos PMN	*S. pneumoniae* es parte de la microbiota normal en la nasofaringe. Hemocultivos positivos en 10–20% de los pacientes Causa infrecuente de neumonía. Por lo general, β hemolítico, coagulasa positivo Neumonía asociada al hospital. Neumonía alcohólica Neumonía por aspiración, a menudo asociada con derrame pleural/absceso
Empiema torácico	Fluido pleural	BA, CA, MAC/EMB, ANA	Igual que la neumonía o infección de la microbiota mixta	Microbiota mixta	Generalmente neumonía; microbiota mixta aerobia y anaerobia derivada de la orofaringe
Absceso hepático	Líquido del absceso	BA, CA, MAC/EMB, ANA	*E. coli; Bacteroides fragilis*; microbiota mixta aerobia o anaerobia	Bacilos gramnegativos y microbiota mixta	Comúnmente aerobios y anaerobios gramnegativos entéricos; considerar la infección por *Entamoeba histolytica*
Colecistitis	Bilis	BA, CA, MAC/EMB, ANA	Aerobios entéricos gramnegativos, también *B. fragilis*	Bacilos gramnegativos	Por lo general, bacilos gramnegativos de las vías gastrointestinales
Abscesos abdominales o perirrectales	Líquido del absceso	BA, CA, MAC/EMB, ANA	Microbiota gastrointestinal	Microbiota mixta	Microbiota intestinal anaerobia y aerobia; a menudo se cultivan más de cinco especies
Fiebre entérica, tifoidea	Sangre, heces, orina	BA, CA, MAC/EMB, Hektoen, agar entérico	*Salmonella* serovar Typhi	No recomendado	Se deben cultivar múltiples muestras; lactosa negativa, H_2S positiva
Enteritis, enterocolitis, diarreas bacterianas	Heces	MAC/EMB, Hektoen, agar entérico, agar para *Campylobacter*	Especies de *Salmonella*	La tinción de Gram o azul de metileno puede mostrar PMN	Colonias sin fermentación de lactosa en sesgos de TSI: La salmonella no tifoidea produce ácido y gas extremo, sesgo alcalino y H_2S
			Especies de *Shigella*	La tinción de Gram	Colonias sin fermentación de lactosa en sesgos

booksmedicos.org

				o la tinción de azul de metileno pueden mostrar PMN	de TSI: la shigela produce un sesgo alcalino, ácido extremo sin gas o H_2S
			Campylobacter jejuni	Bacilos gramnegativos "en forma de ala de gaviota" y, a menudo, PMN	Incubar a 42 °C en gas *Campylobacter*; colonias oxidasa-positivas; el frotis muestra bacilos con forma de "ala de gaviota"
		Agregar agar TCBS	*Vibrio cholerae*	No recomendado	Casos clínicamente sospechosos; colonias amarillas en TCBS. *V. cholerae* es oxidasa positiva
		Agregar agar TCBS	*Yersinia enterocolitica*	No recomendado	Diferenciar de *V. cholerae* por pruebas bioquímicas y de cultivo
		Agregar agar CIN	Otras especies de *Vibrio species*	No recomendado	Enriquecimiento a 4 °C útil; incubar cultivos a 25 °C
Colitis hemorrágica y síndrome urémico hemolítico	Heces	MAC/EMB, agar sorbitol de MacConkey	*E. coli* O157:H7 y otros serotipos	No recomendado	Buscar colonias sorbitol-negativas; tipo con antisuero para el antígeno O 157 y el antígeno flagelar 7; también EIA o PCR para toxinas tipo shiga
Infección de las vías urinarias	Orina (captura limpia a mitad del chorro, cateterización de la vejiga o aspiración suprapúbica)	BA, MAC/EMB	*E. coli;* especies de *Enterobacteriaceae*; otros bacilos gramnegativos	Los bacilos gramnegativos observados en el frotis teñido de orina no centrifugada indican más de 10^5 organismos/mL	Cultivo semicuantitativo para carga bacteriana en orina; bacilos gramnegativos de *E. coli* indol-positivos; otros requieren de más pruebas bioquímicas; el análisis de orina muestra la presencia de leucocitos y/o nitratos
Uretritis/cervicitis	Frotis	BA, CA, agar Thayer-Martin modificado Cultivo raramente realizado	*Neisseria gonorrhoeae* *Chlamydia trachomatis*	Diplococos gramnegativos intracelulares en PMN. Específico para *N. gonorrhoeae* en hombres; menos confiable en mujeres PMN sin diplococos gramnegativos asociados	Frotis teñido positivo diagnóstico en hombres. Las pruebas de ácido nucleico son más sensibles que el cultivo Pruebas de ácido nucleico más sensibles que el cultivo

booksmedicos.org

Úlceras genitales	Frotis, aspirados de ganglios linfáticos	BA, CA, agar Thayer-Martin modificado	*Haemophilus ducreyi* (chancroide) *Treponema pallidum* (sífilis) *C. trachomatis*, serovares de linfogranuloma venéreo (LGV, *lymphogranuloma venereum*)	Microbiota mixta El examen de anticuerpos de campo oscuro o fluorescente muestra espiroquetas, pero rara vez está disponible PMN sin diplococos gramnegativos asociados	Difícil de cultivar, el diagnóstico a menudo se hace clínicamente Cultivo no realizado, diagnóstico realizado serológicamente (reacción plasmática rápida [RPR, *rapid plasma reagin*], prueba de laboratorio de investigación de enfermedades venéreas [VDRL, *venereal disease research laboratory*], pruebas específicas de anticuerpos treponémicos) Diagnóstico realizado con prueba de ácido nucleico para *C. trachomatis*, serovares LGV diagnosticados serológicamente
Enfermedad inflamatoria pélvica	Frotis cervical, aspirado pélvico	BA, CA, agar Thayer-Martin modificado Añadir ANA	*N. gonorrhoeae* *C. trachomatis* Microbiota mixta	PMN con diplococos gramnegativos asociados; puede estar presente microbiota mixta PMN sin diplococos gramnegativos asociados Microbiota mixta	Pruebas de ácido nucleico más sensibles que el cultivo Prueba de ácido nucleico más sensible que el cultivo Generalmente mezcla de bacterias anaerobias y aerobias
Artritis	Líquido sinovial	BA, CA Agregar el medio Thayer-Martin modificado Añadir ANA	*S. aureus* *N. gonorrhoeae* Otros	Cocos grampositivos en racimos Diplococos gramnegativos en PMN Morfología variable	Coagulasa positivo; generalmente β hemolítico Incluye estreptococos, bacilos gramnegativos y anaerobios

ANA: agar para anaerobios (agar Brucella); BA (*blood agar*): agar sangre; BAL (*bronchoalveolar lavage fluid*): líquido de lavado broncoalveolar; CA (*chocolate agar*): agar chocolate; CIN: medio con cefsulodina-irgasan-novobiocina; EIA (*enzyme immunoassay*): inmunoensayo enzimático; EMB (*eosin-methylene blue agar*): agar eosina-azul de metileno; MAC (*MacConkey agar*): agar MacConkey; TCBS (*thiosulfate-citrate-bile salts-sucrose agar*): agar con tiosulfato-citrato-sales biliares-sacarosa; TSI (*triple sugar iron agar*): agar con hierro y triple azúcar.

Se utilizan muchos otros medios especializados en la bacteriología diagnóstica; las opciones dependen del diagnóstico clínico y del organismo considerado. El personal del laboratorio selecciona los medios específicos a partir de la información en la solicitud del cultivo. Por tanto, el medio fresco de Bordet-Gengou, o medio que contiene carbón vegetal, se usa para cultivar *B. pertussis* en el diagnóstico de tos ferina, y otros medios especiales se usan para cultivar *Vibrio cholerae*, *Corynebacterium diphtheriae, Neisseria gonorrhoeae* y *Campylobacter*. Para el cultivo de micobacterias, se utilizan comúnmente medios sólidos y líquidos especializados. Estos medios pueden contener inhibidores de otras bacterias. Debido a que muchas micobacterias crecen lentamente, los cultivos deben incubarse y examinarse periódicamente durante semanas (capítulo 23).

booksmedicos.org

Los cultivos en caldo en medios altamente enriquecidos son importantes para los cultivos de respaldo de tejidos de biopsia y fluidos corporales como CFS. Los cultivos en caldo pueden dar resultados positivos cuando no hay crecimiento en medios sólidos, debido a la pequeña cantidad de bacterias presentes en el inóculo (véase con anterioridad).

Muchas levaduras crecen bien en agar sangre. Los hongos en fase bifásica y en fase micelial crecen mejor en medios diseñados específicamente para hongos. El agar con infusión cerebro-corazón, con y sin antibióticos, y el agar inhibidor de moho han reemplazado en gran medida el uso tradicional del agar dextrosa de Sabouraud para cultivar hongos. Los medios hechos con plantas y materiales vegetales, hábitats naturales para muchos hongos, también permiten la proliferación de muchos hongos que causan infecciones. Los cultivos para hongos se realizan comúnmente pareados: una muestra es incubada a 25–30 °C y la otra a 35–37 °C para poder distinguir los hongos dimórficos. El cuadro 47–3 resume las muestras y otras pruebas que se utilizan para el diagnóstico de infecciones fúngicas.

CUADRO 47–3

Infecciones fúngicas comunes y nocardiosis: agentes, muestras y pruebas diagnósticas

	Muestras	Pruebas serológicas y otras	Comentarios
Micosis invasivas (profundas) Aspergilosis: *Aspergillus fumigatus*, otras especies de *Aspergilus*			
Pulmonar	Esputo, BAL	Cultivo, suero/pruebas de galactomanano BAL	Se puede distinguir la colonización de la infección
Diseminada	Muestra de biopsia, sangre	Como se indicó con anterioridad	Es difícil que *Aspergillus* crezca a partir de sangre y fluidos corporales de pacientes con infección diseminada
Blastomicosis: *Blastomyces dermatitidis*			
Pulmonar	Esputo, BAL	Cultivo, serología	La serología es útil para determinar la exposición; el diagnóstico definitivo requiere cultivo, la levadura muestra una gemación de base amplia
Úlceras orales y cutáneas	Muestra de biopsia o hisopo	Cultivo, serología	
Ósea	Biopsia ósea	Cultivo, serología	
Coccidioidomicosis*: Coccidioides immitis*			
Pulmonar	Esputo, BAL	Cultivo, serología	La serología a menudo es más sensible que el cultivo; después de la inmunodifusión positiva pueden medirse títulos de fijación del complemento; *C. immitis* puede crecer en cultivos bacterianos habituales y conlleva un riesgo de exposición en el laboratorio
Diseminada	Muestras de biopsia, CSF	Como se indicó con anterioridad	

booksmedicos.org

Histoplasmosis: *Histoplasma capsulatum*			
Pulmonar	Esputo, BAL	Cultivo, serología, prueba de antígeno urinario	La serología es útil para determinar la exposición; el diagnóstico definitivo requiere cultivo
Diseminada	Médula ósea, muestra de biopsia	Como se indicó anteriormente	La patología muestra pequeñas formas de levadura intracelular que se distinguen de *Leishmania* por la ausencia de cinetoplasto
Nocardiosis: *Complejo Nocardia asteroides* y otras especies de *Nocardia*			
Pulmonar	Esputo, BAL	Cultivo, tinción para acidorresistentes modificada	Las nocardias son bacterias que se comportan clínicamente como hongos; son bacilos grampositivos filamentosos, ramificados, débilmente acidorresistentes
Subcutánea	Aspirado o biopsia de abscesos		
Cerebral	Material de abscesos cerebrales		
Paracoccidioidomicosis (blastomicosis sudamericana): *Paracoccidioides brasiliensis*			
	Muestra de biopsia	Cultivo, serología	Serología útil para determinar la exposición; el diagnóstico definitivo requiere de cultivo
Esporotricosis: *Sporothrix schenckii*			
Nódulos cutáneos y subcutáneos	Muestra de biopsia	Cultivo, serología	Exposición a suelo y cultivos
Diseminada	Muestra de biopsia		
Zigomicosis: Especies de *Rhizopus*, especies de *Mucor*, otros			
Rinocerebral Cutánea; pulmonar y diseminada	Tejido nasal-orbital Esputo, BAL, muestras de biopsia	Cultivo Cultivo	Hifas no septadas vistas en secciones microscópicas
Infecciones por levaduras Candidiasis: *Candida albicans* y otras especies de *Candida*[a]			

booksmedicos.org

Membrana mucosa	Hisopo oral, hisopo vaginal, muestras de biopsia	Cultivo, montaje en húmedo de levadura	Candidiasis vaginal diagnosticada clínicamente y por tinción de Gram (criterios de Nugent)
Cutánea	Hisopo, muestra de biopsia	Cultivo	
Sistémica	Sangre, muestra de biopsia, orina	Cultivo	*Candida* y otras especies de levadura se multiplican bien en cultivos bacterianos habituales
Criptococcosis: *Cryptococcus neoformans*			
Pulmonar	Esputo, BAL	Cultivo, antígeno criptocócico	Más común en pacientes inmunodeficientes
Meningitis	CSF	Cultivo, antígeno criptocócico	
Diseminada	Médula ósea, hueso, sangre, otros	Cultivo, antígeno criptocócico	
Infecciones cutáneas primarias Dermatofitosis: Especies de *Microsporum*, especies de *Epidermophyton*, especies de *Trichophyton*			
	Pelo, piel, uñas de los sitios infectados	Cultivo	Se requieren agares especializados para dermatofitos

[a] *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Candida glabrata* y otras especies de *Candida.*

BAL (*bronchoalveolar fluid*): líquido de lavado broncoalveolar; CF (*complement fixation*): fijación del complemento; CSF (*cerebroespinal fluid*): líquido cefalorraquídeo; EIA (*enzyme immunoassays*): inmunoensayos enzimáticos.

Además de los medios estándar y selectivos anteriores, se encuentran disponibles agares que incorporan antibióticos y sustratos de enzimas cromógenas que dan color a organismos específicos de interés, como *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina y varias especies de *Candida*, entre muchos otros. Estos medios, aunque son más caros, mejoran la sensibilidad por inhibir la microbiota de fondo y permitir que el patógeno de interés se reconozca más fácilmente. Típicamente, estos agares cromogénicos se usan para muestras como cultivos de observación y cultivos de orina.

Detección de antígenos

Los sistemas inmunitarios, diseñados para detectar antígenos de microorganismos, se pueden utilizar en el diagnóstico de infecciones específicas. Las pruebas de inmunofluorescencia (pruebas de anticuerpos fluorescentes directos e indirectos) son una forma de detección de antígeno y se analizan en secciones separadas en este capítulo y en los capítulos sobre los microorganismos específicos.

Los **inmunoensayos enzimáticos** (**EIA**), entre ellos el **enzimoinmunoanálisis de adsorción** (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assays*) y las pruebas de aglutinación, se utilizan para detectar antígenos de agentes infecciosos presentes en muestras clínicas. Los principios de estas pruebas se revisan brevemente en este capítulo.

booksmedicos.org

Existen muchas variaciones de EIA para detectar antígenos. Un formato comúnmente usado es unir un anticuerpo de captura, específico para el antígeno en cuestión, a los pozos de las bandejas de microdilución plásticas. La muestra que contiene el antígeno se incuba en estos pocillos, que después son lavados. Para detectar el antígeno, se utiliza un segundo anticuerpo para el antígeno, marcado con enzima. La adición del sustrato para la enzima permite la detección del antígeno unido a ella, gracias a una reacción colorimétrica. Una modificación significativa de EIA es el desarrollo de formatos de membrana inmunocromatográfica destinados para la detección de antígenos. En estos formatos, se usa una membrana de nitrocelulosa a fin de absorber el antígeno de una muestra. Aparece una reacción coloreada, directamente en la membrana, con la adición secuencial primero de conjugado y luego de sustrato. En algunos formatos, el antígeno es capturado por el anticuerpo unido, dirigido contra el antígeno. Estas pruebas tienen la ventaja de ser rápidas y con frecuencia también incorporan un mecanismo de control interno. Los EIA se utilizan para detectar antígenos virales, bacterianos, clamidiales, protozoarios y fúngicos en una variedad de tipos de muestras, como heces, CSF, orina y muestras obtenidas de las vías respiratorias. Ejemplos de estos tipos se analizan en los capítulos sobre los agentes etiológicos específicos.

En las pruebas de aglutinación de látex, se fija un anticuerpo específico de antígeno (policlonal o monoclonal) a las microesferas de este material. Cuando la muestra clínica se agrega a una suspensión de microesferas de látex, los anticuerpos se unen a los antígenos en el microorganismo formando una estructura reticular, y se produce la aglutinación de las microesferas. La coagulación es similar a la aglutinación de látex, excepto que se usan estafilococos ricos en proteína A (cepa Cowan I) en lugar de partículas de látex; la coaglutinación es menos eficaz para la detección de antígenos en comparación con la aglutinación de látex, pero es útil cuando se aplica a la identificación de bacterias en cultivos como *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *N. gonorrhoeae* y estreptococos β hemolíticos.

Las pruebas de aglutinación de látex están principalmente dirigidas a la detección de antígenos de carbohidratos de microorganismos encapsulados. La detección de antígenos se usa con mayor frecuencia en el diagnóstico de la faringitis estreptocócica del grupo A. La detección del antígeno criptocócico es útil para el diagnóstico de la meningitis criptocócica, en pacientes con sida u otras enfermedades inmunodepresoras.

La sensibilidad de las pruebas de aglutinación de látex en el diagnóstico de meningitis bacteriana no es mejor que la de la tinción de Gram, que es de aproximadamente 100 000 bacterias por mililitro. Por esa razón, la prueba de aglutinación de látex no se recomienda para la prueba directa de muestras de CSF.

Pruebas serológicas

La detección de anticuerpos específicos contra agentes infecciosos puede ser útil para el diagnóstico de infecciones agudas o crónicas y a la hora de investigar la epidemiología de las enfermedades infecciosas. Durante el curso de la enfermedad, primero se produce el anticuerpo IgM y después el anticuerpo IgG. Se debe tener precaución al interpretar resultados positivos de IgM, ya que estas pruebas presentan reactividad cruzada y pueden dar positivos falsos. Las técnicas serológicas son las más útiles para el estudio de sueros de fase aguda y de convalecencia si se quiere identificar aumento en el tiempo de las concentraciones de anticuerpos.

Hay una variedad de pruebas serológicas disponibles, entre las que se incluyen la de inmunofluorescencia directa, la de aglutinación, la de fijación del complemento (CF, *complement fixation*), y los formatos EIA y ELISA. También se encuentran disponibles inmunoensayos inespecíficos, como la prueba de heterófilos para mononucleosis por EBV y la reagina plasmática rápida para detectar sífilis. Algunas de estas pruebas pueden medir las concentraciones de anticuerpos realizando disoluciones de suero del paciente, para determinar el título más bajo en el cual se observa reactividad.

Inmunoensayos de transferencia Western

Estas pruebas generalmente se realizan para detectar anticuerpos contra antígenos específicos de un organismo particular. Este método se basa en la separación electroforética de las principales proteínas del organismo en cuestión en un gel de agarosa bidimensional. Los organismos son alterados mecánica o químicamente y el antígeno solubilizado resultante del organismo se coloca en un gel de poliacrilamida. Se aplica una corriente eléctrica y las proteínas principales se separan en función del tamaño (las proteínas más pequeñas viajan más rápido). Las bandas de proteínas se transfieren a tiras de papel de nitrocelulosa. Después de la incubación de las tiras con la muestra que contiene anticuerpos de un paciente (generalmente suero), los anticuerpos se unen a las proteínas en la tira y se detectan enzimáticamente, de manera similar a los métodos de EIA descritos anteriormente. Las pruebas de transferencia Western se usan como pruebas específicas para anticuerpos en la infección por VIH y la enfermedad de Lyme.

Diagnóstico molecular

A. Sondas de hibridación de ácido nucleico

booksmedicos.org

El principio detrás de las pruebas moleculares de la sonda de hibridación es la hibridación de una **sonda de ácido nucleico** caracterizada con una secuencia específica de ácido nucleico en una muestra de prueba, seguida de la detección del híbrido emparejado. Por ejemplo, la sonda de ADN monocatenario (o ARN) se utiliza para detectar ARN complementario o ADN desnaturalizado en una muestra de prueba. La sonda de ácido nucleico típica está marcada con enzimas, sustratos antigénicos, moléculas quimioluminiscentes o radioisótopos, para facilitar la detección del producto de hibridación. Al seleccionar cuidadosamente la sonda o hacer un **oligonucleótido** específico y realizar la hibridación en condiciones de alta rigurosidad, la detección del ácido nucleico en la muestra de prueba puede ser extremadamente específica. Estas pruebas se usan hoy día principalmente para la confirmación rápida de un patógeno, una vez que se detecta su crecimiento (p. ej., la identificación de *Mycobacterium tuberculosis* en cultivo usando una sonda de ADN). La hibridación *in situ* implica el uso de sondas de ADN o ARN marcadas para detectar ácidos nucleicos complementarios en tejidos impregnados en parafina y fijados con formalina, en tejidos congelados o en preparaciones citológicas montadas en portaobjetos. Técnicamente, esto puede ser difícil y generalmente se realiza en laboratorios de histología y no en laboratorios de microbiología clínica. Sin embargo, esta técnica ha enriquecido el conocimiento de la biología de muchas enfermedades infecciosas, especialmente las hepatitides y los virus oncogénicos, y sigue siendo útil en el diagnóstico de enfermedades infecciosas. Una técnica novedosa que se asemeja a una modificación de la hibridación *in situ* hace uso de sondas de ácido nucleico peptídico. Las sondas de ácido nucleico peptídico son fragmentos de ADN sintetizados en los que la estructura de azúcar fosfato de ADN (normalmente con carga negativa) se reemplaza por una poliamida de unidades repetitivas (carga neutra). Las bases de nucleótidos individuales se pueden unir a la estructura neutra actual, lo que permite una hibridación más rápida y más específica a ácidos nucleicos complementarios. Debido a que las sondas son sintéticas, no están sujetas a la degradación por nucleasas u otras enzimas. Estas sondas se pueden usar para la detección de *S. aureus*, enterococos, ciertas *Candida* spp. y algunos bacilos gramnegativos de frascos de hemocultivos positivos. La hibridación de la sonda se detecta mediante fluorescencia y se denomina hibridación *in situ* de fluorescencia con ácido nucleico peptídico (PNA-FISH, *peptide nucleic acid-fluorescent in situ hybridization*).

B. Identificación microbiana mediante hibridación de sonda génica ribosómica

Los genes de ARN ribosómico (rRNA, *ribosomal RNA*) de cada especie tienen porciones de la secuencia estables (conservadas). La mayoría de las pruebas se dirigen al gen bacteriano ARNr 16S o a las regiones espaciadoras transcritas internas de los genes fúngicos de ARNr. Muchas copias están presentes en cada organismo. Se añaden sondas marcadas específicas para el gen de ARNr de una especie y después se mide la cantidad de marcas en el híbrido de doble cadena. Esta técnica es ampliamente utilizada para la identificación rápida de muchos organismos. Los ejemplos incluyen las especies de *Mycobacterium* más comunes e importantes, *C. immitis*, *Histoplasma capsulatum* y otras.

Estas pruebas de diagnóstico molecular que emplean la amplificación de ácido nucleico han sido ampliamente usadas y están evolucionando rápidamente. Se han utilizado en una variedad de tipos de muestras, entre ellas muestras directas de pacientes, cultivos positivos y organismos aislados. Estos sistemas de amplificación se dividen en varias categorías básicas, como se describe a continuación.

C. Sistemas de amplificación del objetivo

En estas pruebas, el ADN o ARN objetivo se amplifica muchas veces. La reacción en cadena de la polimerasa (**PCR**, *polymerase chain reaction*) se utiliza para amplificar cantidades extremadamente pequeñas de ADN específico presente en una muestra clínica, lo que permite detectar las que inicialmente eran cantidades mínimas de ADN. La PCR utiliza un ADN polimerasa termoestable que permite producir una amplificación doble del ADN objetivo con cada ciclo de temperatura. La PCR convencional, también conocida como PCR de detección final, utiliza tres reacciones secuenciales: desnaturalización, recocido y extensión del cebador principal, de la siguiente manera: el ADN extraído de la muestra clínica, junto con los cebadores oligonucleotídicos específicos de secuencia, los nucleótidos, el ADN polimerasa termoestable y el amortiguador, se calientan a 90–95 °C para desnaturalizar (separar) las dos cadenas del ADN objetivo. La temperatura en la reacción se reduce, por lo general a 45–60 °C, en dependencia de los cebadores, para permitir la unión de los cebadores al ADN objetivo. Luego, cada cebador es extendido mediante el ADN polimerasa termoestable agregando nucleótidos complementarios al ADN objetivo, con lo que se produce la doble amplificación. El ciclo se repite 30–40 veces para producir una amplificación del segmento de ADN objetivo más de 10^{10} veces. El segmento amplificado a menudo se puede ver en un gel electroforético o se puede detectar mediante análisis de inmunotransferencia usando sondas de ADN marcadas que son específicas para el segmento o por una variedad de técnicas comerciales patentadas. Más recientemente, los protocolos de PCR en tiempo real han reemplazado a estos métodos de detección final (véase más adelante).

La PCR también se puede realizar en objetivos de ARN; este método se denomina **PCR de transcriptasa inversa**. La enzima transcriptasa inversa se usa para transcribir el ARN en ADN complementario para la posterior amplificación por PCR.

booksmedicos.org

Están disponibles comercialmente las pruebas de PCR para la identificación de una amplia gama de patógenos bacterianos y virales, como *Chlamydia trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *M. tuberculosis*, citomegalovirus (CMV, *cytomegalovirus*), VIH-1, virus de la hepatitis C y muchos otros. Hay muchas otras pruebas de PCR desarrolladas por laboratorios que han sido implementadas en laboratorios individuales con el propósito de diagnosticar infecciones. Estas pruebas son las pruebas de elección para diagnosticar muchas infecciones, especialmente cuando el cultivo tradicional y las técnicas de detección de antígeno no funcionan bien. Son ejemplos las pruebas de CFS para el virus del herpes simple (HSV, *herpes simplex virus*) a fin de diagnosticar encefalitis herpética y las pruebas de muestras nasofaríngeas para diagnosticar la infección por *B. pertussis* (tos ferina).

Una consideración importante para los laboratorios que realizan pruebas de PCR es evitar la contaminación del medio ambiente de reactivos o muestras con ADN objetivo, lo que puede ocultar la distinción entre resultados verdaderamente positivos y positivos falsos debido a la contaminación.

D. Técnicas de amplificación de señal

Estas pruebas fortalecen la señal al amplificar la marca (p. ej., fluorocromos, enzimas) que está unida al ácido nucleico objetivo. El sistema de **ADN ramificado** (bDNA, *branched DNA*) tiene una serie de sondas primarias y una sonda secundaria ramificada marcada con enzima. Múltiples sondas de oligonucleótidos específicas para el ARN (o el ADN) objetivo se fijan a una superficie sólida, como una bandeja de microdilución. Estas constituyen las sondas de captura. Se agrega la muestra preparada y las moléculas de ARN se unen a las sondas de captura en la bandeja de microdilución. Las sondas blanco adicionales se unen al objetivo, pero no a la bandeja. Las sondas amplificadoras de bDNA marcadas con enzimas se agregan y se unen a las sondas objetivo. Se agrega un sustrato quimioluminiscente y se mide la luz emitida para cuantificar la cantidad de ARN objetivo presente. Los ejemplos del uso de este tipo de prueba incluyen la medición cuantitativa del VIH-1, el virus de la hepatitis C y el virus de la hepatitis B.

E. Métodos de amplificación no basados en PCR

La **amplificación mediada por transcripción** (**TMA, *transcription-mediated amplification***) y los sistemas de **amplificación basada en la secuencia de ácido nucleico** (**NASBA, *nucleic acid sequence-based amplification***) amplifican grandes cantidades de ARN en pruebas isotérmicas que utilizan de forma coordinada las enzimas transcriptasa inversa, RNasa H y ARN polimerasa. Se permite que un cebador oligonucleótido que contiene el promotor de ARN polimerasa se una al ARN objetivo. La transcriptasa inversa produce una copia de ADNc monocatenario del ARN. La RNasa H destruye el ARN del híbrido ARN-ADNc y un segundo cebador fortalece el segmento de ADNc. La actividad de ADN polimerasa dependiente de ADN de la transcriptasa inversa extiende el ADN del segundo cebador; así se produce una copia de ADN de doble cadena, con ARN polimerasa intacta. La ARN polimerasa produce muchas copias de ARN monocatenario. La detección de *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* y *M. tuberculosis*, y la cuantificación de las cargas virales de VIH-1 son ejemplos del uso de este tipo de pruebas.

Las **pruebas de desplazamiento de cadena** (**SDA, *strand displacement assays***) son pruebas de amplificación isotérmica que emplean endonucleasa de restricción y ADN polimerasa. La endonucleasa de restricción "corta" el ADN en sitios específicos, lo que permite que la ADN polimerasa inicie la replicación en los cortes en la molécula objetivo y simultáneamente desplace la cadena cortada. Las cadenas simples desplazadas luego sirven como plantillas para una amplificación adicional.

La **amplificación isotérmica mediada por bucle** (**LAMP, *loop-medaited isothermal amplification***) recibe su nombre del hecho de que el producto de amplificación final consiste en una estructura que contiene múltiples bucles (repeticiones) de la secuencia objetivo. La reacción es isotérmica y consiste en el autociclo de la síntesis de ADN por desplazamiento de cadena usando ADN polimerasa *Bst* y de cuatro a seis cebadores. Los productos de la amplificación se pueden detectar en tiempo real mediante la precipitación de ADN a través de la adición de pirofosfato de magnesio a la reacción, lo que crea una turbidez que se puede leer visualmente o mediante un espectrofotómetro. Este método es muy sensible y detecta tan sólo 10 copias blanco por reacción. Se encuentran disponibles pruebas comerciales que utilizan la tecnología LAMP para la detección de *Clostridium difficile* en muestras de heces y para otros patógenos en una variedad de tipos de muestras.

F. PCR en tiempo real

Los avances tecnológicos de PCR en tiempo real, que han conducido a la "amplificación en tiempo real", han simplificado las plataformas de amplificación de ácido nucleico, han mejorado la sensibilidad de las pruebas de amplificación y han reducido drásticamente el potencial de contaminación. Los avances significativos en la química de las reacciones de amplificación de ácido nucleico han dado como resultado mezclas de reacción homogéneas en las cuales los compuestos fluorogénicos están presentes en el mismo tubo de reacción en el que se produce la amplificación.

booksmedicos.org

Se usa una variedad de moléculas fluorogénicas, entre ellas colorantes inespecíficos como el verde SYBR, el cual se une al surco menor del ADN de doble cadena, y métodos de detección específicos con amplicón que utilizan sondas oligonucleotídicas marcadas con fluorescencia, que se dividen en tres categorías: TaqMan o sondas de hidrólisis, sondas de transferencia de energía de fluorescencia (FRET, *fluorescence energy transfer*) y balizas moleculares. La señal de estas sondas es proporcional a la cantidad de ADN del producto presente en la reacción y se representa frente al ciclo de PCR. El uso de un valor umbral de fluorescencia permite la determinación de reacciones positivas y negativas. La señal se mide a través del tubo de reacción cerrado, utilizando detectores fluorescentes, por tanto, la prueba se realiza en "tiempo real". Dado que no es necesario abrir el tubo de reacción para analizar los productos de PCR en un gel, existe un riesgo mucho menor de transferencia de amplicón a la siguiente reacción. Cuando se usa con una curva estándar, las pruebas de PCR en tiempo real pueden ser cuantitativas, lo que permite la determinación de la concentración de organismos. Estas pruebas se usan comúnmente para la cuantificación de la carga viral de VIH, el virus de la hepatitis C, el virus de la hepatitis B y el CMV. Se remite al lector a la referencia de Persing *et al.* para obtener información más detallada sobre PCR en tiempo real y otros métodos moleculares.

G. Secuenciación por PCR

El producto de una reacción de PCR se puede secuenciar y comparar con una base de datos para la identificación de organismos o mutaciones de resistencia. Los cebadores de PCR están diseñados para hibridarse con regiones genómicas conservadas y amplificar la secuencia de interés entre uno y otro cebador. Se puede usar una variedad de métodos de secuenciación, cuyo análisis se encuentra más allá del objetivo que en este trabajo nos proponemos.

Para la identificación bacteriana se usa comúnmente la secuenciación del gen ARNr 16S. Este gen tiene regiones altamente conservadas, intercaladas con secuencias variables, lo que lo vuelve ideal para amplificar y diferenciar muchas especies bacterianas. Otros objetivos genéticos conservados también se utilizan para la identificación bacteriana, entre ellos *rpoB*, *sodA* y *hsp65*. De forma similar, la identificación de hongos se puede realizar empleando la secuenciación por PCR del gen ARNr 28S y elementos separadores transcritos, internos del gen de ARN ribosómico.

La secuenciación por PCR también se usa para la tipificación de cepas y la detección de mutaciones de resistencia específicas en virus (consúltese la sección "Diagnóstico de infecciones virales" más adelante). Su uso se está expandiendo a la caracterización de genes en otros organismos, como la detección de ciertas mutaciones que causan resistencia a la rifampicina o a la isoniazida en *M. tuberculosis.*

H. Micromatrices

Las micromatrices de ácido nucleico implican el uso de múltiples sondas de oligonucleótidos para detectar la secuencia objetivo complementaria en el ADN o ARN amplificado. Las matrices pueden tener de decenas a cientos de miles de sondas (micromatrices de alta densidad) y proporcionan información sustancial sobre la composición genética de organismos específicos. Las muestras de pacientes o los aislados clínicos están sujetos al etiquetado de amplificación de ADN seguido de hibridación, el lavado y la detección de ADN marcado unido a sondas específicas. Las micromatrices pueden usarse para detectar microorganismos directamente de muestras de pacientes o de hemocultivos positivos mediante el uso de objetivos conservados, como sondas de ADN ribosómico 16S. También pueden proporcionar el perfil genético de organismos aislados, por brindar información sobre el genotipo, los factores de virulencia o los marcadores de resistencia presentes en el organismo.

I. Secuenciación de alto rendimiento

La secuenciación de alto rendimiento (también conocida como secuenciación de última generación o "profunda") implica la secuenciación simultánea de una gran cantidad de moléculas de ADN (conocida como genoteca). La fuente de esta biblioteca génica puede ser una muestra aislada del organismo o una muestra directa del paciente. Hay varias plataformas de instrumentos diferentes disponibles, y pueden generar miles o millones de lecturas de secuencia por muestra. Los algoritmos bioinformáticos se utilizan en el paso siguiente para clasificar, ensamblar y comparar secuencias con bases de datos de organismos conocidos. La secuenciación de alto rendimiento puede ser utilizada para ensamblar genomas de organismos completos, definir el microbioma, detectar agentes infecciosos o buscar variantes de secuencias de bajo nivel, conocidas como cuasiespecies. La comparación de bases de datos se puede utilizar para clasificar el subtipo de organismo o determinar la presencia de marcadores de resistencia a los fármacos o de virulencia.

Espectrometría de masas

La espectrometría de masas (MS, *mass spectometry*), una tecnología utilizada para analizar proteínas o ADN, ha revolucionado el enfoque de la

booksmedicos.org

identificación microbiana en los laboratorios clínicos. La MS emplea métodos como la radiación ionizante para romper el material y formar partículas cargadas que se identifican de varias maneras en función de la masa o de la relación masa-carga. Las aplicaciones en microbiología han sido posibles gracias a los avances tecnológicos, como la espectroscopia de masas de tiempo de vuelo con ionización-desorción de matriz asistida con láser (MALDI-TOF MS, *matrix-assited laser desorption ionization time-of-flight mass spectroscopy*). A continuación se describen brevemente diversos métodos.

La PCR con MassTag incorpora una etiqueta de masa conocida (una biblioteca de 64 etiquetas de masa está disponible comercialmente) en el producto de PCR. Utilizado con mayor frecuencia en reacciones de PCR múltiples, las etiquetas son liberadas por irradiación ultravioleta (UV, *ultraviolet*) y se analizan por MS. La identidad del objetivo u objetivos deseados está determinada por el tamaño de las etiquetas.

La espectrometría de masas con ionización por electropulverización por PCR (PCR-ESI-MS, *PCR electrospray ionization mass spectometry*) utiliza un principio único. Brevemente, para microorganismos particulares se diseña un conjunto de cebadores de PCR que amplifica regiones clave del genoma microbiano. Múltiples reacciones de PCR son conducidas a una placa de microtitulación para el análisis de cada muestra, y algunos de los pocillos contienen más de un par de cebadores. Después de PCR, la placa de microtitulación se coloca en un instrumento totalmente automatizado y se realiza un análisis ESI-MS. El espectrómetro de masas es una herramienta analítica que pesa efectivamente los amplicones, o una mezcla de amplicones, con suficiente precisión de masa para que la composición de A, G, C y T pueda deducirse para cada amplicón en la reacción de PCR. La composición determinada se analiza utilizando una base de datos de software patentada.

Estas dos plataformas anteriores permiten la detección directa del ácido nucleico de microorganismos directamente de muestras clínicas, sin un paso previo de cultivo, porque usan una reacción de amplificación por PCR. Otra aplicación se encuentra en el uso de MALDI-TOF para identificar bacterias y cepas de levadura obtenidas en cultivos clínicos. Estas plataformas se enfocan en las proteínas ribosómicas altamente abundantes de bacterias y levaduras. Las pruebas implican hacer un frotis delgado de una colonia o cultivo en caldo del organismo en un portaobjetos metálico para identificarlo y aplicarle una matriz de ácido. El portaobjetos se coloca en el instrumento donde los pulsos láser golpean la mezcla de organismos. Se producen fragmentos de proteínas cargados y estos se aceleran a través de un campo electrostático en un tubo al vacío hasta que entran en contacto con el detector del espectrómetro de masas. Las moléculas de diferentes masas y cargas “vuelan” a diferentes velocidades (“tiempo de vuelo”). Se genera una señal espectral, generalmente en el rango 1 000–20 000 de relación masa-carga (m/z). Esta señal espectral se compara con otras en la base de datos patentada de cada instrumento, para poder identificar el género o la especie del microorganismo. Se recomienda al lector a que consulte el trabajo de Patel para obtener detalles adicionales.

