

Con acceso a

Student Consult

# Microbiología médica

*7.<sup>a</sup> edición*



**MURRAY  
ROSENTHAL  
PFALLER**

ELSEVIER  
SAUNDERS

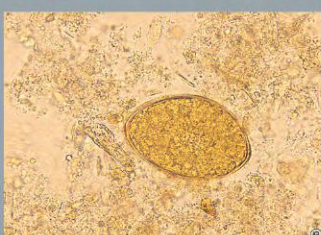
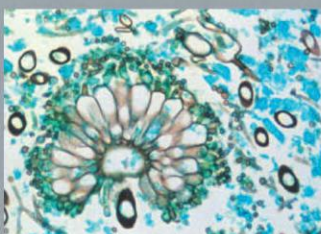
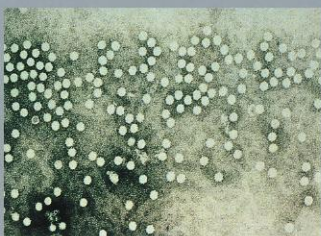
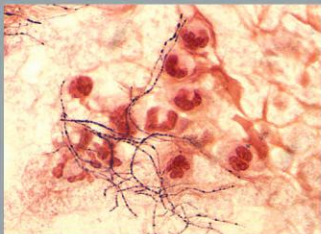
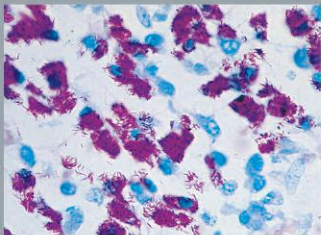
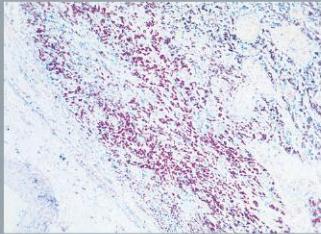
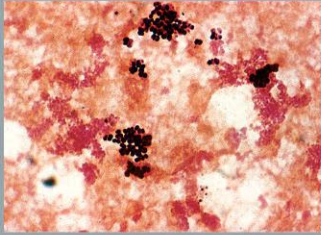
**MURRAY  
ROSENTHAL  
PFALLER**

# **Microbiología médica**

*7.ª edición*

Página deliberadamente en blanco

# Microbiología médica



## Patrick R. Murray, PhD

Worldwide Director, Scientific Affairs

BD Diagnostics Systems

Sparks, Maryland;

Adjunct Professor, Department of Pathology

University of Maryland School of Medicine

Baltimore, Maryland

## Ken S. Rosenthal, PhD

Professor, Department of Integrated Medical Sciences

Northeast Ohio Medical University

Rootstown, Ohio;

Adjunct Professor, Herbert Wertheim College of Medicine

Florida International University

Miami, Florida

## Michael A. Pfaller, MD

JMI Laboratories

North Liberty, Iowa;

Professor Emeritus, Pathology and Epidemiology

University of Iowa College of Medicine and College of Public Health

Iowa City, Iowa

## 7.<sup>a</sup> edición



ELSEVIER

Ámsterdam Barcelona Beijing Boston Filadelfia Londres Madrid  
México Milán Múnich Orlando París Roma Sídney Tokio Toronto



ELSEVIER

Edición en español de la 7.<sup>a</sup> edición de la obra original en inglés

*Medical Microbiology*

Copyright © 2013 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

*Revisión científica:*

Dr. Alberto Delgado-Iribarren García-Campos

Jefe de Sección de Microbiología. Fundación Hospital Alcorcón

Profesor Asociado de Microbiología. Universidad Rey Juan Carlos, Madrid

© 2014 Elsevier España, S.L.

Travessera de Gràcia, 17-21 – 08021 Barcelona, España

Fotocopiar es un delito. (Art. 270 C.P.)

Para que existan libros es necesario el trabajo de un importante colectivo (autores, traductores, dibujantes, correctores, impresores, editores...). El principal beneficiario de ese esfuerzo es el lector que aprovecha su contenido.

Quien fotocopia un libro, en las circunstancias previstas por la ley, delinque y contribuye a la «no» existencia de nuevas ediciones. Además, a corto plazo, encarece el precio de las ya existentes.

Este libro está legalmente protegido por los derechos de propiedad intelectual. Cualquier uso, fuera de los límites establecidos por la legislación vigente, sin el consentimiento del editor, es ilegal. Esto se aplica en particular a la reproducción, fotocopia, traducción, grabación o cualquier otro sistema de recuperación de almacenaje de información.

