

Aspectos generales del agente infeccioso y del huésped

GUADALUPE RUTZ MARTÍN y JOSÉ PRIETO PRIETO

Dpto. Microbiología I
Facultad de Medicina
Universidad Complutense de Madrid

La incorporación de la microbiología a la medicina se produjo hace poco más de un siglo con los estudios pioneros de Pasteur (1822-1895) y Koch (1843-1910). La primera etapa dorada de la microbiología médica abarca el período 1875-1910; en ella se definieron un gran número de enfermedades infecciosas y se observaron microscópicamente los organismos responsables, se conocieron las características fenotípicas de los microorganismos y se desarrollaron técnicas de crecimiento y aislamiento bacteriano. También se experimentó un gran avance en el estudio del sistema inmunitario: se descubrieron el sistema del complemento y las inmunoglobulinas y se explicaron los principios de la vacunación descritos por Jenner en 1796 para otras enfermedades infecciosas. En cuanto al tratamiento, en 1909 Ehrlich consiguió su primera «bala mágica», el Salvarsan, que se considera el primer quimioterápico de la historia.

El período comprendido entre 1910 y 1944, se puede considerar como el de consolidación y propagación de los primeros descubrimientos y el del comienzo de la era de los quimioterápicos y antimicrobianos en general, con el descubrimiento de la penicilina en 1929 por Fleming y de las sulfamidas por Domagk en 1935.

Durante los últimos 50 años, se ha producido un avance importante en el desarrollo de nuevos antimicrobianos, se han perfeccionado técnicas de biología y genética de los microbios, se ha ampliado el conocimiento de los procesos mediante los cuales los patógenos causan la enfermedad y los complejos mecanismos de defensa del huésped.

CONCEPTO DE MICROBIO Y PARÁSITO

Desde antiguo los microbios se definían como organismos de tamaño microscópico. Sin embargo, es evidente que el tamaño no se puede considerar el único criterio válido para definir los microbios, sino que deben tenerse en

cuenta caracteres más importantes y fundamentales. Actualmente se acepta la definición de *microbio* como organismo dotado de individualidad que presenta, a diferencia de los seres superiores, una organización biológica elemental.

El concepto de *parásito* es fundamentalmente ecológico por cuanto supone la asociación con otro ser vivo. Se puede definir como «todo ser vivo que habita en la superficie o en el interior de otro denominado hospedador o *huésped*, del que obtiene las sustancias nutritivas y el medio ambiente necesario para su desarrollo y multiplicación, viviendo, por tanto, a sus expensas».

Cuando se inició el estudio de los microbios y parásitos se trató de incluirlos en alguno de los grandes reinos de la Naturaleza, y aunque los parásitos pluricelulares se encuadraron claramente en el reino animal, la clasificación de los microbios fue muy controvertida ya que, mientras algunos microorganismos, como las algas y hongos presentaban caracteres semejantes a los vegetales y los protozoos los mostraban similares a los animales, existían otros, como las bacterias, que eran difíciles de clasificar, pues poseían caracteres de ambos. Sin embargo, pronto se observó que su organización biológica elemental era el carácter que los diferenciaba de los animales y vegetales, que presentan una estructura mucho más compleja.

DIVERSIDAD MICROBIANA. TAXONOMÍA, CLASIFICACIÓN Y NOMENCLATURA

El objetivo fundamental que se plantean la Taxonomía, la Clasificación y la Nomenclatura, es proponer un lenguaje común a todos los especialistas mediante un sistema jerarquizado de reglas taxonómicas que permitan la distinción entre los diferentes organismos y agrupar los que sean similares sobre la base de criterios de interés, sin necesidad de enumerar sus características. No consiste en un mero ejercicio académico de ordenación, sino que es la base para el diagnóstico correcto de las enfermedades infecciosas y facilita la elección del tratamiento antibiótico correcto. Se trata de un sistema jerárquico de clasificación de los seres vivos en grupos taxonómicos (*imperio, reino, división, clase, orden, familia, género, especie*).

Se distinguen tres grandes grupos de organismos en función del nivel de organización celular: a) *Eucariotas*, b) *Procariontas* y c) *Virus y Priones* (ver gráfico 1). Para establecer las subdivisiones de los distintos grupos de organismos, se suele utilizar el análisis de *caracteres taxonómicos fenotípicos, estructurales y genéticos* (ver tabla 1). Para el grupo de los Procariontas, las clasificaciones más utilizadas son las del *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology* (9.^a ed., 1994).

Hasta hace no mucho tiempo, las clasificaciones se realizaban barajando caracteres fenotípicos fácilmente observables en un laboratorio convencional, como son la *microfisiología* mediante *reacciones tinteras*, requiri-