IMPORTANCIA DE LAS MICROBIOTAS BACTERIANAS Y MICÓTICAS NORMALES

Los organismos, como *M. tuberculosis*, *Salmonella* de las variantes serológicas Typhi y las especies de *Brucella*, se consideran patógenos cuando se encuentran en muestras de pacientes. Sin embargo, muchas infecciones son causadas por organismos que son miembros permanentes o transitorios de la microbiota normal. Por ejemplo, *E. coli* es parte de la microbiota gastrointestinal normal, pero también es la causa más común de infecciones de las vías urinarias. Del mismo modo, la gran mayoría de las infecciones bacterianas mixtas con anaerobios son causadas por organismos que son miembros de la microbiota normal.

Cuando los miembros de la microbiota normal son causa de una infección, resulta importante el número relativo de organismos específicos encontrados en un cultivo. Cuando se encuentran numerosos bacilos gramnegativos de especies como *Klebsiella pneumoniae* mezclados con algunas bacterias nasofaríngeas normales en un cultivo de esputo, los bacilos gramnegativos son muy sospechosos de haber causado neumonía, debido a que un gran número de bacilos gramnegativos normalmente no se encuentra en el esputo o en la microbiota nasofaríngea; en estos casos, los organismos deben ser identificados y reportados. En contraste, los abscesos abdominales comúnmente contienen una distribución normal de organismos aeróbicos, facultativamente anaerobios y estrictamente anaeróbicos, representativos de la microbiota gastrointestinal. En estos casos, la identificación de todas las especies presentes no está justificada; en cambio, es apropiado informar “microbiota gastrointestinal normal”.

Las levaduras, en pequeñas cantidades, suelen ser parte de la microbiota microbiana normal. Sin embargo, otros hongos normalmente no están presentes y, por tanto, deben ser identificados e informados. Los virus, por lo general, no son parte de la microbiota normal, como se detecta en los laboratorios de diagnóstico de microbiología, pero se pueden encontrar en individuos sanos, presumiblemente como infecciones asintomáticas. Los virus latentes, como el herpes simple o CMV, o los virus de vacunas vivas, como el poliovirus, se pueden detectar en casos asintomáticos. En algunas partes del mundo, las muestras de heces comúnmente dan evidencias de infección parasitaria sin síntomas presentes. Por tanto, la presentación clínica de enfermedades infecciosas junto con el número relativo de organismos potencialmente patógenos es importante para establecer el diagnóstico correcto.

booksmedicos.org

Aquellos miembros de la microbiota normal que son más comunes en las muestras de pacientes y que pueden ser reportados como “microbiota normal” se analizan en el capítulo 10.

MEDIOS AUXILIARES DE LABORATORIO EN LA SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO

El fármaco antimicrobiano utilizado inicialmente en el tratamiento de una infección es elegido en función de la impresión clínica, después de que el médico esté convencido de que existe una infección y ha hecho un diagnóstico etiológico tentativo por motivos clínicos. Sobre la base de esta “deducción adecuada”, se puede seleccionar un fármaco que probablemente sea efectivo contra el agente o los agentes sospechosos (capítulo 28). Antes de administrar este fármaco, se obtienen muestras para la detección de laboratorio del agente causal. Los resultados de estos análisis pueden permitir el ajuste de los antibióticos del tratamiento dirigido (a diferencia de la cobertura amplia de grampositivos y gramnegativos para tratar la sepsis). La identificación de ciertos microorganismos que son uniformemente susceptibles a los fármacos elimina la necesidad de realizar más pruebas y permite la selección de los medicamentos óptimamente efectivos en función del perfil de susceptibilidad conocido del organismo. Cuando varía el perfil de resistencia de los organismos, las pruebas de susceptibilidad a los fármacos de los microorganismos aislados guiarán la elección óptima de los fármacos (capítulo 28). Las **pruebas de susceptibilidad por difusión en disco** miden la capacidad de las bacterias de crecer en la superficie de una placa de agar, en presencia de discos de papel que contienen antibióticos. El fármaco se difunde en el agar circundante, lo cual inhibe el crecimiento bacteriano en un área circular que rodea el disco. Se mide el diámetro de esta zona de inhibición del crecimiento y se correlaciona con la susceptibilidad de la cepa en estudio. La elección de los fármacos que se incluirán en una batería de pruebas de susceptibilidad rutinarias debe basarse en los patrones de susceptibilidad de las cepas aisladas en el laboratorio, el tipo de infección (adquirida en la comunidad o nosocomial), la fuente de la infección y el análisis de costo-efectividad para la población de pacientes. El Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (CLSI, *Clinical and Laboratory Standards Institute*) (Wayne, PA), proporciona recomendaciones sobre qué agentes analizar en función del organismo obtenido y el tipo de muestra, y criterios interpretativos (cepa aislada susceptible, con susceptibilidad intermedia o resistente) en función del tamaño de la zona medida.

Con las características farmacológicas de los diferentes medicamentos varían los tamaños de las zonas de inhibición del crecimiento. Por tanto, el tamaño de la zona de un fármaco no se puede comparar con el tamaño de la zona de otro fármaco que actúa sobre el mismo organismo. Sin embargo, para cualquier fármaco, el tamaño de la zona se puede comparar con un estándar, siempre que los medios, el tamaño del inóculo y otras condiciones se controlen cuidadosamente. Esto permite definir para cada fármaco un diámetro de zona de inhibición que distingue cepas susceptibles de cepas intermedias o resistentes.

La prueba de disco mide la capacidad de los fármacos para inhibir el crecimiento de bacterias *in vitro*. Los resultados se correlacionan razonablemente bien con la respuesta terapéutica en los procesos de la enfermedad *in vivo* cuando las defensas del cuerpo pueden eliminar microorganismos infecciosos, pero pueden estar menos correlacionados con la respuesta en pacientes inmunocomprometidos. La selección del tratamiento antibiótico adecuado depende de factores clínicos y bacterianos, como el uso de fármacos bactericidas en lugar de bacteriostáticos para la endocarditis, o fármacos que penetrarán la barrera hematoencefálica para las infecciones del sistema nervioso central (capítulo 28). Las pruebas de **concentración inhibidora mínima** (MIC, *minimum inhibitory concentration*) miden la capacidad del organismo para crecer en caldo de cultivo en presencia de diversas diluciones de antibióticos. Esta prueba mide con más exactitud la concentración necesaria de un antibiótico para inhibir el crecimiento de un inóculo estandarizado en condiciones definidas. Se utiliza un método de microdilución semiautomatizada en el cual se disuelven cantidades definidas de un fármaco en un pequeño volumen medido de caldo y se inocula con un número estandarizado de microorganismos. Se considera el punto final, o MIC, a la última taza de caldo (concentración más baja de fármaco) que queda clara, es decir, libre de crecimiento microbiano. La MIC proporciona una mejor estimación de la cantidad probable de fármaco necesaria para inhibir el crecimiento *in vivo* y, por tanto, ayuda a medir el régimen de dosificación necesario para el paciente. Las pautas disponibles de CLSI proporcionan criterios interpretativos que permiten definir cepas como resistentes, con resistencia intermedia o susceptibles a un determinado fármaco, basados en la MIC.

La MIC sólo muestra que el crecimiento bacteriano se inhibe a esa concentración del fármaco; todavía puede haber bacterias viables que pudieran obtenerse cuando se descontinúe o interrumpa el uso del fármaco. Los efectos bactericidas se pueden estimar subcultivando el caldo claro de las pruebas de MIC en medios sólidos libres de antibióticos. El resultado, por ejemplo, una reducción de las unidades formadoras de colonias en 99.9% por debajo de la muestra de control, se denomina **concentración bactericida mínima** (**MBC, *minimal bactericidal concentration***).

Debido a que a menudo debe administrarse tratamiento empírico antes de que los resultados de las pruebas de susceptibilidad a los antimicrobianos

booksmedicos.org

estén disponibles, CLSI recomienda que los laboratorios publiquen un antibiograma anual que contenga los resultados de las pruebas de susceptibilidad en conjunto para combinaciones particulares de organismos y fármacos. Por ejemplo, puede ser importante conocer el agente antimicrobiano β lactámico más activo que actúa contra *Pseudomonas aeruginosa* en los pacientes de la unidad de cuidados intensivos de un hospital en particular. Esto permite elegir el mejor tratamiento sobre la base de la sospecha clínica del organismo infeccioso y las cepas de circulación local conocidas.

La selección de un fármaco bactericida o una combinación de fármacos para cada paciente puede guiarse por pruebas de laboratorio especializadas. Dichas pruebas miden la tasa de muerte (técnica de tiempo de destrucción o muerte) o la proporción de la población microbiana que el suero del paciente elimina en un tiempo fijo (prueba bactericida en suero). Las pruebas de sinergia miden la capacidad de los fármacos para mejorar la eliminación de bacterias cuando están presentes en combinación; los fármacos que muestran sinergia pueden ser más efectivos para tratar la infección cuando se administran juntos. Pocos laboratorios clínicos realizan este tipo de pruebas de susceptibilidad especializadas.

DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN POR SITIO ANATÓMICO

Heridas, tejidos, huesos, abscesos y líquidos corporales

El estudio microscópico de frotis y cultivos de muestras de heridas o abscesos a menudo proporciona indicaciones tempranas e importantes de la naturaleza del organismo infectante y, por tanto, ayuda en la elección de fármacos antimicrobianos. Las muestras para biopsias de tejido diagnósticas deben enviarse para su análisis microbiológico e histológico. Dichas muestras para examen bacteriológico deben ser suministradas frescas, sin fijadores ni desinfectantes, y se cultivan por métodos diversos.

Con frecuencia, el pus en los abscesos cerrados de tejido blando no drenado contiene sólo un organismo como agente infeccioso; más comúnmente estafilococos, estreptococos o bacilos gramnegativos entéricos. La misma situación es posible en la osteomielitis aguda, en cuyo caso los organismos a menudo se pueden cultivar a partir de la sangre, antes de que la infección se vuelva crónica. Con frecuencia, múltiples microorganismos se encuentran en abscesos abdominales y abscesos contiguos a las superficies mucosas, así como en heridas abiertas. Cuando las lesiones con supuración profunda, como la osteomielitis crónica, drenan al exterior a través de un seno o una fístula, la microbiota de la superficie a través de la cual drena la lesión no debe confundirse con la de la lesión profunda. Para evitar este problema, las muestras deben aspirarse de la infección primaria a través del tejido no infectado.

El análisis bacteriológico de pus de lesiones cerradas o profundas debe incluir cultivo mediante métodos anaeróbicos. Las bacterias anaerobias (*Bacteroides*, *Fusobacterium,* etc.) a veces desempeñan un papel causal esencial, y a menudo están presentes mezclas de aerobios y anaerobios.

Los métodos utilizados en los cultivos deben ser adecuados para la recuperación semicuantitativa de bacterias comunes y también para la recuperación de microorganismos especializados, incluidos micobacterias y hongos. La piel erosionada y las membranas mucosas son frecuentemente sitios de infecciones por hongos y levaduras. *Candida*, *Aspergillus* y otras levaduras u hongos pueden verse microscópicamente en frotis o raspaduras de áreas sospechosas y pueden crecer en cultivos. El tratamiento de una muestra con KOH y calcoflúor blanco mejora en gran medida la observación de levaduras y mohos en la muestra.

Deben aspirarse con una técnica aséptica los exudados que se han acumulado en los espacios pleural, peritoneal, pericárdico o sinovial. Si el material es francamente purulento, se hacen frotis y cultivos directamente. Si el líquido es transparente, se puede centrifugar y utilizar el sedimento para frotis y cultivos teñidos. El método de cultivo utilizado debe ser adecuado para el crecimiento de organismos sospechosos por motivos clínicos, por ejemplo, micobacterias y organismos anaerobios, así como bacterias piógenas que se encuentran comúnmente. Algunas muestras de líquido se coagulan y puede ser necesario el cultivo de una muestra con anticoagulantes. Los siguientes resultados de química y hematología sugieren infección: densidad específica mayor de 1.018, contenido de proteína mayor de 3 g/dL (que a menudo da como resultado coagulación) y recuento de leucocitos mayor de 500–1 000/μL. Los leucocitos polimorfonucleares (PMN, *polymorphonuclear*) predominan en las infecciones piógenas agudas no tratadas; los linfocitos o monocitos predominan en las infecciones crónicas. Los transudados resultantes del crecimiento neoplásico pueden parecerse enormemente a los exudados infecciosos al aparecer sanguinolentos o purulentos y coagularse al detenerse. El estudio citológico de frotis o de secciones de células centrifugadas puede demostrar la naturaleza neoplásica del proceso.

Sangre

booksmedicos.org

Dado que la bacteriemia con frecuencia presagia enfermedades potencialmente mortales, es esencial su detección temprana. El hemocultivo es el procedimiento más importante para detectar una infección sistémica debida a bacterias. Proporciona información valiosa para el tratamiento de pacientes febriles con enfermedad aguda con o sin síntomas y signos localizados, y es esencial en cualquier paciente en el cual se sospeche endocarditis infecciosa, incluso si el paciente no parece estar agudo o gravemente enfermo. Además de su importancia diagnóstica, la identificación de un agente infeccioso en la sangre proporciona una ayuda invaluable para determinar el tratamiento antimicrobiano. Por tanto, se debe hacer todo lo posible para aislar a los organismos causantes de la bacteriemia.

En personas sanas, las muestras de sangre obtenidas de manera adecuada son estériles. Aunque los microorganismos de la microbiota respiratoria y gastrointestinal normal en ocasiones ingresan a la sangre, el sistema reticuloendotelial los elimina rápidamente. Estos organismos transitorios rara vez afectan la interpretación de los resultados del hemocultivo. Si un hemocultivo produce microorganismos, este hecho es de gran importancia clínica siempre que se pueda excluir la contaminación. La contaminación de los hemocultivos con microbiota cutánea normal se debe más comúnmente a errores en el procedimiento de recolección de sangre. Por tanto, la técnica adecuada para realizar un hemocultivo es esencial.

Las siguientes reglas, aplicadas de forma estricta, producen resultados confiables:

1. Use una estricta técnica aséptica. Use guantes, no tienen que ser estériles.
2. Aplique un torniquete y localice una vena fija al tacto. Suelte el torniquete mientras se prepara la piel.
3. Prepare la piel para la punción venosa, límpiela vigorosamente con alcohol isopropílico a 70–95%. Después utilice tintura de yodo a 2% o clorhexidina a 2% para limpiar la piel en círculos concéntricos de diámetro creciente comenzando por el sitio donde se hará la punción venosa. Permita que la preparación antiséptica se seque durante al menos 30 segundos. No toque la piel después de que la haya preparado.
4. Vuelva a aplicar el torniquete, realice una punción venosa y (en adultos) extraiga aproximadamente 20 mL de sangre.
5. Agregue la sangre a los frascos de hemocultivo aeróbico y anaeróbico.
6. Etiquete de manera adecuada y transporte con rapidez las muestras al laboratorio.

Varios factores determinan el que los hemocultivos arrojen resultados positivos: el volumen de sangre cultivada, la dilución de la sangre en el medio de cultivo, el uso de medios de cultivo aerobios y anaerobios, y la duración de la incubación. De los adultos, generalmente se obtienen 20 mL por cultivo, y la mitad se coloca en un frasco de hemocultivo aeróbico y la otra mitad en un frasco anaeróbico; un par de frascos deben contener un solo hemocultivo. Los fabricantes comerciales de sistemas de hemocultivo optimizan la composición del caldo, el volumen y los agentes neutralizadores de los antibióticos utilizados (carbón activado o microesferas de resina). Los sistemas automatizados utilizan una variedad de métodos para detectar cultivos positivos. Estos métodos automatizados permiten la monitorización frecuente de los cultivos, con una frecuencia de algunos minutos, y la detección temprana de los positivos. Los medios, en los sistemas automatizados de hemocultivo, están tan enriquecidos y los sistemas de detección son tan sensibles que los hemocultivos que utilizan sistemas automatizados no necesitan ser procesados por más de cinco días. En general, los subcultivos son indicados sólo cuando la máquina indica que un cultivo es positivo. Los sistemas manuales de hemocultivo son obsoletos y es probable que sólo se usen en laboratorios de países en desarrollo que carecen de los recursos para adquirir sistemas automatizados de hemocultivo. En los sistemas manuales, los frascos de hemocultivo se examinan dos o tres veces al día durante los primeros dos días y luego diariamente durante una semana. Con el método manual, pueden ser necesarios subcultivos ciegos de todos los frascos de hemocultivo en los días 2 y 7.

El número de muestras de sangre que deben extraerse para cultivos y el periodo durante el cual esto se realiza depende en parte de la gravedad de la enfermedad clínica. En infecciones hiperagudas, por ejemplo, sepsis gramnegativas con choque o sepsis estafilocócica, es apropiado obtener sangre para un mínimo de dos hemocultivos de diferentes sitios anatómicos, preferiblemente a través de la venopunción periférica. En otras infecciones bacteriémicas, por ejemplo, endocarditis subaguda, se deben obtener al menos tres muestras de sangre en el transcurso de 24 horas. Un total de tres hemocultivos permite identificar la bacteria infectante en más de 95% de los pacientes con bacteriemia. Si los tres cultivos iniciales son negativos y se sospecha un absceso oculto, se presenta fiebre de origen inexplicable o se sospecha alguna otra infección no esclarecida, se deben cultivar muestras de sangre adicionales, cuando sea posible, antes de comenzar el tratamiento antimicrobiano.

Es necesario determinar la importancia de un hemocultivo positivo. Los siguientes criterios pueden ser útiles para diferenciar “verdaderos positivos” de muestras contaminadas:

booksmedicos.org

1. El crecimiento del mismo organismo en cultivos repetidos obtenidos en diferentes momentos de sitios anatómicos distintos, sugiere fuertemente una bacteriemia verdadera.

2. El crecimiento de diferentes organismos en distintos frascos de cultivo sugiere contaminación, pero ocasionalmente puede ser consecuencia de problemas clínicos como sepsis de la herida o ruptura intestinal.

3. El crecimiento de la microbiota cutánea normal, por ejemplo, estafilococos coagulasa negativos, difteroides (corinebacterias y propionibacterias) o cocos grampositivos anaerobios, en sólo uno de varios cultivos, sugiere contaminación. El crecimiento de estos organismos en más de un cultivo o en muestras de un paciente de alto riesgo, como un receptor de trasplante de médula ósea inmunodeprimido, aumenta la probabilidad de que exista una bacteriemia clínicamente significativa.

4. Es probable que organismos como los estreptococos o enterococos viridans proliferen en hemocultivos de pacientes con sospecha de endocarditis, y los bacilos gramnegativos como *E. coli* pueden crecer en hemocultivos de pacientes con sepsis clínica. Por tanto, cuando se encuentran estos organismos “esperados”, son más propensos a ser etiológicamente significativos.

A continuación se indican los organismos más comúnmente obtenidos en hemocultivos positivos: estafilococos, incluido *S. aureus*; estreptococos viridans; enterococos, incluido *Enterococcus faecalis*; bacterias entéricas gramnegativas, incluidas *E. coli* y *K. pneumoniae*; *P. aeruginosa*; neumococos; *Haemophilus influenzae*; especies de *Candida* y otras levaduras. Algunos hongos dismórficos, como *H. capsulatum*, crecen en hemocultivos, pero muchos hongos rara vez se aíslan de la sangre. El CMV y el HSV se pueden cultivar ocasionalmente a partir de la sangre, pero la mayoría de los virus, rickettsias y clamidias no se cultivan a partir de la sangre. Los parásitos protozoarios y los helmintos no crecen en los hemocultivos.

En la mayoría de los tipos de bacteriemia, los análisis de frotis de sangre directos no resultan útiles. El análisis diligente de los frotis teñidos con Gram de la capa leucocitaria de sangre anticoagulada ocasionalmente mostrará bacterias en pacientes con infección por *S. aureus*, sepsis clostridial o fiebre recurrente. En algunas infecciones microbianas (p. ej., ántrax, peste, fiebre recurrente, rickettsiosis, leptospirosis, espirilosis y psitacosis), la inoculación de sangre en animales puede dar resultados positivos con mayor facilidad que el cultivo. En la práctica, esto nunca se hace en laboratorios clínicos y el diagnóstico puede hacerse por medios alternativos, como serología o pruebas de amplificación de ácido nucleico.

Orina

El análisis bacteriológico de la orina se realiza principalmente cuando los signos o síntomas apuntan a infección de las vías urinarias, insuficiencia renal o hipertensión. Siempre debe hacerse en personas con sospecha de infección sistémica o fiebre de origen desconocido. Es recomendable que las mujeres en el primer trimestre del embarazo sean valoradas a fin de detectar bacteriuria asintomática.

A menos que el riñón esté infectado, la orina secretada por este es estéril. La orina no contaminada de la vejiga también es normalmente estéril. Sin embargo, la uretra contiene una microbiota normal, de modo que la orina normal vaciada contiene un pequeño número de bacterias. Debido a que es necesario distinguir los organismos contaminantes de los organismos etiológicamente importantes, sólo el análisis *cuantitativo* de orina puede arrojar resultados significativos.

Los siguientes pasos son esenciales para un análisis de orina adecuado.

A. Recolección adecuada de la muestra

La recolección adecuada de la muestra es el paso más importante para un cultivo de orina, y el más difícil. Las muestras satisfactorias de pacientes femeninas son problemáticas.

1. Tenga a mano un recipiente para muestras, estéril, con tapón de rosca y dos o tres esponjas de gasa empapadas con solución salina no bacteriostática (no se recomiendan jabones antibacterianos para la limpieza).

2. Separe con dos dedos los labios de la vulva y manténgalos separados durante el proceso de limpieza y recolección. Limpie el área de la uretra, de adelante hacia atrás, una vez con cada una de las gasas salinas.

3. Inicie el flujo de orina y, usando la copa de orina, recolecte una muestra a mitad del chorro. Etiquete correctamente el recipiente.

booksmedicos.org

Se utiliza el mismo método para recolectar muestras de varones; el prepucio debe mantenerse retraído en los varones no circuncidados.

El cateterismo conlleva el riesgo de introducir microorganismos en la vejiga, pero a veces es inevitable. El urólogo puede obtener muestras separadas de los riñones y uréteres derechos e izquierdos utilizando un catéter en la cistoscopia. Cuando hay un catéter permanente y un sistema de recolección cerrado, la orina debe obtenerse por aspiración estéril del catéter con aguja y jeringa, no de la bolsa de recolección. Para resolver los problemas de diagnóstico, la orina se puede aspirar de manera aséptica directamente desde la vejiga llena mediante una punción suprapúbica de la pared abdominal. Este procedimiento generalmente se realiza en lactantes.

Para la mayoría de los análisis, son suficientes 0.5 mL de orina ureteral o 5 mL de orina vertida. Debido a que muchos tipos de microorganismos se multiplican rápidamente en la orina a temperatura ambiente o a temperatura corporal, las muestras de orina deben entregarse al laboratorio con rapidez o refrigerarse por un lapso no mayor de una noche. Alternativamente, se pueden usar tubos de transporte que contengan ácido bórico, si las muestras no se pueden refrigerar.

B. Análisis microscópico

Se puede aprender mucho del simple análisis microscópico de orina. Una gota de orina fresca no centrifugada colocada en un portaobjetos, cubierta con un cubreobjetos, y examinada con una intensidad de luz restringida bajo el objetivo de alta sequedad de un microscopio clínico común, puede revelar leucocitos, células epiteliales y bacterias, si hay más de 10^5/mL. Encontrar al menos 10^5 organismos por mililitro en una muestra de orina debidamente recolectada y examinada es una fuerte evidencia de infección activa de las vías urinarias. Una muestra de orina no centrifugada obtenida a mitad del chorro y teñida con Gram que muestre bacilos gramnegativos es indicativa de una infección de las vías urinarias.

La centrifugación breve de la orina sedimenta fácilmente las células de pus, que pueden transportar bacterias y, por tanto, pueden ayudar en el diagnóstico microscópico de la infección. La presencia de otros elementos formados en los sedimentos, o la presencia de proteinuria, es de poca ayuda directa en la identificación específica de la infección activa de las vías urinarias. Las células de pus pueden estar presentes sin bacterias y, por el contrario, la bacteriuria puede estar presente sin piuria. La presencia de muchas células epiteliales escamosas, lactobacilos o microbiota mixta en el cultivo sugiere una recolección inadecuada de orina.

Algunas tiras reactivas de orina contienen esterasa de leucocitos y nitrito, que son medidores de células polimorfonucleares y bacterias, respectivamente, en la orina. Las reacciones positivas son muy sugestivas de infección bacteriana de las vías urinarias, mientras que las reacciones negativas para ambos indican una baja probabilidad de infección de las vías urinarias, a excepción de los neonatos y los pacientes inmunodeprimidos.

C. Cultivo

Un cultivo de la orina, para ser significativo, debe realizarse cuantitativamente. La orina recolectada de manera adecuada se cultiva en cantidades medidas en medios sólidos, y las colonias que aparecen después de la incubación se cuentan para indicar el número de bacterias por mililitro. El procedimiento habitual es esparcir 0.001–0.05 mL de orina sin diluir en placas de agar sangre y otros medios sólidos para el cultivo cuantitativo. Todos los medios se incuban durante la noche a 37 °C; la densidad de crecimiento se compara con fotografías de diferentes densidades de crecimiento para bacterias similares, lo que produce datos semicuantitativos.

En la pielonefritis activa, el número de bacterias en la orina recolectada por el catéter ureteral es relativamente bajo. Mientras se acumulan en la vejiga, las bacterias se multiplican rápidamente y pronto alcanzan números superiores a 10^5/mL, mucho más de lo que podría ocurrir como resultado de la contaminación por microbiota cutánea o uretral o del aire. Por tanto, por lo general se acepta que, si se cultivan más de 10^5 colonias/mL de una muestra de orina recolectada y cultivada de manera adecuada, esto constituye una fuerte evidencia de infección activa de las vías urinarias. La presencia de 10^5 o más bacterias del mismo tipo por mililitro en dos muestras consecutivas establece un diagnóstico de infección activa de las vías urinarias con 95% de certeza. Si se cultivan menos bacterias, se indica repetir el examen de orina para confirmar la presencia de infección.

La presencia de menos de 10^4 bacterias por mililitro, incluidos varios tipos diferentes de bacterias, sugiere que los organismos provienen de la microbiota normal y que son los contaminantes, por lo general, de una muestra recolectada de manera incorrecta. La presencia de 10^4/mL de un solo tipo de bacilo gramnegativo entérico sugiere fuertemente la infección de las vías urinarias, en especial en los hombres. En ocasiones, las mujeres jóvenes con disuria aguda e infección de las vías urinarias tendrán 10^2-10^3/mL. Si los cultivos son negativos, pero hay signos clínicos de infección de las vías urinarias, se debe considerar el “síndrome uretral”, la obstrucción uretral, la tuberculosis de la vejiga, la infección gonocócica u otra

booksmedicos.org

enfermedad.

Líquido cefalorraquídeo

La meningitis se encuentra entre las mayores emergencias médicas; por tanto, es esencial su diagnóstico rápido, temprano y preciso. Un diagnóstico de meningitis se asienta en la existencia de un alto índice de sospecha, en el aseguramiento adecuado de las muestras apropiadas y en el examen de estas con prontitud. Debido a que el riesgo de muerte o de daño irreversible es grande a menos que el tratamiento se inicie de inmediato, rara vez hay una segunda oportunidad de obtener muestras pretratamiento, esenciales para un diagnóstico etiológico específico y un manejo óptimo.

El problema diagnóstico más urgente es diferenciar una meningitis bacteriana purulenta aguda de una meningitis "aséptica" y granulomatosa. La decisión inmediata generalmente se basa en el recuento celular, la concentración de glucosa, el contenido de proteínas del CSF y los resultados de la búsqueda microscópica de microorganismos (véase caso 1, capítulo 48). La impresión inicial puede ser modificada por los resultados del cultivo, las pruebas serológicas, las pruebas de amplificación de ácido nucleico y otros procedimientos de laboratorio. Al valorar los resultados de las determinaciones de glucosa en CSF, se debe considerar el nivel simultáneo de glucosa en sangre. En algunas neoplasias del sistema nervioso central, el nivel de glucosa en CSF es bajo.

A. Muestras

Tan pronto como se sospeche una infección del sistema nervioso central, se deben obtener muestras sanguíneas para cultivo y muestras de CSF. Para obtener una muestra de CSF, se debe realizar una punción con una técnica aséptica estricta, teniendo cuidado de no arriesgar la compresión de la médula por una extracción demasiado rápida del líquido cuando la presión intracraneal está marcadamente elevada. El CSF generalmente se recolecta en tres o cuatro porciones de 2–5 mL cada una, en tubos estériles. Esto permite la realización más conveniente y confiable de las pruebas para determinar los diferentes valores necesarios para planificar un curso de acción.

B. Estudios microscópicos

Se hacen frotis a partir del sedimento de CSF centrifugado. Se recomienda usar una centrífuga de citospina para preparar los portaobjetos para la tinción, porque concentra el material celular y las células bacterianas de manera más efectiva que la centrifugación estándar. Los frotis se tiñen con el método de Gram. El estudio de frotis teñidos bajo el objetivo de inmersión en aceite puede revelar diplococos gramnegativos (meningococos) intracelulares, diplococos gramnegativos (neumococos) en forma de lanceta, intracelulares y extracelulares, o pequeños bacilos gramnegativos (*H. influenzae* o bacilos gramnegativos entéricos).

C. Detección de antígeno

La presencia de antígeno criptocócico en el CSF puede ser detectada mediante una prueba de aglutinación de látex o una prueba de EIA. Se han desarrollado pruebas de detección de antígeno bacteriano, pero han sido desestimadas ya que no son más sensibles que la tinción de Gram habitual.

D. Cultivo

Los métodos de cultivo utilizados deben favorecer el crecimiento de los microorganismos más comúnmente encontrados en la meningitis. La conjunción de agar sangre de oveja y de agar chocolate produce casi todas las bacterias y hongos que causan meningitis. El diagnóstico de meningitis tuberculosa requiere cultivos en medios especiales (cuadro 47–2 y capítulo 23). Los virus que causan meningitis aséptica o meningoencefalitis, como el herpes simple, el enterovirus, el virus JC y el virus de la parotiditis, pueden ser mejor detectados mediante métodos de amplificación de ácido nucleico.

E. Análisis de seguimiento del líquido cefalorraquídeo

El retorno a la normalidad del nivel de glucosa en CSF y del recuento celular es una buena evidencia de un tratamiento adecuado. La respuesta clínica es de suma importancia.

Secreciones de las vías respiratorias

booksmedicos.org

Los síntomas o signos a menudo apuntan a la implicación de una parte específica de las vías respiratorias; las muestras se eligen en consecuencia. Al interpretar los resultados de pruebas de laboratorio, es necesario considerar la microbiota normal del área de la cual se recolectó la muestra.

A. Muestras

1. Garganta.

La mayoría de los "dolores de garganta" se deben a una infección viral. Sólo 5–10% de los "dolores de garganta" en adultos y 15–20% en niños están asociados con infecciones bacterianas. El hallazgo de un exudado folicular amarillento o una membrana grisácea debe despertar la sospecha de que existe una infección por estreptococo β hemolítico del grupo A de Lancefield, o una infección por difterias, gonococos, fusoespiroquetas o candidas; estos signos también pueden estar presentes en la mononucleosis infecciosa, y las infecciones por adenovirus u otros virus.

Se toman muestras de la garganta mediante frotis de cada área amigdalina y de la pared faríngea posterior, sin tocar la lengua o la mucosa bucal. La microbiota normal de la garganta incluye una gran cantidad de estreptococos viridans, neiserias, difteroides, estafilococos, pequeños bacilos gramnegativos y muchos otros organismos. El examen microscópico de frotis de exudados de garganta es de poco valor en infecciones estreptocócicas, debido a que en todos los casos en la garganta predominan los estreptococos.

Los cultivos de exudados de garganta hechos con hisopos son más confiables si se inoculan inmediatamente después de la recolección. Los medios selectivos para estreptococos pueden ser utilizados para cultivar estreptococos del grupo A. Al sembrar el material a cultivar en medios selectivos para estreptococos o en placas de agar sangre, es esencial esparcir un pequeño inóculo de manera uniforme y evitar la proliferación excesiva de la microbiota normal. Esto se puede hacer fácilmente tocando un área pequeña de la placa con el hisopo con el exudado faríngeo y usando luego un segundo aplicador estéril (o asa bacteriológica estéril) para sembrar la placa desde esa área. La detección de colonias de estreptococo β hemolítico se facilita cortando el agar (para proporcionar una tensión de oxígeno reducida) e incubando la placa durante dos días a 37 °C.

En las últimas dos décadas se han perfeccionado diversos métodos de detección de antígenos, métodos de sonda y pruebas de amplificación de ácido nucleico para mejorar la detección de *Streptococcus pyogenes* a partir de exudados faríngeos de pacientes con faringitis estreptocócica aguda. Es importante que quien realice este examen tenga en cuenta que estas pruebas sólo detectarán o excluirán a *S. pyogenes*; por tanto, no se debe confiar en ellas para diagnosticar una faringitis bacteriana causada por otros patógenos. Las recomendaciones actuales indican la realización de un cultivo en ciertos pacientes con sospecha de infecciones de garganta por estreptococos del grupo A, particularmente en el entorno pediátrico, si tienen resultados negativos en las pruebas rápidas, a menos que las pruebas rápidas hayan demostrado ser tan sensibles como los métodos de cultivo.

2. Nasofaringe.

Los exudados nasofaríngeos se usan con mayor frecuencia en el diagnóstico de infecciones virales respiratorias. La tos ferina se diagnostica por cultivo de *B. pertussis* a partir de lavados nasofaríngeos o nasales, o por amplificación por PCR de ADN de *B. pertussis* en la muestra.

3. Oído medio.

Rara vez se obtienen muestras del oído medio, debido a que sería necesaria la punción de la membrana timpánica. En la otitis media aguda, 30–50% de los líquidos aspirados son bacteriológicamente estériles. Las bacterias aisladas con mayor frecuencia son neumococos, *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis* y estreptococos hemolíticos.

4. Vías respiratorias inferiores.

Las secreciones bronquiales y pulmonares de los exudados a menudo se estudian examinando el esputo. El aspecto más engañoso del análisis de esputo es la contaminación casi inevitable con saliva y microbiota bucal. Por tanto, encontrar *Candida*, *S. aureus* o incluso *S. pneumoniae* en el esputo de un paciente con neumonitis no tiene importancia etiológica a menos que lo respalde el cuadro clínico. Las muestras de esputo significativas deben haber sido expectoradas de las vías respiratorias inferiores y deben ser muy distintas de la saliva. El esputo puede ser inducido por la inhalación de aerosol salino hipertónico calentado durante varios minutos. En la neumonía acompañada de derrame pleural, el líquido pleural puede producir los organismos causantes de manera más confiable que el esputo. Si se sospecha de tuberculosis, en el material de un lavado gástrico (esputo deglutido) se pueden encontrar organismos, cuando no se puede obtener material expectorado, por ejemplo, del paciente pediátrico.

booksmedicos.org

5. Aspiración transtraqueal, broncoscopia, biopsia pulmonar, lavado broncoalveolar.

La microbiota en estas muestras a menudo refleja con precisión los eventos que ocurren en las vías respiratorias inferiores. Las muestras obtenidas por broncoscopia pueden ser necesarias para el diagnóstico de neumonía por *Pneumocystis* o infección por *Legionella* u otros organismos. Las muestras de lavado broncoalveolar son particularmente útiles en pacientes inmunodeprimidos con neumonía difusa.

B. Estudio microscópico

Los frotis de manchas purulentas o gránulos de esputo teñidos con el método de Gram o métodos acidorresistentes pueden revelar la presencia de organismos causantes y PMN. La presencia de muchas células epiteliales escamosas sugiere una fuerte contaminación con saliva por lo que estas muestras deben ser rechazadas para cultivo; un gran número de PMN sugiere un exudado purulento por la infección.

C. Cultivo

Los medios utilizados para los cultivos de esputo deben ser adecuados para el crecimiento de bacterias (p. ej., neumococos y *Klebsiella*), hongos (p. ej., *C. immitis*), micobacterias (p. ej., *M. tuberculosis*) y otros microorganismos. Las muestras obtenidas por broncoscopia y biopsia pulmonar también deben cultivarse en otros medios (p. ej., medios para anaerobios, para *Legionella* y otros). Se debe estimar la prevalencia relativa de diferentes organismos en la muestra. Sólo el hallazgo de un organismo predominante o el aislamiento simultáneo de un organismo tanto del esputo como de la sangre puede establecer claramente su papel en un proceso neumónico o supurativo. Los laboratorios de hospitales que tienen grandes poblaciones de trasplantes a menudo tienen algoritmos integrales para muestras que se obtienen por broncoscopio; estos algoritmos incluyen diversos métodos de diagnóstico, entre ellos NAAT y otras técnicas, para la detección amplia de patógenos.

Muestras obtenidas del tubo digestivo

Los síntomas agudos relacionados con las vías gastrointestinales, particularmente náuseas, vómitos y diarrea, se atribuyen comúnmente a alguna infección. En realidad, la mayoría de estos episodios son causados por intolerancia a alimentos o bebidas, por la presencia de enterotoxinas, la ingestión de fármacos o por enfermedades sistémicas.

Muchos casos de diarrea infecciosa aguda se deben a virus, que no proliferan en el cultivo de tejidos. Por otro lado, muchos virus que pueden crecer en cultivo (p. ej., adenovirus y enterovirus) pueden multiplicarse en el intestino sin causar síntomas gastrointestinales. Del mismo modo, algunos patógenos bacterianos entéricos pueden persistir en el intestino después de una infección aguda. Por tanto, puede ser difícil asignar importancia a un agente bacteriano o viral cultivado a partir de las heces, especialmente en enfermedades subagudas o crónicas.

Estas consideraciones no deberían impedir que los médicos soliciten el aislamiento de organismos entéricos en el laboratorio, sino que debe constituir una advertencia sobre algunas dificultades comunes en la interpretación de los resultados.

El intestino delgado tiene una microbiota bacteriana normal extremadamente amplia. En él prevalecen los microorganismos anaerobios (*Bacteroides*, bacilos grampositivos y cocos grampositivos), organismos entéricos gramnegativos y *E. faecalis*. Cualquier intento de recuperar bacterias patógenas de las heces implica la separación de los patógenos de la microbiota normal, por lo general mediante el uso de medios selectivos diferenciales y cultivos de enriquecimiento. Son causas importantes de gastroenteritis aguda virus, toxinas (de estafilococos, clostridios, vibriones, *E. coli* toxígena), shigelas, salmonelas y *Campylobacter*. La importancia relativa de estos grupos de organismos difiere mucho en las diversas partes del mundo.