ISBN edición original: 978-0-323-08692-9

ISBN edición española impresa: 978-84-9022-411-3

ISBN edición española electrónica: 978-84-9022-420-5

Depósito legal edición impresa: B. 22091 - 2013

Depósito legal edición electrónica: B. 22092 - 2013

Servicios editoriales: DRK Edición

#### **Advertencia**

La medicina es un área en constante evolución. Aunque deben seguirse unas precauciones de seguridad estándar, a medida que aumenten nuestros conocimientos gracias a la investigación básica y clínica habrá que introducir cambios en los tratamientos y en los fármacos. En consecuencia, se recomienda a los lectores que analicen los últimos datos aportados por los fabricantes sobre cada fármaco para comprobar la dosis recomendada, la vía y duración de la administración y las contraindicaciones. Es responsabilidad ineludible del médico determinar la dosis y el tratamiento más indicado para cada paciente en función de su experiencia y del conocimiento de cada caso concreto. Ni los editores ni los directores asumen responsabilidad alguna por los daños que pudieran generarse a personas o propiedades como consecuencia del contenido de esta obra.

**El editor**

*A todos aquellos que utilicen este libro,  
para que se beneficien de su lectura  
tanto como nosotros lo hicimos al prepararlo.*

Página deliberadamente en blanco

# Prefacio

La microbiología médica puede ser un campo desconcertante para el inexperto. Durante el aprendizaje de la microbiología nos enfrentamos a numerosas preguntas: ¿Cómo consigo memorizar todos los nombres? ¿Qué agentes infecciosos producen cada enfermedad? ¿Por qué? ¿Cuándo? ¿Quién presenta riesgo? ¿Existe tratamiento? Sin embargo, todas estas dudas pueden englobarse en una pregunta fundamental: ¿qué información necesito conocer para diagnosticar y tratar a un paciente infectado?

Es cierto que existen diversas teorías acerca de lo que el estudiante necesita saber y cómo enseñárselo, lo que supuestamente justifica la gran cantidad de libros de microbiología que han inundado las librerías en los últimos años. Aunque no reclamamos la posesión del método adecuado para la enseñanza de la microbiología médica (en realidad no existe el método perfecto), hemos basado las revisiones de esta obra en nuestra experiencia adquirida a lo largo de años de enseñanza a estudiantes de medicina, residentes y médicos que se están subespecializando en enfermedades infecciosas, así como en el trabajo invertido en las seis ediciones anteriores. Hemos intentado presentar con claridad y concisión los conceptos básicos de la microbiología médica, de modo que sea de utilidad para diferentes tipos de lectores. El texto está redactado de un modo sencillo, con la esperanza de proporcionar explicaciones simples de conceptos difíciles. Los **detalles** se resumen en forma de tablas, en lugar de intercalarse a lo largo del texto, e ilustraciones en color para el lector que prefiere la información visual. Los **casos clínicos** ponen de manifiesto la importancia de asociar la realidad y las ciencias básicas. Los **aspectos más relevantes** se destacan en **cuadros** para ayudar a los estudiantes en su revisión; y las **preguntas** y los **casos clínicos** abordan aspectos importantes de cada capítulo. Cada sección comienza con un capítulo que resume las enfermedades microbianas y también proporciona material de repaso.

Nuestros conocimientos microbiológicos e inmunológicos están aumentando con rapidez, gracias a los nuevos y fascinantes descubrimientos en todas las áreas. La expansión de los conocimientos también podría dar lugar a la ampliación del libro. Nos hemos servido de nuestra experiencia como autores y docentes para incluir en esta obra la información y las explicaciones que creemos más relevantes. Todos los capítulos han sido cuidadosamente actualizados y ampliados para incluir nuevos descubrimientos importantes desde el punto de vista médico. En cada uno de estos capítulos hemos intentado presentar el material que creemos que puede ayudar a que el estudiante obtenga un conocimiento claro acerca de la importancia de cada microorganismo y las enfermedades que provoca.