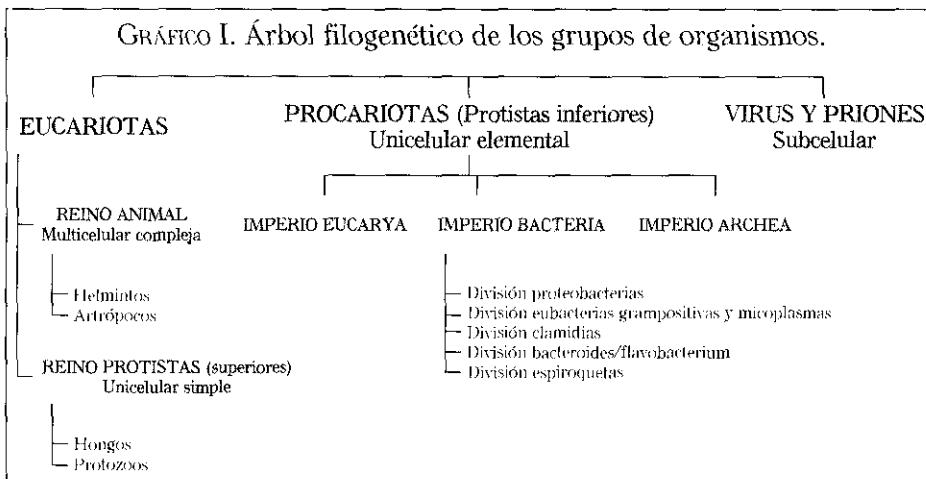


TABLA I. Caracteres Taxonómicos empleados en la clasificación de los organismos

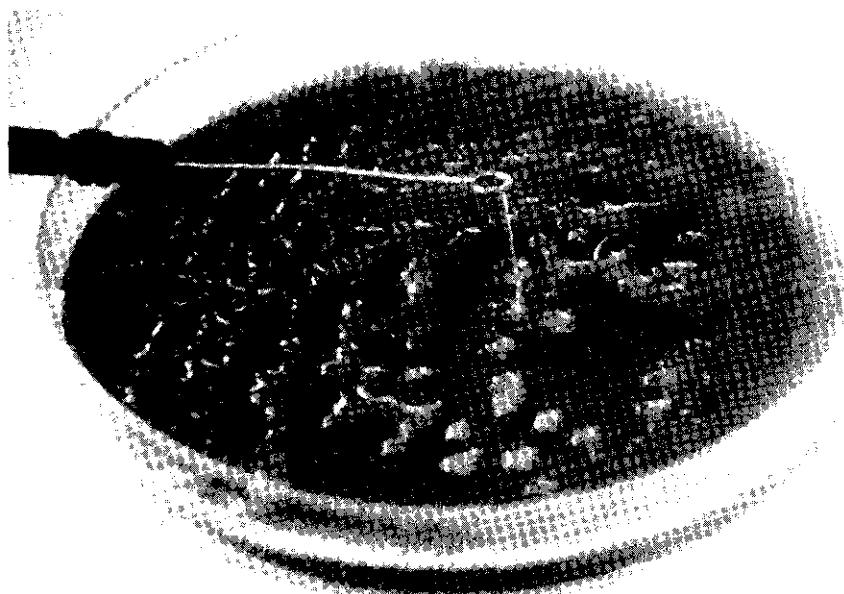
<i>Fenotípicos</i>
Morfológicas: forma, tamaño, características tóntoriales, presencia de cápsula.
Fisiológicas: tipo respiratorio, temperatura óptima de crecimiento, producción de toxinas, resistencia a antimicrobianos, sensibilidad a desinfectantes, producción de bacteriocinas, sensibilidad a fagos.
Nutricionales: requerimientos de vitaminas, aminoácidos, iones.
Cultivo: morfología de las colonias.
Bioquímicas: características enzimáticas, utilización de carbohidratos.
Ecológicas: hábitat.
<i>Estructurales</i>
Composición de la pared celular, membrana citoplasmática y cápsula; composición lipídica, proteínas, antígenos.
<i>Genéticos</i>
ADN (cromosómico y extracromosómico) y ARN: peso molecular, contenido en guanina y citosina, secuencia de bases... etc.

mientos nutricionales, hábitat más adecuado, morfología de la colonia bacteriana y reacciones bioquímicas, entre otros. Tales caracteres aportaban una valiosa información en cuanto a *virulencia* y *susceptibilidad antibiótica* de los microorganismos.

En estos momentos se aceptan dos modelos de clasificación: *Clasificación fenética o fenotípica* que se basa en un sistema numérico, que evalúa el porcentaje del número total de caracteres o rasgos compartidos entre dos microorganismos o dos grupos de microorganismos; y *Clasificación filogenética* cuyo fundamento es el estudio de la secuencia de bases del ADN y de las relaciones genéticas generales que tienen las bacterias, sobre la base de unos antepasados comunes. En la práctica lo que realmente se emplea es un sistema mixto basado en estos dos modelos.

CARACTERES TAXONÓMICOS MÁS ÚTILES EN LA IDENTIFICACIÓN Y CLASIFICACIÓN

El *comportamiento ante ciertos colorantes* parece relacionarse con el espesor de la pared celular, el tamaño de los poros y la permeabilidad de la envoltura celular. En los laboratorios de microbiología clínica es muy útil debido a su fácil interpretación y supone una fuente enorme de información, no solo acerca de la forma y tamaño, sino que también proporciona una orientación inmediata sobre el tipo de tratamiento antimicrobiano que se puede instaurar, aún cuando no se tenga la identificación definitiva.



Fotografía 1. Aspecto macroscópico de colonias de *Klebsiella pneumoniae* en agar Mac Conkey. Obsérvese que las colonias en este medio suelen ser grandes, elevadas y muy mucosas.

Las *características macroscópicas de las colonias* ayudan a la identificación, en función del tamaño, altura de la colonia, forma, color, olor, textura y grado de adherencia al medio de cultivo.

En algunos casos, el aspecto de la colonia aporta información adicional sobre la *patogenicidad del aislamiento*. Existen tres tipos de *colonias*: mucoïdes, rugosas y lisas. Las colonias mucoïdes (M) presentan un aspecto acuoso y brillante y son características de los microorganismos que poseen una cápsula bien desarrollada como *Klebsiella pneumoniae*. La cápsula funciona como mecanismo de defensa contra la fagocitosis y, entre las bacterias patógenas, los microorganismos encapsulados suelen ser más virulentos que las formas no encapsuladas. Los polímeros capsulares pueden ser específicos para el grupo, la especie, o la cepa, y por lo general son antigénicos.

Las colonias lisas (L) muestran un aspecto de homogeneidad y textura uniforme, sin parecer tan líquidas como las colonias mucoïdes. Las formas L son características de los microorganismos de tipo salvaje recién aislados, tales como las enterobacterias gramnegativas.

Las colonias rugosas (R) son de aspecto granulado y generalmente son producidas por cepas mutantes. Normalmente son avirulentas y más fácilmente destruidas por los fagocitos, en contraste con las bacterias de tipo salvaje. Sin embargo, en los casos del bacilo del ántrax y en los tipos humano y bovino del bacilo de la tuberculosis, las formas R son más virulentas.

En cuanto a las *características bioquímicas*, es conocido que una fracción relativamente pequeña de la información genética total de las bacterias está implicada en la producción de enzimas que metabolizan diversos sustratos. Estas enzimas han sido usadas tradicionalmente como marcadores para diferenciar grupos de especies, de forma que si un microorganismo posee una enzima que le permite metabolizar un sustrato y formar un producto final que modifica el pH del medio, se podrá detectar el cambio de color de un indicador de pH o un aumento en la turbidez. Un ejemplo es la fermentación de azúcares, que se emplea de rutina en la identificación de las enterobacterias.

Actualmente se utilizan varios *parámetros genéticos* combinados para determinar las relaciones DNA, como son: tamaño del genoma, contenido de guanina más citosina, estabilidad térmica de las secuencias afines de DNA y relaciones del DNA mediante hibridación. Recientemente se han introducido técnicas de secuenciación y comparación de ARN ribosómico 16S que, por su carácter ancestral en la biosíntesis de proteínas, presenta más homología entre microorganismos diferentes que el ADN, y parece ser un buen candidato para la medida de la distancia evolutiva. Estos estudios genéticos han permitido la creación de tres imperios: *Eucarya*, *Bacteria* y *Archea*, con un rango taxonómico superior al de reino. El imperio *Bacteria* incluye unos 19 grupos bacterianos, 15 de los cuales pertenecen a las 3 clases principales de bacterias que son de interés médico (ver tabla II).