A. Muestras

Las heces y los exudados rectales son las muestras más fácilmente obtenibles. La bilis recuperada por drenaje duodenal puede revelar infección de las vías biliares. La presencia de sangre, moco o helmintos debe observarse en la inspección general de la muestra. Los leucocitos encontrados en suspensiones de heces examinadas microscópicamente o la detección de la proteína lactoferrina derivada de leucocitos son medios útiles para diferenciar la diarrea inflamatoria de la no inflamatoria, pero no distinguen la infección de las afecciones gastrointestinales no infecciosas. Se deben utilizar técnicas especiales para buscar parásitos protozoarios y helmintos, así como sus huevos.

B. Cultivo

booksmedicos.org

Las muestras de cultivo se suspenden en caldo y se cultivan en medios ordinarios y diferenciales (p. ej., agar MacConkey y agar EMB) para permitir la separación de los bacilos gramnegativos no fermentadores de lactosa de los otros bacilos entéricos. Si se sospecha una salmonelosis, la muestra también se coloca en un medio de enriquecimiento (p. ej., caldo de selenita F) durante 18 horas antes de inocularla en un medio diferencial (p. ej., agar entérico Hektoen o agar *Shigella-Salmonella*). Es más probable que se aísle *Yersinia enterocolitica* después del almacenamiento de suspensiones fecales durante dos semanas a 4 °C, pero se puede aislar en agar para yersinia o agar para *Shigella-Salmonella* incubado a 25 °C. Los vibrios crecen mejor en agar sacarosa con sales biliares y citrato de tiosulfato (TCBS, *thiosulfate-citrate-bile salts-sucrose*). *Campylobacter* termofílica se aísla en agar para *Campylobacter* o medio selectivo de Skirrow incubado a 40–42 °C en 10% de CO_2 con una tensión de O_2 muy reducida. Las colonias bacterianas se identifican por métodos bacteriológicos estándar o MS. La aglutinación de bacterias de colonias sospechosas por antisuero específico agrupado es a menudo la forma más rápida de establecer la presencia de salmonella o shigela en las vías intestinales.

C. Métodos no basados en cultivos

Ya están disponibles EIA para la detección de patógenos entéricos específicos, ya sea directamente en muestras de heces o para confirmar el crecimiento en caldo o en medios de placas. Aquellos EIA que detectan las toxinas Shiga tipo 1 y tipo 2 en casos sospechosos de colitis causada por *E. coli* enterohemorrágica (también llamada *E. coli* producida por toxina Shiga o STEC) están disponibles y son superiores al cultivo. También están disponibles los EIA para la detección directa de patógenos virales, como rotavirus, los adenovirus 40 y 41, y norovirus; patógenos bacterianos como *Campylobacter jejuni*, y los parásitos protozoarios *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium parvum* y *Entamoeba histolytica*. El rendimiento de estas pruebas es variable. Los paneles de prueba de ácido nucleico están disponibles para la detección directa de patógenos gastrointestinales en las heces. Los requisitos de la muestra y los organismos presentes en cada panel varían según el fabricante.

Los parásitos intestinales y sus huevos se identifican mediante el estudio microscópico de muestras fecales frescas. Las muestras requieren un manejo especial en el laboratorio y se pueden necesitar múltiples muestras para diagnosticar infecciones de bajo nivel (capítulo 46). Las pruebas de ácido nucleico pueden usarse para detectar algunos parásitos.

Enfermedades de transmisión sexual

Las causas del flujo genital de uretritis en los hombres son *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* y *Ureaplasma urealyticum*. La endocervicitis en mujeres es causada por *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis*. Las úlceras genitales asociadas con enfermedades, tanto en hombres como en mujeres, a menudo son causadas por HSV, con menos frecuencia por *T. pallidum* (sífilis) o *Haemophilus ducreyi* (chancroide), serovares poco frecuentes de linfogranuloma venéreo de *C. trachomatis* y, raramente, por *Klebsiella granulomatis* (granuloma inguinal). Cada una de estas enfermedades tiene una historia natural y una evolución de las lesiones característica, pero una puede asemejarse a otra. El diagnóstico de laboratorio de la mayor parte de estas infecciones se analiza en otra sección de este libro. Algunas pruebas de diagnóstico se enumeran a continuación y se resumen en el cuadro 47–2.

A. Gonorrea

Un frotis teñido de un exudado uretral o cervical que muestra diplococos gramnegativos intracelulares sugiere fuertemente gonorrea. La sensibilidad es aproximadamente de 90% para los hombres y 50% para las mujeres; por tanto, se recomienda un cultivo o una prueba de amplificación de ácido nucleico para las mujeres. El material de exudado, obtenido del recto o de la garganta, mediante frotis, debe colocarse rápidamente en un medio especial para la proliferación de *N. gonorrhoeae*. Los métodos moleculares para detectar el ADN de *N. gonorrhoeae* en exudados uretrales o cervicales, o en orina son más sensibles que los cultivos.

B. Infecciones genitales por clamidias

Consúltese la sección posterior de este capítulo sobre el diagnóstico de infecciones por clamidias.

C. Herpes genital

Consúltese el capítulo 33 y la sección posterior de este capítulo sobre el diagnóstico de infecciones virales.

D. Sífilis

El análisis de campo oscuro o por inmunofluorescencia del líquido de tejido fresco extraído de la base del chancro puede revelar *T. pallidum* típico,

booksmedicos.org

pero esta prueba rara vez está clínicamente disponible. Las pruebas serológicas para sífilis se vuelven positivas tres a seis semanas después de la infección. Una prueba positiva no treponémica (p. ej., VDRL o RPR) requiere confirmación. Una prueba positiva para anticuerpos treponémicos inmunofluorescentes (p. ej., FTA-ABS, aglutinación de partículas de *T. pallidum* [TP-PA, *T. pallidum particle agglutination*], o los EIA de *Treponema* más recientes y las pruebas de quimioluminiscencia; capítulo 24) confirman la infección sifilítica.

E. Chancroide

Los frotis de una lesión supurante generalmente muestran una microbiota bacteriana mixta. Los frotis de las lesiones deben cultivarse a 33 °C en dos o tres medios que sean selectivos para *H. ducreyi*. Las pruebas serológicas no son útiles. El cultivo es sólo 50% sensible, por lo que el diagnóstico y el tratamiento a menudo se realizan empíricamente en función de una presentación típica. Las pruebas moleculares se utilizan en algunos laboratorios de referencia o de investigación.

F. Granuloma inguinal

Klebsiella granulomatis (denominada en el pasado *Calymmatobacterium*), el agente causante de esta lesión dura, granulomatosa y proliferativa, puede cultivarse en medios bacteriológicos complejos, pero esto rara vez se intenta y es muy difícil de realizar con éxito. La demostración histológica de "cuerpos de Donovan" intracelulares en el material de biopsia apoya con mayor frecuencia la impresión clínica. Las pruebas serológicas no son útiles. Las pruebas moleculares se utilizan en algunos laboratorios de referencia o de investigación.

G. Vaginosis/vaginitis

La vaginosis bacteriana asociada con *Gardnerella vaginalis* o *Mobiluncus* (capítulo 21 y caso 13, capítulo 48) se diagnostica en la sala de análisis, durante un examen físico, mediante la inspección de la secreción vaginal. Esta secreción 1) es grisácea y a veces espumosa, 2) tiene un pH superior a 4.6, 3) tiene un olor a aminas ("a pescado") cuando se alcaliniza con hidróxido de potasio y 4) contiene "células características", células epiteliales grandes cubiertas con bacilos gramnegativos o gramvariables. Observaciones similares son tenidas en cuenta para diagnosticar la infección por *Trichomonas vaginalis* (capítulo 46); los organismos móviles pueden verse en preparaciones de montaje en húmedo o cultivarse a partir de la secreción genital. El cultivo de *Trichomonas*, las sondas de ADN y las NAAT son mucho más sensibles que los procedimientos de montaje en húmedo. La vaginitis por *Candida albicans* se diagnostica al encontrar levaduras o pseudohifas en una preparación de hidróxido de potasio de la secreción vaginal, mediante sondas o por cultivo.

INFECCIONES ANAEROBIAS

La gran mayoría de las bacterias que forman la microbiota humana normal es anaerobia. Cuando se desplazan de sus sitios normales a tejidos o espacios corporales, estas bacterias anaerobias pueden causar enfermedades. Algunas características sugieren infecciones anaerobias: 1) A menudo estas infecciones son contiguas a una superficie de la mucosa. 2) Tienden a involucrar mezclas de organismos. 3) Tienden a formar infecciones en espacios cerrados, ya sea como abscesos discretos (pulmón, cerebro, pleura, peritoneo, pelvis) o excavando a través de capas de tejido. 4) El pus de las infecciones anaerobias a menudo tiene un olor desagradable. 5) La mayoría de los anaerobios patógenos importantes, excepto *Bacteroides* y algunas especies de *Prevotella*, son altamente susceptibles a la penicilina G. 6) Las infecciones anaerobias se ven favorecidas por una irrigación sanguínea reducida, tejido necrótico y por un bajo potencial de oxidación-reducción; todos estos factores interfieren con la llegada a estas zonas de los fármacos antimicrobianos. 7) Es esencial utilizar métodos especiales de recolección, así como medios de transporte y medios y técnicas sensibles a anaerobios para aislar los organismos. De lo contrario, el análisis bacteriológico puede ser negativo o producir sólo aerobios incidentales (capítulo 21).

Los siguientes son sitios de infecciones anaerobias importantes.

Vías respiratorias

Las infecciones periodontales, los abscesos peribucales, la sinusitis y la mastoiditis pueden involucrar predominantemente a *Prevotella melaninogenica*, a *Fusobacterium* y a peptostreptococos. La aspiración del contenido de la cavidad oral hacia el pulmón puede provocar neumonía necrosante, absceso pulmonar y empiema. Los fármacos antimicrobianos y el drenaje postural o quirúrgico son esenciales para el tratamiento.

booksmedicos.org

Sistema nervioso central

Los anaerobios rara vez producen meningitis, pero son causas comunes de absceso cerebral, empiema subdural y tromboflebitis séptica. Los organismos generalmente se originan en las vías respiratorias y se propagan al cerebro por extensión o de forma hematógena.

Infecciones intraabdominales y pélvicas

La microbiota del colon consiste predominantemente en anaerobios, a razón de 10^{11} por gramo de heces. *Bacteroides fragilis*, clostridios y peptostreptococos desempeñan un papel principal en la formación de abscesos que se originan cuando hay perforación del intestino. *Prevotella bivia* y *Prevotella disiens* son importantes en los abscesos de la pelvis que se originan en los órganos genitales femeninos. Al igual que *B. fragilis,* estas especies son a menudo relativamente resistentes a la penicilina; por tanto, se debe administrar clindamicina, metronidazol u otro agente eficaz.

Infecciones de la piel y los tejidos blandos

Las bacterias anaerobias y las aerobias a menudo se complementan para causar infecciones sinérgicas (gangrena, fascitis necrosante, celulitis). El drenaje quirúrgico, la extirpación y la circulación optimizada son las formas más importantes de tratamiento, mientras que los fármacos antimicrobianos actúan como complementos. Por lo general es difícil identificar a un organismo específico como responsable de la lesión progresiva, ya que generalmente están involucradas combinaciones de organismos.

DIAGNÓSTICO DE INFECCIONES CLAMIDIALES

Aunque *C. trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae* y *Chlamydia psittaci* son bacterias, son parásitos intracelulares obligados. Los cultivos y otras pruebas de diagnóstico destinadas a la identificación de clamidias requieren de procedimientos muy similares a los utilizados en los laboratorios de diagnóstico de virología en lugar de los utilizados en los laboratorios de bacteriología y micología. Por tanto, el diagnóstico de infecciones por clamidias se analiza en una sección separada de este capítulo. El diagnóstico de laboratorio de las infecciones por clamidias también se analiza en el capítulo 27.

Muestras

Para las infecciones oculares y genitales por *C. trachomatis*, las muestras para análisis directo o para cultivo deben recogerse de los sitios infectados mediante un frotis vigoroso o un raspado de la superficie epitelial afectada. Los cultivos de secreciones purulentas no son adecuados; el material purulento debe limpiarse antes de la obtención de la muestra. Así, en el caso de la conjuntivitis de inclusión, se obtiene un raspado conjuntival; en los de uretritis, se obtiene una muestra con frotis varios centímetros en la uretra y, en casos de cervicitis, se obtiene una muestra de la superficie celular de la columna del canal endocervical. Se pueden usar muestras de frotis u orina para las pruebas de amplificación de ácido nucleico. Cuando se sospecha infección de las vías genitales superiores en mujeres, los raspados del endometrio proporcionan una buena muestra. El fluido obtenido por culdocentesis o aspiración de las trompas uterinas tiene un bajo rendimiento para *C. trachomatis* en cultivo.

En el caso de *C. pneumoniae*, conviene utilizar muestras de exudados nasofaríngeos (no de garganta).

Para el linfogranuloma venéreo, los aspirados de bubones o ganglios fluctuantes proporcionan la mejor muestra para el cultivo.

El cultivo de esputo, sangre o material de biopsia para la psitacosis permite identificar si hay *C. psittaci*. Esto no se realiza de manera habitual en los laboratorios clínicos, tanto porque requiere métodos especializados como por el riesgo para el personal de laboratorio.

Deben colocarse en un medio de transporte los exudados, los raspados y muestras de tejido. Un medio útil tiene 0.2 mol/L de sacarosa en una solución amortiguadora de fosfato 0.02 M, pH 7–7.2, con suero de feto de ternera a 5%. El medio de transporte debe contener antibióticos para suprimir las bacterias que no sean especies de *Chlamydia*. Se pueden usar en combinación, ya que no inhiben a las clamidias, gentamicina, 10 µg/mL; vancomicina, 100 µg/mL, y anfotericina B, 4 µg/mL. Si las muestras no pueden procesarse rápidamente, es posible refrigerarlas durante 24 horas; de lo contrario, deben congelarse a menos 60 °C o menos temperatura hasta que se procesen.

Estudios microscópicos y tinciones

booksmedicos.org

El estudio citológico es importante y útil sólo en el análisis de raspados conjuntivales para diagnosticar conjuntivitis de inclusión y tracoma causados por *C. trachomatis.* Se pueden identificar inclusiones intracitoplasmáticas típicas, clásicamente con muestras teñidas con Giemsa. Los anticuerpos monoclonales conjugados con fluoresceína pueden usarse para el análisis directo de muestras de las vías genitales y de las muestras oculares, pero no son tan sensibles como el cultivo de clamidias o las pruebas de diagnóstico molecular.

Cultivo

Cuando se requiera la realización de cultivos, se recomiendan las técnicas de cultivo celular para el aislamiento de especies de *Chlamydia.* El cultivo celular para *C. trachomatis* y *C. psittaci* por lo general implica la inoculación de las muestras clínicas en células McCoy tratadas con cicloheximida, mientras que el cultivo de *C. pneumoniae* requiere de células HL o HEP-2 pretratadas. Para detectar *C. trachomatis* se utilizan la inmunofluorescencia, la tinción de Giemsa o la tinción de yodo, para buscar inclusiones intracitoplasmáticas. Las técnicas inmunofluorescentes son las más sensibles de las tres tinciones, pero requieren reactivos IF especiales y microscopia. Giemsa es más sensible que el yodo, pero la microscopia es más difícil.

Las inclusiones de *C. trachomatis* se tiñen con yodo, pero no sucede así con las inclusiones de *C. pneumoniae* y *C. psittaci* (capítulo 27). Estas dos especies se distinguen de *C. trachomatis* por sus diferentes respuestas a la tinción de yodo y por su susceptibilidad a la sulfonamida. *C. pneumoniae* en cultivo puede ser detectada usando un anticuerpo monoclonal específico del género o, mejor aún, un anticuerpo monoclonal específico de la especie. Las técnicas serológicas destinadas a la diferenciación de especies no son prácticas, aunque *C. trachomatis* puede tipificarse mediante el método microinmunofluorescente.

Detección de antígenos e hibridación de ácidos nucleicos

La realización de EIA ya no se recomienda para detectar antígenos de clamidias en muestras de las vías genitales de pacientes con enfermedades de transmisión sexual. En comparación con aquellos NAAT más sensibles para la clamidia (véase más adelante), los EIA tienen sensibilidades mucho más bajas. Las pruebas directas de anticuerpos fluorescentes (DFA, *direct fluorescent antibody*) aún pueden ser útiles para analizar algunas muestras de sitios no genitales como las conjuntivas en neonatos. Las pruebas de amplificación de ácido nucleico están disponibles sobre la base de PCR, TMA o amplificación del desplazamiento de cadenas. Estas pruebas son mucho más sensibles que las pruebas de cultivo y otras pruebas de no amplificación, y tienen una alta especificidad (capítulo 27).

Serología

La prueba de CF se usa ampliamente a la hora de diagnosticar psitacosis. El diagnóstico serológico de las infecciones por clamidias se analiza en el capítulo 27.

Para medir los anticuerpos anticlamidiales es más sensible el método de microinmunofluorescencia que la CF. El título de los anticuerpos de inmunoglobulina G (Ig, *immunoglobulin*) puede ser diagnóstico cuando se observan aumentos de cuatro títulos en sueros de fase aguda y convaleciente. Sin embargo, puede ser difícil mostrar un aumento en el título de IgG debido a los altos títulos de fondo en la población sexualmente activa. La medida de los anticuerpos IgM es particularmente útil para el diagnóstico de neumonía por *C. trachomatis* en neonatos. Los bebés nacidos de madres con infecciones por clamidia tienen anticuerpos anticlamidiales IgG en suero provenientes de la circulación materna. Los bebés con infecciones oculares o de las vías respiratorias superiores tienen títulos bajos de IgM anticlamidial, mientras que los bebés con neumonía por clamidia tienen títulos de IgM anticlamidial de 1:32 o más.

DIAGNÓSTICO DE INFECCIONES VIRALES

La virología diagnóstica requiere comunicación entre el médico y el laboratorio, y depende de la calidad de las muestras y la información suministrada a este.

La elección de los métodos para la confirmación de laboratorio de una infección viral depende de la etapa de la enfermedad (cuadro 47–4). Las pruebas de anticuerpos requieren muestras tomadas a intervalos apropiados, y el diagnóstico a menudo no se confirma hasta la convalecencia. Se requiere el aislamiento del virus, la detección de antígeno o NAAT 1) cuando ocurren nuevas epidemias, como con la influenza; 2) cuando las pruebas serológicas no son útiles y 3) cuando la misma enfermedad clínica puede ser causada por muchos agentes diferentes. Por ejemplo, la meningitis aséptica (no bacteriana) puede ser causada por muchos virus diferentes; de manera similar, los síndromes de enfermedades respiratorias pueden ser

booksmedicos.org

causados por muchos virus, así como por micoplasmas y otros agentes.

CUADRO 47–4

Relación del estadio de la enfermedad con la presencia de virus en materiales de pruebas y con la aparición de anticuerpos específicos

Etapa o periodo de la enfermedad	Virus detectable en materiales de estudio	Anticuerpo específico demostrable[a]
Incubación	Raramente	No
Pródromo	Ocasionalmente	No
Inicio	Frecuentemente	Ocasionalmente (IgM)
Fase aguda	Frecuentemente	Frecuentemente (IgM, algunas veces IgG)
Recuperación	Raramente	Generalmente (IgM, IgG)
Convalecencia	Muy raramente	Generalmente (IgG solamente)

[a] Los anticuerpos pueden ser detectados muy tempranamente en individuos vacunados con antelación.

Los métodos de diagnóstico basados en NAAT han reemplazado a la mayoría de los enfoques de cultivo de virus, pero no a todos. Sin embargo, la necesidad de una adecuada recolección de muestras e interpretación de la prueba no cambiará. Además, habrá momentos en que se desee recuperar el agente infeccioso.

Es posible que el aislamiento de un virus establezca la causa de una enfermedad determinada. Muchos otros factores deben ser considerados. Algunos virus persisten en los hospederos humanos durante largos periodos y, por tanto, el aislamiento de herpesvirus, poliovirus, echovirus o coxsackievirus de un paciente con una enfermedad no diagnosticada no prueba que el virus sea la causa de la enfermedad. Se debe establecer un patrón clínico y epidemiológico consistente antes de que se pueda determinar que un agente particular es responsable de un cuadro clínico específico.

Muchos virus se aíslan con mayor facilidad durante los primeros días de enfermedad. Las muestras que se utilizarán en los intentos de aislamiento de virus se relacionan en el cuadro 47–5. Una correlación del aislamiento del virus y la presencia de anticuerpos ayuda a hacer el diagnóstico, pero rara vez se hace.

CUADRO 47–5

Infecciones virales: agentes, muestras y pruebas de diagnóstico

Síndrome y virus	Muestra	Sistema de detección	Comentarios
Enfermedades respiratorias			
Virus de la influenza	Exudado NP, BAL	Cultivo celular, FA directo, antígeno rápido, PCR	Pruebas rápidas de antígeno insensibles; PCR más sensible
Virus de la parainfluenza	Exudado NP, BAL	Cultivo celular, FA directo, PCR	PCR más sensible
Virus sincicial	Exudado NP, BAL	Cultivo celular, FA directo,	Pruebas rápidas de antígeno insensibles; PCR más sensible

booksmedicos.org

respiratorio		antígeno rápido, PCR	
Adenovirus	Exudados NP, BAL, heces, exudado conjuntival	Cultivo celular, FA directo, PCR; EIA para adenovirus entéricos	Muchos serotipos no recuperados en cultivo; PCR más sensible
Enfermedades febriles			
Dengue, otros arbovirus	Suero, CSF, muestras de biopsia, vector (mosquito *Aedes*)	Cultivo celular, serología, PCR	Muchos virus en este grupo son altamente infecciosos y fácilmente transmisibles al personal de laboratorio. Algunos sólo deben estudiarse en laboratorios de nivel de bioseguridad 3/4
Fiebres hemorrágicas			
Encefalitis			
Arbovirus	Suero, CSF, exudado nasofaríngeo	Ratones lactantes, cultivo celular, PCR	Muchos virus en este grupo son muy infecciosos y fácilmente transmisibles al personal de laboratorio. Algunos deben ser sólo estudiados en laboratorios de nivel de seguridad 3/4
Enterovirus	CFS, exudado de garganta, heces	Cultivo celular, PCR	El cultivo de la garganta o las heces puede usarse como evidencia de infección en una persona sintomática; PCR más sensible
Virus de la rabia	Saliva, biopsia cerebral, biopsia de piel (nuca)	PCR, IF directo	Tratamiento basado en síntomas clínicos
Herpesvirus	CSF	Cultivo celular, PCR	PCR más sensible, cultivo no recomendado
Meningitis			
Enterovirus	CSF	Cultivo celular, PCR	PCR más sensible, cultivo no recomendado
Virus de parotiditis	CSF, exudados nasofaríngeos, orina	Cultivo celular, PCR	PCR más sensible, cultivo no recomendado
Mononucleosis infecciosa			
Virus de Epstein-Barr (EB)	Sangre, exudados nasofaríngeos	Anticuerpo heterófilo (monospot), PCR, serología	Prueba de monospot empleada para diagnosticar infección aguda. PCR usado para la monitorización de los trastornos proliferativos postransplantes
Citomegalovirus	Sangre, orina, exudados de garganta	Cultivo celular, cultivo en vial de concha, detección de antígeno, PCR	Vial de concha más rápido que el cultivo habitual, la PCR se utiliza para controlar la reactivación de pacientes trasplantados
Hepatitis			
Virus de la hepatitis A	Suero, heces	Serología, PCR	Serología por IgM utilizada para diagnosticar infección aguda

booksmedicos.org

Virus de la hepatitis B	Suero	Serología, PCR	Serología utilizada para diagnosticar infección, PCR cuantitativa utilizada para la monitorización de pacientes
Virus de la hepatitis C	Suero	Serología, PCR	Serología utilizada para diagnosticar infección, PCR cuantitativa utilizada para la monitorización de pacientes
Virus de la hepatitis D	Suero	Serología, PCR	Solamente capaz de replicarse en presencia de hepatitis B
Enteritis			
Rotavirus	Heces	Prueba de antígeno,	
Agente Norwalk, calicivirus, astrovirus	Heces	PCR	
Exantemas			
Virus de la varicela-zóster	Fluido vesicular	Cultivo celular, anticuerpo fluorescente directo, PCR	Las técnicas anticuerpo fluorescente directo y PCR son más sensibles que el cultivo
Virus del sarampión (rubeola)	Exudado nasofaríngeo, sangre, orina	Cultivo celular, anticuerpo fluorescente directo, PCR	PCR más sensible
Virus de la rubeola	Exudado nasofaríngeo, sangre, orina	Cultivo celular, serología, PCR	Serología utilizada en el embarazo. PCR más sensible para la enfermedad aguda
Virus monkeypox, cowpox, vaccinia y tanapox	Fluido vesicular	Cultivo celular, PCR, microscopia electrónica	Pruebas realizadas sólo en laboratorios de salud pública
Virus del herpes simple	Vesículas, generalmente orales o genitales	Cultivo celular, antígeno fluorescente directo, PCR	Los cultivos por lo general se vuelven positivos en 24–72 horas; antígeno fluorescente directo y PCR más sensibles
Parvovirus	Sangre	Serología, PCR	
Parotiditis			
Virus de la parotiditis	Exudado nasofaríngeo, orina	Cultivo celular, PCR, serología	Serología útil para determinar el estado de la vacuna, PCR más sensible para infección aguda
Anomalías congénitas			
Citomegalovirus	Orina, exudado de garganta, líquido	Cultivo celular, cultivo en vial de concha, PCR	

booksmedicos.org

	amniótico, sangre		
Rubeola	Exudado de garganta, CFS, sangre	Cultivo celular, serología, PCR	Serología utilizada para determinar la exposición durante el embarazo
Conjuntivitis			
Herpes simple	Exudados conjuntivales	Cultivo celular, cultivo en vial de concha, PCR	PCR más sensible
Herpes zóster	Exudados conjuntivales	Antígeno fluorescente directo, PCR	
Adenovirus	Exudados conjuntivales	Cultivo celular, PCR	
Enterovirus	Exudados conjuntivales	Cultivo celular, PCR	
Sida (síndrome de inmunodeficiencia adquirida)			
Virus de inmunodeficiencia humana	Sangre	Serología, PCR	Diagnóstico realizado mediante serología o pruebas combinadas de anticuerpo-antígeno; PCR cuantitativa utilizada para la monitorización de pacientes
Infecciones por papovavirus			
Papovavirus humano JC	CFS, tejido cerebral	PCR	
Papovavirus humano BK	Sangre, orina	PCR	PCR cuantitativa utilizada para la monitorización de pacientes con trasplante renal

CFS: líquido cefalorraquídeo; DFA: anticuerpo fluorescente directo; FA: anticuerpo fluorescente; PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

Las muestras se pueden refrigerar hasta por 24 horas antes de que se realicen cultivos de virus, con la excepción del virus sincicial respiratorio y otros tipos de virus. De lo contrario, el material debe congelarse (preferiblemente a –60 °C o más frío) si hay un retraso en llevarlo al laboratorio. Entre las muestras que no deben congelarse se incluyen 1) extracción de sangre completa para la determinación de anticuerpos, de la cual se debe separar el suero antes de la congelación, y 2) tejido para cultivo de órganos o células, que debe mantenerse a 4 °C y trasladarse al laboratorio de inmediato.

En enfermedades respiratorias el virus está presente en las secreciones faríngeas o nasales. El virus se puede encontrar en el líquido de la garganta y en raspados de la base de las erupciones vesiculares. En las infecciones oculares, el virus es detectable en exudados o raspados conjuntivales y en lágrimas. Las encefalitis generalmente se diagnostican más fácilmente por medios serológicos o métodos de amplificación de ácido nucleico. Los arbovirus y los herpesvirus por lo general no se recuperan del líquido cefalorraquídeo, pero el tejido cerebral de pacientes con encefalitis viral puede aportar el virus causante. En enfermedades asociadas con enterovirus, como la enfermedad del sistema nervioso central, la pericarditis aguda y la miocarditis, los virus pueden ser aislados de las heces, los exudados de garganta o CFS. Sin embargo, como se indicó anteriormente, los NAAT son los métodos preferidos para detectar enterovirus en el CFS. Las pruebas de DFA pueden ser tan sensibles como el cultivo para la detección de infecciones de las vías respiratorias con virus sincicial respiratorio, virus de influenza A y B, virus de parainfluenza y adenovirus. Estas pruebas proporcionan respuestas en el transcurso de unas pocas horas después de la recolección de la muestra, en comparación con los días necesarios para el cultivo del virus. Sin embargo, estos métodos de detección rápida de antígenos están siendo reemplazados por tecnologías de micromatrices y PCR en tiempo

booksmedicos.org

real, igualmente rápidas, que permiten la detección simultánea de diversos virus de interés.

Análisis directo de material clínico: técnicas microscópicas y tinciones

Las enfermedades virales para las cuales el análisis microscópico directo de impresiones o frotis ha demostrado ser útil son las infecciones por rabia y herpes simple y las infecciones de la piel por varicela-zóster. El método de elección habitual para el diagnóstico de rabia es la tinción por inmunofluorescencia de los antígenos virales presentes en frotis de tejido encefálico y en impresiones corneales del animal rabioso y de la piel de la nuca de los seres humanos.

Cultivo de virus

A. Preparación de inóculos

Los materiales fluidos libres de bacterias, como el CSF, la sangre total, el plasma o la capa de recubrimiento leucocitario, pueden inocularse directamente en cultivos celulares o después de la dilución con solución de fosfato amortiguada (pH 7.6). La inoculación de huevos embrionados o de animales para el aislamiento de virus se realiza por lo general sólo en laboratorios especializados.

El tejido se lava en medios idóneos o agua estéril, se fragmenta en pedazos pequeños con tijeras y se muele para hacer una pasta homogénea. El diluyente se agrega en cantidades suficientes para hacer una concentración de 10–20% (peso/volumen). Esta suspensión se puede centrifugar a baja velocidad para obtener restos celulares insolubles en sedimentos. El fluido sobrenadante puede ser inoculado; si hay bacterias presentes, se eliminan como se explica a continuación.

Los tejidos también pueden tratarse con la proteasa tripsina para liberar células de la matriz extracelular, y la suspensión celular resultante puede 1) ser inoculada en una monocapa de células de cultivo de tejido existente o 2) cocultivarse con otra suspensión celular de células, con certeza, libres de virus.

Si el material a analizar contiene bacterias (lavados de garganta, heces, orina, tejido infectado o insectos), estas deben ser inactivadas o eliminadas antes de la inoculación.

1. Agentes bactericidas.

Los antibióticos se emplean comúnmente en combinación con la centrifugación diferencial (véase más adelante).

2. Métodos mecánicos

a. *Filtros*

Se prefieren los filtros de membrana de tipo *millipore* de acetato de celulosa o material inerte similar con un tamaño de poro de 20 µm para excluir a las bacterias.

b. *Centrifugación diferencial*

Este es un método conveniente para eliminar muchas bacterias de preparaciones de virus pequeños muy contaminadas. Las bacterias se sedimentan a bajas velocidades, velocidades que no sedimentan virus; en contraste, la centrifugación a alta velocidad sedimenta virus. El sedimento que contiene el virus se suspende de nuevo luego en un pequeño volumen.

B. Proliferación en cultivos celulares

Las técnicas de cultivo celular están siendo reemplazadas por métodos de detección de antígenos y NAAT. Sin embargo, siguen siendo útiles y todavía se practican en laboratorios clínicos, de investigación y de salud pública especializados en virología. Cuando los virus se multiplican en un cultivo celular, producen efectos biológicos (p. ej., cambios citopáticos, interferencia viral y producción de una hemaglutinina) que permiten la identificación del agente.

booksmedicos.org

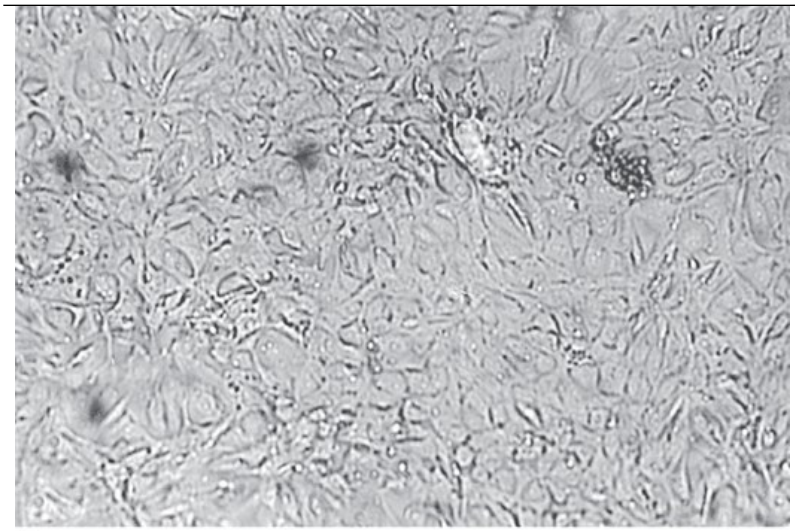
Los cultivos en tubos de ensayo se preparan agregando células suspendidas en 1–2 mL de líquido nutriente que contiene soluciones salinas equilibradas y varios factores de crecimiento (generalmente suero, glucosa, aminoácidos y vitaminas). Las células de naturaleza fibroblástica o epitelial se adhieren a la pared del tubo de ensayo y en ella proliferan; ahí pueden ser examinadas con la ayuda de un microscopio de baja potencia.

En el caso de muchos virus, el crecimiento del agente es paralelo a la degeneración de estas células (fig. 47–1). Algunos virus producen un efecto citopático característico (CPE, *characteristic cytopathic effect*) en el cultivo celular (encogimiento, hinchazón, redondeo de las células, formación de sincicios o grupos), lo que hace posible un diagnóstico presuntivo rápido cuando se conoce el síndrome clínico. Por ejemplo, el virus sincicial respiratorio produce característicamente células gigantes multinucleadas (sincicios), mientras que los adenovirus producen racimos en forma de uva de células grandes y redondas. Algunos virus (p. ej., virus de la rubeola) no producen cambios citopáticos directos, pero pueden ser detectados por su interferencia con el CPE de un segundo virus retador (interferencia viral). Los virus de la influenza y algunos paramixovirus pueden ser detectados en 24–48 horas si se agregan eritrocitos a los cultivos infectados. Los virus que maduran en la membrana celular producen una hemaglutinina que permite a los eritrocitos adsorberse en la superficie celular (hemadsorción). La identidad de un virus aislado se establece con un antisuero específico del tipo que inhiba la proliferación del virus o que reaccione con antígenos virales.

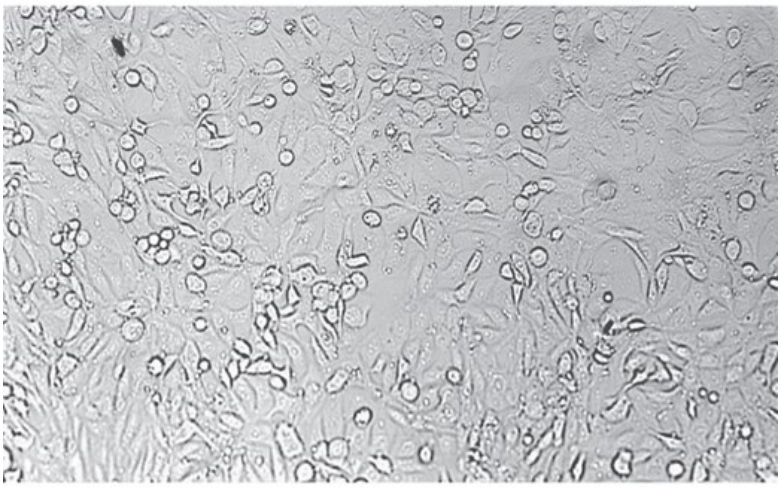
FIGURA 47–1

Ejemplos de efecto citopático viral en cultivo celular. A. Monocapa de células de riñón de mono normales sin teñir en cultivo que muestra monocapa celular (120×). **B.** Cultivo celular de riñón de mono no teñido que muestra una etapa temprana de los efectos citopáticos típicos de la infección por enterovirus; muestra redondeo celular (120×). Aproximadamente 25% de las células en el cultivo muestran efectos citopáticos indicativos de multiplicación viral (efectos citopáticos 1+). **C.** Cultivo de células de riñón de mono sin teñir que ilustra un efecto citopático enteroviral más avanzado, con desprendimiento de células y necrosis (efectos citopáticos de 3+ a 4+) (120×). Casi 100% de las células están afectadas, y la mayor parte de la lámina celular se ha soltado de la pared del tubo de cultivo.