TABLA II. Principales grupos bacterianos de interés médico

División proteobacterias	
Subdivisión α	Subdivisión γ
Fam. <i>Rickettsiaceae</i>	Fam <i>Enterobacteriaceae</i>
Fam. <i>Bartonellaceae</i>	Fam <i>Pasteurellaceae</i>
Subdivisión β	Fam <i>Legionellaceae</i>
Gén <i>Alcaligenes</i>	Fam <i>Vibrionaceae</i>
Gén <i>Bordetella</i>	Fam <i>Pseudomonadaceae</i>
Gén <i>Neisseria</i>	
Gén <i>Spirillum</i>	Subdivisión ε
	Fam <i>Campylobacteriaceae</i>
División eubacterias grampositivas y micoplasmas	
Eubacterias grampositivas	
⇒ Alto contenido G+C	⇒ Bajo contenido G+C
Gén <i>Corynebacterium</i>	Gén <i>Listeria</i>
Gén <i>Actinomyces</i>	Gén <i>Clostridium</i>
Gén <i>Mycobacterium</i>	Gén <i>Staphylococcus</i>
Gén <i>Nocardia</i>	Gén <i>Streptococcus</i>
	Gén <i>Peptostreptococcus</i>
Mycoplasmas	

Cuando necesitamos profundizar o tener un conocimiento más íntimo del patógeno aislado podemos recurrir a diversos *sistemas de tipificación* bacteriana. Estos no siempre se encuentran disponibles en la mayoría de laboratorios de microbiología clínica.

Los sistemas de tipificación más utilizados son:

- *Tipificación biológica o bioquímica (biotipo)* que sirve para diferenciar grupos de especies mediante la producción de enzimas capaces de metabolizar diversos sustratos.
- *Tipificación serológica (serotipo)*, que estudia la reactividad antigénica.
- *Tipificación con bacteriófagos (fagotipo)*, mediante el empleo de virus bacterianos específicos de especie que permiten rastrear el desarrollo y las fuentes de brotes de ciertas epidemias, como por ejemplo, las causadas por *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhi*, *Pseudomonas aeruginosa*...etc.
- *Sensibilidad a antibióticos (antibiotipo o antibiograma)* cuyo fundamento radica en que cada microorganismo patógeno mantiene un compor-

tamiento estable en cuanto a su sensibilidad ante diversas concentraciones de antimetabolitos.

- *Tipificación por bacteriocinas* que son un grupo de sustancias de naturaleza proteica producidas por bacterias que poseen la capacidad de inhibir el desarrollo de otras especies muy relacionadas.
- *Detección de toxinas* mediante técnicas de biología molecular como sondas de hibridación de genes específicos (por ejemplo la toxina colérica, y diversas enterotoxinas de *Escherichia coli*).
- *Ánálisis de los plásmidos*, que son material extracromosómico susceptibles de ser transferidos de una bacteria a otra por conjugación o transducción. El uso más común del estudio de los plásmidos ha sido para explicar la existencia de patrones poco frecuentes de resistencia a antimicrobianos. También la detección de un plásmido específico, asociado con virulencia, se ha empleado para confirmar la infección por cepas virulentas de *Yersinia enterocolitica* y cepas invasoras de *E.coli*.

TABLA III. Diferentes sistemas de tipificación de microorganismos.

Sistemas de tipificación	Microorganismos típicos en los que se emplean
<i>Biotopo</i>	<i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , otras especies de enterobacteriaceas, <i>Pseudomonas</i> , hongos
<i>Antibiograma</i>	Enterobacteriaceas, <i>Pseudomas</i> , <i>Staphylococcus</i>
<i>Serotipo</i>	Virus, Enterobacteriaceas, <i>Pseudomonas</i> , estreptococos, <i>Legionella</i> , <i>Chlamydia</i>
<i>Bacteriocinas</i>	<i>Shigella</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Serratia</i>
<i>Fagotipo</i>	<i>Staphylococcus</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Mycobacterium</i>
<i>Ánálisis con encimas de restricción</i>	Virus herpes simplez, adenovirus (plásmidos bacterianos)

MODELOS DE RELACIÓN HUÉSPED-BACTERIA

Los agentes bacterianos, según sus condiciones de vida, se pueden dividir en dos grandes grupos:

1. *Saprofitos*. Viven libres en la naturaleza y se nutren de materia inorgánica u orgánica no viva.

2. *Simbiontes o parásitos.* Habitán en la superficie o en el interior de otro ser vivo, del que obtienen protección y las condiciones ecológicas y nutritivas necesarias para su desarrollo y multiplicación.

Considerando que los simbiontes o parásitos encuentran condiciones beneficiosas en cuanto a protección y nutrientes, los resultados para el huésped pueden presentar diversos grados:

- a) *Comensalismo.* Se produce cuando la asociación es indiferente para el huésped. No le reporta beneficio ni le causa perjuicio, como ocurre con la mayoría de la flora microbiana normal de la piel y mucosas del organismo. La flora comensal está compuesta en general por bacterias no patógenas y por patógenas potenciales u oportunistas, que sólo son capaces de producir enfermedad cuando concurren factores que disminuyen las defensas del huésped.
- b) *Mutualismo.* Se observa cuando la asociación es beneficiosa para el huésped. La mayor parte de las bacterias no causan enfermedad sino que logran un equilibrio con el huésped que asegura la supervivencia, crecimiento y propagación de ambos organismos
- c) *Parasitismo.* Tiene lugar cuando la asociación es perjudicial para el huésped. El desarrollo de las bacterias produce alteraciones y el huésped pone en marcha diversos mecanismos reactivos de defensa, dando como resultado la aparición de una infección o una enfermedad infecciosa. A veces se puede llegar a un estado de equilibrio en el que, sin apenas trastornos para el huésped, ambos aseguran su supervivencia y propagación. El daño puede producirse por invasión directa y lesión (por ejemplo, especies del género *Shigella*) o por la producción de sustancias tóxicas nocivas (por ejemplo, especies del género *Clostridium*)

INFECCIÓN Y ENFERMEDAD

Cuando una bacteria capaz de producir enfermedad se establece en nuestro organismo decimos que hay *infección*; una infección que produce síntomas es una *enfermedad infecciosa*.

Por el contrario, la persistencia en un lugar del organismo de una bacteria que no causa enfermedad, por ejemplo la flora normal, se designa como *colonización*.

La línea divisoria que diferencia colonización de infección no está tan clara como puede parecer a simple vista. Dependiendo del estado inmunitario del huésped, lo que para una persona es colonización, en otro sujeto puede traducirse en enfermedad infecciosa.

POSTULADOS DE KOCH

En el siglo pasado, Robert Koch estableció por primera vez sus «postulados», que son la base científica del papel que desempeñan las bacterias en las enfermedades infecciosas. Es decir, sirven para demostrar que una bacteria concreta es el agente responsable de una determinada enfermedad.

Los Postulados de Koch son los siguientes:

1. La bacteria se encontrará en todos los casos de la enfermedad.
2. La bacteria se aislará a partir de las lesiones de la persona infectada y se mantendrá en cultivo puro.
3. El cultivo puro, inoculado en un hombre voluntario o en un animal de experimentación susceptible, debe reproducir la enfermedad.
4. La misma bacteria se reaislará en cultivo puro del animal o humano intencionadamente infectado. Posteriormente se introdujo un quinto postulado de tipo indirecto: «el microorganismo inducirá una respuesta inmune mediante la aparición de anticuerpos específicos en la sangre del hombre o animal infectado que podrá demostrarse por pruebas serológicas».

Los postulados de Koch siguen siendo el modelo básico, pero no se cumplen en todos los casos de enfermedades infecciosas. A continuación destacamos algunas de las críticas a las que han sido sometidos.

- Una crítica a los postulados de Koch es que éstos implican que la virulencia es un carácter que reside exclusivamente en la bacteria y que es independiente del huésped, pero a la luz de los nuevos descubrimientos en las relaciones huésped-parásito, se ha comprobado que la susceptibilidad del huésped es tanto o más importante que los caracteres de la bacteria, de tal manera que personas con inmunodepresión por tratamiento anticanceroso, corticoides, o enfermedades de base como la diabetes, pueden ser infectadas por bacterias que no causarían infección en personas sanas.
- En segundo lugar, los postulados de Koch inciden en la posibilidad de cultivar la bacteria causal y mantenerla en cultivo puro; sin embargo, hay algunas bacterias que, de momento, no se han podido cultivar en el laboratorio como son las responsables de la sífilis y la lepra.
- Otra crítica que se realiza a los postulados de Koch es que considere que todas las cepas de una especie son igual de virulentas y que sólo una especie causa cada enfermedad. Se ha demostrado que es frecuente que las diferentes cepas de una especie varíen en virulencia conside-

rablemente. Además los mismos síntomas pueden estar producidos por más de una especie bacteriana, o puede tratarse de enfermedades polimicrobianas que últimamente parecen la regla y no la excepción.

PODER PATÓGENO Y VIRULENCIA

Poder patógeno y virulencia son términos muy semejantes, aunque presentan algunas diferencias.

Patogenicidad o poder patógeno es la capacidad de una bacteria para causar infección. En cambio, el término *virulencia* se refiere a la capacidad relativa de un parásito para causar enfermedad, es decir, es un atributo cuantitativo que introduce el concepto de grado de patogenicidad. La virulencia está condicionada por la invasividad del microorganismo y por su toxigenicidad. Un organismo que sólo es débilmente invasor puede llegar a ser virulento si posee una toxigenicidad elevada o cuando proporciona las condiciones necesarias en el huésped para que otros organismos llamados *invasores secundarios* que ordinariamente no tienen la capacidad de invadir son entonces capaces de hacerlo.

Como ya hemos dicho anteriormente, el poder patógeno no depende exclusivamente del microorganismo, sino también de las características del huésped, ya que microorganismos muy patógenos para un huésped determinado pueden ser menos patógenos o apatógenos para otros, según el grado de resistencia orgánica. Es decir, la infección no lleva necesariamente a la enfermedad infecciosa, ya que una persona puede estar infectada por una bacteria patógena sin presentar signos o síntomas de enfermedad: es el caso del *portador asintomático* o de la *infección subclínica* (por ejemplo, *Salmonella typhi*). A pesar de ello, estos individuos pueden trasmisir el patógeno a huéspedes susceptibles que desarrollan la enfermedad clínica.

Distinguimos tres tipos diferentes de portadores: (1) los *portadores persistentes* son colonizados por el patógeno durante períodos prolongados de tiempo o incluso permanentemente; (2) los *portadores transitorios* son colonizados ocasionalmente por un microorganismo patógeno, así por ejemplo *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae* pueden ser aislados en un porcentaje significativo de la población sana; y (3) los *portadores intermitentes* que son esencialmente portadores transitorios con la característica de que el microorganismo colonizante posee siempre el mismo biotipo o fagotipo.

FACTORES DE VIRULENCIA

Los factores de virulencia o mecanismos de patogénesis son productos bacterianos o estrategias que contribuyen a la virulencia del germe y se refieren a características de la bacteria relacionadas con su capacidad para producir enfermedad.

En el momento actual, el estudio de la patogenicidad bacteriana es uno de los campos de la Microbiología más excitante y que se encuentra en pleno desarrollo, gracias en parte al gran impulso dado en cuanto a técnicas de biología molecular se refiere.

La virulencia de una cepa no es un carácter estable, sino que puede variar como consecuencia de la aparición de mutaciones en el curso de su desarrollo y la presencia de factores que condicionan la selección de estas mutantes.

Aunque no hay un acuerdo total en cuanto a qué criterios son necesarios y suficientes para demostrar que un gen bacteriano o los productos que codifica juegan un papel importante en el proceso de la enfermedad infecciosa, si hay algunos criterios ampliamente aceptados que se conocen como *«los postulados de Koch para los genes»* y son los siguientes:

1. El gen estará en las bacterias causantes de enfermedad y no estará en las avirulentas. Si se encuentra se podrá mutar a formas menos virulentas o no expresarse.
2. La eliminación del gen de la cepa virulenta reduce su virulencia. La introducción del gen clonado en una cepa avirulenta la convertirá en virulenta (este criterio se aplica a «un grupo de genes» en algunos casos).
3. Se podrá demostrar que la bacteria expresa el gen en animales o voluntarios humanos en algún punto del proceso infeccioso.
4. Los anticuerpos frente al producto codificado por el gen serán protectores, o en el caso que la respuesta inmunitaria sea mediada por células, el producto dará lugar a una inmunidad celular protectora.

Las bacterias capaces de producir una acción patógena, para iniciar la infección, deben fijarse o adherirse a las células y colonizar el epitelio.

Los diferentes niveles de penetración y las vías de diseminación se interrelacionan con los factores de virulencia que posee la bacteria para su adaptación al entorno y para evadir las defensas del huésped.

Los factores de virulencia se pueden clasificar en dos grupos, los que dan a la bacteria capacidad de colonización e invasión del huésped (adherencia, penetración, diseminación y adaptación y evasión de los mecanismos de defensa del huésped como son las cápsulas y diferentes proteasas) y los que le dan capacidad para producir daño mediante acciones locales como enzimas y algunas toxinas o sistémico como toxinas que actúan a distancia.

FACTORES DE ADHESIÓN

Para iniciar la colonización, los patógenos deben fijarse o adherirse a las células del epitelio. La adherencia es un fenómeno de interacción de superficies entre la bacteria y la célula, en el que intervienen factores físico-químicos

y biológicos (teoría coloidad de Derjaguin y Landau, Verwey y Overbeek). Se considera un fenómeno específico del tipo antígeno-anticuerpo, ya que las moléculas de adhesinas (compuestos de la superficie de la bacteria que actúan de mediadores en el fenómeno de la adherencia) pueden presentar configuraciones complementarias a las de los receptores celulares de membrana. Las bacterias localizan sus moléculas de adherencia fundamentalmente en apéndices especializados, las *fimbrias* o *pili* que son estructuras filamentosas que se disponen sobre toda la superficie bacteriana. Son de naturaleza proteíca y tienen capacidad antigenica por lo que son candidatos al desarrollo de vacunas.