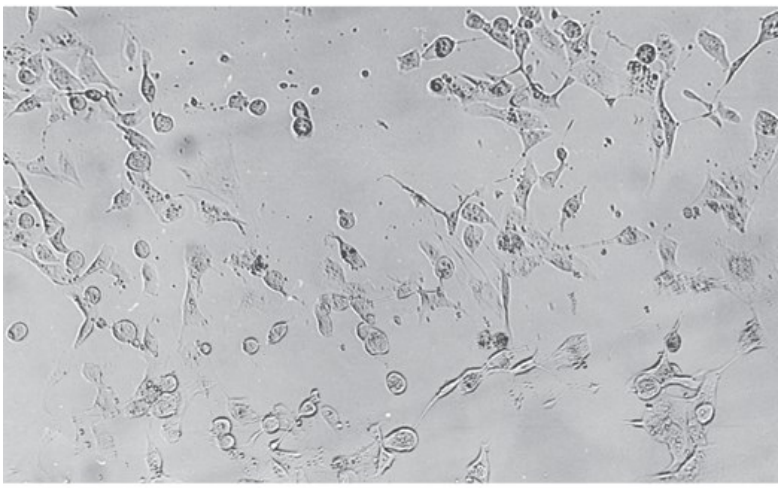
booksmedicos.org



A



B



C

Fuente: S. Riedel, J.A. Hobden, S. Miller, S.A. Morse, T.A. Mietzner, B. Detrick, T.G. Mitchell, J.A. Sakanari, P. Hotez, R. Mejia Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica, 28e
Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Algunos virus son de crecimiento muy lento o difíciles de cultivar. A fin de diagnosticar estas infecciones se utilizan pruebas alternativas en lugar de cultivo (véase más adelante).

booksmedicos.org

C. Cultivos de viales de concha (cultivo mejorado por centrifugación)

Este método permite la detección rápida de virus en muestras clínicas. Se ha adaptado para varios virus, entre ellos CMV y el virus varicela-zóster. Por ejemplo, CMV se puede detectar en 18–24 horas, en comparación con 2–4 semanas para el cultivo celular clásico; las sensibilidades de los viales de concha y de los cultivos celulares clásicos para el CMV son comparables. Las monocapas de la línea celular apropiada (p. ej., células MRC-5 para CMV) se cultivan en cubreobjetos en viales de concha de 15 × 45 mm de 1 dram. Después de la inoculación con la muestra, los viales se centrifugan a 700 × g durante 40 minutos, a temperatura ambiente, para permitir la unión de virus a las células. Los viales se incuban a 37 °C durante 16–24 horas, se fijan y reaccionan con un anticuerpo monoclonal específico para una proteína nuclear de CMV que está presente muy temprano en el cultivo. Los métodos de tinción de anticuerpos directos o indirectos y la microscopia de fluorescencia se utilizan para examinar los cultivos de viales de concha. Los viales de control positivo y negativo se incluyen en cada ejecución de prueba. Se ha desarrollado una modificación de la técnica del vial de concha utilizando células R Mix para permitir la recuperación y detección simultáneas de múltiples virus respiratorios. Un vial contiene (combina) dos líneas celulares, como el carcinoma de pulmón humano A549 y las células Mv1Lu de fibroblastos de pulmón de visón. El laboratorio típicamente inoculará dos de estos viales. Después de 18–24 horas de incubación, se tiñe un vial con un reactivo IF “agrupado” que detecta todos los virus respiratorios comunes. Si la tinción es positiva, las células del cubreobjetos del segundo vial se raspan, se inoculan en un portaobjetos de ocho pocillos y luego se tiñen con reactivos de anticuerpos monoclonales individuales que detectan el virus específico. Los aislados no se obtienen utilizando la técnica de vial de concha. Si se necesitan aislados para las pruebas de susceptibilidad a los fármacos antivirales, se debe utilizar la técnica clásica de cultivo celular.

Sistema inducible por virus ligado a enzimas (ELVIS, *enzyme-linked virus-inducible system*)

Esta prueba utiliza una línea celular patentada para detectar HSV en cultivo. Se diseñó genéticamente una línea celular de riñón de hámster recién nacido usando la secuencia promotora del gen HSV UL97 y el gen *E. coli lacZ*. Cuando los virus del herpes están presentes en muestras clínicas, activan al promotor UL97, que a su vez activa al gen *lacZ* y produce la enzima galactosidasa β. Cuando se agrega un sustrato para la enzima, se produce un color azul que indica la presencia de virus. La tipificación de HSV se puede realizar en cultivos positivos mediante la adición de anticuerpos monoclonales que detectan HSV-1 o HSV-2.

Detección de antígeno

La detección de antígenos virales es ampliamente utilizada en virología diagnóstica. Se encuentran disponibles para detectar muchos virus, entre ellos los virus del herpes simple I y II, los de las influenzas A y B, el virus sincicial respiratorio, los adenovirus, los virus de parainfluenza, el rotavirus y el CMV. También se utilizan múltiples tipos de pruebas: EIA, DFA, anticuerpo fluorescente indirecto, aglutinación de látex, etc. Las ventajas de estos procedimientos son que permiten la detección de virus que no crecen fácilmente en el cultivo celular (p. ej., rotavirus, virus de la hepatitis A) o que crecen muy lentamente (p. ej., CMV). En general, las pruebas de detección de antígeno para virus son menos sensibles que los métodos de cultivo viral y NAAT. Como se indicó con anterioridad, muchas de estas pruebas han sido o serán reemplazadas por técnicas moleculares.

Microscopia inmunoelectrónica

Los virus no detectables por técnicas convencionales pueden observarse mediante microscopia inmunoelectrónica (IEM, *immune electron microscopy*). Los complejos o agregados antígeno-anticuerpo formados entre partículas de virus en suspensión son causados por la presencia de anticuerpos en el antisuero añadido y se detectan más fácilmente y con mayor seguridad que las partículas de virus individuales. IEM es empleada para detectar virus que causan enteritis y diarrea; estos virus por lo general no pueden ser cultivados por los medios habituales.

Amplificación y detección de ácido nucleico

Se cuenta con diversas técnicas comerciales para detectar ácido nucleico viral o para amplificarlo e identificarlo. Estos procedimientos se están convirtiendo rápidamente en estándares para la virología diagnóstica; están suplantando el cultivo de virus tradicional y las técnicas de detección de antígenos. Los métodos incluyen PCR, PCR de transcriptasa inversa y otros métodos patentados (consúltese la sección anterior “Diagnóstico molecular”). Los procedimientos permiten la detección y la cuantificación de los virus. Los datos de las pruebas cuantitativas se utilizan para guiar el tratamiento antiviral en múltiples enfermedades virales.

Secuenciación de ácido nucleico

La secuencia de virus puede determinarse y usarse para caracterizar la cepa particular que infecta a un paciente. Esta información se usa para predecir

booksmedicos.org

la resistencia a los fármacos de virus como VIH, la hepatitis C y CMV. La secuencia del gen viral se compara con bases de datos especializadas que contienen mutaciones de resistencia conocidas, definidas a través de cultivos *in vitro* o ineficiencias clínicas del tratamiento, y se genera un informe del probable patrón de resistencia para el virus. Esta prueba es útil cuando se conoce el mecanismo de resistencia a los fármacos y hay opciones de tratamiento alternativas disponibles para las cepas resistentes.

Medición de la respuesta inmunitaria a la infección por virus

Típicamente, una infección por virus provoca respuestas inmunitarias dirigidas contra uno o más antígenos virales. Por lo general, se desarrollan respuestas inmunitarias tanto celulares como humorales, y la medición de ambas puede ser empleada para diagnosticar una infección viral. La inmunidad celular puede valorarse mediante hipersensibilidad dérmica, transformación de linfocitos y pruebas de citotoxicidad. Las respuestas inmunitarias humorales son de gran importancia diagnóstica. Los anticuerpos de la clase IgM aparecen inicialmente y más tarde aparecen los anticuerpos IgG. Los anticuerpos IgM desaparecen en varias semanas, mientras que los anticuerpos IgG persisten durante muchos años. Establecer el diagnóstico de una infección viral se logra serológicamente demostrando un aumento en el título de anticuerpos para el virus o demostrando anticuerpos antivirales de la clase IgM (capítulo 8). Los métodos utilizados incluyen la prueba de neutralización (Nt), la prueba de CF, la prueba de inhibición de la hemaglutinación (HI) y la prueba de IF, la hemaglutinación pasiva y la inmunodifusión.

La medición de anticuerpos por diferentes métodos no necesariamente da resultados equivalentes. Los anticuerpos detectados por la prueba de CF están presentes durante una infección por enterovirus y en el periodo de convalecencia, pero no persisten. Los anticuerpos detectados por la prueba de Nt también aparecen durante la infección y persisten durante muchos años. La valoración de anticuerpos por varios métodos en individuos o grupos de individuos proporciona información de diagnóstico, así como información sobre las características epidemiológicas de la enfermedad.

Las pruebas serológicas para el diagnóstico viral son más útiles cuando el virus tiene un largo periodo de incubación antes de la aparición de manifestaciones clínicas. Una lista parcial de estos virus incluye al virus de Epstein-Barr, y a los virus de la hepatitis y el VIH. Por lo general, la prueba de anticuerpos para estos virus es el primer paso en el diagnóstico; después, en la mayoría de los casos puede hacerse la amplificación de ácido nucleico, que se utiliza para valorar los niveles de virus circulante como una estimación del nivel de infección y/o respuesta a tratamientos antivirales específicos. Otra utilidad importante de las pruebas serológicas es que permiten valorar el estado de vacunación de un individuo, su vulnerabilidad o exposición previa a un virus, y el potencial de reactivación en el contexto de la inmunodeficiencia o el trasplante de órganos.

A medida que se vuelven disponibles nuevas pruebas con un rendimiento mejorado cambian los algoritmos para el diagnóstico de infecciones virales. Un buen ejemplo de esto es la evolución de las pruebas de diagnóstico de VIH. Los inmunoensayos para diagnosticar VIH han evolucionado a través de múltiples generaciones de pruebas que han aumentado la sensibilidad y la especificidad. Las pruebas de cuarta generación agregaron la detección del antígeno p24 de VIH para permitir una identificación más temprana de las infecciones. Antes de 2014, el diagnóstico de VIH requería de la confirmación de resultados de serología positivos por inmunotransferencia, la cual implica la unión de los anticuerpos del suero del paciente a las proteínas de VIH separadas por electroforesis de proteínas. Los patrones específicos de unión de anticuerpos determinan que una prueba de inmunotransferencia sea positiva, negativa o indeterminada. Las pruebas de VIH de quinta generación detectan y diferencian los anticuerpos contra el VIH-1 y el VIH-2, y el antígeno p24. Las pruebas de VIH de cuarta generación seguidas de una prueba para diferenciar el anticuerpo de VIH-1 del anticuerpo de VIH-2, o las pruebas de quinta generación, pueden dar un diagnóstico sin emplear el método de inmunotransferencia. Los resultados indeterminados se investigan mediante pruebas NAAT para VIH. El algoritmo actual para probar VIH es altamente sensible y específico; puede identificar infecciones tempranas antes del desarrollo de anticuerpos en el paciente. Se ha recomendado la detección general del VIH en adultos y adolescentes, y pruebas repetidas en los casos de mujeres embarazadas y pacientes de alto riesgo, con el objetivo de reducir la transmisión general del VIH.

REFERENCIAS

Baron EK, Miller JM, Weinstein MP, et al: A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 recommendations by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology (ASM). *Clin Infect Dis* 2013;57:e22–e121. [PubMed: 23845951]

Centers for Disease Control and Prevention and Association of Public Health Laboratories: Laboratory testing for the diagnosis of HIV infection: Updated recommendations. Disponible en http://stacks.cdc.gov/view/cdc/23447. Published June 27, 2014.

booksmedicos.org

Forbes BA, Sahm DF, Weissfeld AS (editors): *Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology*, 14th ed. ASM Press, 2017.

Griffith BP, Campbell S, Caliendo AM: Human immunodeficiency viruses. In Versalovic J, Carroll KC, Funke G, et al (editors). *Manual of Clinical Microbiology*, 10th ed. ASM Press, 2011.

Nolte FS, Caliendo AM: Molecular microbiology. In Versalovic J, Carroll KC, Funke G, et al (editors): *Manual of Clinical Microbiology*, 11th ed. ASM Press, 2015.

Patel R: Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry in clinical microbiology. *Clin Infect Dis* 2013;57:564–572. [PubMed: 23595835]

Persing D, Tenover FC, Hayden RT, et al (editors): *Molecular Microbiology: Diagnostic Principles and Practice*, 3rd ed. ASM Press, 2016.

Winn W, Allen S, Janda W, et al (editors): *Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*, 7th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2017.

booksmedicos.org

Universidad Mariano Galvez de Guatemala
Access Provided by:
SILVERCHAIR

CAPÍTULO 48: Casos y correlaciones clínicas

INTRODUCCIÓN

El tratamiento de las enfermedades infecciosas requiere de una comprensión de las manifestaciones clínicas iniciales y el conocimiento de las características microbiológicas. Muchas infecciones se presentan con innumerables signos y síntomas focales y sistémicos, y los casos típicos sugieren en gran medida el diagnóstico, aunque la enfermedad puede ser causada por microorganismos diferentes. El arte de la medicina se funda en la elaboración de un diagnóstico que más tarde será confirmado por los datos de laboratorio. El presente capítulo incluye 24 casos y breves discusiones del diagnóstico diferencial y el tratamiento de las infecciones.

Se remite al lector a los capítulos anteriores de este libro en busca de las caracterizaciones de los organismos; al capítulo 47, para recabar información sobre las pruebas de microbiología diagnósticas, y a los libros de texto de medicina y de enfermedades infecciosas a fin de obtener información más completa acerca de las entidades clínicas.

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

CASO 1: MENINGITIS

Una niña de tres años es llevada por sus padres a la sala de urgencias por presentar fiebre y pérdida de apetito durante las últimas 24 horas, y dificultad para estar despierta durante las últimas dos horas. Los antecedentes de su desarrollo han sido normales desde el nacimiento; asistía a una guardería y mostró algunos episodios de presuntas infecciones virales similares a las de otros niños de la guardería. Sus vacunas infantiles estaban al corriente.

Manifestaciones clínicas

La temperatura de la paciente era de 39.5 °C, pulso de 130 latidos/minuto y frecuencia respiratoria de 24/min. La presión sanguínea fue de 110/60 mm Hg.

La exploración física mostró a una niña con desarrollo, nutrición, talla y peso normales, pero que estaba somnolienta. Al intentar la flexión pasiva del cuello, sus piernas se flexionaron también (signo de Brudzinski positivo, lo que sugiere irritación de las meninges). El estudio oftalmoscópico no reveló la presencia de papiledema, lo que indica que durante largo tiempo no había presentado aumento de la presión intracraneal. El resto de los datos de la exploración física fueron normales.

Datos de laboratorio

Minutos después de su llegada, se tomó una muestra de sangre para practicar cultivos y otras pruebas de laboratorio, y se colocó un catéter intravenoso. La punción lumbar se realizó en menos de 30 minutos luego de que la paciente llegara a la sala de urgencias. La presión de abertura fue de 350 mm de líquido cefalorraquídeo (CSF, *cerebrospinal fluid*) (elevada). El líquido estaba turbio. Se recogieron varios tubos de CSF destinados a cultivo, recuento celular y pruebas químicas. Inmediatamente se llevó un tubo al laboratorio para practicar tinción de Gram. Dicha técnica mostró la presencia de muchas células polimorfonucleares (PMN, *polymorphonuclear cells*) con diplococos gramnegativos asociados a células (intracelulares) que sugerían *Neisseria meningitidis* (capítulo 20).

Las pruebas de química sanguínea fueron normales, al igual que el valor de hematócrito. El recuento de leucocitos fue de 25 000/µL (notablemente elevado), con 88% de formas de PMN, y el número absoluto de tales células era de 22 000/µL (notablemente elevado), 6% de linfocitos y 6% de monocitos. En el CSF se detectaron 5 000 PMN/µL (cifra normal, 0 a 5 linfocitos/µL). La concentración de proteínas en el CSF fue de 100 mg/dL (elevada) y la glucosa fue de 15 mg/dL (baja, denominada hipoglucorraquia). Todos estos datos son compatibles con meningitis bacteriana. En los cultivos de sangre y líquido cefalorraquídeo se detectó la proliferación de *N. meningitidis* del serogrupo B.

Tratamiento

booksmedicos.org

La administración de cefotaxima por vía intravenosa se inició dentro de los primeros 35 a 40 minutos de la llegada de la paciente; también se administró dexametasona. La paciente respondió rápidamente y fue tratada con el antibiótico durante siete días. Se recuperó sin secuelas manifiestas. Se planificaron estudios neurológicos y pruebas de audiometría adicionales para el futuro. Se administró rifampicina, como profilaxis, a los demás niños que asistían a la guardería.

Comentario

Las manifestaciones clínicas de la meningitis bacteriana varían con la edad del paciente. En los niños de mayor edad y en los adultos, la meningitis bacteriana por lo general se presenta con fiebre, cefalea, vómitos, fotofobia, alteración del estado mental que varía desde la somnolencia hasta el coma, y signos neurológicos que van desde anomalías de la función de los pares craneales hasta convulsiones. Sin embargo, signos sutiles como fiebre y letargo son consistentes con la meningitis, en particular en los lactantes. La meningitis se considera aguda si los signos y síntomas duran menos de 24 horas y subaguda cuando los signos y síntomas han estado presentes durante uno a siete días. Siempre que haya sospecha de meningitis está indicada la punción lumbar con estudio de CSF.

A menudo la causa de la meningitis aguda son bacterias de algunas especies (cuadro 48–1): estreptococos del serogrupo B de Lancefield (*Streptococcus agalactiae*) (capítulo 14) y *Escherichia coli* (capítulo 15) en neonatos; *Haemophilus influenzae* (capítulo 18) en niños no vacunados entre las edades de seis meses y seis años; *N. meningitidis* en niños y adolescentes no vacunados y adultos jóvenes, y *Streptococcus pneumoniae* (capítulo 14) de forma ocasional en niños y con una incidencia cada vez mayor en personas de mediana edad y ancianos. Muchas otras especies de microorganismos causan, con menos frecuencia, meningitis. *Listeria monocytogenes* (capítulo 12) causa meningitis en pacientes inmunodeprimidos y personas normales. La levadura *Cryptococcus neoformans* (capítulo 45) es la causa más común de meningitis en los pacientes con sida, y puede causar meningitis también en otros pacientes inmunodeprimidos y en personas sanas. La meningitis por *Listeria* o *Cryptococcus* puede ser aguda o insidiosa en su inicio. En sujetos con traumatismo craneoencefálico agudo y pacientes sometidos a neurocirugía la meningitis es causada por bacilos gramnegativos (*E. coli* encapsulada). *S. pneumoniae* se encuentra en la meningitis recurrente en pacientes con fracturas de las bases del cráneo. *Mycobacterium tuberculosis* (capítulo 23) puede comenzar en forma lenta (crónico; >7 días) en personas inmunológicamente sanas, pero el ritmo es más acelerado (subaguda) en personas inmunodeprimidas, como pacientes con sida. Las especies de *Naegleria* (capítulo 46), amebas de vida libre, a veces causan meningitis en personas con antecedentes recientes de haber nadado en agua dulce tibia. Los virus (capítulos 30, 33, 36) por lo común causan meningitis más leve que las bacterias. Los virus que más a menudo causan meningitis son los enterovirus (echovirus y coxsackievirus) y el virus de la parotiditis.

booksmedicos.org

CUADRO 48–1

Causas comunes de meningitis

Microorganismo	Grupo de edad	Comentarios	Capítulo
Estreptococos del serogrupo B (*S. agalactiae*)	De neonatos hasta niños de tres meses de vida	Hasta 25% de las gestantes portan en su vagina estreptococos del serogrupo B. La profilaxis con ampicilina durante el trabajo de parto en mujeres de alto riesgo (ruptura prolongada de membranas, fiebre, etc.) o portadoras identificadas reduce la incidencia de infección en los neonatos	14
E. coli	Neonatos	Por lo común tienen el antígeno K1	15
Listeria monocytogenes	Neonatos; ancianos; niños y adultos inmunodeprimidos	No es inusual en pacientes con inmunodeficiencia celular	12
H. influenzae	Niños de seis meses a cinco años	El uso generalizado de la vacuna reduce en gran medida la incidencia de meningitis por *H. influenzae* en los niños	18
N. meningitidis	Lactantes hasta cinco años y adultos jóvenes	Las vacunas conjugadas de polisacárido contra los serogrupos A, C, Y y W135 se utilizan en áreas epidémicas y en casos de brotes	20
S. pneumoniae	Todos los grupos de edad; mayor incidencia en ancianos	A menudo ocurre con neumonía; también con mastoiditis, sinusitis y fracturas de la base del cráneo. La vacuna 13-valente está disponible	14
C. neoformans	Pacientes con sida	Causa frecuente de meningitis en pacientes con sida	45

Para el diagnóstico de meningitis se necesita que el personal clínico tenga altas sospechas de su presencia cuando observa los signos y los síntomas apropiados, además de practicar la punción lumbar sin tardanza y analizar el líquido cefalorraquídeo obtenido. Los signos en el CSF suelen incluir de cientos a miles de leucocitos por microlitro (PMN para meningitis bacteriana aguda y linfocitos para meningitis tuberculosa y viral), glucosa de menos de 40 mg/dL o menos de 50% de la concentración sérica, y proteínas de más de 100 mg/dL (cuadro 48–2). En la meningitis bacteriana, después de la citocentrifugación del CSF y de teñir su sedimento con tinción de Gram se identifican PMN y bacterias cuyas características morfológicas son congruentes con las especies que más adelante se cultivarán: *N. meningitidis*, diplococos gramnegativos intracelulares; *H. influenzae*, cocobacilos gramnegativos pequeños, y estreptococos y neumococos del serogrupo B, cocos grampositivos en pares y cadenas. Los hemocultivos deben realizarse junto con los cultivos de CSF.

booksmedicos.org

CUADRO 48–2

Signos típicos en el líquido cefalorraquídeo (CSF) en diversas enfermedades del sistema nervioso central

Diagnóstico	Células (por µL)	Glucosa (mg/dL)	Proteína (mg/dL)	Presión de abertura
Normal[a]	0 a 5 linfocitos	45 a 85	15 a 45	70 a 180 mm H_2O
Meningitis purulenta (bacteriana)[b]	200 a 20 000 PMN	Nivel bajo (<45)	Nivel alto (>50)	++++
Meningitis granulomatosa (micobacterias u hongos)[b,c]	100 a 1 000, predominantemente linfocitos	Nivel bajo (<45)	Nivel alto (>50)	+++
Meningitis aséptica, viral o meningoencefalitis[c,d]	100 a 1 000, predominantemente linfocitos	Normal	Moderadamente alto (>50)	De normal a +
Meningitis por espiroquetas (sífilis, leptospirosis)[c]	25 a 2 000, predominantemente linfocitos	Normal o nivel bajo	Alto (>50)	+
"Reacción de vecindad"[e]	Incremento variable	Normal	Normal o nivel alto	Variable

[a] Se debe considerar el nivel de glucosa en CSF en relación con el nivel de glucosa en sangre. En circunstancias normales, el nivel de glucosa en CSF es 20 a 30 mg/dL más bajo que el nivel de glucosa en sangre, o 50 a 70% del valor normal de esta última.

[b] Microorganismos en frotis o cultivo de CSF.

[c] Los PMN pueden predominar en fase temprana.

[d] Aislamiento del virus de CSF en fase temprana; NAAT positivo; aumento del título de anticuerpos en muestras emparejadas de suero.

[e] Puede observarse en mastoiditis, abscesos cerebrales, abscesos epidurales, sinusitis, trombosis séptica, tumor cerebral; el cultivo del CSF suele ser negativo.

La meningitis bacteriana aguda es mortal si no se trata. El tratamiento inicial para la meningitis bacteriana en lactantes menores de un mes de edad debe consistir en fármacos parenterales que son eficaces contra los patógenos enumerados en el cuadro 48–1 entre los que se incluye *L. monocytogenes.* Se recomienda usar las combinaciones de ampicilina y cefotaxima o ceftriaxona con la adición o no de gentamicina o ampicilina, en combinación con un aminoglucósido. En los niños que tienen edades entre un mes y 18 años, y en los adultos mayores de 50 años, los antibióticos recomendados son vancomicina más una cefalosporina de tercera generación debido a la prevalencia de *S. pneumoniae* resistente a múltiples fármacos, informes de elevaciones de la concentración inhibidora mínima para la penicilina entre los meningococos, y la prevalencia de producción de β lactamasa en *H. influenzae.* Dado que los adultos mayores de 50 años también son susceptibles a *L. monocytogenes*, se recomienda la adición de ampicilina al régimen para niños mayores y adultos como se señala en párrafos anteriores.

Los datos disponibles apoyan la administración de dexametasona complementaria 10 a 20 minutos antes, o en forma simultánea, de la primera dosis del antimicrobiano en niños con meningitis por *H. influenzae* y en el adulto con meningitis neumocócica, y continuar la administración de esteroides durante los primeros dos a cuatro días del tratamiento.

En la actualidad se cuenta con varias vacunas disponibles que se recomiendan para la prevención de las causas más graves de meningitis bacteriana. La vacuna conjugada contra *H. influenzae* tipo B y la vacuna antineumocócica conjugada de 13-valente son hoy en día parte de la serie de vacunación de rutina para lactantes y niños de corta edad. La vacuna antineumocócica de polisacárido de 23-valentes se recomienda para la prevención de la enfermedad neumocócica invasiva en ciertos grupos de alto riesgo mayores de dos años de edad. En este grupo se incluyen adultos de edad avanzada y pacientes con enfermedades crónicas subyacentes, como enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus, problemas pulmonares crónicos, fugas de CSF y asplenia, entre otros. La vacunación con una de las dos vacunas meningocócicas conjugadas cuadrivalentes disponibles se recomienda para todos los adolescentes sanos de 11 o 12 años, con una dosis de refuerzo a los 16 años, y para las personas en riesgo de dos a 55 años, como los viajeros a áreas endémicas, pacientes asplénicos y pacientes con deficiencias del complemento. Actualmente, se recomienda la vacuna contra el polisacárido meningocócico para los adultos mayores de 55 años,

booksmedicos.org

mientras se valora la vacuna conjugada en este grupo de edad.

REFERENCIAS

Brouwer MC, McIntyre P, Prasad K, et al: Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; Jun 4;6:CD00440.

Kim KS: Acute bacterial meningitis in infants and children. *Lancet Infect Dis* 2010;10:32. [PubMed: 20129147]

Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al: Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004;39:1267. [PubMed: 15494903]

Van de Beek D, de Gans J, Tunkel AR, et al: Community acquired bacterial meningitis in adults. *N Engl J Med* 2006; 354:44. [PubMed: 16394301]

CASO 2: ABSCESO CEREBRAL

Un hombre de 57 años ingresó al hospital con convulsiones. Tres semanas antes había desarrollado cefaleas bifrontales que se aliviaron con analgésicos. Las cefaleas reaparecieron varias veces, incluido el día anterior a la hospitalización. En la mañana que fue internado, se observó que tenía convulsiones focales con movimientos involuntarios del lado derecho de la cara y el brazo. En la sala de urgencias, tuvo una convulsión generalizada que fue controlada con lorazepam, fenitoína y fenobarbital por vía intravenosa. Los datos adicionales que aportó la esposa del paciente indicaron que, cinco semanas antes, se le había extraído una pieza dental y se le reparó un puente odontológico. No fumaba, bebía sólo socialmente y no tomaba medicamentos. Los demás datos de sus antecedentes no eran útiles.

Manifestaciones clínicas

La temperatura del paciente fue de 37 °C, el pulso de 110/min y las respiraciones de 18/min. Su presión arterial fue de 140/80 mm Hg.

En la exploración física, el paciente estaba somnoliento y su capacidad de atención había disminuido. Movió todas sus extremidades, aunque el brazo derecho se movió menos que el izquierdo. Hubo un ligero desenfoque del disco óptico izquierdo, lo que sugirió un posible aumento de la presión intracraneal. El resto de la exploración física fue normal.

Datos de laboratorio y estudios de imagen

Los resultados de laboratorio fueron normales, incluidas la hemoglobina y el hematócrito, el recuento de leucocitos y diferencial, los electrólitos séricos, el nitrógeno de urea en sangre, la creatinina sérica, los análisis de orina, la radiografía de tórax y el electrocardiograma (ECG, *electrocardiogram*). No se realizó punción lumbar y no se examinó el líquido cefalorraquídeo ante la posibilidad de hipertensión intracraneal por una lesión ocupativa. Los hemocultivos fueron negativos. La tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) de la cabeza con realce de contraste del paciente mostró una lesión localizada de 1.5 cm anular con borde realzado en el hemisferio parietal izquierdo que sugirió un absceso cerebral.

Tratamiento

El paciente se sometió a un procedimiento de neurocirugía con drenaje completo de la lesión. En el cultivo del material necrótico obtenido se identificaron *Prevotella melaninogenica* (capítulo 21) y *Streptococcus anginosus* (capítulo 14). El estudio patológico del tejido sugirió que la lesión tenía algunas semanas de evolución. El paciente recibió tratamiento antibiótico durante seis semanas. No tuvo más ataques ni hubo déficit neurológico posterior. Un año después, se descontinuaron los medicamentos anticonvulsivos y una CT de seguimiento fue negativa.

Comentario

Un absceso cerebral es una infección bacteriana piógena localizada dentro del parénquima cerebral. Sus principales manifestaciones clínicas están relacionadas con la presencia de una masa ocupante de espacio en el cerebro en lugar de los signos y síntomas clásicos de la infección. Por tanto, los pacientes por lo común presentan cefalea y cambio en el estado mental de una situación normal a otra de letargo o coma. Las manifestaciones neurológicas focales relacionadas con la ubicación del absceso ocurren en menos de la mitad de los pacientes; un tercio tiene convulsiones y menos de la mitad tiene fiebre. En ocasiones, los pacientes presentan signos y síntomas que sugieren meningitis aguda. En el comienzo, el médico debe diferenciar el absceso cerebral de otros procesos del sistema nervioso central, incluidos los cánceres primarios o metastásicos, los abscesos subdurales o epidurales, la meningitis, el accidente cerebrovascular y otras

booksmedicos.org

enfermedades.

Entre los factores predisponentes importantes para que surja un absceso cerebral están las infecciones de sitios distantes con bacteriemia, como endocarditis, infecciones pulmonares u otras infecciones ocultas. El absceso cerebral también puede ocurrir a través de la propagación desde sitios contiguos de infección, como el oído medio, mastoides, senos paranasales, por infecciones dentales o en pacientes que fueron sometidos a maniobras odontológicas recientes. La interrupción de las barreras protectoras como en el caso de la neurocirugía o después de un traumatismo penetrante es otro factor. Finalmente, también son importantes los agentes inmunodepresores o las condiciones inmunitarias no comprometedoras como el VIH. Sin embargo, 20% de los pacientes con abscesos cerebrales no tienen factores predisponentes identificables.

Es posible que la causa del absceso cerebral sea una sola especie de bacterias, pero con mayor frecuencia las infecciones son polimicrobianas. De las bacterias facultativas y aerobias, los estreptococos viridanos (incluidas las cepas α y β hemolíticas y las no hemolíticas, el grupo de *S. anginosus*, *Streptococcus mitis*, etc.) son los más comunes y se presentan en un tercio hasta la mitad de los pacientes. *Staphylococcus aureus* (capítulo 13) se aísla en 10 a 15% y, cuando está presente, a menudo es el único microorganismo encontrado. Los bacilos entéricos gramnegativos ocurren en aproximadamente 25%, a menudo en cultivos mixtos. Muchas otras bacterias facultativas o aerobias (p. ej., *S. pneumoniae*, especies de *Nocardia*, *M. tuberculosis* y micobacterias no tuberculosas) también ocurren en abscesos cerebrales. Las bacterias anaerobias se encuentran en 50% o más de los casos (capítulo 21). El *peptostreptococcus* es el más común, seguido de las especies de *Bacteroides* y *Prevotella*. *Fusobacterium*, *Actinomyces* y *Eubacterium* son menos comunes, y le siguen otros anaerobios. Los hongos (capítulo 45) aparecen casi exclusivamente en pacientes inmunodeprimidos. Las especies de *Candida* son los hongos más prevalentes, pero también se detectan con mayor frecuencia los hongos oportunistas como especies de *Aspergillus* y *Scedosporium apiospermum*. Los hongos dimórficos como *Coccidioides immitis* también pueden causar abscesos cerebrales. *C. neoformans* es un patógeno importante en pacientes con sida. Entre los parásitos (capítulo 46) responsables de los abscesos cerebrales está *Toxoplasma gondii*, que es el protozoo más frecuente, particularmente entre pacientes con sida, neurocisticercosis (forma larvaria de *Taenia solium*), *Entamoeba histolytica*, especies de *Schistosoma* y *Paragonimus*.

La punción lumbar para obtener CSF por lo general no está indicada en pacientes con absceso cerebral (u otras lesiones masivas en el cerebro). El aumento de la presión intracraneal hace que el procedimiento sea potencialmente mortal ante la posibilidad de hernia cerebral a través de la tienda del cerebelo, lo cual puede provocar compresión del mesencéfalo. Los hallazgos en el CSF no son específicos del absceso cerebral. A menudo se detectan leucocitos, predominantemente mononucleares; el nivel de glucosa puede disminuir de manera moderada y aumentar la concentración de proteína. Por tanto, cuando la fiebre y los signos que sugieren meningitis aguda están ausentes y se sospecha un absceso cerebral, el médico debe obtener una tomografía computarizada con realce de contraste. Los abscesos cerebrales por lo general muestran captación del material radioopaco, en CT, con una zona anular de borde realzado, aunque se identifican a veces signos similares en individuos con tumores cerebrales y otras enfermedades. La resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) puede ser útil para diferenciar los abscesos cerebrales de los tumores. La diferenciación definitiva entre el absceso cerebral y el tumor se realiza mediante estudio patológico y cultivo de tejido de la lesión obtenido mediante un procedimiento neuroquirúrgico.

Sin tratamiento, los abscesos cerebrales son mortales. La extirpación quirúrgica constituye el tratamiento inicial a la vez que el diagnóstico de absceso cerebral. La aspiración con aguja mediante técnica estereotáctica es una alternativa a la escisión quirúrgica. Se deben administrar antibióticos por vía parenteral y se debe incluir dosis altas de penicilina G contra estreptococos y muchos anaerobios, metronidazol contra anaerobios resistentes a penicilina G, además de una cefosalosporina de tercera generación para bacilos gramnegativos entéricos. La vancomicina u otro fármaco específico para *S. aureus* debe incluirse en el tratamiento inicial si el paciente tiene endocarditis o se sabe que tiene bacteriemia estafilocócica, o si se detectan estos en el absceso. El tratamiento inicial con antibióticos, en lugar de cirugía, puede instituirse en algunos pacientes cuyos abscesos cerebrales son pequeños (<2 cm), múltiples o difíciles de alcanzar quirúrgicamente, pero la detección de funciones neurológicas en deterioro denota la necesidad de cirugía. Una vez que se conocen los resultados del cultivo del material del absceso, la antibioticoterapia inicial debe modificarse a fin de que sea específica para la bacteria, hongo o parásito aislado de la lesión. El tratamiento con antibióticos debe continuarse durante al menos tres a cuatro semanas, si se ha practicado la extirpación quirúrgica, o durante ocho semanas o más, si no se realizó dicho método. Las causas no bacterianas de los abscesos cerebrales a menudo requieren diagnósticos definitivos y un tratamiento específico de duración posiblemente más larga. Los esteroides para disminuir la hinchazón deben usarse sólo cuando haya un efecto de masa.

REFERENCIAS

Bernardini GL: Diagnosis and management of brain abscess and subdural empyema. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2004;4:448. [PubMed: 15509445]

Brouwer MC, Tunkel AR, McKhann II GM, et al: Brain abscess. *N Engl J Med* 2014;371:447–456. [PubMed: 25075836]

Tunkel AR: Brain abscess. In Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (editors). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases,* 8th ed. Philadelphia, Elsevier, 2015.

Yogev R, Bar-Meir M: Management of brain abscesses in children. *Pediatr Infect Dis* 2004;23:157.

booksmedicos.org

APARATO RESPIRATORIO

CASO 3: NEUMONÍA BACTERIANA

Un varón de 35 años llegó a la sala de urgencias debido a fiebre y dolor en el hemitórax izquierdo cuando tosía. Cinco días antes había desarrollado signos de una infección viral de las vías respiratorias superiores con faringitis, secreción nasal e intensificación de la tos. El día anterior a la consulta médica desarrolló dolor en el hemitórax izquierdo cuando tosía o respiraba hondo. Doce horas antes de llegar a la sala de urgencias se despertó con un fuerte temblor y sudoración profusa. Los datos adicionales revelaron que el paciente ingería cantidades de moderadas a abundantes de bebidas alcohólicas y había fumado un paquete de cigarrillos al día durante aproximadamente 17 años. Trabajaba como reparador de automóviles. Tenía antecedentes de dos hospitalizaciones previas, incluida una hacía cuatro años por abstinencia al alcohol.

Manifestaciones clínicas

La temperatura fue de 39 °C, el pulso de 130/min y las respiraciones de 28/min. La presión arterial fue de 120/80 mm Hg.

En la exploración física se observó que era un varón con un sobrepeso moderado, que tosía con frecuencia y sostenía su hemitórax izquierdo al toser. Expulsaba muy escaso esputo espeso de color herrumbroso. La exploración del tórax indicó un movimiento normal del diafragma. Al percutir la zona posterolateral del hemitórax afectado se advirtió matidez, lo que sugirió la consolidación pulmonar. En la misma área se escucharon sonidos respiratorios tubulares (bronquiales) junto con sonidos crepitantes secos (estertores), compatibles con la consolidación pulmonar y la presencia de moco viscoso en las vías respiratorias. El resto de su exploración física fue normal.

Datos de laboratorio y estudios de imagen

En la radiografía del tórax se detectó una zona de consolidación densa en el lóbulo inferior izquierdo, compatible con neumonía bacteriana. El hematócrito fue de 45% (normal). El recuento de leucocitos fue de 16 000/µL (notablemente elevado) con 80% de formas de PMN con un recuento absoluto de PMN de 12 800/µL (notablemente elevado), 12% de linfocitos y 8% de monocitos. Las pruebas de química sanguínea, incluidos los electrólitos, fueron normales. El esputo era espeso, con un color de amarillo a herrumbroso y de aspecto purulento. La tinción de Gram del esputo mostró muchas células PMN y diplococos grampositivos en forma de lanceta. Veinticuatro horas después, los hemocultivos fueron positivos para *S. pneumoniae* (capítulo 14). En los cultivos de esputo proliferaron innumerables *S. pneumoniae* y algunas colonias de *H. influenzae* (capítulo 18).

Tratamiento

El diagnóstico inicial fue de neumonía bacteriana, probablemente causada por neumococos. El tratamiento con penicilina G acuosa parenteral se inició sobre la base de datos locales, que mostraron poca resistencia a la penicilina entre los neumococos, y al paciente se le administró líquidos parentales. En 48 horas, su temperatura era normal y estaba tosiendo grandes cantidades de esputo purulento. La administración de penicilina G continuó durante siete días. En el seguimiento, cuatro semanas después de la hospitalización, la consolidación pulmonar había desaparecido.

CASO 4: NEUMONÍA VIRAL

Una mujer de 68 años señaló al médico que tenía tos, secreción nasal, fiebre y dolores corporales durante los últimos tres días. La tos había empeorado recientemente y la paciente experimentaba dificultad para respirar y fatiga. Poco antes había visitado a sus nietos, uno de los cuales parecía tener la nariz fría y mocosa.

El antecedente médico incluye un diagnóstico de lupus, para lo cual toma medicamentos inmunodepresores. Ella no se ha vacunado recientemente.