Un ejemplo típico de adherencia bacteriana es la de las *fimbrias P* de *E.coli* uropatogénico aislado de casos de pielonefritis. Este microorganismo manifiesta la presencia de dos tipos de fimbrias, fimbrias de tipo 1 (MS), que permiten la adherencia al moco urinario que recubre el epitelio y en particular a la glicoproteína de Horsfall y Tamm, y fimbrias P, que se unen a un carbohydrate del glucolípido de superficie de las células renales. La asociación de fimbrias P y esta cepa de *E.coli* es clara ya que el 100% de las cepas de *E.coli* productoras de pielonefritis presentan dichas fimbrias P mientras que sólo aparecen en el 17% de los aislados de los pacientes con bacteriuria asintomática. Otros tipos de *E. coli* que causan enfermedad diarréica, se adhieren mediante un pilus al epitelio intestinal, pero no se han definido las moléculas específicas que intervienen.

En los microorganismos grampositivos, los ácidos lipoteicóicos presentes en las fimbrias facilitan la adherencia a las células del huésped (por ejemplo *S. pyogenes*); aquí interviene la porción lipídica del ácido, que actúa como ligando.

En las fimbrias de algunas cepas grampositivas también podemos encontrar la *proteína M* capsular que como ya mencionamos anteriormente funciona como una molécula antifagocitaria.

Algunas bacterias tienen proteínas de superficie que no poseen estructura tipo fimbria y que son muy importantes para la adherencia, se les denomina «adhesinas no fimbrias». De este tipo son las interacciones producidas entre diversas superficies y el glicocálix de las bacterias que es la cubierta bacteriana más externa de naturaleza homopolisacárida, esencial para la adherencia bacteriana a superficies lisas, no escamosas. En el caso de *Streptococcus mutans* el glicocálix es de tipo glucano o fructano y contribuye en la formación inicial de la placa dental. En otros casos permite la adherencia a hueso y materiales inertes (sondas, catéteres o prótesis) dando lugar a la formación de «biofilms», que son estructuras de varias capas bacterianas sobre una superficie, unidas a ésta y entre sí por una matriz de polisacárido. Las bacterias que componen esta microflora están bien organizadas y tienen complejas relaciones entre sí (agregación y coagregación). Otros biofilms con importancia clínica son los que permiten la colonización bacteriana de catéteres de plástico y otros tipos de implantes como válvulas cardíacas. Las bacterias en esta si-

tuación son más resistentes a los antibióticos y están protegidas de la fagocitosis, por lo que muchas veces se hace necesaria la cirugía para sustituir el implante. En la mayoría de microorganismos grampositivos se han encontrado receptores para *fibronectina* que es una molécula de elevado peso molecular dispuesta sobre la superficie de la mayor parte de las células del huésped, la interacción entre ellas favorece la adhesión y colonización selectiva de aquellos microorganismos que presenten mayor afinidad hacia esta proteína.



Fotografía II. Imagen del microscopio electrónico en la que se observa un corte transversal de una bacteria que exhibe la envoltura externa en la que se aprecia en el borde unas estructuras tipo adhesinas a través de las cuales se unen a la superficie de las células del huésped. x 10.000.

FACTORES DE PENETRACIÓN

Se han descrito tres posibles mecanismos de producir enfermedad en función del nivel de penetración en el huésped, son los siguientes:

- Los microorganismos se multiplican en la superficie de los epitelios sin penetrar en las células epiteliales ni ir a tejidos más profundos y producen la enfermedad por la elaboración de una sustancia tóxica soluble o exotoxina que es absorbida a través de la membrana mucosa, dando lugar a daño tisular local o distante. Un clásico ejemplo de este proceso es el que ocurre con *Corynebacterium diphtheriae* y *Vibrio cholerae*, los agentes etiológicos de la difteria y del cólera, respectivamente.

- b) En el segundo modelo, la bacteria, tras atacar la célula epitelial, penetra en ella, se multiplica y produce enfermedad por destrucción de la capa basal del epitelio al que invaden por contigüidad. Un excelente ejemplo son los microorganismos del género *Shigella* que producen diarrea por daño en las células del epitelio intestinal, pero sin afectar al tejido celular submucoso.
- c) El tercer mecanismo lo presentan otras bacterias patógenas que tras el ataque a las células epiteliales, pasan a través de ellas a los tejidos submucoso, sin producir daño en las células de epitelio mucoso. A partir de aquí, la bacteria se puede diseminar por vía sanguínea o linfática a todas las partes del organismo.

En función de su ubicación respecto a las células del huésped, distinguimos tres tipos de parásitos: extracelulares, intracelulares facultativos e intracelulares obligados.

Los patógenos *extracelulares* tienen que resistir la fagocitosis para poder producir enfermedad. Esta resistencia puede verse favorecida en circunstancias de neutropenia donde existe una disminución del mecanismo fagocitario; otro ejemplo típico de resistencia frente a la fagocitosis es la producción de una cápsula antifagocitaria por parte de los gérmenes (por ejemplo, *S. pneumoniae* y *H. influenzae*).

Los *intracelulares facultativos* se multiplican en el medio extracelular, y si se produce la fagocitosis, presentan mecanismos que interfieren con los procesos de digestión intracelular pudiendo permanecer viables durante mucho tiempo en el interior del fagocito, especialmente en las células del sistema reticuloendotelial. Los clásicos ejemplos son *Mycobacterium tuberculosis* y el género *Brucella*.

Los parásitos *intracelulares obligados* sólo pueden multiplicarse en el interior de las células que les suministran la energía, las enzimas y parte de los mecanismos de biosíntesis. Todos los virus, las clamidias y las rickettsias son parásitos intracelulares obligados.

FACTORES DE DISEMINACIÓN

Otro aspecto a considerar en la invasión del huésped por el microorganismo es la forma de difusión del mismo, que puede ser por contigüidad (fundamentalmente en los hongos), por vía linfática (p ej. *M. tuberculosis*, *Yersinia pestis*, *Brucella spp.* y *Rickettsia typhi*), vía sanguínea (*S. typhi* y *B. melitensis*), o por vía nerviosa, ésta última aunque constituye un importante mecanismo de difusión para los virus no parece tener mucha repercusión en cuanto a las bacterias se refiere. No obstante, la vía nerviosa es el mecanismo de difusión utilizado por algunas exotoxinas, en especial la toxina tetánica, que a

partir de los nervios motores periféricos recorre las fibras nerviosas hasta alcanzar las neuronas motoras.

ADAPTACIÓN Y EVASIÓN DE LAS DEFENSAS

La adaptación al entorno junto a la evasión de las defensas del huésped permitirán al patógeno ir definiendo su nivel de penetración y su vía de diseminación que serán aquellos donde logre sobrevivir y multiplicarse. Algunos de los mecanismos más empleados son:

- a) *Producción de bacteriocinas* para eliminar la flora normal del tejido donde se deposite.
- b) *Destrucción o evasión de las defensas humorales* neutralizando la acción de las immunoglobulinas, complemento, etc. mediante una serie de enzimas liberadas al exterior.
- c) *Evitar la fagocitosis* mediante la síntesis de cápsulas polisacáridicas (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*), penetración en el fagocito que les sirve de protección (*M. tuberculosis* y *Brucella spp.*) o inhibición de la fusión fagosoma-lisosoma (*Salmonella typhimurium*).