Manifestaciones clínicas

La temperatura era de 39 °C, pulso 110/min, respiraciones 30/min y saturación de oxígeno de 89% en el aire circundante. La presión arterial fue de 115/70 mm Hg. La paciente parecía tener dificultad respiratoria moderada con tos frecuente. Se escucharon ruidos bilateralmente en ambos pulmonares. El resto de la exploración física fue normal.

booksmedicos.org

Resultados de laboratorio e imágenes

Las radiografías de tórax mostraron difusos infiltrados pulmonares intersticiales en ambos pulmones. Los gases en sangre arterial mostraron una PO_2 de 60 mm Hg con una saturación de hemoglobina de 91%. El hematócrito, el recuento de leucocitos, los electrólitos séricos y las pruebas hepáticas fueron normales. Un frotis nasofaríngeo destinado a PCR de influenza fue positivo para influenza A, y la posterior tipificación en un panel viral respiratorio mostró influenza A, subtipo H3N2. El cultivo bacteriano del esputo indicó una microbiota oral normal sin patógenos respiratorios identificados.

Tratamiento y evolución hospitalaria

La paciente fue hospitalizada y sometida a oxigenoterapia, lo que mejoró su hipoxia. Le dieron oseltamivir por vía oral. En los días subsiguientes, su estado respiratorio mejoró y al tercer día fue dada de alta para recibir atención domiciliaria.

Comentario

La **neumonía bacteriana aguda** se presenta por lo común en su etapa inicial con escalofríos bruscos, fiebre, tos y, a menudo, **dolor torácico pleurítico**. Con frecuencia, la tos produce **esputo purulento**, pero muchos pacientes con neumonía no se hidratan adecuadamente y no producen esputo hasta que reciben líquidos, como en este caso. El dolor torácico pleurítico ocurre cuando el proceso inflamatorio de la neumonía involucra el revestimiento pleural del pulmón y la cavidad torácica; el movimiento de la pleura, como ocurre con la tos o la respiración profunda, produce dolor localizado. Los pacientes con neumonía aguda parecen enfermos y por lo general tienen taquipnea (respiración rápida) y taquicardia (frecuencia cardiaca elevada). Muchos pacientes con neumonía tienen factores de predisposición (insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, etc.), que se exacerban antes o en asociación con la neumonía.

Los signos en la exploración física son los que se observan en la **consolidación del tejido pulmonar**, que son moco purulento (**esputo**) en las vías respiratorias y, en algunos pacientes, líquido en la cavidad torácica. En la percusión, se advierte matidez en el área de consolidación (o líquido). Cuando ocurre la consolidación, las vías respiratorias pequeñas se cierran y quedan abiertas sólo las vías respiratorias grandes; en la auscultación, hay sonidos de respiración tubular sobre el área. Si todas las vías respiratorias están bloqueadas, no se escuchan sonidos respiratorios. Los sonidos crepitantes secos (estertores) o crujidos en la auscultación indican líquido o moco en las vías respiratorias; estos sonidos pueden cambiar cuando el paciente tose.

La **neumonía viral** se caracteriza por la inflamación intersticial del tejido pulmonar y la formación de membrana hialina en los espacios alveolares, a menudo acompañada de bronquiolitis y desprendimiento de las células ciliadas de las vías respiratorias pequeñas con inflamación peribronquial. Los virus que causan neumonía con mayor frecuencia son el virus respiratorio sincicial, los virus de la parainfluenza (típicamente tipo 3), los virus de la influenza, los adenovirus, el metaneumovirus, el virus del sarampión y el virus de la varicela-zóster (capítulos 32, 39, 40). El citomegalovirus (capítulo 33) causa neumonía en personas que han recibido trasplante alógeno de médula ósea y trasplante de órganos sólidos; el virus de la varicela-zóster también puede causar neumonía en estos pacientes. Los patógenos virales emergentes, como el coronavirus-MERS, pueden causar una enfermedad que imita a la de los patógenos respiratorios virales más comunes (capítulo 41). Muchos otros agentes infecciosos (y también agentes no infecciosos) pueden causar neumonitis intersticial con o sin consolidación focal en el pulmón. Los ejemplos incluyen *Legionella pneumophila* (capítulo 22), *Mycoplasma pneumoniae* (capítulo 25) y *Pneumocystis jirovecii* (capítulo 45). Los signos físicos en la exploración torácica en la neumonía viral con frecuencia son limitados; a menudo sólo se escuchan ruidos en la auscultación. Algunos de los virus causan erupciones características que pueden servir como indicios para el diagnóstico. Las radiografías de tórax muestran infiltrados intersticiales difusos en ambos pulmones. Pueden estar presentes áreas focales de consolidación. Los tratamientos de apoyo, como la oxigenoterapia y la administración temprana de quimioterapia antiviral específica, son importantes siempre que sea posible su utilización.

Se denomina **neumonía extrahospitalaria** (CAP, *community-acquired pneumonia*) aquella infección aguda de los pulmones en personas no hospitalizadas recientemente, ni expuestas de otra manera a un centro de atención médica. Las causas más comunes de CAP son *S. pneumoniae* (capítulo 14), *H. influenzae* (capítulo 18), *Moraxella catarrhalis* (capítulo 16), *S. aureus* (capítulo 13) y, con menos frecuencia, ciertos bacilos gramnegativos; esta última ocurre con mayor frecuencia en pacientes con enfermedad pulmonar crónica. Los datos sobre la frecuencia de los agentes patógenos “atípicos”, a saber, *M. pneumoniae* (capítulo 25), *L. pneumophila* (capítulo 22) y *Chlamydia pneumoniae* (capítulo 27) varían (cuadro 48–3), pero deben tenerse en cuenta al elegir regímenes de tratamiento empírico; las **infecciones pulmonares pleurales con bacterias anaerobias mixtas** se asocian con factores predisponentes como la enfermedad peridontal, los trastornos convulsivos, el estupor o el coma y la aspiración de bacterias orofaríngeas hacia el pulmón. La neumonía, los abscesos pulmonares y la infección del espacio pleural (empiema o pus en la cavidad torácica) se producen con infecciones anaerobias mixtas.

CUADRO 48–3

Características y tratamiento de neumonías seleccionadas

		Frotis de					

booksmedicos.org

Microorganismo	Entorno clínico	esputo teñidos con método de Gram	Radiografía de tórax[a]	Estudios de laboratorio	Complicaciones	Tratamiento antimicrobiano preferido[b]	Capítulo
S. pneumoniae	Enfermedades cardiopulmonares crónicas; aparecen después de las infecciones de las vías respiratorias superiores	Diplococos grampositivos	Consolidación lobular	Frotis de esputo con tinción de Gram; hemocultivo, cultivo de líquido pleural; búsqueda de antígeno en la orina	Bacteriemia, meningitis, endocarditis, pericarditis, empiema	Penicilina G (o V, oral); fluoroquinolonas o vancomicina en caso de microorganismos muy resistentes a la penicilina	14
H. influenzae	Enfermedad cardiopulmonar crónica; sigue a las infecciones de las vías respiratorias superiores	Cocobacilos gramnegativos pequeños	Consolidación lobular	Cultivo de esputo, sangre o líquido pleural	Empiema, endocarditis	Ampicilina (o amoxicilina) si el microorganismo es β lactamasa negativo; cefotaxima o ceftriaxona	18
S. aureus	Epidemias de influenza; intrahospitalario	Cocos grampositivos en cúmulos	Infiltrados irregulares	Cultivo de esputo, sangre y líquido pleural	Empiema, cavitación	Nafcilina[c]	13
K. pneumoniae	Abuso de alcohol, diabetes mellitus intrahospitalario	Bacilos encapsulados gramnegativos	Consolidación lobular	Cultivo de esputo, sangre y líquido pleural	Cavitación, empiema	Una cefalosporina de tercera o cuarta generación; para infección severa,[d] agregar gentamicina o tobramicina	15
E. coli	Intrahospitalario; sólo en raras ocasiones, extrahospitalario	Bacilos gramnegativos	Infiltrados irregulares, derrame pleural	Cultivo de esputo, sangre y líquido pleural	Empiema	Una cefalosporina de tercera generación[d]	15
Pseudomonas aeruginosa	Intrahospitalario; enfermedad fibroquística	Varillas gramnegativas	Infiltrados irregulares, cavitación	Cultivo de esputo, sangre	Cavitación	Una cefalosporina, o un carbapenémico contra pseudomonas o una combinación de un β lactámico/inhibidor de β lactamasa como piperacilina/tazobactam y además un aminoglucósido	16
Anaerobios	Broncoaspiración, periodontitis	Microbiota mixta	Infiltrados irregulares en zonas inferiores del pulmón	Cultivo de líquido pleural o de material obtenido por aspiración transtorácica; broncoscopia con un aplicador protegido para muestras	Neumonía necrosante, absceso o empiema	Clindamicina	11, 20, 48

booksmedicos.org

Especies de *Legionella*	Ataca en verano y otoño; exposición a sitios de construcción contaminados, fuente de agua, aire acondicionado; extrahospitalario o intrahospitalario	Pocos PMN; no hay bacterias	Consolidación irregular o lobular	Título de anticuerpos inmunofluorescentes;[e] cultivo de esputo o tejido;[f] antígeno de *Legionella* en orina (*L. pneumophila* serogrupo 1 solamente); PCR	Empiema, cavitación, endocarditis, pericarditis	Azitromicina o claritromicina con rifampicina o sin ella; fluoroquinolonas	22
C. pneumoniae	Semejanza clínica con la neumonía por *M. pneumoniae*, pero los síntomas prodrómicos duran más (hasta dos semanas); es frecuente que haya faringitis y ronquera; neumonía benigna en adolescentes y adultos jóvenes	Inespecífico	Infiltrado subsegmentario, menos prominente que en la neumonía *por M. pneumoniae*; es rara la consolidación	Aislamiento muy difícil; la microinmunofluorescencia es el ensayo recomendado	La reinfección en adultos mayores con enfermedad pulmonar obstructiva crónica subyacente o insuficiencia cardiaca puede ser grave o incluso mortal	Doxiciclina, eritromicina, claritromicina; fluoroquinolonas	27
M. catarrhalis	Neumopatías preexistentes; senectud, administración de corticosteroides o inmunodepresores	Diplococos gramnegativos	Infiltrados irregulares; consolidación lobular ocasional	Tinción de Gram y cultivo de esputo o aspiración bronquial	En raras ocasiones, derrames pleurales y bacteriemia	Trimetoprim-sulfametoxazol o amoxicilina-ácido clavulánico o cefalosporinas de segunda o tercera generación	20
P. jirovecii	Sida, tratamiento inmunodepresor	No es útil en el diagnóstico	Infiltrados intersticiales y alveolares y difusos; infiltrados apicales o del lóbulo superior, con la pentamidina en aerosol	Quistes y trofozoítos de *P. jirovecii* con las tinciones de metenamina argéntica o de Giemsa, hechas en esputo o líquido de BAL; anticuerpos inmunofluorescentes directos en líquido BAL	Neumotórax, insuficiencia respiratoria, síndrome de dificultad respiratoria aguda, muerte	Trimetoprim-sulfametoxazol, isetionato de pentamidina	45

[a] Los resultados de rayos X carecen de especificidad.

[b] Las pruebas de susceptibilidad microbiana deben orientar en el tratamiento.

[c] Las infecciones por *S. aureus* resistentes a la naficilina se tratan con vancomicina.

[d] Los organismos productores de β lactamasas y de carbapenemasas de espectro extendido pueden complicar el tratamiento.

booksmedicos.org

[e] Confirma el diagnóstico el título cuatro veces mayor.

[f] Se requieren medios selectivos.

La **neumonía hospitalaria (HCAP, *health care-associated pneumonia*)** es una categoría de infección creada en 2005 para distinguir a las personas en la comunidad con hospitalización reciente, que residen en centros de atención a largo plazo, o que con frecuencia tienen una exposición a entornos de atención de la salud (como los pacientes que reciben hemodiálisis clínica, aquellos que corren el riesgo de adquisición de los mismos tipos de patógenos resistentes a múltiples fármacos que los obtenidos entre los pacientes hospitalizados [HAP, *hospitalized patients*] y los pacientes asistidos con respirador [VAP, *patients who are on ventilator support*]). Los organismos responsables de estas infecciones son bastante diferentes de los que ocasionan CAP. HCAP, HAP y VAP son a menudo causadas por bacilos gramnegativos entéricos resistentes a múltiples fármacos como *E. coli, Klebsiella pneumoniae,* especies de *Enterobacter* (capítulo 15) y *Pseudomonas aeruginosa* (capítulo 16). *S. aureus* (capítulo 13) y *Legionella* también pueden causar neumonía hospitalaria. Los hongos, incluidos *Histoplasma capsulatum*, *C. immitis* y *C. neoformans* (capítulo 45), causan **CAP**; las especies de *Candida* y *Aspergillus* (capítulo 45) tienen más probabilidades de causar infecciones intrahospitalarias.

Los recuentos sanguíneos en pacientes con neumonía por lo general muestran leucocitosis con aumento de células PMN. La radiografía de tórax muestra infiltrados segmentarios o lobulares. A veces se identifican cavidades, especialmente en infecciones anaerobias mixtas o neumonía debido a *S. aureus* o a estreptococos del grupo A. También se pueden encontrar derrames pleurales y, en caso de surgir, obligan a practicar toracocentesis y así obtener líquido para recuento y cultivos celulares con fines terapéuticos en el caso de empiema. Se deben realizar hemocultivos en todos los pacientes ingresados en el hospital con neumonía aguda, a pesar de que el rendimiento es variable (p. ej., 20 a 25% con *S. pneumoniae*, mucho menos en la enfermedad causada por *H. influenzae*). Cuando se obtenga esputo, también puede ser útil para la tinción de Gram y el cultivo.

Muchos pacientes con neumonía bacteriana y neumonía debido a otras causas tienen esputo mucopurulento. El esputo de color herrumbroso sugiere afectación alveolar y se asocia con neumonía neumocócica, pero también ocurre con otros organismos. El esputo fétido sugiere una infección anaerobia mixta. Se debe elegir una porción purulenta del esputo para la tinción de Gram y el estudio microscópico; una muestra de esputo adecuada tendrá más de 25 células PMN y menos de 10 células epiteliales en el campo de baja potencia (amplificación 100×). Por costumbre, el estudio microscópico del esputo se ha utilizado para ayudar a determinar la causa de la neumonía; sin embargo, puede ser difícil diferenciar los organismos que forman parte de la microbiota orofaríngea normal de los que causan la neumonía. El hallazgo de numerosos diplococos grampositivos en forma de lanceta sugiere en gran medida *S. pneumoniae*, pero los estreptococos que son parte de la microbiota orofaríngea pueden tener la misma apariencia. La utilidad principal de la tinción de los frotis de esputo es cuando se encuentran organismos no esperados (p. ej., numerosas células PMN junto con numerosos bacilos gramnegativos que sugieren bacilos entéricos o *Pseudomonas*, o numerosos cocos grampositivos en grupos que sugieren estafilococos). Los cultivos de esputo tienen muchos de los mismos inconvenientes que los frotis; puede ser difícil diferenciar la microbiota normal o las bacterias colonizadoras de las que causan la neumonía.

La demostración real de la causa de la neumonía proviene de un conjunto limitado de muestras: un hemocultivo positivo en un paciente con neumonía sin infecciones confusas, un cultivo positivo de líquido pleural o aspiración pulmonar directa, y detección del antígeno circulante de un órgano específico sin infección confusa (p. ej., *S. pneumoniae* o antígeno urinario de *L. pneumophila*). La broncoscopia se usa a menudo a fin de obtener material para estudios diagnósticos en pacientes gravemente enfermos con neumonía y se recomienda en casos de neumonía en profesionales de la salud y la que se observa en el hospedero inmunodeprimido. Es útil el cultivo bacteriano cuantitativo realizado en una muestra de lavado broncoalveolar (BAL, *bronchoalveolar lavage*) obtenida con gran cuidado y con el uso de una cifra límite de 10^4 cfu/mL de un patógeno específico por muestra, para que tenga significación clínica y así corroborar el origen de la neumonía bacteriana en individuos que no habían sido tratados con antibióticos. La broncoscopia con BAL también puede permitir que se identifique un patógeno no bacteriano, como un moho filamentoso o un patógeno viral en el paciente expuesto a riesgos.

Varios métodos de amplificación de ácido nucleico múltiple están disponibles comercialmente para ayudar en el diagnóstico de neumonía viral y neumonía causada por patógenos atípicos como *M. pneumoniae* y *C. pneumoniae.* Están en desarrollo otras técnicas para la detección de CAP y HCAP específicamente.

En Estados Unidos, varias sociedades profesionales (véanse las pautas ATS e IDSA a continuación) han establecido pautas prácticas para el diagnóstico y el tratamiento empírico y definitivo de la neumonía extrahospitalaria, además de las que surgen en el personal de atención a la salud y la neumonía relacionada con el respirador. Para los pacientes con neumonía extrahospitalaria, se recomienda como fármaco único un macrólido, una fluoroquinolona o doxiciclina como monoterapia si antes de su ingreso en el hospital gozaban de buena salud. Se recomienda como tratamiento empírico inicial un macrólido con un β lactámico o una fluoroquinolona sola, en pacientes ambulatorios que tienen el problema de la resistencia y en otros que requieran hospitalización. Si existe sospecha de *Legionella*, se sugiere amoxicilina-ácido clavulánico con la adición de azitromicina para pacientes ambulatorios. Las fluoroquinolonas como la levofloxacina o moxifloxacina deben reservarse para pacientes con predisposición a enfermedad pulmonar u otras comorbilidades. Los regímenes mencionados tendrán que modificarse en el caso de que se confirme la causa, y una vez que se precise la susceptibilidad del agente causal. En el caso de HCAP, la resistencia a múltiples fármacos es a menudo un problema importante, y puede ser necesario el tratamiento antipseudomonal dirigido que incluya cefalosporinas de tercera generación, carbapenémicos o combinaciones de inhibidores de β lactamasa/β lactámicos junto con un aminoglucósido o sin este. Más recientemente, el

booksmedicos.org

aumento de la prevalencia de organismos resistentes a múltiples fármacos, como *K. pneumoniae* resistente a los carbapenémicos y *Acinetobacter baumannii* resistentes a todos los antimicrobianos, excepto la colistina, ha desafiado estas recomendaciones y ha contribuido a aumentar la mortalidad.

REFERENCIAS

American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America: Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:388. [PubMed: 15699079]

Anand N, Kolleff MH: The alphabet soup of pneumonia: CAP, HAP, HCAP, NHAP, and VAP. *Semin Respir Crit Care Med* 2009;30:3. [PubMed: 19199181]

Labelle A, Kollef MH: Healthcare-associated pneumonia: approach to management. *Clin Chest Med* 2011;32:507–515. [PubMed: 21867819]

Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al: Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007;44:527.

Musher DM, Thorner AR: Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 2014;371:17.

CORAZÓN

CASO 5: ENDOCARDITIS

Una mujer de 45 años ingresó en el hospital debido a fiebre, disnea y adelgazamiento. Los escalofríos, la sudoración y la anorexia comenzaron seis semanas antes del ingreso y se agravaron hasta la hospitalización. Cuatro semanas antes de su internamiento presentó dorsalgia persistente. La disnea con el ejercicio se agravó y en vez de caminar tres cuadras podía caminar sólo una. Para la fecha de su hospitalización señaló haber perdido 5 kg.

En su niñez se le diagnosticó fiebre reumática, y en esa época mostró hinchazón de articulaciones y fiebre y estuvo en reposo absoluto durante tres meses. Más tarde se le detectó un soplo cardiaco.

Manifestaciones clínicas

La temperatura fue de 38 °C, el pulso de 90/min y las respiraciones de 18/min. La presión arterial fue de 130/80 mm Hg.

La exploración física mostró una mujer con sobrepeso moderado que estaba consciente y orientada. Le faltaba el aire cuando trataba de ascender dos pisos de escaleras. La revisión de sus ojos mostró una mancha de Roth (mancha blanquecina redonda rodeada de hemorragia) en la retina de su ojo derecho. Se observaron petequias en la conjuntiva de ambos ojos. La exploración de cabeza y cuello fue normal. Se observaron hemorragias en astillas debajo de dos uñas de su mano derecha y un dedo de la mano izquierda. Se observaron nódulos de Osler (lesiones cutáneas dolorosas, pequeñas, elevadas, de color rojo o violáceo) en las yemas de un dedo de la mano y otro del pie. El tamaño de su corazón fue normal a la percusión. En la auscultación, se escuchó en el ápice un soplo diastólico de tono bajo compatible con estenosis de la válvula mitral; en el pecho izquierdo se escuchó un fuerte chasquido de abertura en la válvula mencionada. La exploración del abdomen fue difícil por su obesidad, y uno de los observadores percibió esplenomegalia. El resto de su exploración física fue normal.

Datos de laboratorio y estudios de imágenes

Las radiografías de tórax mostraron un tamaño de corazón normal y pulmones normales. El electrocardiograma mostró un ritmo sinusal normal con ondas P amplias (conducción auricular). La ecocardiografía mostró una aurícula izquierda agrandada, valvas de la válvula mitral engrosadas y una vegetación en la valva posterior. El hematócrito fue de 29% (bajo). El recuento de leucocitos fue de 9 800/µL (alto normal), con 68% PMN (alto), 24% linfocitos y 8% monocitos. La velocidad de sedimentación globular fue de 68 mm/h (alta). Las pruebas de química sanguínea, incluidos los electrólitos y las pruebas de función renal, fueron normales. Se obtuvieron tres hemocultivos el día de la admisión; un día después, los tres fueron positivos para cocos grampositivos en cadenas que correspondían a la variedad viridans y posteriormente identificados como *Streptococcus sanguinis* (capítulo 14).

Tratamiento

booksmedicos.org

Se diagnosticó endocarditis de la válvula mitral. Se comenzó la administración por vía intravenosa de penicilina G y gentamicina, que se continuó durante dos semanas. En término de tres días de haber comenzado el tratamiento, la paciente no tenía fiebre, y después de la eliminación satisfactoria de la endocarditis fue enviada a una institución para el tratamiento crónico de su cardiopatía.

Comentario

Los síntomas y signos de **endocarditis** son bastante variados porque cualquier sistema de órganos puede estar involucrado de manera secundaria (o primaria). La fiebre ocurre en 80 a 90% de los pacientes, escalofríos en 50%, anorexia y pérdida de peso en aproximadamente 25% y lesiones cutáneas en aproximadamente 25%. Los síntomas inespecíficos, como cefalea, dorsalgia, tos y artralgias, son muy comunes. Hasta 25% de los pacientes con endocarditis presentan signos neurológicos o accidentes cerebrovasculares como consecuencia de émbolos que provienen de **vegetaciones de válvulas cardiacas**. En 10 a 20% de los pacientes se detectan dorsalgia, dolor retroesternal y también en el abdomen. Los signos físicos suelen incluir fiebre en 90 a 95%, **soplo cardiaco** en 80 a 90% con un soplo cardiaco nuevo o cambiante en aproximadamente 15%, y esplenomegalia y lesiones cutáneas en aproximadamente 50% de los pacientes. Muchos otros síntomas y signos físicos están directamente relacionados con las complicaciones de la infección metastásica y la embolización de las vegetaciones.

Alrededor de 80% de los casos de endocarditis son causados por estreptococos y estafilococos. Los estreptococos de varias especies viridans (p. ej., de los grupos *S. sanguinis*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus bovis*; capítulo 14) son los más comunes, seguidos por los enterococos (p. ej., *Enterococcus faecalis*) y otros estreptococos. Los estreptococos por lo general causan endocarditis en las válvulas cardiacas normales. La proporción de infecciones atribuidas a los estafilococos está aumentando debido a la disminución de los casos asociados con cardiopatía reumática y al aumento de las infecciones asociadas a la atención médica. *S. aureus* causa entre 20 y 25% de las infecciones extrahospitalarias, y una proporción mucho mayor de enfermedades asociadas a la atención médica (véase referencia Hoen, *et al.*); lo mismo acontece con *Staphylococcus epidermidis,* que ocasiona aproximadamente 5% de los casos extrahospitalarios y 15% de los relacionados con la atención médica (capítulo 13). *S. aureus* puede infectar las válvulas cardiacas normales, es común en los consumidores de drogas intravenosas y en los pacientes que adquieren su enfermedad en el hospital, y produce una enfermedad de evolución más rápida que la causada por estreptococos. *S. epidermidis* origina endocarditis en las válvulas protésicas y rara vez infecta las válvulas originales. Los bacilos gramnegativos (capítulos 15 y 18) se presentan en aproximadamente 5% y las levaduras como *Candida albicans* en cerca de 3% de los casos (capítulo 45). Con frecuencia cada vez mayor se ha señalado el ataque de patógenos nuevos como especies *Bartonella* (capítulo 22) y *Tropheryma whipplei* (capítulo 22). Muchas otras bacterias, incluso cualquier especie, pueden causar endocarditis; en un pequeño porcentaje el cultivo es negativo.

La anamnesis y la exploración física son procedimientos diagnósticos importantes. El diagnóstico lo sugieren en gran medida la positividad repetida de los hemocultivos sin otro sitio de infección. La ecocardiografía puede ser un procedimiento complementario muy útil; la presencia de vegetaciones en un paciente con fiebre inexplicable sugiere una endocarditis.

Es esencial el tratamiento con antibióticos porque, sin tratamiento, la endocarditis es mortal. Se deben usar medicamentos bactericidas. La elección de los antibióticos depende del organismo infectante: se recomienda la penicilina G más gentamicina durante dos semanas para estreptococos viridans y durante seis semanas para enterococos susceptibles. La vancomicina es el fármaco de elección para las cepas resistentes a la penicilina. La resistencia a múltiples fármacos entre enterococos puede requerir el uso de agentes novedosos, como linezolida y daptomicina, según los datos de susceptibilidad. *S. aureus* se trata con una penicilina resistente a la penicilinasa (p. ej., nafcilina) a menudo con la adición de gentamicina durante los primeros cinco días de tratamiento. La vancomicina se sustituye por la β lactama en casos de estafilococos resistentes a meticilina/oxacilina. La daptomicina se recomienda para las infecciones por MRSA del lado derecho del corazón y también puede ser útil para la enfermedad del lado izquierdo. La duración del tratamiento para la endocarditis estafilocócica es de seis semanas. Las bacterias distintas de los estreptococos y los estafilococos se tratan con antibióticos de actividad demostrada a partir de antibiogramas locales. En ocasiones se necesita la sustitución valvular quirúrgica cuando la insuficiencia de las válvulas (p. ej., insuficiencia aórtica) ocasiona insuficiencia cardiaca aguda, incluso si existe infección activa, y cuando falla el tratamiento farmacológico (como puede ocurrir con hongos y patógenos gramnegativos). La cirugía es importante si la infección afecta el seno de Valsalva u ocasiona abscesos septales y cuando reaparece la embolización debido a grandes vegetaciones.

REFERENCIAS

Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al: Infective endocarditis: Diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications. A statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: Endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation* 2005;111:e394; reference to these includes Correction, *Circulation* 2005;112:2373. (Executive Summary, *Circulation* 2005;111:3167, Correction, *Circulation* 2005;112:2374). Accessed at http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/111/23/e394. [PubMed: 15956145]

Hoen B, Duval X: Infective endocarditis. *N Engl J Med* 2013;368:1425–1433. [PubMed: 23574121]

booksmedicos.org

ABDOMEN

CASO 6: PERITONITIS Y ABSCESOS

Un estudiante varon de 18 anos fue hospitalizado debido a fiebre y dolor abdominal. Su estado habia sido satisfactorio tres dias antes de su internamiento, y para esa fecha presento dolor abdominal difuso y vomito despues de la cena. El dolor persistio durante la noche y empeoro a la manana siguiente. Fue atendido en la sala de urgencias, las radiografias de torax y abdomen fueron normales; el recuento de leucocitos fue de 24 000/µL; otras pruebas de laboratorio, incluidas pruebas de higado, pancreas y funcion renal, fueron normales. El paciente retorno a su hogar, pero el dolor abdominal y los vomitos intermitentes persistieron y se desarrollo fiebre a 38°C. El paciente fue ingresado en el hospital al tercer dia de enfermedad.

No se obtuvieron antecedentes de uso de medicamentos, abuso de drogas o alcohol, traumatismos o infecciones, y los antecedentes familiares fueron negativos.

Manifestaciones clínicas

La temperatura fue de 38 °C, el pulso de 100/min y las respiraciones de 24/min. La presión arterial fue de 110/70 mm Hg.

La exploración física mostró que se trataba de un varón joven de desarrollo normal, cuyo cuadro era agudo y que se quejaba de dolor abdominal difuso. La exploración de tórax y corazón fueron normales. El abdomen estaba ligeramente distendido. Se observó dolor difuso a la palpación con protección en la zona periumbilical y en el cuadrante inferior derecho (rigidez muscular durante la palpación). Hubo sugerencia de una masa en el cuadrante inferior derecho. Los ruidos intestinales eran poco frecuentes.

Datos de laboratorio y estudios de imágenes

El hematócrito fue de 45% (normal) y el recuento de leucocitos fue de 20 000/µL (muy elevado) con 90% de células PMN (muy elevado) y 12% de linfocitos. La concentración de amilasa sérica (una prueba para detectar pancreatitis) fue normal. Los electrólitos y las pruebas de función hepática y renal fueron normales. Las radiografías de tórax y abdomen fueron normales, aunque se observaron algunas asas distendidas de intestino delgado. La tomografía computarizada del abdomen mostró una acumulación de líquido en el cuadrante inferior derecho que se extendía hacia la pelvis.

Tratamiento

Se envió al paciente al quirófano y durante la operación se identificaron apéndice perforado y un gran absceso periapendicular que se extendía al interior de la pelvis. Se retiró el apéndice, se evacuaron aproximadamente 300 mL de líquido fétido del absceso y se colocaron drenajes. El paciente fue tratado con ertapenem durante dos semanas. Cada día se extrajo parte de los drenajes y se retiraron por completo una semana después de la operación. El cultivo del líquido del absceso reveló al menos seis especies de bacterias, entre las cuales se encontraban *E. coli* (capítulo 15), *Bacteroides fragilis* (capítulo 21), estreptococos viridans y enterococos (microbiota gastrointestinal normal). El paciente se recuperó sin incidentes.

Comentario

El dolor es la manifestación primaria habitual de **peritonitis** y la formación de **abscesos intraabdominales**. La localización e intensidad del dolor están relacionadas con la enfermedad primaria de las vísceras abdominales. La perforación de la úlcera gástrica ocasiona inmediatamente dolor epigástrico que se propaga rápido a todo el abdomen, con derramamiento del contenido gástrico. La ruptura del apéndice o de un divertículo del colon sigmoide a menudo produce un dolor más localizado en el cuadrante inferior derecho o izquierdo, respectivamente, asociado con la peritonitis focal y la formación de abscesos. El dolor se acompaña de náuseas, vómitos, anorexia y fiebre.

Los signos y los síntomas después del derrame agudo del contenido intestinal al interior del abdomen presentan dos fases. La primera es la etapa de peritonitis, con dolor agudo asociado con infección por *E. coli* y otras bacterias anaerobias facultativas; esto sucede en los primeros dos días y, si no se trata, ocasiona una alta tasa de mortalidad. La segunda etapa es la formación de abscesos asociados con la infección por *B. fragilis* y otras bacterias anaerobias obligadas.

La exploración física durante la fase aguda muestra rigidez y dolor difuso o local en el abdomen. A menudo, el dolor se manifiesta cuando se libera la palpación del abdomen, situación conocida como **dolor por rebote**. Más tarde, se produce distensión abdominal y pérdida de la motilidad intestinal (**íleo paralítico**).

Causa de peritonitis aguda y abscesos asociados con la ruptura intestinal son las bacterias que conforman la **microbiota gastrointestinal normal** (capítulo

booksmedicos.org

10): *E. coli* y otros bacilos gramnegativos entéricos, enterococos, estreptococos viridans, *B. fragilis* y otros bacilos gramnegativos anaerobios y cocos grampositivos anaerobios y bacilos de muchas especies.

Los elementos iniciales importantes en el diagnóstico son los datos del interrogatorio y la exploración física, para determinar la agudeza y la localización del problema. Las pruebas de laboratorio, como el recuento de leucocitos, arrojan resultados anormales inespecíficos o ayudan a descartar enfermedades como la pancreatitis, que fue lo que ocurrió en este caso. Las radiografías de abdomen son complementos diagnósticos muy útiles y pueden mostrar acumulaciones de gases y líquidos en el intestino grueso y delgado. Por medio de tomografías computarizadas con contraste se obtiene información más definitiva de anomalías focales. En caso de que surja líquido, su aspiración con aguja y su cultivo permiten corroborar el diagnóstico de infección, pero no definen el cuadro patológico primario.

Puede requerirse cirugía para definir el diagnóstico etiológico, lo cual proporciona al mismo tiempo el paso definitivo en el tratamiento. Se puede corregir el cuadro patológico primario como gangrena intestinal o ruptura de apéndice y se puede drenar la infección localizada. Los medicamentos antimicrobianos son un tratamiento complementario importante. La selección de fármacos podría incluir un antimicrobiano activo contra los bacilos gramnegativos entéricos, uno activo contra los enterococos y estreptococos, y un tercero contra los bacilos anaerobios gramnegativos que a menudo son resistentes a la penicilina G. Se han descrito muchos regímenes; uno de ellos incluye gentamicina, ampicilina y metronidazol; recientemente la piperacilina/tazobactam y ertapenem han suplantado a los regímenes de triple fármaco.

CASO 7: GASTROENTERITIS

Cuatro miembros de una familia acudieron al hospital debido a diarrea y fiebre que habían comenzado entre seis y 12 horas antes. El padre tenía 28 años, la madre 24 y los niños seis y cuatro años. Dos días antes, habían asistido a una reunión familiar en un parque donde la comida fue preparada por otro pariente que se había recuperado de una enfermedad similar la semana anterior. Otro niño de la familia, de ocho meses de edad, que no había comido lo mismo, no presentó síntomas. Aproximadamente 36 horas después de la comida, los niños desarrollaron calambres abdominales, fiebre y diarrea acuosa. Estos síntomas habían persistido durante las 12 horas anteriores y, en ambos, la diarrea se tornó sanguinolenta.

Los padres habían desarrollado síntomas similares seis y ocho horas antes, pero no tenían sangre visible en sus heces. Los padres declararon que otras personas que asistieron al evento tenían enfermedades similares.

Manifestaciones clínicas

En la exploración física, los niños tenían temperaturas de 39 a 39.5 °C y los padres, 38 °C. Todos tenían taquicardia y su aspecto clínico era de un cuadro agudo. Los dos niños presentaban deshidratación.

Datos de laboratorio

Los recuentos de leucocitos oscilaron entre 12 000 y 16 000/μL, con 55 a 76% de células PMN. Se observaron múltiples leucocitos en las manchas fecales. Las heces de los niños mostraban sangre y moco a simple vista. Los cultivos de las heces de cada uno de los pacientes permitieron identificar posteriormente *Shigella flexneri* (capítulo 15).

Tratamiento

Ambos niños fueron ingresados en el hospital y se les suministraron por vía endovenosa soluciones y ampicilina. Los padres fueron tratados como pacientes ambulatorios, con soluciones orales y ciprofloxacina oral. Todos se recuperaron sin incidentes. El seguimiento de salud pública determinó que el familiar que preparó la comida fue responsable del brote.

Comentario

Los principales signos clínicos en infecciones gastrointestinales son náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea y fiebre. Los síntomas predominantes dependen del agente etiológico y de si es toxígeno o invasivo, o tiene ambas características. Si los alimentos contienen toxinas preformadas, suelen ocasionar náusea y vómito. Por ejemplo, *S. aureus* (capítulo 13) y *Bacillus cereus* (capítulo 11) producen **enterotoxinas** en los alimentos; aparecen náuseas, vómitos y, en menor medida, diarrea, unas pocas horas después de la ingestión de los alimentos. Los microorganismos que producen enterotoxinas afectan el intestino delgado proximal y tienden a causar **diarrea acuosa** (p. ej., *E. coli* enterotoxígena [capítulo 15], *Vibrio cholerae* [capítulo 17]). Los agentes, como los rotavirus, el virus de Norwalk (capítulo 37) y la *Giardia lamblia* (*G. duodenalis* [capítulo 46]), causan diarrea acuosa a través del mecanismo de irritación o destrucción de la mucosa. Las bacterias invasoras o productoras de citotoxinas infectan el colon y causan dolor abdominal, diarrea frecuente, a menudo con sangre y moco, fiebre

booksmedicos.org

y deshidratación, como ocurrió con los cuatro miembros de esta familia; este grupo de signos y síntomas se llama disentería. Los organismos que causan disentería incluyen salmonella de muchos serotipos, shigelas, *Campylobacter jejuni* (capítulo 17), *E. coli* enteroinvasiva, *Clostridium difficile* (capítulo 11) y *E. histolytica* (capítulo 46). La **fiebre entérica** es una infección potencialmente mortal caracterizada por fiebre, cefalea y síntomas abdominales variables; *Salmonella typhi* (capítulo 15) (y también *Salmonella paratyphi* A y B, y *Salmonella choleraesuis*) y *Yersinia enterocolitica* (capítulo 19) causan fiebre entérica. En el cuadro 48–4 se incluyen los agentes patológicos que a menudo causan gastroenteritis inducida por toxinas, infecciones gastrointestinales invasivas y no invasivas.