PRODUCCIÓN DE DAÑO MEDIANTE TOXINAS

El microorganismo puede causar daño en el huésped de dos formas distintas: bien de forma directa por la liberación de sustancias tóxicas, o bien de manera indirecta como consecuencia de la respuesta exagerada del huésped.

En las bacterias, gran parte de su capacidad nociva se debe a la producción de toxinas. Clásicamente se ha diferenciado entre endotoxinas y exotoxinas.

Endotoxinas

La mayoría de las endotoxinas son sustancias ligadas a la pared o a la membrana externa de las bacterias, ejemplos típicos son el *lipopolisacárido* (*LPS*) presente en los agentes gramnegativos, el péptidoglicano asociado a los *ácidos teicóicos* de los microorganismos grampositivos o los polisacáridos de manosa de la pared celular de los hongos. Sin embargo existen en la naturaleza otras endotoxinas de naturaleza protéica que son intracelulares y se liberan sólo tras la lisis bacteriana.

La porción lipídica del LPS es el denominado *lipido A* que se encuentra embebido en la membrana externa de los microorganismos gramnegativos,

mientras que el núcleo central y el antígeno O salen al exterior de la membrana. El lípido A es el responsable de la toxicidad y ejerce su acción tras la lisis bacteriana que puede ocurrir como resultado de la acción del sistema del complemento, tras la fagocitosis, o por la acción lítica de algunos antibióticos. La toxicidad del lípido A reside fundamentalmente en su capacidad para desencadenar la liberación de proteínas bioactivas del huésped que, en realidad, forman parte de las defensas, pero se vuelven tóxicos cuando se liberan en concentraciones demasiado elevadas. Se ha demostrado que la inflamación local y el shock séptico son el resultado final a las acciones del LPS.

TABLA IV. Características diferenciales de los dos tipos de toxinas.

	<i>Exotoxinas</i>	<i>Endotoxinas</i>
<i>Naturaleza química</i>	Proteínas	Lipopolisacáricos
<i>Toxicidad</i>	Elevada	Menor
<i>Acción</i>	Específica	Inespecífica
<i>Calor</i>	Termolábiles	Termoestables
<i>Toxoides</i>	Sí	No
<i>Poder inmunógeno</i>	Elevado	Escaso
<i>Expresión</i>	Normalmente por plásmidos	Genes cromosómicos
<i>Neutralización por anticuerpos</i>	Total	Parcial
<i>Sueros antitóxicos</i>	Sí	No
<i>Bacterias productoras</i>	Grampositivos Gramnegativos	Gramnegativos

Exotoxinas

Las exotoxinas son proteínas producidas en el citoplasma bacteriano y segregadas al medio externo durante la fase de crecimiento. Se han descrito una gran variedad de sustancias solubles que las bacterias secretan al exterior, cuya importancia real como determinantes de la acción patógena no se conoce con certeza, pero se considera que algunas de estas sustancias aisladas o en combinaciones diversas pueden facilitar la capacidad de invasión y contribuir a un cierto daño celular o tisular. En su mayoría son enzimas hidrolíticas que actúan sobre las células y tejidos como el tejido conectivo (hialuronidas, colagenas), o producen la despolimerización de proteínas, polisacáridos, lípidos o ácidos nucleicos (proteasas, mucinas, lipasas, nucleasas). Algunas actúan sobre los procesos de coagulación y de fibrinolisis (coagulinas, quinasas) y otras inactivan anticuerpos (proteasas IgA 1) e incluso antibióticos (β -lactamasas, acetilasas, adenilasas). En la tabla IV se enumeran las enzimas determinantes de la acción patógena más importantes.

TABLA V. Enzimas bacterianas que facilitan la invasión y pueden intervenir en la acción patógena

Enzimas	Sustrato	Acción
Hialuronidasas	Ácido hialurónico	Descomponen la sustancia fundamental y el cemento intercelular
Colagenasas	Colágeno	Descomponen las fibras de colágeno
Elastasas	Elastina	Descomponen el tejido conectivo fibroso
Coagulinasas	Fibrinógeno	Transforman el fibrinógeno en fibrina
Quinasas	Fibrina	Descomponen la fibrina
Lipasas	Lípidos	Alteran las membranas celulares
Lecitinasas	Lecitina	Alteran las membranas celulares
Neuramínidasas	Ácido neuramínico	Alteran las membranas celulares
Glicosidasas	Glicoproteínas	Descomponen el moco y gel mucoso, facilitando la penetración en mucosas
Mucinasas	Mucina	Descomponen el moco y gel mucoso, facilitando la penetración en mucosas
Proteasas	Proteínas	Descomponen estructuras celulares
Proteasas	IgA 1	Inhiben la función de anticuerpo (IgA 1)
Ureasas	Urea	Possible acción nefrotóxica
Dornasas	ADN	Transforman el ADN en nucleótidos y licúan el pus

DEFENSAS DEL HUESPED

El término defensas del huésped se refiere a un sistema multifactorial de mecanismos protectores, los cuales funcionan para impedir la entrada de microorganismos a regiones normalmente estériles y que además limitan la diseminación de los invasores una vez que se ha producido la invasión. Estos mecanismos proporcionan barreras que pueden debilitarse por diversos factores, incluyendo traumatismos físicos directos, enfermedades sistémicas, drogas y toxinas.

Las barreras naturales contra las infecciones se dividen en mecánicas, químicas e inmunológicas.

BARRERAS MECÁNICAS

Las barreras mecánicas inhiben físicamente la adherencia y penetración de agentes potencialmente infecciosos a las células. La *piel* es la principal barrera física contra las infecciones, el *pelo* que evita el acercamiento de los mi-

microorganismos a la piel y las membranas mucosas: las propias *mucosas* también evitan el contacto con los patógenos. La salida al exterior de diversas *secreciones corporales* como la orina, el sudor y la saliva entre otros también colaboran mediante su acción mecánica de limpieza. Los estornudos, tos, vómitos y la diarrea eliminan en forma efectiva grandes cantidades de bacterias.

INHIBICIÓN QUÍMICA

La inhibición química de microorganismos que invaden el cuerpo por lo común está asociada con las barreras físicas. Los inhibidores químicos y bioquímicos que actúan como defensas naturales contra la colonización e infección de microorganismos se encuentran en las secreciones corporales. El sudor y los productos secretados por las glándulas sebáceas contribuyen a mantener un microambiente relativamente ácido sobre la piel impidiendo el crecimiento de muchos microorganismos. Las lágrimas contienen lisozima, un potente compuesto bactericida particularmente efectivo contra bacterias grampositivas en las que provoca la lisis al destruir la integridad de la pared celular. El pH ácido de la mayor parte de las secreciones fisiológicas previene la colonización de los tejidos por los microorganismos patógenos como ocurre con el sudor, las secreciones estomacales, la orina y las secreciones vaginales. Este ambiente ácido induce la proliferación de bacterias no patógenas, como por ejemplo los lactobacilos, que compiten con bacterias patógenas por los sitios de adherencia.

BARRERAS INMUNOLÓGICAS

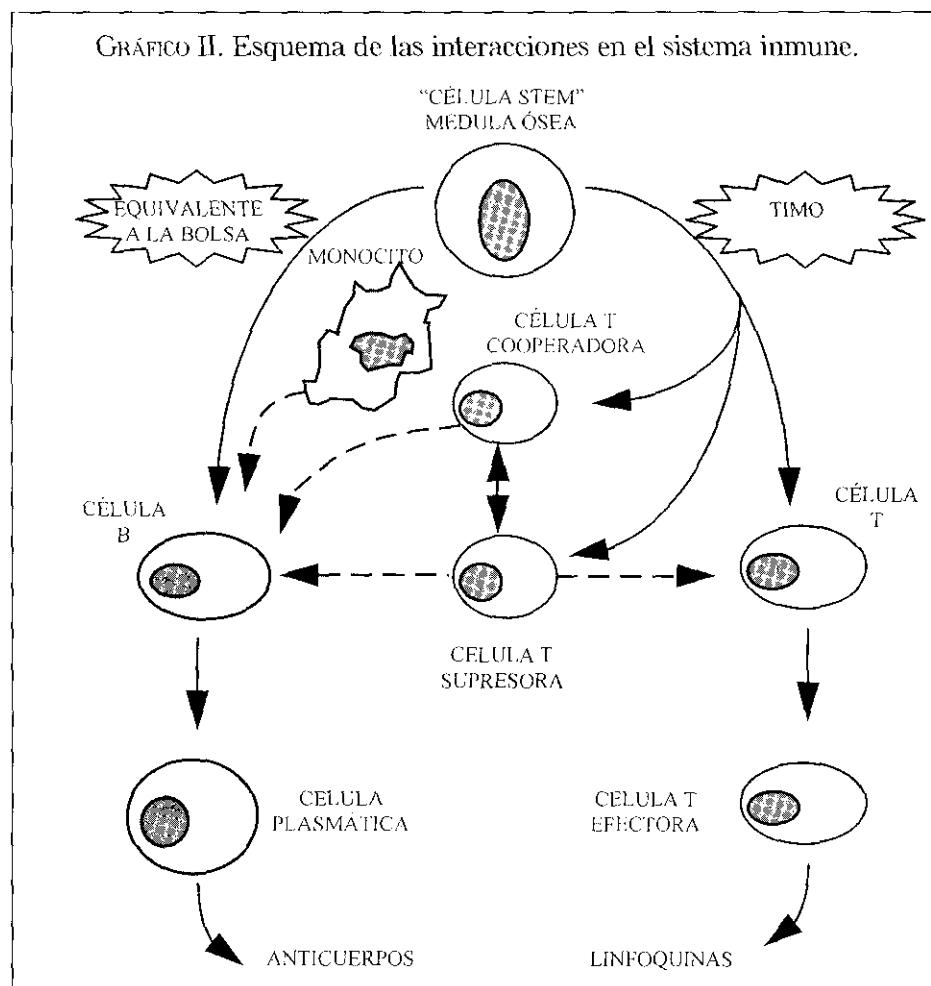
En cuanto a las barreras inmunológicas, éstas comprenden las mediadas por células y las *respuestas humorales*. Estas dos respuestas suelen funcionar en forma simultánea para erradicar un microorganismo invasor o neutralizar una toxina, aunque dependiendo del agente responsable, una respuesta puede de ser de mayor magnitud que la otra.

Ante una agresión externa, infecciosa o de otro tipo, el organismo reacciona mediante el desarrollo de una *respuesta inmunitaria* específica. Las sustancias extrañas que inician una respuesta inmune normalmente son proteínas o carbohidratos complejos. Se pueden encontrar en la forma de moléculas libres, pero es más frecuente que formen parte de la estructura de una gran partícula como puede ser un virus o una bacteria. Esta sustancia se denomina *antígeno* o *inmunógeno*.

El factor determinante de la especificidad de la respuesta inmune es normalmente un pequeño componente del antígeno denominado *epítopo* o *determinante antigénico*, el cual no puede iniciar la respuesta inmune por sí mis-

mo. La mayoría de los antígenos deben ser procesados por ciertas células accesorias (macrófagos), antes de que sus epítopos puedan ser reconocidos por el sistema inmunitario mediante las células responsables que pertenecen a las series linfocíticas. Existen dos clases de linfocitos que cumplen un papel decisivo en la respuesta inmune, son los denominados células T y células B, que se diferencian en cuanto al lugar de diferenciación en el organismo.

Las células T son las responsables de la *inmunidad celular* y las B son las encargadas de la inmunidad humoral mediante la producción de anticuerpos previa transformación en células plasmáticas.



Los anticuerpos son proteínas específicas de tipo inmunoglobulina. Existen cinco clases conocidas (isotipos): IgG, IgA, IgM, IgD, e IgE.

Las reacciones antígeno-anticuerpo que envuelven IgG e IgM activan la vía clásica de la cascada del complemento y favorecen la activación de los mecanismos de defensa no específicos del huésped, favoreciendo la opsonización mediada por anticuerpos y llevando a la lisis de muchas bacterias gramnegativas.

Las respuestas mediadas por células pueden ser específicas o inespecíficas. El componente principal de la inmunidad mediada por células es la célula fagocítica. La mayoría de los microbios son destruidos por fagocitosis, aunque algunos de ellos pueden sobrevivir o incluso multiplicarse dentro de la célula fagocítica.

7. MEDIADORES DEL HUESPED

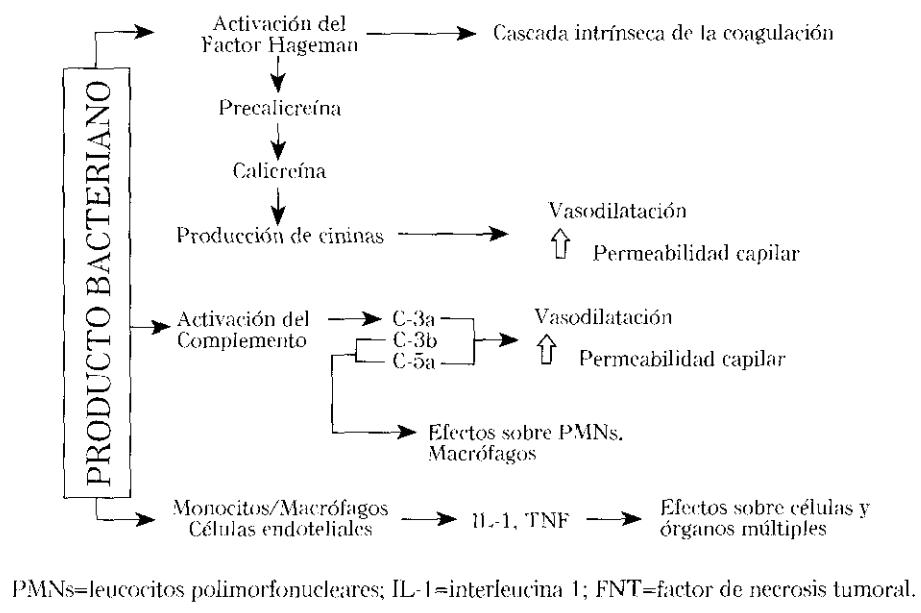
En la patogenia de las enfermedades infecciosas están involucrados diversos mediadores del huésped. Las fases que se desarrollan desde el momento en que se produce la lesión en un tejido comienzan con la liberación por parte de las propias células dañadas de ciertas citoquinas al torrente circulatorio que, posteriormente, llegan al hígado donde producen las señales necesarias para que los hepatocitos comiencen a sintetizar las proteínas denominadas reactantes de fase aguda.