CUADRO 48–4

Microorganismos que con frecuencia causan gastroenteritis

Microorganismo	Periodo típico de incubación	Signos y síntomas	Epidemiología	Patogenia	Manifestaciones clínicas	Capítulo
S. aureus	1 a 8 h (en raras ocasiones, hasta 18 h)	Náuseas y vómitos	Los estafilococos proliferan en carnes, productos lácteos y otros alimentos y producen enterotoxinas	La enterotoxina actúa sobre los receptores en el intestino que transmiten impulsos a los centros medulares que controlan los vómitos	Cuadro muy frecuente de comienzo repentino, con vómito intenso que dura incluso 24 h; la recuperación por lo común se observa en 24 a 48 h. Aparece en personas que consumen el mismo alimento. No se necesita tratamiento, salvo la restauración de líquidos y electrólitos	13
B. cereus	2 a 16 h	Vómitos o diarrea	El arroz frito recalentado es un vehículo común	Enterotoxina formada en los alimentos o en el intestino por proliferación de *B. cereus*	Con un periodo de incubación de 2 a 8 h, vómitos principalmente. Con periodo de incubación de 8 a 16 h, diarrea principalmente	11
Clostridium perfringens	8 a 16 h	Diarrea acuosa	Los clostridios crecen en platos de carne recalentados. Se ingieren números enormes	La enterotoxina producida durante la esporulación en el intestino causa hipersecreción	La diarrea profusa comienza en forma repentina; el vómito es ocasional. La recuperación por lo común se presenta en uno a cuatro días, sin tratamiento. Identificación de innumerables clostridios en cultivos de alimentos y de heces de pacientes	11
Clostridium botulinum	18 a 24 h	Parálisis	*C. botulinum* prolifera en los alimentos anaerobios y produce toxinas	La toxina absorbida por el intestino bloquea la acetilcolina en la unión neuromuscular	Diplopía, disfagia, disfonía, dificultad para respirar. El tratamiento requiere apoyo ventilatorio y administración de antitoxina. Diagnóstico confirmado al encontrar toxina en sangre o heces	11
E. coli (enterotoxígena; ETEC)	24 a 72 h	Diarrea acuosa	La causa más común de la "diarrea del viajero"	ETEC en los intestinos produce enterotoxinas termolábiles (HL) o termoestables (HS). Las toxinas[a] causan hipersecreción en el intestino delgado	La diarrea por lo común comienza en forma repentina; el vómito es raro. Infecciones graves en los neonatos. En adultos, por lo general la enfermedad cede por si sola en uno o tres días	9, 15
E. coli (enteroinvasiva;	48 a 72 h	Disentería	Brotes ocasionales de disentería; causa	Invasión inflamatoria de la mucosa del	Diarrea aguda sanguinolenta, malestar general, cefalea, fiebre alta y dolor	9, 15

booksmedicos.org

EIEC)			infrecuente de infección esporádica	colon; similar a la shigelosis. EIEC está estrechamente relacionada con *Shigella*	abdominal. Enfermedad severa en niños desnutridos. En las heces hay leucocitos	
E. coli (productora de la toxina de Shiga; STEC)	24 a 72 h	Diarrea acuosa y sanguinolenta	Diarrea sanguinolenta asociada con el consumo de carne molida poco cocida en restaurantes de comida rápida	STEC produce toxinas similares a Shiga. A menudo serotipo 0157:H7	Causa diarrea sanguinolenta, colitis hemorrágica y la mayor parte de los casos de síndrome urémico hemolítico. Cultivo de heces en busca de *E. coli* sorbitol negativa *y* aislados de serotipo con antisueros para 0157:H7. Otros serotipos pueden detectarse por la producción de toxinas usando inmunoensayos enzimáticos que contienen anticuerpos contra las toxinas similares a Shiga	9, 15
E. coli (enteropatógeno; EPEC)	Comienzo lento	Diarrea acuosa	Causa común de diarrea en neonatos en países en desarrollo. Básicamente, causa de diarrea epidémica en salas de cunas de recién nacidos con altas tasas de mortalidad; menos común ahora en países desarrollados	EPEC se fija a las células epiteliales de la mucosa y produce cambios en el citoesqueleto; puede invadir las células. Es diferente de otras *E. coli* que son enteroadherentes o enteroagregadas y causan diarrea	Comienzo insidioso durante tres a seis días con apatía, mala alimentación y diarrea. Por lo general, el cuadro dura de cinco a 15 días. La deshidratación, el desequilibrio electrolítico y otras complicaciones pueden causar la muerte. El tratamiento antimicrobiano es importante	9, 15
Vibrio parahaemolyticus	6 a 96 h	Diarrea acuosa	Los organismos crecen en los mariscos y en el intestino producen toxinas o lo invaden	La toxina causa hipersecreción; los vibrios invaden el epitelio; las heces pueden ser sanguinolentas	Diarrea de comienzo repentino en grupos que consumieron la misma comida, especialmente cangrejos y otros mariscos. La recuperación por lo general se completa en uno o tres días. Los cultivos de alimentos y de heces son positivos	17
V. cholerae	24 a 72 h	Diarrea acuosa	Los organismos proliferan en el intestino y producen toxinas	La toxina[a] causa hipersecreción en el intestino delgado. La dosis infecciosa es menor de 10^5 microorganismos	Diarrea líquida de inicio repentino en zonas endémicas. Se necesita un reemplazo rápido de líquidos y electrólitos por vía intravenosa u oral. Cultivo de heces positivo; se necesita utilizar medios selectivos	9, 18
Especies de *Shigella* (casos leves)	24 a 72 h	Disentería	Los organismos proliferan en el epitelio intestinal superficial	Los microorganismos invaden células epiteliales; hay sangre, moco y PMN en las heces. La dosis infectante es menor de 10^3 microorganismos	Diarrea de comienzo repentino; puede haber sangre y pus en las heces, calambres, tenesmo y letargo. Leucocitos en las heces. Los cultivos de heces son positivos. Es un cuadro que a menudo es de poca intensidad y cede por sí solo. Se necesita la reposición de líquidos	15

booksmedicos.org

Shigella dysenteriae tipo 1 (bacilo de Shiga)	24 a 72 h	Disentería, diarrea sanguinolenta	Causa brotes en países en desarrollo	Produce citotoxinas y neurotoxinas	Diarrea sanguinolenta severa en niños de países en desarrollo; la cifra alta de mortalidad es rara en Estados Unidos	15
Especies de *Salmonella*	8 a 48 h	Disentería	Los organismos proliferan en el intestino. No producen toxinas	Infección superficial del intestino, poca invasión. La dosis infectante es mayor de 10^5 microorganismos	Diarrea de comienzo gradual o repentino y febrícula. Leucocitos en las heces. Los cultivos de heces son positivos. No hay antimicrobianos a menos que se sospeche de diseminación sistémica o que el paciente esté inmunodeprimido. El estado de portador prolongado es frecuente	15
S. typhi (S. paratyphi A y B*; Salmonella choleraesuis)*	10 a 14 días	Fiebre entérica	Los humanos son el único reservorio de *S. typhi*	Invade la mucosa intestinal y se multiplica en macrófagos en los folículos linfáticos intestinales; penetra en los ganglios linfáticos mesentéricos y de ahí a la sangre y se disemina	Comienzo insidioso de malestar, anorexia, mialgias y cefalea; fiebre alta remitente; puede haber estreñimiento o diarrea. Hepatoesplenomegalia en aproximadamente 50% de los pacientes. Diagnóstico por cultivo de *S. typhi* de sangre, heces u otro sitio. El tratamiento con antibióticos es importante	15
Y. enterocolitica	4 a 7 días	Fiebre entérica	Transmisión fecal-oral. Transmitida por alimentos. Animales infectados	Gastroenteritis o adenitis mesentérica. Bacteriemia ocasional. También a veces produce toxina	Dolor abdominal intenso, diarrea, fiebre; PMN y sangre en las heces; poliartritis, eritema nudoso, especialmente en niños. Es importante conservar la muestra de heces a 4 °C antes de cultivarla	19
C. difficile	Días a semanas después del tratamiento antibiótico	Disentería	Colitis pseudomembranosa asociada a antibióticos	Produce enterotoxina (toxina A) y citotoxina (toxina B), que causan diarrea y necrosis de células epiteliales	La diarrea y la fiebre comienzan repentinamente. Presencia de la toxina en las heces. En el caso típico, el paciente recibió días o semanas antes antibióticos	11
C. jejuni	2 a 10 días	Disentería	Infección por vía oral después de ingestión de alimentos o el contacto con mascotas. Los organismos proliferan en el intestino delgado	Invasión de la membrana mucosa. Producción de toxinas incierta	Fiebre, diarrea; PMN y sangre fresca en las heces, especialmente en niños. El cuadro por lo común cede por sí solo. Se necesitan medios especiales para cultivos a 42 °C. Los pacientes generalmente se recuperan en un lapso de cinco a ocho días	17
Rotavirus	48 a 96 h	Diarrea acuosa, vómitos, fiebre leve	El virus es la principal causa de enfermedad diarreica en lactantes y niños pequeños en todo el mundo	Induce cambios histopatológicos en las células de la mucosa intestinal	La fiebre y los vómitos generalmente preceden al dolor abdominal y la diarrea. La muerte en lactantes en los países en desarrollo sigue a la deshidratación y al desequilibrio electrolítico. La evolución típica es de tres a nueve días. Diagnóstico por detección de inmunoensayo de antígeno de rotavirus en heces	37

booksmedicos.org

Norovirus	24 a 48 h	Diarrea acuosa, vómitos	Principal causa de diarrea epidémica especialmente en entornos cerrados como cruceros; alto índice de ataque secundario	Induce el cambio histopatológico en la mucosa intestinal, como el aplanamiento de las microvellosidades	Inicio abrupto de dolor abdominal seguido de náuseas, vómitos y diarrea. Se puede presentar fiebre baja; se describen malestar general, mialgias y dolor de cabeza. La evolución típica es de dos a tres días. Diagnóstico con RT-PCR	37
G. lamblia	1 a 2 semanas	Diarrea acuosa	Parásito intestinal más comúnmente identificado. Patógeno frecuente en brotes de diarrea transmitida por el agua	Interacción compleja y poco conocida del parásito con las células mucosas y la respuesta inmunitaria del paciente	La diarrea termina por ceder en cuestión de una a tres semanas; los síntomas crónicos de diarrea intermitente, absorción deficiente y adelgazamiento pueden persistir seis meses. Diagnóstico mediante la búsqueda de trofozoítos o quistes en las heces o el contenido duodenal, o mediante la detección por inmunoensayo del antígeno de *Giardia* en las heces	46
E. histolytica	Inicio gradual de 1 a 3 semanas	Disentería	Mayor prevalencia en los países en desarrollo; 10% de la población mundial puede estar infectada	Invade la mucosa del colon y ocasiona lisis de células, incluidos los leucocitos	La diarrea, el dolor abdominal, la pérdida de peso y la fiebre son comunes. Puede dar lugar a muchas complicaciones, incluidas colitis fulminante, perforación y absceso hepático. Diagnóstico al encontrar trofozoítos o quistes en las heces.	46

[a] La toxina del cólera y la toxina de *E. coli* termolábil estimulan la actividad de la adenilil ciclasa, por lo cual aumenta la concentración de cAMP en el intestino, de tal manera que desencadena la secreción de cloruro y agua y disminuye la reabsorción de sodio. La toxina termoestable de *E. coli* activa la guanilil ciclasa intestinal y produce hipersecreción.

Son muy comunes las infecciones gastrointestinales, en especial en los países en desarrollo, donde la tasa de mortalidad asociada es alta en lactantes y niños pequeños. Es de suma importancia la prevención por medidas de salud pública que incluirían planes para reforzar la higiene satisfactoria y contar con abastos sanitarios de agua y alimentos.

En sólo un pequeño porcentaje de casos, el agente etiológico se demuestra por medio de cultivo de heces o inmunoensayo. Es probable que esto cambie con la implementación de paneles de amplificación de ácido nucleico de base amplia que pueden detectar simultáneamente bacterias, virus e infecciones por protozoos con una sensibilidad mejorada. Algunos de estos paneles detectan patógenos que no se buscan habitualmente en laboratorios clínicos como ETEC y EPEC (capítulo 15). La detección de leucocitos en preparaciones húmedas de heces sugiere en gran medida infección por un patógeno invasivo, pero también se puede observar en casos no infecciosos de colitis, como la enfermedad inflamatoria intestinal.

Mantener una hidratación adecuada es la característica más importante del tratamiento, especialmente en lactantes y niños. Los antimicrobianos son necesarios en el tratamiento de la fiebre entérica (**fiebre tifoidea**) porque acortan la duración de los síntomas en las infecciones por *Shigella*, *Campylobacter* y *V. cholerae*, pero prolongan los síntomas y la diseminación fecal de *Salmonella.*

No existe un tratamiento específico para la infección por rotavirus, la causa viral más común de diarrea; sin embargo, hay una vacuna disponible para la prevención.

REFERENCIAS

Dennehy PH: Viral gastroenteritis in children. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:63. [PubMed: 21173676]

Dupont HL: Approach to the patient with infectious colitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2012;28:39–46. [PubMed: 22080825]

booksmedicos.org

DuPont HL: Acute infectious diarrhea in immunocompetent adults. *N Engl J Med* 2014;370:1532–1541. [PubMed: 24738670]

Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS, et al: Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis* 2001;32:331. [PubMed: 11170940]

Marcos LA, Dupont HL: Advances in defining etiology and new therapeutic approaches in acute diarrhea. *J Infect* 2007;55:385. [PubMed: 17825422]

Patel MM, Hall AJ, Vinje J, et al: Noroviruses: A comprehensive review. *J Clin Virol* 2009;44:1. [PubMed: 19084472]

VÍAS URINARIAS

CASO 8: INFECCIÓN VESICAL AGUDA SIN COMPLICACIONES

Una mujer de 21 años acudió a la enfermería de una universidad con el antecedente de que, en los dos días anteriores, aumentó su frecuencia de micciones, junto con urgencia y disuria. Aproximadamente 12 horas antes, su orina había sido de color rosa o sanguinolento. No existía el antecedente de alguna infección del aparato urinario. En fecha reciente había iniciado su actividad sexual y utilizaba un diafragma con espermicida.

Manifestaciones clínicas

La temperatura fue de 37.5 °C, pulso 105/min y respiraciones 18/min. La presión arterial fue de 105/70 mm Hg.

En la exploración física, el único hallazgo anormal fue el dolor leve a la palpación profunda en el área suprapúbica.

Datos de laboratorio

Las pruebas de laboratorio mostraron un recuento de leucocitos ligeramente elevado de 13 000/μL; 66% eran PMN, cifra también elevada. Otras sustancias como el nitrógeno de urea sanguínea, la creatinina y la glucosa sérica y los electrólitos en suero fueron normales. El sedimento urinario contenía innumerables leucocitos, un número moderado de eritrocitos y muchas bacterias, todo lo cual sugería infección de las vías urinarias. En el cultivo se identificaron más de 10^5 CFU/mL de *E. coli* (signo diagnóstico de infección de las vías urinarias). No se practicaron antibiogramas.

Tratamiento

El paciente se curó con tres días de tratamiento con trimetoprim/sulfametoxazol por vía oral.

Comentario

Véase adelante.

CASO 9: INFECCIÓN COMPLICADA DE LAS VÍAS URINARIAS

Un varón de 67 años presentó fiebre y choque tres días después de una resección transuretral de la próstata hipertrófica. Dos semanas antes, tenía obstrucción urinaria con retención como consecuencia de la hipertrofia; se diagnosticó hipertrofia prostática benigna. La cateterización de la vejiga urinaria no fue necesaria. Después de la cirugía, se dejó en su lugar una sonda urinaria, permanente conectada a un sistema de drenaje cerrado. Dos días después de la intervención quirúrgica, el paciente presentó fiebre a 38 °C; en el tercer día del posoperatorio tuvo confusión, desorientación y escalofrío con estremecimiento.

Manifestaciones clínicas

La temperatura era de 39 °C, el pulso fue de 120/min y las respiraciones eran 24/min. La presión arterial era de 90/40 mm Hg.

En la exploración física, el paciente sabía su nombre, pero mostraba desorientación de tiempo y lugar. Su corazón, pulmones y abdomen se encontraban normales. Se observó un leve dolor a la palpación costovertebral en el área del riñón izquierdo.

booksmedicos.org

Datos de laboratorio

En las pruebas de laboratorio se observó que eran normales el hematócrito y la hemoglobina, pero hubo un incremento en el número de leucocitos, de 18 000/µL; de ellos, 85% eran PMN (notablemente elevados). El nitrógeno de urea en sangre, la creatinina sérica, la glucosa sérica y los electrólitos fueron normales. Se obtuvo orina del orificio de la sonda usando una jeringa con aguja. El sedimento de la orina contenía innumerables leucocitos, unos cuantos eritrocitos y numerosas bacterias, lo cual indicó una infección de las vías urinarias. El cultivo de orina produjo más de 105 CFU/mL de *E. coli* (capítulo 15) y ello corroboró el diagnóstico de infección de vías urinarias. Un cultivo de sangre también produjo la *E. coli*, que fue susceptible a cefalosporinas de tercera generación, pero resistente a gentamicina, fluoroquinolonas y trimetoprim-sulfametoxazol.

Tratamiento y evolución hospitalaria

El paciente tenía una infección de las vías urinarias asociada con la sonda vesical. Se supuso que había afectación del riñón izquierdo, por el dolor a la palpación en el ángulo costovertebral izquierdo. También tenía bacteriemia secundaria con choque (a veces denominada sepsis por gramnegativos o choque). Recibió soluciones y antibióticos por vía intravenosa y se recuperó. La misma cepa de *E. coli* se había aislado de otros pacientes en el hospital, lo que indica la propagación intrahospitalaria de la bacteria.

Comentario

Las infecciones de las vías urinarias pueden abarcar la porción inferior de estas y, además, la zona superior. **Cistitis** es el término utilizado para describir la infección de la vejiga con signos y síntomas que incluyen disuria, urgencia y poliaquiuria, como en el caso 8. **Pielonefritis** es el término utilizado para denominar la infección de vías altas, a menudo con dolor espontáneo y a la palpación en el costado y, además, disuria, urgencia y poliaquiuria, como en el caso 9. La cistitis y la pielonefritis a menudo se presentan como enfermedades agudas, pero las infecciones recurrentes o crónicas ocurren con frecuencia.

En general, se acepta que 10^5 o más CFU/mL de orina denota bacteriuria significativa, aunque los pacientes pueden ser sintomáticos o asintomáticos. Algunas mujeres jóvenes tienen disuria y otros síntomas de cistitis con menos de 10^5 CFU/mL de orina; en estas mujeres, tan sólo 10^3 CFU/mL de un bacilo gramnegativo pueden denotar bacteriuria significativa.

La prevalencia de bacteriuria es de 1 a 2% en niñas en edad escolar, de 1 a 3% en mujeres no embarazadas y de 3 a 8% durante el embarazo. La prevalencia de bacteriuria aumenta con la edad, y la proporción de infecciones por sexo se vuelve casi igual. Después de los 70 años de vida, 20 a 30% o más de las mujeres y 10% o más de los hombres tienen bacteriuria. Las infecciones de las vías urinarias superiores se presentan de manera rutinaria en pacientes con sondas permanentes, incluso con una atención óptima y sistemas de drenaje cerrados: 50% después de cuatro a cinco días, 75% después de siete a nueve días y 100% después de dos semanas. La actividad sexual y el uso de espermicidas aumentan el riesgo de infecciones de las vías urinarias en las mujeres jóvenes.

E. coli (capítulo 15) causa 80 a 90% de infecciones bacterianas agudas no complicadas de las vías inferiores (cistitis) en mujeres jóvenes. Otras bacterias entéricas y *Staphylococcus saprophyticus* (capítulo 13) causan la mayor parte de las otras infecciones de vejiga con cultivo positivo en este grupo de pacientes. Algunas mujeres jóvenes con disuria aguda, una cistitis sugestiva, tienen cultivos de orina negativos para detectar bacterias. En estos pacientes se deben considerar las pruebas selectivas para *Neisseria gonorrhoeae* (capítulo 20) y *Chlamydia trachomatis* (capítulo 27) y la valoración de la infección por herpes simple.

En caso de infecciones complicadas de vías urinarias altas en el contexto de una anomalía anatómica o de cateterismo crónico, el número de bacterias infectantes es mucho mayor que en los casos no complicados. A menudo se identifica *E. coli*, pero también es frecuente identificar otros bacilos gramnegativos de muchas especies (p. ej., *Klebsiella*, *Proteus* y *Enterobacter* [capítulo 15] y pseudomonas [capítulo 16]), enterococos y estafilococos. En muchos casos, hay dos o más especies presentes, y las bacterias a menudo son resistentes a los antimicrobianos que se administran junto con las medidas primarias, como fue la situación en el caso 9. En ese escenario, el paciente probablemente estaba infectado con un clon global de *E. coli* productora de ESBL (CTX-M15), ST131 (capítulo 15).

La presencia de leucocitos en la orina es muy sugestiva pero no específica de infecciones bacterianas de las vías superiores. Los leucocitos se pueden detectar mediante un estudio microscópico del sedimento de orina o, de forma indirecta, por detección de esterasa leucocítica con una tira reactiva. Los eritrocitos a veces se identifican en el estudio microscópico del sedimento urinario o en forma indirecta por detección de hemoglobina con una tira reactiva. Con ella también se identifica proteinuria. La presencia de bacterias en una muestra de orina no centrifugada y teñida con técnica de Gram sugiere la existencia de 10^5 bacterias o más por mililitro de orina.

La presencia de bacteriuria se confirma mediante un cultivo cuantitativo de la orina por alguno de los diversos métodos. Un método que se usa con frecuencia es cultivar orina usando un asa bacteriológica calibrada para administrar 0.01 o 0.001 mL seguido del recuento de número de colonias que crecen.

Por lo general, la cistitis aguda no complicada es causada por *E. coli* susceptible a concentraciones de antibióticos que se alcanzan fácilmente en orina,

booksmedicos.org

adecuadas para el tratamiento de infecciones de las vías urinarias. Por tanto, en el contexto de la primera infección de este tipo en una mujer joven, rara vez es necesaria la identificación definitiva y las pruebas de susceptibilidad de la bacteria. Dichos casos pueden tratarse con una dosis única de antibiótico apropiado, basado en antibiogramas locales o regionales, pero un curso de tratamiento de tres a cinco días produce una tasa de recaída más baja. Los agentes típicos utilizados incluyen trimetoprim-sulfametoxazol, nitrofurantoína o fosfomicina. La pielonefritis se trata con 10 a 14 días de tratamiento antibiótico. Las infecciones recurrentes o complicadas de las vías superiores se tratan mejor con antibióticos que se muestran activos contra las bacterias infecciosas; se indican la identificación definitiva y las pruebas de susceptibilidad. El tratamiento durante 14 días es apropiado y durante 14 a 21 días, si hay recidiva. Los pacientes con infecciones complicadas de las vías superiores deben someterse a valoraciones de anomalías anatómicas, cálculos y otras alteraciones.

REFERENCIAS

Chenoweth CE, Gould CV, Saint S: Diagnosis, management, and prevention of catheter-associated urinary infections. *Infect Dis Clin N Am* 2014;28:105–119.

Grigoryan L, Trautner BW, Gupta K: Diagnosis and management of urinary tract infections in the outpatient setting. *JAMA* 2014;312:1677–1684. [PubMed: 25335150]

Gupta K, Hooton TM, Naber KG, et al: International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women. A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* 2011;52:e103. [PubMed: 21292654]

Neal DE Jr: Complicated urinary tract infections. *Urol Clin North Am* 2008;35:13. [PubMed: 18061020]

HUESO Y TEJIDOS BLANDOS

CASO 10: OSTEOMIELITIS

Un hombre de 34 años sufrió una fractura expuesta del tercio medio de su tibia y peroné cuando su vehículo motorizado de tres ruedas se volcó en un campo y cayó sobre él. Fue llevado a un hospital y rápidamente a la sala de operaciones. Se limpió y desbridó la herida, se redujo la fractura y se alineó el hueso. Se colocaron placas de metal para abarcar la fractura, alinearla y fijarla. Se colocaron clavos a través de la piel y el hueso proximal y distal a la fractura para permitir la inmovilización de la zona y de la pierna. Un día después de la cirugía, se observó que persistía notable hinchazón de la pierna y en los apósitos había un volumen pequeño de drenaje seroso. Dos días más tarde persistieron la hinchazón y el rubor, lo que requirió la apertura de la herida quirúrgica. En los cultivos de pus de la herida se identificó *S. aureus* (capítulo 13) resistente a la penicilina G, pero susceptible a la nafcilina. El paciente fue tratado con nafcilina intravenosa durante 10 días, y la hinchazón y el enrojecimiento disminuyeron. Tres semanas después, el pus comenzó a drenar desde una pequeña abertura en la herida. En los cultivos nuevamente aparecieron *S. aureus*. La exploración de la abertura mostró un trayecto fistuloso en el sitio de la fractura. La radiografía de la pierna mostró una alineación defectuosa de la fractura. Se hizo el diagnóstico de osteomielitis y se llevó al paciente de nuevo al quirófano, donde se desbridó el sitio de fractura y se eliminaron tejidos blandos y hueso necróticos; se extrajeron los clavos y las placas y se colocaron injertos de hueso. Por medio de fijación externa se inmovilizó la fractura. Los cultivos de material obtenido durante la operación indicaron la presencia de *S. aureus*. El paciente fue tratado con nafcilina intravenosa durante un mes seguido de dicloxacilina oral durante tres meses adicionales. La herida y la fractura se curaron lentamente. Después de seis meses, en las radiografías no se identificaron signos de osteomielitis persistente y el paciente pudo soportar peso sobre la pierna.

Comentario

La osteomielitis es consecuencia de la **diseminación hemática** de bacterias patógenas desde un sitio distante de infección hasta el hueso o, como en este caso, de la inoculación directa del hueso y el tejido blando, como puede ocurrir con una fractura expuesta o desde un sitio contiguo en el que hay infección del tejido blando. Los síntomas principales son fiebre y dolor en el sitio infectado; se puede observar hinchazón, enrojecimiento y expulsión ocasional de líquido de drenaje, pero los signos físicos dependen en gran medida de la ubicación anatómica de la infección.

Por ejemplo, la osteomielitis de la columna puede presentarse con fiebre, dorsalgia y signos de un absceso paraespinoso; la infección de la cadera se manifiesta por fiebre, dolor con los movimientos y un menor arco de movilidad. En niños, la aparición de osteomielitis después de propagación hemática de las bacterias puede ser muy repentina, mientras que en adultos la presentación puede ser más indolente. A veces, la osteomielitis se considera crónica o de larga evolución, pero sus manifestaciones clínicas son muy diversas y no es fácil diferenciar entre una variante aguda y otra crónica sobre bases clínicas o el estudio morfológico

booksmedicos.org

del tejido.

S. aureus (capítulo 13) es el principal agente de osteomielitis en 60 a 70% de los casos (90% en niños). *S. aureus* causa la infección después de la diseminación hemática o después de la inoculación directa. *S. aureus* resistente a la meticilina de origen extrahospitalario, que contiene la leucocidina de Panton-Valentine, causa osteomielitis hemática aguda que afecta múltiples sitios y que se acompaña a menudo de complicaciones vasculares. Los estreptococos, *S. pyogenes* y *S. pneumoniae*, la mayoría de las veces causan osteomielitis en alrededor de 10% de los casos infantiles, y los bacilos gramnegativos entéricos (p. ej., *E. coli*) y otras bacterias como *P. aeruginosa* (capítulo 16), en 20 a 30%. *Kingella kingae* (capítulo 16) es un agente etiológico común en lactantes y niños menores de cuatro años. Las bacterias anaerobias (p. ej., especies de *Bacteroides* [capítulo 21]) también son comunes, particularmente en la osteomielitis de los huesos de los pies asociada con diabetes y úlceras de esas zonas. Cualquier bacteria que causa infecciones en humanos se ha asociado con osteomielitis.

El diagnóstico definitivo de la etiología de la osteomielitis requiere del cultivo de una muestra obtenida durante la cirugía o mediante la aspiración de hueso o periostio a través de tejidos blandos no infectados. El cultivo de pus desde la apertura de un trayecto sinusal con drenaje o una herida superficial asociada con la osteomielitis por lo común produce bacterias que no están presentes en el hueso. Los hemocultivos a menudo son positivos cuando hay síntomas y signos sistémicos (fiebre, adelgazamiento, leucocitosis, alta tasa de sedimentación globular).

Al principio de la osteomielitis, las radiografías del sitio infectado son negativas. Los primeros signos que aparecen en ellas por lo común son hinchazón de tejidos blandos, pérdida de los planos del tejido y desmineralización del hueso; aparecen erosiones óseas y evidencia de periostitis dos a tres semanas después del inicio. Las gammagrafías óseas con radionúclidos son aproximadamente 90% sensibles. Se vuelven positivas dentro de unos días después del inicio y son particularmente útiles para localizar el sitio de infección y determinar si hay múltiples sitios de infección; sin embargo, las gammagrafías óseas no diferencian entre fracturas, infarto óseo (como ocurre en la enfermedad de células falciformes) o infección. La tomografía computarizada y la resonancia magnética también son sensibles y en especial útiles para determinar el grado de afectación de los tejidos blandos.

El tratamiento antimicrobiano y el desbridamiento quirúrgico son los pilares del tratamiento de la osteomielitis. El antimicrobiano específico debe seleccionarse después del cultivo de una muestra obtenida adecuadamente y pruebas de susceptibilidad y se continuará durante seis a ocho semanas o más, en dependencia de la infección. Se debe realizar una cirugía para extraer cualquier hueso desvitalizado y secuestros que estén presentes. La inmovilización de las extremidades infectadas y la fijación de fracturas son características importantes del tratamiento.

REFERENCIAS

Calhoun JH, Manring MM: Adult osteomyelitis. *Infect Dis Clin North Am* 2005;19:265.

Peltola H, Paakkonen M: Acute osteomyelitis in children. *N Engl J Med* 2014;370:352–360. [PubMed: 24450893]

CASO 11: GANGRENA GASEOSA

Un varón de 22 años se cayó mientras conducía su nueva motocicleta y sufrió una fractura expuesta del fémur izquierdo y desgarros con lesiones por aplastamiento del muslo y otras menos extensas en tejidos blandos de diversas zonas del cuerpo. Fue rápidamente transportado al hospital y de inmediato llevado a la sala de operaciones, donde se redujo la fractura y se desbridaron las heridas. Al ingreso, los resultados de sus análisis de sangre incluyeron un hematócrito de 45% y una hemoglobina de 15 g/dL. La evolución pos operatoria inmediata transcurrió sin incidentes, pero 24 horas después se desarrolló dolor en el muslo. Se notó fiebre. El dolor y la hinchazón del muslo aumentaron rápidamente.

Manifestaciones clínicas y evolución

La temperatura era de 40 °C, el pulso de 150/min y las respiraciones de 28/min. La presión arterial fue de 80/40 mm Hg.

La exploración física mostró a un joven con un cuadro agudo y grave, en choque y delirio. El muslo izquierdo estaba marcadamente hinchado y frío al tacto. Cerca de la herida se detectaron grandes áreas equimóticas, de ella manaba una secreción serosa. Se palpó crepitación, indicativa de gas en el tejido del muslo. La radiografía también mostró gas en los planos de tejido del muslo. Se diagnosticó gangrena gaseosa y el paciente fue llevado a la sala de operaciones para un desbridamiento extenso de urgencia del tejido necrótico. Al momento de la cirugía, su hematócrito había caído a 27% y su hemoglobina a 11 g/dL; su suero fue de color rojo-marrón, lo cual denotaba hemólisis con hemoglobina libre en su torrente circulatorio. En los cultivos en busca de anaerobios de la muestra obtenida en la operación proliferó *Clostridium perfringens* (capítulos 11 y 21). El paciente desarrolló insuficiencia renal e insuficiencia cardiaca y falleció tres días después de su lesión.

booksmedicos.org

Comentario

El caso 11 ilustra un cuadro clásico de gangrena gaseosa por clostridios. *C. perfringens* (u ocasionalmente otras especies de *Clostridium* como *C. septicum* y *C. histolyticum*) del ambiente se inoculan en la herida por traumatismo; los clostridios se analizan en los capítulos 11 y 21. La presencia de tejido necrótico y material de cuerpo extraño proporciona un ambiente adecuado para que los anaerobios se multipliquen. Después de un periodo de incubación, generalmente de dos a tres días, pero a veces sólo de ocho a 12 horas, aparece un dolor agudo que aumenta rápidamente en intensidad asociado con choque y delirio. La extremidad o herida muestra dolor a la palpación, hinchazón tensa y secreción serosanguinolenta. A menudo se palpa crepitación. La piel cerca de la herida es pálida, pero rápidamente se tiñe y se forman ampollas llenas de líquido en la piel cercana. Aparecen áreas de piel de necrosis negra. En casos severos, hay una progresión rápida.

En pacientes como el del caso expuesto, la tinción de Gram del líquido de la ampolla o de un aspirado de tejido muestra grandes bacilos grampositivos con extremos romos que sugiere en gran medida una infección por clostridios. Los leucocitos PMN son raros. La confirmación definitiva del laboratorio se obtiene con el cultivo anaerobio. El diagnóstico diferencial de gangrena gaseosa por clostridios incluye mionecrosis estreptocócica anaerobia, mirosis necrosante sinérgica y fascitis necrotizante. Estas enfermedades clínicamente superpuestas pueden diferenciarse de la gangrena gaseosa por clostridios mediante tinción de Gram y cultivos de muestras apropiadas.

Las radiografías del sitio infectado muestran gas en los planos fasciales. Las pruebas de laboratorio anormales incluyen un hematócrito bajo. La hemoglobina puede ser baja o normal, incluso cuando el hematócrito es bajo, consistente con la hemólisis y la hemoglobina circulante libre de células. La leucocitosis suele estar presente.

TRATAMIENTO

Se requiere una cirugía extensa con extracción de todo el tejido necrótico infectado como un procedimiento que salva vidas. La penicilina G es el antibiótico de elección. La antitoxina no es de ayuda. El oxígeno hiperbárico se puede usar en centros que tienen experiencia y el equipo apropiado. Cuando hay choque y hemoglobina libre circulante, son comunes la insuficiencia renal y otras complicaciones y el pronóstico es malo.

REFERENCIA

Stevens DL, Aldape MJ, Bryant AE: Life-threatening clostridial infections. *Anaerobe* 2012;18:254–259. [PubMed: 22120198]

ENFERMEDADES DE TRANSMISIÓN SEXUAL

CASO 12: URETRITIS, ENDOCERVICITIS Y ENFERMEDAD INFLAMATORIA PÉLVICA

Una mujer de 19 años acudió a la clínica debido a un dolor abdominal bajo de dos días de duración y un flujo vaginal amarillento visto por primera vez cuatro días antes, un día después del último día de su periodo menstrual. La paciente había tenido relaciones sexuales con dos parejas en el mes anterior, incluida una nueva pareja 10 días antes de la presentación.

Manifestaciones clínicas

Su temperatura era de 37.5 °C; otros signos vitales fueron normales. La exploración física mostró una descarga mucopurulenta amarillenta del orificio cervical. A la palpación hubo moderado dolor en el cuadrante inferior del abdomen izquierdo. La exploración pélvica bimanual mostró dolor con la movilización del cuello uterino y dolor en los anexos más intenso en el lado izquierdo que en el derecho.

Datos de laboratorio

Una prueba de amplificación de ácido nucleico que detecta *N. gonorrhoeae* (capítulo 20) y *C. trachomatis* (capítulo 27), realizada en una muestra cervicouterina obtenida con aplicador, fue positiva para *C. trachomatis.*

Tratamiento

Se realizó un diagnóstico de enfermedad inflamatoria pélvica (PID, *pelvic inflammatory disease*). La paciente fue tratada de manera ambulatoria con una dosis

booksmedicos.org

intramuscular única de ceftriaxona más azitromicina oral. Sus dos compañeros llegaron a la clínica y fueron atendidos.

Comentario

En los varones, la secreción uretral se clasifica como **uretritis gonocócica**, causada por *N. gonorrhoeae,* o **uretritis no gonocócica**, causada por lo general por *C. trachomatis* (15 a 55% de los casos), *Ureaplasma urealyticum* (20 a 40% de los casos), *Mycoplasma genitalium* y, con poca frecuencia, por *Trichomonas vaginalis* (capítulo 46). El diagnóstico se basa en la presencia o ausencia de diplococos intracelulares gramnegativos en la tinción de la descarga uretral. Todos los pacientes con uretritis deben someterse a prueba utilizando métodos de amplificación de ácido nucleico para *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae.* La ceftriaxona se usa con frecuencia para tratar la uretritis gonocócica, pero las quinolonas se pueden usar en áreas que reportan baja resistencia. La doxiciclina o la azitromicina se usan para tratar la uretritis no gonocócica. Se recomienda ampliamente que los varones con infección gonocócica también reciban tratamiento para la infección por clamidia debido a la probabilidad de que ambas infecciones puedan estar presentes.

En las mujeres, el diagnóstico diferencial de **endocervicitis** (**cervicitis mucopurulenta**) debe establecerse entre la gonorrea y la infección por *C. trachomatis.* El diagnóstico se realiza mediante cultivo de la secreción endocervical o pruebas de amplificación de ácido nucleico para la detección simultánea de *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis.* Se recomienda el tratamiento de *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis.* Los tratamientos recomendados son los mismos que los mencionados para la uretritis.

La **enfermedad inflamatoria pélvica** (**PID**), también llamada **salpingitis**, es la inflamación del útero, las trompas y estructuras anexas, que no está asociada con cirugía o embarazo. La PID es la consecuencia principal de las infecciones endocervicales por *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis*, y más de la mitad de los casos son causados por uno o ambos de estos organismos. La incidencia de PID gonocócica es alta en las poblaciones de bajos ingresos, mientras que la PID por clamidia es más común en estudiantes universitarios y en poblaciones de mayor solvencia económica. Otras causas bacterianas comunes de PID son los organismos entéricos y las bacterias anaerobias asociadas con la vaginosis bacteriana. El dolor abdominal bajo es el síntoma de presentación común. Una secreción vaginal anormal, hemorragia uterina, disuria, dolor en las relaciones sexuales, náuseas, vómitos y fiebre también ocurren con frecuencia. La principal complicación de la PID es la infertilidad debido a la oclusión tubárica uterina. Se estima que 8% de las mujeres se vuelven infértiles después de un episodio de PID, 19.5% después de dos episodios y 40% después de tres o más episodios. Se debe considerar un diagnóstico clínico de PID en cualquier mujer en edad fértil que tenga dolor pélvico. Las pacientes a menudo tienen manifestaciones físicas clásicas además de los signos y síntomas iniciales, que incluyen dolor del hipogastrio, con el desplazamiento del cuello uterino y en los anexos. Un diagnóstico clínico se puede confirmar mediante visualización laparoscópica del útero y las trompas, procedimiento que no es práctico y se realiza poco; sin embargo, sólo alrededor de dos tercios de las mujeres con diagnóstico clínico de PID tendrán la enfermedad cuando se visualicen las trompas uterinas y el útero. El diagnóstico diferencial incluye embarazo ectópico y apendicitis, así como otras enfermedades. En pacientes con PID, a menudo se recomienda la hospitalización con tratamiento intravenoso para disminuir la posibilidad de infertilidad. Los regímenes farmacológicos para pacientes hospitalizados incluyen cefoxitina y doxiciclina o gentamicina y clindamicina. Los regímenes ambulatorios incluyen cefoxitina o ceftriaxona en dosis únicas más doxiciclina u ofloxacina más metronidazol.

REFERENCIAS

Centers for Disease Control and Prevention: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010;59(RR-12):1. [PubMed: 20075837]

Centers for Disease Control and Prevention: Recommendations for the laboratory-based detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*—2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014;63:1–24. [PubMed: 24402465]

Mitchell C, Prabhu M: Pelvic inflammatory disease: current concepts in pathogenesis, diagnosis and treatment. *Infect Dis Clin N Am* 2013;27:793–809.

CASO 13: VAGINOSIS Y VAGINITIS

Una mujer de 28 años llegó a la clínica debido a una secreción vaginal blanquecina-grisácea fétida, que se observó por primera vez seis días antes. Había tenido actividad sexual con un solo compañero, que comenzó su relación con ella en el mes anterior.

Manifestaciones clínicas

La exploración física mostró una secreción delgada, homogénea, de color gris blanquecino que se adhirió a la pared vaginal. No hubo secreción del orificio cervical. La exploración pélvica bimanual fue normal, al igual que el resto de la exploración física.

booksmedicos.org

Datos de laboratorio

El pH del líquido vaginal fue 5.5 (normal, <4.5). Cuando se añadió hidróxido potásico (KOH, *potassium hydroxide*) al líquido vaginal en un portaobjetos, se percibió un olor a amina ("olor a pescado"). Un montaje húmedo del líquido mostró muchas células epiteliales con bacterias adherentes (células clave). No se detectaron células PMN. El diagnóstico fue vaginosis bacteriana.

Tratamiento

La administración de metronidazol dos veces al día durante siete días resultó en la eliminación rápida del trastorno. Se tomó la decisión de no tratar a su pareja masculina a menos que tuviera una recurrencia de vaginosis.

Comentario

Es necesario diferenciar la vaginosis bacteriana de la secreción vaginal normal de la vaginitis por *T. vaginalis* y de la vulvovaginitis por *C. albicans* (cuadro 48–5). Estas enfermedades son muy comunes y ocurren en aproximadamente una quinta parte de las mujeres que buscan atención médica ginecológica. La mayoría de las mujeres tienen al menos un episodio de vaginitis o vaginosis durante sus años fértiles.

CUADRO 48–5

Vaginitis y vaginosis bacteriana

	Normal	Vaginosis bacteriana	Vaginitis por *Trichomonas vaginalis*	Vulvovaginitis por *Candida albicans*
Síntomas primarios	Ninguna	Secreción fétida, puede haber prurito	Secreción fétida, puede haber prurito	Secreción; prurito y ardor de la piel de la vulva
Secreción vaginal	Poca, blanca y con floculación	Mayor secreción, material acuoso, homogéneo, blanquecino, gris y adherente	Mayor secreción, de color amarillento, verdosa, espumosa y adherente. A menudo se detectan petequias en el cuello del útero	Mayor secreción, blanquecina, caseosa y similar al queso cottage
pH	<4.5	>4.5	>4.5	≤4.5
Olor	Ninguno	Frecuente, a pescado	A veces, huele a pescado	Ninguno
Microscopia	Células epiteliales con lactobacilos	Células clave con bacilos adherentes; ausencia de PMN	Tricomonas móviles; muchos PMN	En la preparación con KOH se advierten levaduras en fase de eclosión y pseudohifas
Tratamiento	Ninguno	Metronidazol por vía oral o tópica	Metronidazol por vía oral	Algún antimicótico azólico tópico

La vaginosis bacteriana recibe su nombre porque no hay células PMN presentes en el flujo vaginal; es decir, la enfermedad no es un proceso inflamatorio. En asociación con la infección por *Gardnerella vaginalis* (capítulo 22), los lactobacilos de la microbiota vaginal normal disminuyen en número y el pH vaginal aumenta. Como signo concomitante surge proliferación excesiva de *G. vaginalis* y bacterias anaerobias vaginales, con lo cual la secreción tiene un olor a amoniaco. Además de *G. vaginalis,* los bacilos gramnegativos curvos del género *Mobiluncus* se han asociado con la vaginosis bacteriana. Estas bacterias curvas se pueden identificar en la secreción vaginal teñida por el método de Gram.

T. vaginalis (capítulo 46) es un protozoo flagelado. La vaginitis por *T. vaginalis* por lo general se diagnostica mediante un montaje húmedo del líquido vaginal que muestra las tricomonas móviles que son ligeramente más grandes que las células PMN. Debido a que las tricomonas pierden su movilidad cuando se enfrían, es mejor usar solución salina tibia (37 °C), portaobjetos y cubreobjetos al hacer las preparaciones de montaje húmedo y examinarlas rápidamente. Los métodos de diagnóstico novedosos son mucho más sensibles que los montajes húmedos, y al menos la prueba de amplificación de ácido nucleico está disponible en Estados Unidos.

booksmedicos.org

La **vulvovaginitis por *Candida*** suele aparecer después de la antibioticoterapia contra alguna infección bacteriana. Los antibióticos disminuyen la microbiota genital normal, lo que permite que las levaduras proliferen y produzcan síntomas. Por tanto, la vulvovaginitis por *Candida* no es realmente una enfermedad de transmisión sexual.

REFERENCIAS

Meites E: Trichomoniasis: The "neglected" sexually transmitted disease. *Infect Dis Clin North Am* 2013;27:755–764. [PubMed: 24275268]

Nyirjesy P: Vulvovaginal candidiasis and bacterial vaginosis. *Infect Dis Clin North Am* 2008;22:637. [PubMed: 18954756]

Wendel KA, Workowski KA: Trichomoniasis: challenges to appropriate management. *Clin Infect Dis* 2007;44 Suppl 3:S123. [PubMed: 17342665]

CASO 14: ÚLCERAS GENITALES

Un varón de 21 años acudió a la clínica y señaló como signo principal una úlcera en el pene. La lesión comenzó como una pápula aproximadamente tres semanas antes y progresó lentamente hasta formar la úlcera. No tenía dolor ni hubo pus ni secreción de la úlcera.

El paciente se había atendido en fechas anteriores por una enfermedad de transmisión sexual y se sospechaba que intercambiaba drogas por sexo.

Manifestaciones clínicas

La temperatura del paciente fue de 37 °C, pulso de 80/min, respiraciones de 16/min y presión arterial de 110/80 mm Hg. Se identificó una úlcera de un centímetro en el lado izquierdo del cuerpo del pene, con una base limpia y bordes elevados, con induración moderada. Había poco dolor a la palpación. Se palparon ganglios linfáticos en la ingle izquierda, de 1 a 1.5 cm de diámetro.

Datos de laboratorio

La lesión del pene se limpió con suavidad con solución salina y gasa. Luego se obtuvo una pequeña cantidad de exudado claro de la base de la lesión, se colocó en un portaobjetos y se examinó mediante microscopia de campo oscuro. Se observaron múltiples espiroquetas. La prueba serológica de detección reagina plasmática rápida (RPR, *rapid plasma reagin*) para sífilis fue positiva a una dilución 1:8. También hubo positividad en la prueba confirmatoria de absorción de anticuerpos fluorescentes contra treponema (FTA-ABS, *fluorescent treponemal antibody absorption test*).

Tratamiento y seguimiento

Se trató al paciente con una dosis única de penicilina benzatínica. Seis meses después, su prueba RPR era negativa, pero se esperaba que la prueba FTA-ABS se mantuviera positiva durante toda su vida.

El paciente nombró a cinco parejas sexuales femeninas durante el mes anterior a su visita a la clínica. Tres de estas mujeres fueron ubicadas por los investigadores de salud pública; dos tuvieron pruebas serológicas positivas para sífilis y fueron tratadas. Las dos mujeres que no fueron ubicadas habían ido a direcciones desconocidas en otras ciudades.

Comentario

Las tres principales enfermedades que producen úlceras genitales son **sífilis**, **herpes genital** y **chancroide** (cuadro 48–6).

booksmedicos.org

Universidad Mariano Galvez de Guatemala
Access Provided by:
SILVERCHAIR INFORMATION SYSTEMS

CUADRO 48–6

Principales enfermedades ulcerosas de genitales: sífilis, herpes y chancroide[a]

	Sífilis primaria	Herpes genital (lesiones iniciales)	Chancroide
Agente etiológico[b]	*Treponema pallidum*	Virus herpes simple	*Haemophilus ducreyi*
Periodo de incubación	Tres semanas (10 a 90 días)	2 a 7 días	3 a 5 días
Cuadro clínico habitual	Pápula moderadamente dolorosa que se transforma en úlcera en el transcurso de una a varias semanas	Dolor marcado en el área genital; pápulas que se ulceran en 3 a 6 días; frecuentemente surge fiebre, cefalea, malestar y adenopatía inguinal	Pápula dolorosa al tacto que se ulcera en 24 h
Pruebas diagnósticas	Estudio en campo oscuro del exudado del chancro; pruebas serológicas	Cultivo de virus de células basales y líquido de lesión vesicular; tinción directa de anticuerpos fluorescentes; pruebas de amplificación de ácido nucleico; pruebas serológicas	Cultivo de *H. ducreyi* en al menos dos tipos de medio enriquecido que contengan vancomicina e incubado a 33 °C
Secuelas a largo plazo	Sífilis secundaria con lesiones mucocutáneas; sífilis terciaria	Herpes genital recurrente	Bubón inguinal
Tratamiento	Penicilina benzatínica G; doxiciclina si hay alergia a la penicilina	Aciclovir, famciclovir o valaciclovir	Ceftriaxona, azitromicina, eritromicina o ciprofloxacina

[a] *Fuente:* Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010;59(RR-12):1–116.

[b] En pacientes con úlcera genital causada por estos patógenos deben realizarse pruebas de VIH.

Dos de las enfermedades de menor frecuencia con esas características son la lesión inicial del **linfogranuloma venéreo**, causada por ciertas serovariedades de *C. trachomatis* (capítulo 27), y el **granuloma inguinal** (donovanosis), enfermedad poco común causada por *Klebsiella granulomatis*. El linfogranuloma venéreo es una enfermedad sistémica con fiebre, malestar general y linfadenopatía; puede mostrar bubones inguinales. El diagnóstico por lo general se realiza mediante serología y NAAT, pero el cultivo de pus aspirado de un bubón inguinal puede producir *C. trachomatis*. Algunos laboratorios de referencia han desarrollado múltiples ensayos de reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) para la detección simultánea de los patógenos que causan úlceras genitales, pero estos no están disponibles de manera extendida.

Nuevos enfoques para el diagnóstico de la sífilis incluyen implementación de algoritmos a la "inversa". Esto implica valorar a los pacientes con una de las pruebas treponémicas novedosas y sensibles (ELISA o nuevos ensayos quimioluminiscentes) seguido de pruebas positivas con un ensayo no treponémico como la prueba de reagina plasmática rápida (RPR). Si la RPR es negativa, se realiza un segundo ensayo treponémico. Las ventajas del algoritmo inverso son que permite la automatización de las pruebas, con lo que se elimina la interpretación subjetiva, y es más preciso en la detección de pacientes con enfermedad temprana o sífilis tardía o latente (véase Tong, *et al.*). Otros citan la gran desventaja de que más pacientes pueden tener resultados positivos sin enfermedad, lo que podría conducir a un tratamiento inicial excesivo o a un seguimiento médico extenso (véase revisión de Binnicker).

REFERENCIAS

Binnicker MJ: Which algorithm should be used to screen for syphilis? *Curr Opin Infect Dis* 2012;25:79–85. [PubMed: 22156894]

Tong ML, Lin LR, Liu LL, et al: Analysis of 3 algorithms for syphilis serodiagnosis and implications for clinical management. *Clin Infect Dis* 2014;58:1116–1124. [PubMed: 24550376]

booksmedicos.org

INFECCIONES POR *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*

CASO 15: TUBERCULOSIS PULMONAR

Un varón de 64 años ingresó en el hospital con antecedentes de debilidad progresiva en los cinco meses anteriores y una pérdida de peso de 13 kg. También tenía fiebre, escalofríos y una tos crónica que produce esputo amarillento, ocasionalmente manchado de sangre.

El paciente bebía mucho y vivía en una pensión al lado de la taberna que frecuentaba. Había fumado un paquete de cigarrillos al día durante los últimos 45 años.

No tenía antecedentes de tuberculosis, ningún registro de pruebas cutáneas previas para tuberculosis o radiografías de tórax anormales, y ninguna exposición conocida a la tuberculosis.

Manifestaciones clínicas

Su temperatura era de 39 °C, pulso de 110/min, respiraciones de 32/min y presión arterial de 120/80 mm Hg. Era un hombre delgado. Su dentadura era pobre, pero el resto de su exploración de cabeza y cuello fue normal. En la exploración del tórax se escucharon innumerables estertores crepitantes en los campos superiores de los pulmones. El resto de la exploración física fue normal.

Datos de laboratorio y estudios de imagen

El hematócrito fue de 30% (bajo) y el recuento de leucocitos fue de 9 600/μL. Las concentraciones de electrólitos y otros análisis de sangre fueron normales. La prueba para el anticuerpo VIH-1 fue negativa. Una radiografía de tórax mostró infiltrados cavitarios extensos en ambos lóbulos superiores. La prueba cutánea de tuberculina fue negativa, al igual que las pruebas cutáneas con paperas y antígenos de *Candida*, lo que indicó anergia.

Se obtuvo una muestra de esputo inmediatamente y se realizó una tinción en busca de bacterias acidorresistentes antes del procedimiento de concentración de esputo. Se observaron numerosas bacterias acidorresistentes en el frotis. El cultivo del esputo descontaminado y concentrado fue positivo para bacterias acidorresistentes después de 14 días de incubación; *M. tuberculosis* se identificó por sonda molecular dos días después. Las pruebas de sensibilidad de los organismos mostraron susceptibilidad a isoniacida, rifampicina, pirazinamida, etambutol y estreptomicina.

Tratamiento y evolución hospitalaria

El paciente fue tratado con isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol durante dos meses, seguido de la administración directa de isoniazida y rifampicina durante siete meses bajo observación directa dos veces por semana. Los cultivos de esputo de baja altura fueron negativos para *M. tuberculosis.*

En la hospitalización, el paciente había sido aislado y se le pidió que usara una máscara en todo momento. Sin embargo, antes de implementar la máscara y el aislamiento, un estudiante de medicina y un médico residente estuvieron expuestos al paciente. El médico residente dio positivo en su prueba cutánea de tuberculina y recibió profilaxis con isoniazida durante nueve meses.

Se intentó rastrear los contactos cercanos del paciente. Se encontró que un total de 34 personas tenían pruebas de tuberculina positivas. Las personas de 35 años de edad o menores recibieron profilaxis con isoniazida durante un año; los mayores de 35 años tuvieron radiografías de tórax de seguimiento periódicas. Dos casos de tuberculosis activa también fueron diagnosticados y tratados. Los aislados de *M. tuberculosis* de los dos pacientes fueron idénticos a la micobacteria del paciente índice mediante la identificación de huellas genéticas.

CASO 16: TUBERCULOSIS MILIAR DISEMINADA

Una mujer asiática de 31 años de edad fue admitida en el hospital con un antecedente de siete semanas de creciente malestar, mialgia, tos seca y dificultad para respirar. Todos los días presentaba fiebre de 38 a 39 °C y tenía una reciente pérdida de peso de 5 kg. Le dieron una cefalosporina oral sin beneficio alguno.

Sus antecedentes médicos indicaron que había emigrado de Filipinas a los 24 años y que para esa fecha una radiografía de tórax arrojó resultados negativos. La abuela del paciente había muerto de tuberculosis cuando la paciente era un bebé; la paciente no sabía si había tenido contacto con la abuela. De niña recibió la vacuna BCG. En la actualidad vivía con parientes que se encargaban del funcionamiento de un refugio para unos 30 ancianos.

booksmedicos.org

Manifestaciones clínicas

Su temperatura era de 39 °C, pulso de 100/min, respiraciones de 20/min y presión arterial de 120/80 mm Hg. En la exploración física se observaron ganglios linfáticos cervicales y axilares ligeramente agrandados. La auscultación pulmonar parecía normal. El examinador no pudo palpar su bazo; el hígado era de tamaño normal a la percusión.

Datos de laboratorio y estudios de imagen

La hemoglobina fue de 8.3 g/dL (normal, 12 a 15.5 g/dL) y el hematócrito fue de 27% (normal, 36 a 46%). El frotis de sangre periférica mostró eritrocitos hipocrómicos, microcíticos, compatibles con infección crónica o anemia ferropénica. El recuento de plaquetas fue de 50 000/µL (normal, 140 000 a 450 000/µL). El recuento de leucocitos fue de 7 000/µL (normal), con un recuento diferencial normal. El tiempo de protrombina fue moderadamente prolongado y el tiempo parcial de tromboplastina ligeramente prolongado, lo que sugiere una coagulopatía de enfermedad hepática. Las pruebas de función hepática fueron aspartato aminotransferasa (AST, *aspartate aminotransferase*) de 140 unidades/L (normal, 10 a 40 unidades/L), alanina aminotransferasa (ALT, *alanine aminotransferase*) 105 unidades/L (normal, 5 a 35 unidades/L), bilirrubina 2 mg/dL (el doble de lo normal) y fosfatasa alcalina 100 unidades/L (normal, 36 a 122 unidades/L). La albúmina sérica fue de 1.7 g/dL (normal, 3.4–5 g/dL). La creatinina, nitrógeno ureico en sangre y electrólitos fueron normales. El análisis de orina mostró algunos eritrocitos y leucocitos. Dos hemocultivos de rutina fueron negativos. Los cultivos de esputo y orina produjeron pequeñas cantidades de microbiota normal.

Fueron negativas las pruebas serológicas para VIH-1, anticuerpo y antígeno del virus de la hepatitis B, coccidioidomicosis, leptospirosis, brucelosis, infección por *Mycoplasma*, enfermedad de Lyme y fiebre Q. No se realizó una prueba cutánea de tuberculina debido a la vacunación previa con BCG. La radiografía de tórax era normal. Una tomografía computarizada del abdomen fue negativa.

Tratamiento y evolución hospitalaria

Durante los primeros días de hospitalización, la paciente mostró disnea progresiva e insuficiencia respiratoria. La repetición de la radiografía de tórax mostró infiltrados intersticiales bilaterales. Se diagnosticó el síndrome de dificultad respiratoria del adulto. La hemoglobina era ahora de 10.6 g/dL y el recuento de leucocitos de 4 900/µL. Los gases sanguíneos arteriales mostraron un pH de 7.38, un PO_2 de 50 mm Hg (bajo) y un PCO_2 de 32 mm Hg. La paciente fue sometida a oxigenoterapia e intubada (durante cuatro días). Se realizó lavado broncoalveolar (BAL, *bronchoalveolar lavage*). El líquido de lavado fue negativo en el cultivo de rutina, y una tinción para bacterias acidorresistentes también fue negativa. Una segunda tomografía computarizada abdominal mostró un hígado de apariencia normal, pero había linfadenopatía periaórtica y esplenomegalia leve. La paciente fue sometida a laparoscopia con una biopsia de hígado y una biopsia de médula ósea.

Tanto la biopsia de hígado como la de médula ósea mostraron granulomas con células gigantes y la presencia de bacilos acidorresistentes. (Las reservas de hierro fueron abundantes, lo cual denotó que la anemia provenía de una infección crónica y no de deficiencia de hierro.) La paciente comenzó con isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol. Las radiografías de tórax continuaron mostrando infiltrados difusos, pero la mejoría fue evidente. La fiebre de la paciente disminuyó y ella mostró una mejoría general.

Entre los 19 y 21 días de incubación, las biopsias de hígado y médula ósea y el líquido de lavado mostraron resultados positivos en cultivo para bacilos acidorresistentes, identificados como *M. tuberculosis* por sonda molecular. Las micobacterias eran susceptibles a todos los medicamentos que la paciente estaba recibiendo. El régimen de cuatro fármacos se continuó durante dos meses hasta que se obtuvieron los resultados de la prueba de susceptibilidad. Luego, se continuó con isoniazida y rifampicina durante 10 meses más, para un total de un año de tratamiento.

Los familiares de la paciente y las personas mayores que vivían con ellos se sometieron a pruebas cutáneas para detectar tuberculosis. También se realizaron radiografías de tórax a las personas con pruebas cutáneas positivas y las que tenían antecedentes recientes de tos o pérdida de peso. Se encontraron tres personas con tuberculina positiva. Nadie tenía tuberculosis activa. A quienes vivían en el hogar con la paciente, y a las personas en las que recientemente hubo conversión de sus pruebas cutáneas, se les ofreció profilaxis con isoniazida. Según opiniones de expertos, la paciente de este caso mostró tuberculosis de reactivación con una diseminación hemática que abarcó pulmones, hígado, ganglios linfáticos y posiblemente riñones.

Comentario

Se estima que aproximadamente un tercio de la población mundial tiene tuberculosis y que cada año mueren de la enfermedad entre 1 y 3 millones de personas. En Estados Unidos, a mediados de los años ochenta, se alcanzó una baja incidencia de tuberculosis de 9.4 casos por cada 100 000 habitantes. La tasa aumentó ligeramente a fines de la década de 1980, pero desde 1992, las tasas han disminuido nuevamente. La tasa más baja (y más recientemente registrada) de tres casos por cada 100 000 habitantes (9 582 casos) se registró en 2013, lo que representa una disminución en la tasa de 6.1% desde 2012 (http://www.cdc.gov/tb/statistics/default.htm). La tuberculosis en Estados Unidos ocurre por lo común entre las poblaciones socioeconómicas más bajas:

booksmedicos.org

pobres urbanos, personas sin hogar, trabajadores agrícolas migrantes, alcohólicos y usuarios de drogas intravenosas, así como entre las personas nacidas en el extranjero. Aproximadamente la mitad de los casos de tuberculosis ocurren entre estas últimas. La incidencia de tuberculosis puede ser muy alta en grupos seleccionados y áreas geográficas (p. ej., toxicómanos intravenosos VIH positivos en el este de Estados Unidos y pacientes haitianos con sida). La tuberculosis en personas de edad avanzada por lo general se debe a la reactivación de una infección previa, mientras que la enfermedad en niños implica la transmisión activa de *M. tuberculosis*. Alrededor de 80% de los casos en niños ocurren en minorías étnicas. Sin embargo, la tuberculosis activa se diagnostica con mayor frecuencia en adultos jóvenes, a menudo en asociación con la infección por VIH-1. Las infecciones concomitantes de tuberculosis y VIH-1 son en especial importantes en los países en desarrollo; en África, millones de personas tienen ambas infecciones. Existe una considerable preocupación por la propagación de la tuberculosis multirresistente en Rusia.

El contagio de la tuberculosis de un paciente a otra persona se produce a través de núcleos de gotitas infecciosas generadas al toser, estornudar o hablar. Los principales factores en la transmisión de la infección son la cercanía y la duración del contacto y qué tan infeccioso sea el paciente. En general, menos de 50% de los contactos de casos activos se infectan según lo medido por el índice de conversión de las pruebas cutáneas de tuberculina. Los pacientes a menudo se vuelven no infecciosos dos semanas después de comenzar el tratamiento. Una vez infectados, 3 a 4% de las personas desarrollan tuberculosis activa en el primer año y aproximadamente 10% en algún momento posterior. Las edades en que es más probable que la infección produzca una enfermedad activa son la infancia, la edad de 15 a 25 años y la edad avanzada.

La **reacción cutánea de la tuberculina** se practica por la inyección intracutánea de cinco unidades de tuberculina (TU, *tuberculin units*) de derivado proteínico purificado (PPD, *purified protein derivative*), por medio de una aguja de calibre 26 o 27. La reacción se lee entre las 48 a 72 horas, y es positiva cuando hay induración de 10 mm o más; el eritema no se considera para determinar una prueba positiva. De las personas con induración de 10 mm, 90% tiene infección por *M. tuberculosis*, mientras que esencialmente todas las personas con induración de más de 15 mm están infectadas. Las pruebas de falsos positivos son causadas por iones de infección con micobacterias no tuberculosas (p. ej., *Mycobacterium kansasii*) y la inmunización con BCG. Las pruebas falsas negativas se deben a una enfermedad generalizada en pacientes con tuberculosis o a inmunodepresión. Las alternativas a la prueba cutánea de tuberculina son los **ensayos de liberación de interferón γ** (capítulo 23). Estos ensayos son particularmente útiles a la hora de valorar a las personas que han recibido la vacuna BCG. El uso de estos ensayos para diagnosticar la tuberculosis en los pacientes inmunodeprimidos o anérgicos aún está bajo investigación.

La infección **primaria** por *M. tuberculosis* en niños incluye infiltrados del campo pulmonar medio o inferior y, en las radiografías de tórax, linfadenopatía hiliar. Los adolescentes y los adultos pueden tener una imagen similar de la infección primaria, pero la infección a menudo progresará rápidamente a **enfermedad cavitaria apical**. En los ancianos, el cuadro inicial de tuberculosis puede ser inespecífico y asumir la forma de neumonía del lóbulo inferior. Cuando la enfermedad cavitaria apical está presente, se sugiere fuertemente tuberculosis (el diagnóstico diferencial incluye histoplasmosis), pero la tuberculosis puede imitar otras enfermedades cuando se infectan otras zonas de los pulmones que no sea el ápice. La tuberculosis pulmonar crónica puede deberse a la reactivación de una infección endógena o a una reinfección exógena.

La **tuberculosis extrapulmonar** ocurre en menos de 20% de los casos, es más común en pacientes con sida y puede ser muy grave e incluso potencialmente mortal. El mecanismo más frecuente de propagación es la diseminación hemática en el momento de la infección primaria o, con menor frecuencia, de focos pulmonares crónicos o de otros sitios. A veces se observa extensión directa de la infección y su paso a los espacios pleural, pericárdico o peritoneal, porque puede haber diseminación al tubo digestivo si el sujeto deglute secreciones infectadas. En pacientes con sida, a diferencia de otros pacientes, la enfermedad pulmonar y extrapulmonar concurrente es común. Las principales formas extrapulmonares de tuberculosis, en orden de frecuencia aproximadamente descendente, son las siguientes: linfática, pleural, genitourinaria, huesos y articulaciones, diseminada (miliar), meníngea y peritoneal. Como siempre, cualquier órgano puede estar infectado con *M. tuberculosis* y la tuberculosis debe ser considerada en el diagnóstico diferencial de muchas otras enfermedades.

Para tratar la tuberculosis se utilizan, principalmente, la **isoniazida** (**INH, *isoniazid***) y la **rifampicina** (**RIF, *rifampin***). Los otros medicamentos de primera línea son **pirazinamida** (**PZA, *pyrazinamide***) y **etambutol** (**EMB, *ethambutol***). Hay varios medicamentos de segunda línea que son más tóxicos o menos efectivos, o ambos, y deben usarse en el tratamiento sólo cuando las circunstancias justifiquen su uso (p. ej., fracaso del tratamiento con medicamentos estándar, resistencia a múltiples medicamentos). Existen varios regímenes aprobados para el tratamiento de *M. tuberculosis* susceptible en niños y adultos. La mayor parte de los médicos prefieren regímenes de seis meses. La fase inicial de un régimen de seis meses para adultos debe consistir en un periodo de dos meses de INH, RIF, PZA y EMB. El tratamiento debe estar bajo observación directa cinco días por semana. La fase de continuación del tratamiento debe consistir en INH y RIF administrados por un mínimo de cuatro meses. La fase de continuación debe extenderse por tres meses adicionales para los pacientes que tienen cavitación en la radiografía de tórax inicial o de seguimiento y son positivos al cultivo al momento de completar la fase inicial del tratamiento (dos meses).

Se recomiendan nueve meses de tratamiento si no se puede incluir PZA en el régimen inicial, o si se determina que el aislado es resistente a PZA. Un curso de tratamiento que consiste en INH, RIF y EMB debe administrarse durante los dos primeros meses, seguido de INH y RIF durante siete meses, ya sea diariamente o dos veces por semana. La susceptibilidad o resistencia a INH y RIF son factores importantes para elegir los medicamentos apropiados y establecer la duración del tratamiento. En pacientes que no colaboran, también es importante un tratamiento supervisado.

REFERENCIAS

booksmedicos.org

American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention, and Infectious Diseases Society of America: Treatment of tuberculosis. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003;52(RR11):1. [PubMed: 12549898]

Centers for Disease Control and Prevention: Recommendations for use of isoniazid-rifapentine regimen with direct observation to treat latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011;60:1650. [PubMed: 22157884]

Centers for Disease Control and Prevention. Reported tuberculosis in the United States, 2010. http://www.cdc.gov/tb/statistics/reports/2010/pdf/report2010.pdf.

LoBue P: Extensively drug-resistant tuberculosis. *Curr Opin Infect Dis* 2009;22:167. [PubMed: 19283912]

Yew WW, Sotgiu G, Migliori GB. Update in tuberculosis and nontuberculous mycobacterial disease 2010. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:180. [PubMed: 21765032]

COMPLEJO DE *MYCOBACTERIUM AVIUM*

CASO 17: INFECCIÓN DISEMINADA POR EL COMPLEJO DE *MYCOBACTERIUM AVIUM* (MAC, *MYCOBACTERIUM AVIUM COMPLEX*)

Un varón de 44 años acudió a la clínica con el antecedente de varias semanas de fiebre intermitente acompañada a veces de escalofríos. Había aumentado la frecuencia de deposiciones sin diarrea franca, pero con calambres ocasionales y dolor abdominal. No hubo cefalea ni tos. Había perdido unos 5 kg de peso corporal. El resto de la anamnesis fue negativa.

Diez años antes de la enfermedad actual, las actividades del paciente lo habían puesto en riesgo de contraer la infección por VIH. Nunca se había hecho pruebas de laboratorio para determinar su estado de VIH.

Manifestaciones clínicas

Su temperatura era de 38 °C, pulso de 90/min, respiraciones de 18/min y presión arterial de 110/70 mm Hg. No parecía estar muy enfermo. La punta del bazo era palpable en el cuadrante abdominal superior izquierdo a 3 cm por debajo de las costillas (lo que sugirió esplenomegalia). No presentaba hepatomegalia ni linfadenopatía, y no había signos neurológicos o meníngeos. El balance de la exploración física fue normal.

Datos de laboratorio y estudios de imagen

El recuento de leucocitos del paciente fue estable a 3 000/µL (por debajo de lo normal). El hematócrito fue de 29% (por debajo de lo normal). Un recuento de linfocitos T cooperadores-inductores CD4 fue de 75 células µL (cifra normal, 425 a 1 650/µL).

La química sanguínea solamente fue notable por la concentración de fosfatasa alcalina del hígado de 210 unidades/L (normal, 36 a 122 unidades/L). Al investigar más la causa de la fiebre se observó que sus análisis de orina eran normales, en hemocultivos sistemáticos no hubo proliferación de microorganismos y la radiografía del tórax fue normal. Una prueba de antígeno criptocócico en suero fue negativa. Se obtuvieron dos hemocultivos para micobacterias. Estos se volvieron positivos 10 y 12 días después de su extracción. Tres días después, el organismo fue identificado por sonda molecular como complejo *M. avium* (MAC).

El paciente fue valorado usando un inmunoensayo de VIH-1/2 de cuarta generación que incorpora pruebas combinadas de anticuerpo/antígeno. El ensayo fue positivo y se realizó una prueba de carga viral de RT-PCR refleja, en la que el valor fue alto a 300 000 copias/mL.

Tratamiento y seguimiento

El paciente comenzó con un régimen de tres medicamentos para MAC: claritromicina, etambutol y ciprofloxacina. Notó una mayor sensación de bienestar, una marcada disminución en su fiebre y sudores, y un mayor apetito. De manera concomitante, el paciente comenzó con **tratamiento antirretroviral altamente activo** (**HAART, *highly active antiretroviral therapy***). Los medicamentos utilizados fueron efavirenz, tenofovir y emtricitabina (los tres son inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos) formulados juntos en una sola tableta. En el seguimiento cuatro meses después de iniciar el tratamiento antirretroviral, el análisis de carga viral de ARN del VIH del paciente mostró niveles indetectables del virus; el recuento de linfocitos T CD4 fue de 250 células/µL.

booksmedicos.org

Comentario sobre la infección por VIH-1 y el sida

El periodo de incubación desde la exposición hasta el inicio de la enfermedad aguda por VIH suele ser de dos a cuatro semanas. La mayor parte de las personas desarrollan una enfermedad aguda que dura de dos a seis semanas. Los signos y síntomas comunes son fiebre (97%), adenopatía (77%), faringitis (73%), erupción cutánea (70%) y mialgia o artralgia. La erupción es eritematosa y no pruriginosa, e incluye lesiones maculopapulares (ligeramente elevadas) de 5 a 10 mm de diámetro, por lo general en la cara o en el tronco, pero la erupción puede estar en las extremidades o las palmas y plantas o puede ser generalizada. Las úlceras en la boca son una característica distintiva de la infección primaria por VIH. La enfermedad aguda se ha descrito como “similar a la mononucleosis”, pero realmente es un síndrome distinto.

Dentro de las dos semanas posteriores a la infección primaria aparecen los anticuerpos IgM anti-VIH-1 y preceden a los anticuerpos IgG, que son detectables dentro de otras pocas semanas. La detección de RNA de VIH-1 al inicio de la infección es una preocupación importante para los bancos de sangre a fin de prevenir que se transfunda sangre sin anticuerpos, pero con VIH-1.

El sida es la principal complicación de la infección por VIH. Según CDC, se define como el recuento celular de CD4 de menos de 200 células/μL o la presencia de infecciones oportunistas graves, neoplasias u otras manifestaciones potencialmente mortales, independientemente del recuento de CD4. Las infecciones que definen el sida se enumeran en el cuadro 48–7. Los tumores que definen el sida incluyen el linfoma primario del cerebro, el linfoma de Burkitt o inmunoblástico y el carcinoma cervical invasivo en las mujeres, además del sarcoma de Kaposi. La encefalopatía por VIH con discapacidad de las funciones cognitivas o motoras y la enfermedad degenerativa del VIH (>10% de pérdida de peso y más de un mes de diarrea o debilidad y fiebre) también definen el sida.

CUADRO 48–7

Resumen de infecciones que definen al sida, su tratamiento y profilaxis

Infección que define al sida	Tipos de infección	Tratamiento	Profilaxis o tratamiento de sostén
Virus			
Citomegalovirus	Retinitis, colitis, esofagitis, neumonía, viremia	Valganciclovir por vía oral e implante intraocular de ganciclovir (retinitis); ganciclovir intravenoso, foscarnet, famciclovir (oral y genital)	Ganciclovir oral o intravenoso
Virus de Epstein-Barr	Linfomas no Hodgkin de linfocitos B de alto grado	Tratamiento citotóxico en dosis altas después de un tratamiento antirretroviral altamente activo (HAART)	
Herpes simple	Úlceras cutáneas, orofaríngeas o bronquiales; proctitis	Aciclovir, foscarnet	Aciclovir, famciclovir, valaciclovir
Virus JC	Leucoencefalopatía multifocal progresiva		
Herpesvirus humano 8 (virus del herpes asociado al sarcoma de Kaposi)	Sarcoma de Kaposi		
Bacterias			
Complejo *Mycobacterium avium*	Diseminada o extrapulmonar	En términos generales se utilizan de dos a cuatro medicamentos: claritromicina o azitromicina, etambutol o rifabutina, o ciprofloxacina, o rifampicina	Claritromicina o azitromicina

booksmedicos.org

Mycobacterium kansasii, otras micobacterias no tuberculosas	Diseminada o extrapulmonar	Según los patrones de susceptibilidad establecidos	
Mycobacterium tuberculosis	Cualquier sitio: pulmonar, linfadenitis, diseminada	Isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol (otros según los resultados de las pruebas de sensibilidad) durante dos meses; continuar con isoniazida y rifampicina durante al menos cuatro meses más	Prevenir la transmisión mediante buenas prácticas de control de infecciones; isoniazida para prueba cutánea de tuberculina positiva ≥5 mm
Infecciones bacterianas piógenas recurrentes	Dos episodios o más dentro de dos años y si la persona tiene menos de 13 años de edad; ≥2 episodios de neumonía en un año y cualquier edad: *S. pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *S. agalactiae*, otros estreptococos, *H. influenzae*, *S. aureus*	Según la especie	
Especies de *Salmonella*	Bacteriemia	Cefalosporina de tercera generación, ciprofloxacina	Ciprofloxacina
P. jirovecii	Neumonía	Trimetoprim-sulfametoxazol; isetionato de pentamidina; trimetrexato más leucovorina con o sin dapsona; clindamicina más primaquina	Trimetoprim-sulfametoxazol; dapsona con o sin pirimetamina más leucovorina; isetionato de pentamidina en aerosol, atovacuona
Hongos			
C. albicans	Esofagitis, traqueobronquitis; también afectación orofaríngea, vaginitis	Amfotericina B, fluconazol, otros fármacos	Fluconazol
C. neoformans	Meningitis diseminada; también pulmonar	Amfotericina B y flucitosina; fluconazol y flucitosina	Fluconazol
H. capsulatum	Extrapulmonar; también pulmonar	Amfotericina B, itraconazol	Itraconazol
C. immitis	Extrapulmonar; también pulmonar	Amfotericina B	Itraconazol oral o fluconazol
Protozoos			
T. gondii	Encefalitis diseminada	Pirimetamina más sulfadiazina y leucovorina; pirimetamina y clindamicina más ácido fólico	Trimetoprim-sulfametoxazol o pirimetamina-dapsona; atovacuona con o sin pirimetamina más leucovorina
Cryptosporidium	Diarrea por ≤1 mes	HAART efectivo puede dar como resultado una respuesta clínica; nitazoxanida, paromomicina	
Especies de *Isospora*	Diarrea por ≤1 mes	Trimetoprim-sulfametoxazol	Trimetoprim-sulfametoxazol

Los pacientes infectados por VIH pueden presentar signos y síntomas relacionados con uno o más sistemas de órganos. Las infecciones oportunistas comunes se enumeran por sitio anatómico en el cuadro 48–8. Por lo general, la valoración de pacientes que pueden tener infección por VIH o sida se basa en los

booksmedicos.org

antecedentes clínicos y epidemiológicos de posible exposición, junto con una valoración diagnóstica de la enfermedad de presentación de acuerdo con el sitio involucrado.