CITOQUINAS

El desprendimiento de los productos bacterianos en el lugar donde se ha producido el daño, inicia la cascada de acontecimientos de naturaleza inflamatoria por la unión a receptores encontrados en los leucocitos mononucleares (monocitos y macrófagos). Esta unión activa al resto de leucocitos y como consecuencia se produce la secreción de ciertas citoquinas entre las que se encuentran las más importantes que son *IL-1* y *TNF-α*. Estas dos citoquinas modifican la resistencia y la permeabilidad vascular, el rendimiento cardíaco y la función de la médula ósea. Además, influyen en la actividad de algunos enzimas como la lactato deshidrogenasa y la lipoproteínlipasa contribuyendo a producir toda la sintomatología característica de los estados de infección.

El aumento de *TNF-α* y de *IL-1*, que continúa incluso en ausencia de elevación en la concentración de endotoxina, es un fenómeno de corta duración. Sin embargo, estas dos citoquinas proinflamatorias estimulan la producción de otras citoquinas inflamatorias que perpetúan la cascada inflamatoria. Particularmente importante es el desprendimiento local de *IL-8*, la cual activa a

GRÁFICO III. Esquema de las interacciones entre los productos bacterianos y los sistemas mediadores humorales y celulares del huésped en la sepsis.



los neutrófilos que causan daño tisular y disfunción orgánica. Se produce una liberación importante de IL-8 en respuesta a pequeñas concentraciones de IL-1. Otros mediadores liberados son IL-6, *factor activador de plaquetas, prostaglandinas y leucotrienos*, que son los responsables de la activación del complemento, de la coagulación y de la cascada de las kininas. Por otro lado, también se produce la liberación de sustancias anticoquinas específicas como son IL-4 e IL-10, que tienen acción fundamentalmente antiinflamatoria disminuyendo la síntesis de IL-1 y TNF- α .

REACTANTES DE FASE AGUDA

Los reactantes de fase aguda son un grupo de 30 proteínas plasmáticas aproximadamente, que se sintetizan en grandes cantidades en el hígado en presencia de procesos inflamatorios. Todas ellas realizan un papel importante durante la inflamación o en el proceso de reparación posterior. Son la primera línea de defensa antes de la reacción inmunitaria actuando como controladores de la difusión de la inflamación.

La modificación en la concentración de las proteínas de fase aguda duran-

te la inflamación promueve la activación de una serie de proteínas que actúan como mediadores inflamatorios o inhibidores de proteasas allí donde se ha producido la lesión. De esta manera, modulan el tipo de inflamación o sustituyen aquellas proteínas que hayan sido consumidas mientras desarrollaban su función.

La determinación de estas proteínas se utiliza para diagnosticar la presencia de una inflamación y monitorizar los cambios durante la actividad inflamatoria. Debido a que muchos procesos diferentes están relacionados con algún tipo de inflamación, la determinación de proteínas de fase aguda en la clínica puede ser muy diverso.

Las proteínas de fase aguda se dividen en dos tipos: un grupo mayoritario de proteínas que experimentan un *incremento* en su concentración superior o igual a un 25% (*reactantes positivos*): *Proteína C Reactiva*, *Proteína Sérica Amiloide*, α_1 *Glicoproteína Ácida*, α_1 *Antitripsina*, α_1 *Antiquimotripsina*, *Fibrinógeno*, *Haptoglobina*, *Ceruloplasmina*, C_3 , C_4 . Otros reactantes de fase aguda que *disminuyen* su concentración ante situaciones de inflamación (*reactantes negativos*) son: *Prealbúmina*, *Proteína Transportadora de Retinol*, *Transferrina*, *distintas Lipoproteínas*, *Albúmina* y *Fibronectina*.

OTROS MEDIADORES DE LA INFLAMACIÓN

Otros mediadores de la inflamación son diversas sustancias vasoactivas contrarreguladoras, como las *catecolaminas*, *angiotensina*, *hormonas hipofisarias* y *el glucagón* que contribuyen a los acontecimientos clínicos y de laboratorio que aparecen en procesos infecciosos graves como es el caso de la sepsis.

BIBLIOGRAFÍA

1. LENNETE, E. H.: *Microbiología Clínica*, 4.^a edición, Ed. Panamericana, Buenos Aires, 1985.
2. ZINSSER, H.: *Microbiología*, 17.^a edición, Ed. Panamericana, Buenos Aires, 1983.
3. GARCÍA-RODRÍGUEZ, J. A. y PICAZO, J. J.: *Microbiología Médica*, Ed Mosby/Doyma, Madrid, 1996.
4. PELCZAR, M. J.: *Microbiología*, 4.^a edición (2.^a edición en español), Ed. McGraw-Hill, Mexico, 1984.
5. PUMAROLA, A.: *Microbiología y Parasitología Médica*, 2.^a edición, Ed. Masson-Salvat, Barcelona, 1991.
6. BAILEY/SCOTT: *Diagnóstico Microbiológico*, 7.^a edición, Ed. Panamericana, Buenos Aires, 1991.
7. JAWETZ, E.: *Review of Medical Microbiology*. 14th edition, Lange Medical Publications, Drawer L, Los Altos, California, 1980.

8. SIERRIS, J. C.: *Medical Microbiology. An Introduction to Infectious Diseases*, 2nd edition, Elsevier Science Publishing Co, Inc. New York, 1990.
9. BROCK, T. D.: *Biología de los microorganismos*, Ed. Omega, Barcelona, 1973.
10. KINGSBURY, D. T.; WAGNER, G. E. y SEGAL, G. P.: *Microbiología Médica*, Noriega editores, De Limusa, México, 1989.
11. TELLADO, J. M.; GOYANES, A. y JIMENEZ, J.: «Modulación de la respuesta inflamatoria en la sepsis», *Enferm. Infect. Microbiol. Clin.*, 1995, 13: 44-59.