CUADRO 48–8

Complicaciones comunes en pacientes con infección por VIH

Sitio	Complicación y etiología	Comentario
General	Linfadenopatía generalizada progresiva	Ocurre en 50 a 70% de las personas después de la infección primaria por VIH; debe diferenciarse de una gran cantidad de enfermedades que pueden causar linfadenopatía
Sistema nervioso	Encefalopatía por VIH; demencia por sida	Pérdida de la memoria a corto plazo; dificultad para organizar actividades diarias; inatención
	Toxoplasmosis cerebral; *T. gondii*	La afectación multifocal del cerebro es común y causa un amplio espectro de enfermedades clínicas: alteración del estado mental, convulsiones, debilidad motora, anomalías sensitivas, disfunción cerebral, entre otras
	Meningitis criptocócica; *C. neoformans*	A menudo tiene un inicio insidioso con fiebre, dolor de cabeza y malestar general
	Leucoencefalopatía multifocal progresiva; virus JC	Inicio de déficits neurológicos focales durante varias semanas
	Citomegalovirus	Encefalitis, polirradiculopatía, mononeuritis múltiple
	Linfoma primario del sistema nervioso central	Inicio de déficits neurológicos focales durante un periodo de días a semanas
Ojos	Citomegalovirus	Retinitis
Piel	Sarcoma de Kaposi: herpesvirus humano 8 (virus del herpes asociado al sarcoma de Kaposi)	Nódulos cutáneos firmes palpables de 0.5 a 2 cm de diámetro; inicialmente pueden ser más pequeños y luego pueden ser confluentes, con grandes masas tumorales; suelen ser de color violáceo; pueden estar hiperpigmentados en personas de piel oscura; pueden involucrar muchos sistemas de órganos
	Foliculitis estafilocócica: *S. aureus*	Infección de los folículos pilosos del tronco central, la ingle o la cara
	Herpes zóster: virus varicela-zóster	Vesículas en una base eritematosa en una distribución dermatomal
	Úlceras herpéticas: virus del herpes simple	Vesículas agrupadas en una base eritematosa que evolucionan rápidamente en úlceras; generalmente en la cara, mano o áreas genitales
	Angiomatosis bacilar: *Bartonella henselae*, *Bartonella quintana*	Pápula roja agrandada con eritema circundante; aspecto clínico similar al del sarcoma de Kaposi, pero histológicamente muy diferente
	Molusco contagioso	Pápulas o nódulos de color carne, perlados, como una semiesfera, circunscritos y a menudo umbilicados. Suelen aparecer a lo largo de la línea de la barba. Infección severa y prolongada puede ocurrir en pacientes con VIH
Boca	Candidiasis oral: *C. albicans*	Suaves manchas rojas en el paladar blando o duro; puede formar pseudomembranas
	Leucoplasia pilosa: probablemente debido al virus de Epstein-Barr	Engrosamiento de la mucosa oral, a menudo con pliegues o arrugas verticales
	Gingivitis y periodontitis	Encía roja ardiente; úlceras necrotizantes alrededor de los dientes

booksmedicos.org

	Úlceras orales: herpes simple, virus varicela-zóster, citomegalovirus y muchos otros agentes infecciosos	Pueden presentarse con vesículas recurrentes que forman úlceras
	Sarcoma de Kaposi	Las lesiones de color rojo púrpura son más frecuentes en el paladar
Tubo digestivo	Esofagitis: *C. albicans*, citomegalovirus, virus del herpes simple	Se presenta con deglución difícil y dolorosa
	Gastritis: citomegalovirus	Náuseas, vómitos, saciedad temprana, anorexia
	Enterocolitis: *Salmonella*, *Cryptosporidium*, *Isospora*, microsporidia, *Giardia*, *E. histolytica*, muchas otras especies	Muy común; diarrea, calambres abdominales y dolor abdominal
	Proctocolitis: *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *T. pallidum*, *Campylobacter*, herpes simple, citomegalovirus	Dolor rectal
Pulmones	Neumonía intersticial o consolidada: muchos tumores y muchas especies de bacterias, hongos, virus y protozoos pueden causar enfermedad pulmonar en pacientes infectados por VIH	El inicio puede ser lento o rápido, con fiebre, tos y dificultad para respirar; diagnóstico a menudo realizado por broncoscopia con lavado broncoalveolar
Aparato genital	Candidiasis vaginal: *C. albicans*	Secreción anormal en forma de cuajada con enrojecimiento y picazón vulvar; común en mujeres infectadas por el VIH
	Verrugas genitales: virus del papiloma humano	Puede ser grave en pacientes infectados por el VIH
	Carcinoma invasivo: virus del papiloma humano	Células atípicas en la prueba de Papanicolaou emergen de repente e incluyen el carcinoma cervical en mujeres; cáncer rectal en hombres
	Enfermedad inflamatoria pélvica	Más común y más grave en mujeres infectadas por el VIH que en otras mujeres
	Herpes genital: virus del herpes simple	Frecuentemente recurrente y más grave en personas infectadas por el VIH que en otras
	Sífilis: *T. pallidum*	La sífilis es una enfermedad mucho más progresiva en personas infectadas por el VIH que en otras personas; puede producir un desarrollo acelerado de sífilis neurológica

El estado del conocimiento sobre el tratamiento con medicamentos contra VIH cambia muy rápidamente, y por esta razón, las recomendaciones del tratamiento contra VIH deben considerarse como provisionales. La profilaxis después de la exposición con medicamentos contra VIH es efectiva, y el tratamiento de la infección primaria por VIH también puede tener implicaciones pronósticas favorables. Muchos factores influyen en la decisión de comenzar el tratamiento contra VIH, incluida la tasa de disminución del recuento celular de CD4 y el nivel sanguíneo de ARN de VIH. Los medicamentos utilizados para tratar la infección por VIH se analizan en el capítulo 30. Se puede elegir una variedad de regímenes diferentes. Este tratamiento antirretroviral altamente activo ha mejorado significativamente la vida y el pronóstico de muchos pacientes con sida. La respuesta al tratamiento debe controlarse siguiendo las mediciones de carga viral y analizando la resistencia cuando la respuesta clínica es deficiente. Cuando el recuento de linfocitos CD4 es inferior a 200/μL, se debe comenzar la profilaxis para la infección por *P. jirovecii*. La profilaxis para otras infecciones oportunistas (véase cuadro 48–7) también puede ser apropiada.

REFERENCIAS

Centers for Disease Control and Prevention: Detection of Acute HIV infection in two evaluations of a new HIV diagnostic testing algorithm—United States, 2011–2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013;62:489. [PubMed: 23784012]

Drugs for HIV infection. *Med Lett* 2014;12(138):7.

booksmedicos.org

Gunthard HF, Aberg JA, Eron JJ, et al: Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2014 recommendations of the International Antiviral Society—USA panel. *JAMA* 2014;312:410. [PubMed: 25038359]

Selik RM, Mokotoff ED, Branson B, et al: Revised surveillance case definition for HIV infection—United States, 2014. *MMWR Recomm Rep* 2014;63:1.

Taylor BS, Sobieszczyk ME, McCutchan FE, Hammer SM: The challenge of HIV-subtype diversity. *N Engl J Med* 2008;358:1590. [PubMed: 18403767]

INFECCIONES EN PACIENTES TRASPLANTADOS

CASO 18: TRASPLANTE DE HÍGADO POR HCV

Un varon de 61 anos se sometio a un trasplante ortotopico de higado por cirrosis causada por el virus de la hepatitis C cronica (HCV, *hepatitis C virus*). Adquirio HCV de una transfusion de sangre durante una cirugia de bypass coronaria 10 anos antes de su presentacion con enfermedad hepatica. La enfermedad hepatica fue diagnosticada dos anos antes del trasplante ortotopico de higado cuando presento hemorragia por varices esofagicas. La hemorragia se controlo en ultima instancia, pero el paciente desarrollo posteriormente ascitis y encefalopatia hepatica, solo moderadamente controlada con tratamiento medico. Tambien sufria de diabetes insulinodependiente. En el momento de su valoracion inicial, cuatro meses antes del trasplante, sus pruebas de funcion hepatica mostraron AST de 43 unidades/L (normal, 10 a 40 unidades/L), ALT de 42 unidades/L (normal, 36 a 122 unidades/L), bilirrubina de 2.9 mg/dL (normal, 0.1 a 1.2 mg/dL), albumina de 2.6 g/dL (normal 3.4–5 g/dL) y tiempo de protrombina prolongado de 1.8 del indice internacional normalizado (INR, *international normalized ratio*). El anti-HCV fue positivo mediante el inmunoensayo ligado a enzimas. El genotipo de HCV fue de tipo 1. El paciente no respondio al tratamiento con interferon α mas ribavirina despues de 12 meses. Las mediciones de carga viral fueron altas a 500 000 UI/mL.

El trasplante ortotópico de hígado se realizó sin dificultad. La reconstrucción biliar fue por coledococoledocostomía (anastomosis primaria del donante en el conducto biliar común del receptor) con la colocación de un tubo en T para drenaje externo de la bilis durante la curación de la anastomosis. En la exploración del trasplante se encontró incidentalmente un carcinoma hepatocelular. El paciente fue iniciado con tacrolimús intravenoso (para reducir el rechazo) como una infusión continua durante 24 horas y corticosteroides para la inmunodepresión (también para ayudar a prevenir el rechazo). El tacrolimús se cambió a tratamiento oral el segundo día. Se administró ganciclovir intravenoso en los días uno al siete para la profilaxis contra la infección por citomegalovirus (hepatitis y neumonía); después de suspender el ganciclovir, se administraron altas dosis de aciclovir oral cuatro veces al día durante tres meses como una profilaxis continua contra la infección por citomegalovirus. También se administró trimetoprim-sulfametoxazol oral dos veces por semana como profilaxis contra la neumonía por neumoquiste.

Inmediatamente después del trasplante se estableció la función del aloinjerto. El séptimo día, la AST fue de 40 unidades/L, la fosfatasa alcalina de 138 unidades/L (normal, 36 a 122 unidades/L) y la bilirrubina de 6.2 mg/dL. El diagnóstico diferencial de la función hepática anormal fue de lesión durante la preservación del hígado entre la donación y el trasplante, la trombosis de la arteria hepática y, rara vez, la hepatitis por herpes simple. La biopsia de hígado en el séptimo día mostró lesiones durante la preservación.

El paciente fue dado de alta el día 12 con tacrolimús oral y prednisona para ayudar a prevenir el rechazo. El día 21, una biopsia hepática no mostró evidencia de rechazo celular y las pruebas hepáticas fueron excelentes: AST, 18 unidades/L; fosfatasa alcalina, 96 unidades/L y bilirrubina, 2 mg/dL. La creatinina sérica fue de 2.2 mg/dL (normal, 0.5 a 1.4 mg/dL) y la dosis de tacrolimús oral disminuyó. El día 28, las pruebas de función hepática aumentaron a AST, 296 unidades/L; fosfatasa alcalina, 497 unidades/L y bilirrubina, 7 mg/dL. El diagnóstico diferencial de la función hepática anormal fue el rechazo celular agudo y la obstrucción biliar. La hepatitis por citomegalovirus era posible, pero esto generalmente ocurre después del día 35, y el paciente había estado recibiendo profilaxis para el citomegalovirus. Una biopsia hepática mostró un rechazo celular agudo.

Se trató al paciente con dos dosis intravenosas de metilprednisolona seguidas de prednisona oral. El nivel sanguíneo de tacrolimús estaba en el rango terapéutico. Una biopsia hepática de seguimiento dos semanas después mostró un cambio graso leve, pero sin rechazo. La AST fue de 15 unidades/L, la fosfatasa alcalina de 245 unidades/L y la bilirrubina de 1.6 mg/dL.

Un mes después, 2.5 meses después del trasplante, la AST volvió a aumentar a 155 unidades/L, pero la fosfatasa alcalina no cambió de 178 unidades/L. La biopsia mostró cambio moderado graso, necrosis de hepatocitos lobulares y leve inflamación portal coherente con la infección postrasplante de hepatitis C o el proceso de rechazo. No se realizó un ensayo de reacción en cadena de la polimerasa para ARN de HCV porque habría sido positivo y habría tenido un valor pronóstico limitado. La impresión clínica fue hepatitis C recurrente. Se continuó con tacrolimús y prednisona. Durante el próximo mes, se realizaron pruebas de función hepática.

booksmedicos.org

A los seis meses después del trasplante, se extrajo el tubo en T del sistema de drenaje biliar. El paciente experimentó de inmediato un dolor abdominal intenso difuso. El cultivo de la bilis produjo *E. coli* y *Enterococcus faecium* resistente a la vancomicina. La impresión clínica fue drenaje biliar hacia el abdomen. El paciente fue tratado con ceftriaxona y linezolid. Se realizó una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (ERCP, *endoscopic retrograde cholangiopancreatography*) con esfinterotomía para mejorar el flujo biliar. El paciente fue dado de alta dos días después.

Ocho meses después del trasplante, el paciente presentó edema subcutáneo generalizado (anasarca) y una erupción en las extremidades inferiores. Sus pruebas de hígado fueron levemente anormales. El hematócrito y el recuento de leucocitos fueron normales. El nitrógeno de urea en sangre fue de 54 mg/dL (normal, 10 a 24 mg/dL) y la creatinina sérica fue de 2.8 mg/dL (normal, 0.6 a 1.2 mg/dL). El análisis de orina mostró más de cuatro proteínas y más de 50 eritrocitos por campo de alta potencia. La biopsia de piel mostró una vasculitis leucocitoclástica. Se diagnosticó crioglobulinemia.

Cuatro años después del trasplante, las pruebas hepáticas del paciente se mantuvieron normales con la excepción de elevaciones leves intermitentes de AST y ALT. Las biopsias hepáticas de seguimiento han mostrado un cambio graso de moderado a severo con inflamación leve del portal de células mononucleares. En comparación con otros receptores de trasplante de hígado, el paciente está en mayor riesgo de desarrollar cirrosis y de perder el injerto.

Comentario

Los pacientes trasplantados tienen sus infecciones más importantes y potencialmente letales durante los primeros meses posteriores al trasplante. Los factores presentes antes del trasplante pueden ser importantes y la enfermedad subyacente contribuir a la susceptibilidad a la infección. Es posible que el paciente no tenga una inmunidad específica (p. ej., que nunca haya estado expuesto al citomegalovirus), pero el órgano trasplantado puede ser de un donante positivo para citomegalovirus o una transfusión de sangre puede transmitir el virus. El paciente puede tener una infección latente que se vuelva activa durante el periodo de inmunodepresión después del trasplante; los ejemplos incluyen infecciones con el virus del herpes simple, el virus de la varicela zóster, el citomegalovirus y otros, incluida la tuberculosis.

Un factor importante que determina la infección es el tipo de trasplante: hígado, corazón, pulmón, riñón, etc. La duración y la complejidad de la técnica quirúrgica también son significativos. Las infecciones tienden a involucrar al órgano trasplantado o pueden ocurrir en asociación con el órgano. En pacientes con trasplante de hígado, la cirugía es compleja y puede tomar muchas horas. El tipo de drenaje biliar que se establece es un determinante sustancial de la infección abdominal. La conexión directa de las vías biliares del donante con el intestino delgado del receptor (coledocoyeyunostomía) predispone a una infección de vías biliares en mayor grado de lo que ocurre con la conexión de las vías biliares del donante con las vías biliares existentes del receptor (coledococoledocostomía). Los pacientes con trasplante de hígado con cirugía que dura entre cinco y 10 horas tienen un promedio de un episodio de infección después del trasplante, mientras que aquellos cuya cirugía lleva más de 25 horas tienen un promedio de tres episodios. Los pacientes con trasplante de hígado son propensos a desarrollar hepatitis por citomegalovirus y neumonía. Los receptores de trasplante de corazón y pulmón son propensos a la neumonía por citomegalovirus. El ganciclovir administrado temprano en el periodo posterior al trasplante es efectivo para reducir el impacto de enfermedad por citomegalovirus después del trasplante. Otros fármacos que se usan a menudo como profilaxis para infecciones postrasplante incluyen los siguientes: aciclovir para el herpes simple y varicela zóster; trimetoprim-sulfametoxazol para la neumonía por *Pneumocystis*; amfoterecina B u otro agente antifúngico para infecciones fúngicas, principalmente candidiasis y aspergilosis; isoniazida para la tuberculosis, y una cefalosporina de tercera generación u otros antibióticos para infecciones bacterianas. Los antibióticos a menudo se administran antes, durante y poco después de la operación para prevenir infecciones de heridas y otras infecciones directamente asociadas con el procedimiento.

El tratamiento inmunodepresor en pacientes trasplantados también predispone a infecciones. Los corticosteroides en dosis altas se usan para ayudar a prevenir el rechazo o la enfermedad de injerto en el hospedero, inhiben la proliferación de linfocitos T, la inmunidad dependiente de linfocitos T y la expresión de genes de citocinas y, por tanto, tienen efectos importantes sobre la inmunidad celular, la formación de anticuerpos y la inflamación. Los pacientes que reciben altas dosis de corticosteroides son cada vez más propensos a las micosis y otras infecciones. La ciclosporina, un péptido, y el tacrolimús, un macrólido, actúan sobre la función de los linfocitos para evitar el rechazo. También se utilizan otros fármacos inmunodepresores y suero antilinfocitos. En forma global, los agentes inmunodepresores pueden proporcionar un entorno donde se producen infecciones en receptores de trasplantes.

REFERENCIAS

Fishman JA, Issa NC: Infection in organ transplantation. *Infect Dis Clin North Am* 2010;24:273. [PubMed: 20466270]

Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al: Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* 2011;52:e56–e93. [PubMed: 21258094]

booksmedicos.org

CASO 19: TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA

Un varón de 30 años con leucemia mieloide crónica se sometió a un trasplante alógeno de médula ósea de hermano donante compatible con antígeno leucocitario humano (HLA, *human leukocyte antigen*). Antes del trasplante, el paciente recibió radiación de todo el cuerpo y ciclofosfamida en altas dosis para destruir permanentemente sus células leucémicas, hematopoyéticas y linfoides.

La primera complicación infecciosa apareció a los 10 días después del trasplante, antes de que ocurriera el injerto. El paciente tenía mucositis, enteritis y severa neutropenia con un recuento de leucocitos de la sangre de 100/L (normal, 3 400 a 10 000 células normales/mL). Estaba recibiendo ceftazidima profiláctica, fluconazol, aciclovir y trimetoprim-sulfametoxazol. Sin embargo, tuvo fiebre de 39 °C y parecía enfermo. La impresión clínica fue de una probable sepsis bacteriana relacionada con la neutropenia, siendo la fuente probable su boca o su tubo digestivo. Otra posibilidad era que la infección proviniera del catéter central utilizado para su tratamiento intravenoso. También sería posible una infección por hongos, ya fuera con *Candida* en la sangre o neumonía por *Aspergillus*; sin embargo, estas infecciones generalmente ocurren más tarde después del trasplante alógeno de médula ósea. El paciente había comenzado con ciclosporina y tratamiento con dosis bajas de prednisona poco después del trasplante de médula ósea para prevenir la enfermedad de injerto contra hospedero, que lo predispuso a otras infecciones oportunistas, pero estas también fueron menos probables en las primeras semanas después del trasplante.

Cuando su condición empeoró el día 10 posterior al trasplante, se pensó que tenía una infección bacteriana. Se obtuvo un hemocultivo, y la cobertura de antibióticos gramnegativos se cambió de ceftazidima a meropenem. Se añadió vancomicina en espera del resultado del hemocultivo. El fluconazol se cambió a voriconazol. El día 12, el hemocultivo fue positivo para viruela estreptocócica. El paciente mejoró. El tratamiento con antibióticos continuó hasta que su recuento de leucocitos aumentó a más de 1 000/µL.

En el día 30 después del trasplante, el paciente fue dado de alta para atención domiciliaria. Fue injertado y ya no era neutropénico, pero estaba recibiendo tratamiento con ciclosporina y prednisona para la enfermedad leve de injerto contra hopedero.

El día 60 después del trasplante, el paciente desarrolló fiebre, náuseas, dolor epigástrico marcado y diarrea. La impresión clínica fue de enteritis por citomegalovirus o empeoramiento de la enfermedad de injerto contra hospedero que afecta el tubo digestivo. Entre los días 30 y 60, el tratamiento con ciclosporina y prednisona había disminuido gradualmente a medida que su enfermedad de injerto contra hospedero se había estabilizado. El día 60, el paciente ingresó en el hospital y fue examinado por endoscopia gastrointestinal superior e inferior. En la biopsia se observaron lesiones en la mucosa coherentes con la infección por citomegalovirus. En el estudio histológico se observaron grandes cuerpos de inclusión intranucleares compatibles con la infección por citomegalovirus. Los cultivos fueron positivos para citomegalovirus. El paciente fue tratado con ganciclovir y se recuperó.

Hasta el día 120, el paciente estaba bien, entonces desarrolló pruebas anormales de la función hepática y diarrea. La colonoscopia produjo un diagnóstico de empeoramiento de la enfermedad de injerto contra hospedero. Aumentaron su dosis de ciclosporina y prednisona.

En el día 150 después del trasplante, desarrolló fiebre y tos y se descubrió que tenía múltiples infiltrados pulmonares. El diagnóstico más probable fue la neumonía fúngica, probablemente por especies de *Aspergillus*, aunque también eran posibles *P. jirovecii* y neumonía viral. El paciente se sometió a una broncoscopia con lavado y biopsia transbronquial. En el cultivo del tejido para biopsia proliferó *Aspergillus fumigatus*. El paciente fue tratado con voriconazol. Este tratamiento continuó durante dos semanas en el hospital y luego de forma ambulatoria durante tres semanas más. Las dosis de ciclosporina y prednisona también disminuyeron.

Para el día 300, el paciente estaba libre de infecciones oportunistas. Su enfermedad de injerto contra hospedero disminuyó, y sus dosis de ciclosporina y prednisona se redujeron gradualmente y luego se suspendieron los medicamentos. Su leucemia mieloide crónica permaneció en remisión. Regresó a trabajar a tiempo completo 330 días después de su trasplante de médula ósea.

Comentario

Aquellos pacientes que se someten a un trasplante de médula ósea reciben quimioterapia ablativa y radioterapia para destruir sus sistemas hematopoyético e inmunitario. El resultado es neutropenia severa e inmunidad celular anormal hasta que los injertos de médula se trasplanten. Debido a la neutropenia, los pacientes con trasplante de médula ósea tienen un riesgo especialmente alto de infección, en comparación con los pacientes que reciben trasplantes de órganos sólidos y no son neutropénicos. Los pacientes que reciben un trasplante alógeno de médula ósea también corren el riesgo de sufrir una enfermedad de injerto contra hospedero, que no ocurre en personas que tienen un trasplante autólogo de médula ósea (es decir, reciben sus propias células madre o médula ósea previamente recolectadas). El tratamiento inmunodepresor utilizado para controlar la enfermedad de injerto contra hospedero también ayuda a proporcionar un entorno donde los pacientes tienen un alto riesgo de infección.

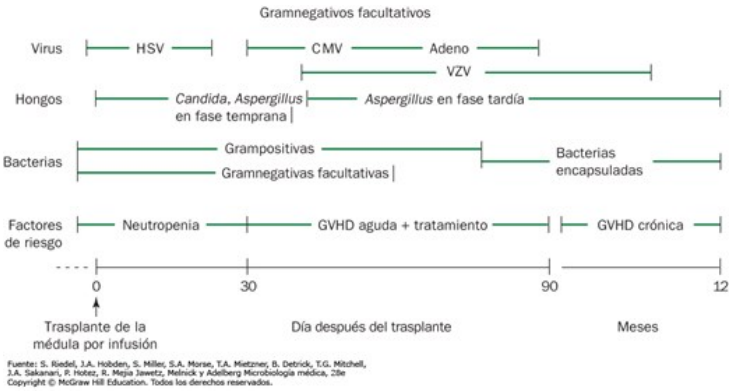
Las infecciones y los tiempos en que es probable que ocurran se muestran en la figura 48–1. Durante el primer mes después del trasplante, antes de que ocurra

booksmedicos.org

el injerto, hay neutropenia grave y superficies mucosas dañadas debido a la quimioterapia y la radioterapia previas al trasplante. Los pacientes tienen mayor riesgo de contraer infecciones causadas por bacterias gramnegativas y grampositivas que a menudo son parte de la microbiota normal de la piel, las vías gastrointestinales y las vías respiratorias. La infección recurrente por el virus del herpes simple también puede ocurrir en este momento.

FIGURA 48–1

Factores de riesgo predisponentes e infecciones de alta incidencia por tiempo después del trasplante de células madre humanas. (CMV [*cytomegalovirus*]: citomegalovirus; GVHD [*graft-versus-host disease*]: enfermedad de injerto contra hospedero; HSV [*herpes simplex virus*]: virus del herpes simple; VZV [*varicella-zoster virus*]: virus varicela zóster). (Modificado con autorización de Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, *et al.* Clinical Oncology. 4th ed. Copyright Elsevier; 2008.)



En el segundo y tercer mes, después de que se haya producido el injerto, los pacientes tienen un deterioro continuo de la inmunidad humoral y celular. Este deterioro es más grave y persistente en pacientes con enfermedad aguda de injerto contra hospedero. Las principales infecciones son neumonía intersticial (alrededor de 50% causada por citomegalovirus), neumonía por *Aspergillus*, bacteriemia, candidemia e infecciones virales respiratorias.

Después de tres meses del trasplante, se recupera poco a poco la inmunidad humoral y la celular; tal reconstitución tarda de uno a dos años y puede mostrar deficiencia notable por la aparición de la enfermedad de injerto contra hospedero crónica. Los pacientes están en riesgo de infecciones por varicela zóster y de infecciones de las vías respiratorias, por lo general con bacterias encapsuladas como *S. pneumoniae* (capítulo 14) y *H. influenzae* (capítulo 18).

El tratamiento antimicrobiano profiláctico se usa habitualmente en pacientes con trasplante de médula ósea. Se administra trimetoprim-sulfametoxazol durante seis meses o durante la duración de la inmunodepresión para prevenir la neumonía por *Pneumocystis*. El aciclovir se administra desde el momento del trasplante hasta que se produce el injerto para prevenir la infección por herpes simple. El ganciclovir intravenoso a menudo se administra temprano después del trasplante y seguido de aciclovir oral o ganciclovir oral para ayudar a prevenir la enfermedad grave por citomegalovirus; el uso de esta profiláctica varía según si el donante, el receptor o ambos tienen evidencia de infección previa por citomegalovirus. Se pueden administrar fluoroquinolonas o cefalosporinas de tercera generación durante el periodo de injerto para ayudar a prevenir infecciones bacterianas. Los agentes antimicóticos —como fluconazol, voriconazol o equinocandinas (en dependencia de si existe enfermedad de injerto contra hospedero)— pueden usarse como profilaxis para la enfermedad por hongos. El uso de vancomicina para prevenir infecciones por bacterias grampositivas es controvertido, en parte debido a la posible selección de infección por enterococo resistente a la vancomicina. Una vez que el sistema inmunitario ha vuelto a su funcionamiento normal, se debe considerar la reinmunización con los toxoides del tétanos y la difteria, las vacunas antineumocócicas y de polisacáridos de *H. influenzae* y las vacunas con virus muertos (p. ej., polio, influenza).

REFERENCIAS

Safdar A, Armstrong D: Infections in patients with hematologic neoplasms and hematopoietic stem cell transplantation: Neutropenia, humoral and splenic defects. *Clin Infect Dis* 2011;53:798–806. [PubMed: 21890754]

Wingard JR, Hsu J, Hiemenz JW: Hematopoietic stem cell transplantation: An overview of infection risks and epidemiology. *Infect Dis Clin North Am* 2010;24:257. [PubMed: 20466269]

Young JH, Weisdorf DJ: Infections in recipients of hematopoietic stem cell transplantation. In Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (editors). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases,* 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015, p. 3425.

booksmedicos.org

INFECCIONES EMERGENTES

Los siguientes casos analizan nuevas infecciones emergentes. En tales eventos, se da prioridad al diagnóstico, aislamiento y tratamiento de las personas infectadas, y a la vigilancia de la propagación, la contención y el control dentro de la población en riesgo.

CASO 20: VIRUS DEL ZIKA, BRASIL, 2015

Se descubrió que un brote de erupción cutánea febril en el noreste de Brasil en marzo de 2015 se debió al virus del zika, que no se había visto anteriormente en la región. La epidemia viral se propagó rápidamente y se asoció con defectos fetales y anomalías cerebrales congénitas en mujeres embarazadas.

En marzo de 2015 hubo un informe de un brote de enfermedad febril con erupción cutánea en el noreste de Brasil, con casi 7 000 casos en los siguientes tres meses. La mayoría de los casos fueron leves con recuperación clínica espontánea. Las pruebas iniciales mostraron reactividad serológica al dengue en aproximadamente 15% de los pacientes, pero dos meses después se confirmó que los casos se debían a la infección por el virus del zika, que no se había visto previamente en las Américas. Debido a las condiciones favorables para la transmisión, incluido un vector de mosquito activo y una población inmunológicamente susceptible, el virus se propagó rápidamente a través de Sudamérica tropical, América Central y el Caribe. Más de 200 000 casos fueron reportados en Brasil a fines de 2016.

Hubo informes, en octubre de 2015, de un aumento inusual en la microcefalia neonatal que se asoció epidemiológicamente con la infección por el virus del zika durante el embarazo. Estudios posteriores demostraron el virus del zika en el líquido amniótico y los tejidos fetales en los casos afectados. Se emitieron pautas para las mujeres embarazadas a fin de evitar la exposición a los mosquitos en las áreas geográficas involucradas y para valorar a las mujeres embarazadas que habían estado potencialmente expuestas. La transmisión es sobre todo a través de las picaduras de mosquitos, pero el virus también se puede encontrar en el semen y las transfusiones de sangre.

El virus del zika es un flavivirus que se describió por primera vez en África en 1947 y se asoció con brotes regionales esporádicos de erupciones cutáneas febriles (capítulo 38). En 2007 se extendió de África a Asia con un gran brote en la isla de Yap en el Pacífico, seguido por otras islas del Pacífico en 2013 a 2014. La caracterización genómica mostró que el virus del zika estaba presente en Brasil ya en 2013, y estaba relacionado con cepas que circulaban en las islas del Pacífico. Si bien la enfermedad clínica debida al virus del zika es leve en adultos, se ha demostrado que causa anomalías fetales, especialmente defectos cerebrales y microcefalia cuando las mujeres embarazadas se infectan, en particular durante el primer trimestre. El zika también se ha asociado con el síndrome de Guillain-Barré, una enfermedad autoinmunitaria posinfecciosa en la que el sistema inmunitario ataca al sistema nervioso. El virus del zika está establecido casi a nivel mundial en áreas tropicales y subtropicales, y es una preocupación constante para la infección, sobre todo durante el embarazo.

REFERENCIAS

Kindhauser MK, Allen T, Frank V, et al: Zika: The origin and spread of a mosquito-borne virus. *Bull World Health Org* 2016;94:675–686. [PubMed: 27708473]

Lowe R, Barcellos C, Brasil P, et al: The Zika virus epidemic in Brazil: From discovery to future implications. *Int J Environ Res Public Health* 2018;15:96.

Musso D, Gubler DJ: Zika virus. *Clin Microbiol Rev* 2016;29:487–524. [PubMed: 27029595]

CASO 21: PANDEMIA DE INFLUENZA H1N1 2009

Se descubrió que un grupo de enfermedades respiratorias febriles en el sur de California era causado por una nueva cepa de influenza A. El virus era un reordenamiento cuádruple, con segmentos del genoma de origen porcino norteamericano, porcino eurasiático, aviar y humano. El virus se propagó hasta convertirse en una pandemia mundial y desplazó a otros virus circulantes de la influenza de tipo H1 en la población humana.

En abril de 2009, dos pacientes pediátricos desarrollaron infección respiratoria y se pusieron a prueba como parte de un proyecto de vigilancia de laboratorio para la tipificación viral. Se descubrió que el virus tiene una combinación única de géneros, nunca antes vistos en personas o animales, con la homología más cercana conocida en los virus de influenza porcina circulante. Debido a esto, originalmente se denominó “virus de la influenza A de origen porcino”, pero más tarde se descubrió que era el producto de múltiples eventos reactivos con segmentos genómicos de origen porcino norteamericano, porcino euroasiático, aviar y humano.

booksmedicos.org

La influenza H1N1 2009 se propagó rápidamente y en junio de 2009 fue declarada una pandemia mundial. La estacionalidad de este brote fue inusual para los virus de la influenza, ya que se propagó durante la primavera y el verano, en lugar de a fines del otoño y el invierno. Esto probablemente se debió a la ausencia de inmunidad en la población, lo que facilitó la propagación viral. En los años siguientes estableció la estacionalidad normal para los virus de la influenza. La infección con este virus tiende a ser más grave y causar complicaciones en mujeres embarazadas e individuos inmunodeprimidos que las cepas circulantes previamente. Era sensible a inhibidores de neuraminidasa (oseltamivir y zanamivir).

Muchas pruebas de laboratorio basadas en la detección de antígenos virales no funcionaron bien para el diagnóstico de la influenza H1N1 2009 y posteriormente se suspendieron. Las pruebas moleculares y de PCR dirigidas al gen de la matriz conservada por lo general funcionaron bien para la detección viral, pero se tuvieron que desarrollar nuevos ensayos para detectar los segmentos H1 y N1 para la tipificación viral.

Se intentó rápidamente la producción de vacunas, y en septiembre de 2009 la FDA aprobó cuatro de ellas. Las provisiones de vacuna iniciales fueron limitadas y restringidas a poblaciones de riesgo elevado. En los próximos dos años, la influenza H1N1 2009 reemplazó en gran medida la cepa circulante anterior de influenza H1, y ahora se ha establecido como una de las cepas circulantes de influenza estacional.

REFERENCIAS

Ginsberg M, Hopkins J, Maroufi A, et al: Swine influenza A (H1N1) infection in two children – southern California, March-April 2009. MMWR 2009;58:400–402. [PubMed: 19390508]

Neumann G, Noda T, Kawaoka Y: Emergence and pandemic potential of swine-origin H1N1 influenza virus. *Nat* 2009;459:931–939.

Sullivan SJ, Jacobson RM, Dowdle WR, et al: 2009 H1N1 influenza. *Mayo Clin Proc* 2010;85:64–76. [PubMed: 20007905]

CASO 22: BROTE DE ÉBOLA, ÁFRICA OCCIDENTAL, 2014 A 2016

El 21 de marzo de 2014, el Ministerio de Salud de Guinea informó un brote entre 49 personas de una enfermedad caracterizada por fiebre, diarrea y vómitos con una tasa de letalidad de 59%. Las muestras analizadas en el Instituto Pasteur de Francia fueron positivas para el virus del Ébola (especie del virus del Ébola del Zaire).

Para el 30 de marzo se reportaron casos en la vecina Liberia y se identificaron casos en Sierra Leona, en mayo. A partir del 18 de junio se había convertido en el mayor brote de enfermedad del virus del Ébola jamás documentado, con una combinación de 528 casos y 337 muertes (tasa de letalidad de 64%), lo que desencadenó una respuesta internacional de salud pública.

Los casos se caracterizaron por la aparición repentina de fiebre y malestar general con dolor de cabeza, mialgia, vómitos y diarrea. Alrededor de 30 a 50% de los pacientes experimentaron síntomas hemorrágicos. El periodo de incubación suele ser de ocho a 10 días, pero puede variar de dos a 21 días. Los pacientes con enfermedad grave desarrollan trombocitopenia, hemorragia e insuficiencia multiorgánica que conduce a choque y muerte.

Si bien la especie hospedera definitiva no ha sido identificada, la evidencia respalda a los murciélagos de fruta como posible reservorio. El virus se transfiere inicialmente a los humanos al entrar en contacto con la vida silvestre infectada, y luego se transmite de persona a persona a través del contacto directo con fluidos corporales como sangre, orina, sudor, semen y leche materna. Las partículas virales se pueden encontrar en el semen hasta 61 días después del inicio de la enfermedad en los casos recuperados. Se cree que muchos pacientes en África se infectaron después de un contacto cercano con parientes fallecidos a través de las prácticas habituales de entierro.

Se realiza el diagnóstico a través de la detección de antígenos contra el virus del ébola, ARN o anticuerpos en la sangre. La atención al paciente es de apoyo, con un reemplazo agresivo de líquidos y electrólitos. Aunque no hubo vacunas disponibles durante el brote 2014 a 2016, se desarrollaron varias vacunas candidatas. Posteriormente, se ha demostrado que una vacuna experimental es efectiva para prevenir la enfermedad del Ébola y se ha aprobado para la vacunación de casos y sus contactos durante los brotes de Ébola. Esto se implementó por primera vez durante un brote de Ébola posterior en 2018 en la República Democrática del Congo, y se ha agregado sustancialmente a las herramientas disponibles para combatir la propagación del Ébola.

El brote de Ébola 2014–2016 alcanzó su punto máximo de transmisión en octubre de 2014 con casi 7 000 casos reportados. Se mejoraron las medidas de control de brotes con la cuarentena obligatoria y disposición de los infectados, esfuerzos de rastreo y seguimiento intensivo y provisión internacional de suministros médicos y de entrenamiento. Los vuelos internacionales desde la región del brote instituyeron la detección de pasajeros en busca de fiebre y síntomas

booksmedicos.org

asociados. Estas medidas redujeron sustancialmente el número de nuevos casos, en particular en las áreas más afectadas en Liberia y Sierra Leona, aunque se observaron nuevos casos hasta marzo de 2016 antes de que se declarara oficialmente el final del brote.

Se identificaron casos importados en Nigeria, Senegal, Estados Unidos, España, Italia, Malí y Reino Unido. En Nigeria, la transmisión localizada condujo a 20 casos, pero se detuvo la posterior propagación en el país. Si bien el riesgo de que pacientes infectados adicionales ingresaran a Estados Unidos era bajo, se aconsejó a los trabajadores de la salud que estuvieran atentos a los signos y síntomas de la enfermedad por el virus del Ébola en los viajeros que regresaban de las regiones del brote, con un estricto aislamiento de los casos sospechosos.

La combinación de una nueva enfermedad viral altamente virulenta con una población inmunológicamente virgen y una propagación sostenida de persona a persona es extremadamente preocupante y representa un riesgo sustancial para la salud mundial. Los recursos médicos limitados de los países afectados hacen que sea extremadamente difícil tratar a los pacientes y detener la transmisión. La respuesta a cualquier brote de Ébola requiere una cooperación regional e internacional de alto nivel con la provisión de expertos en respuesta al brote, trabajadores de la salud capacitados, vacunas y equipo de protección personal y otros suministros médicos. No contener este u otros brotes similares podría llevar a una epidemia generalizada con consecuencias devastadoras.

REFERENCIAS

Centers for Disease Control and Prevention: Ebola hemorrhagic fever website: http://www.cdc.gov/vhf/ebola/index.html.

Dixon MG, Schafer IJ: Ebola viral disease outbreak–West Africa, 2014. *MMWR Morb Mort Wkly Rep* 2014;63:548.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

booksmedicos.org