Con cada edición de *Microbiología médica* perfeccionamos y actualizamos nuestra presentación. En la séptima edición se recogen muchos cambios, incluyendo una reorganización de los capítulos. El libro comienza con una introducción general a la microbiología y las técnicas empleadas por los

microbiólogos y los inmunólogos y, a continuación, se emplaza la sección de inmunología. Esta ha sido actualizada y reorganizada extensamente. Se exponen las células y los tejidos que componen el sistema inmunitario, y a continuación capítulos actualizados sobre la inmunidad innata, la inmunidad específica de antígeno, la inmunidad antimicrobiana y las vacunas. También se han reorganizado las secciones acerca de las bacterias, los virus, los hongos y los parásitos. Cada sección se introduce con los capítulos relevantes de ciencias básicas y a continuación el resumen de la enfermedad microbiana específica del capítulo antes de profundizar en la descripción de los microorganismos individuales, el «desfile de microbios». Al igual que en ediciones anteriores, existen numerosos cuadros con resúmenes, tablas, fotografías clínicas y casos clínicos originales. Los **casos clínicos** han sido incluidos porque creemos que los estudiantes los encontrarán especialmente interesantes e instructivos y porque son una forma muy eficaz de presentar esta materia compleja. Cada capítulo del «desfile de microbios» comienza con preguntas relevantes para estimular y orientar a los estudiantes a medida que exploran el capítulo. Por último, los estudiantes pueden acceder a la página web [www.studentconsult.com](http://www.studentconsult.com), en inglés, que proporciona enlaces a lecturas adicionales, fotografías clínicas, los resúmenes de cada capítulo y el acceso a más de 200 **preguntas prácticas de examen** que ayudarán a los estudiantes a valorar sus conocimientos en la materia y a prepararse el curso y los exámenes de licenciatura. En la página web [www.studentconsult.es](http://www.studentconsult.es), en español, los estudiantes encontrarán las respuestas a los casos clínicos y a las preguntas de la introducción de los capítulos. En resumen, esta edición proporciona un texto comprensible, detalles, preguntas, ejemplos y una revisión, todo en la misma obra.

## A NUESTROS FUTUROS COLEGAS: LOS ESTUDIANTES

A primera vista, podría parecer que el éxito en la microbiología médica depende de la memorización. Puede parecer que la microbiología consiste únicamente en datos innumerables, pero en la microbiología e inmunología existe una lógica. Como un detective médico, el primer paso consiste en conocer al villano. Los microbios establecen sus nichos en nuestros organismos y dicha capacidad y las enfermedades que pueden resultar dependen de cómo interaccionen con el hospedador y de las respuestas protectoras inmunitarias e innatas que tengan lugar.

Existen muchas formas de iniciarse en el aprendizaje de la microbiología y la inmunología, pero en último término, cuanto más interactúe con el material por medio de múltiples sentidos, más aprenderá y mejorará su capacidad de retentiva. Un método **divertido** y **efectivo** de enfocar el aprendizaje es **pensar como un médico y tratar cada microbio y sus enfermedades como si se tratase de una infección en un paciente suyo. Invéntese un paciente para cada infección**



**microbiana y compare y contraste los diferentes pacientes.** Realice representaciones y hágase las siete preguntas básicas cuando se enfrente a este material: ¿Quién? ¿Dónde? ¿Cuándo? ¿Por qué? ¿Cuál? ¿Qué? y ¿Cómo? Por ejemplo: ¿Quién presenta riesgo de sufrir la enfermedad? ¿Dónde causa infecciones este microorganismo (región corporal y área geográfica)? ¿Cuándo es importante el aislamiento de este microorganismo? ¿Por qué puede causar enfermedades este microorganismo? ¿Cuáles son las especies y los géneros importantes desde el punto de vista médico? ¿Qué pruebas diagnósticas deberían realizarse? ¿Cómo se trata esta infección? Cada microorganismo encontrado puede examinarse de un modo sistemático. La información esencial puede resumirse en el acrónimo **VIRIDEPT**: se deben conocer las propiedades de **V**irulencia del microorganismo; cómo **I**dentificar la etiología microbiana de la enfermedad; las condiciones específicas o los mecanismos de **R**eplicación del microbio; los aspectos útiles y perjudiciales de la respuesta **I**nmunitaria e **I**nnata a la infección; los signos y las consecuencias de la enfermedad (del inglés, **D**isease); la **E**pidemiología de las infecciones; cómo **P**revenir la enfermedad y su **T**ratamiento. Aprenda de tres a cinco palabras asociadas con el microbio, las cuales estimularán su memoria (**palabras clave**), y organice los conocimientos en un cuadro lógico. Desarrolle **asociaciones alternativas**. Por ejemplo, este libro presenta los microorganismos siguiendo una estructura taxonómica sistemática (denominada con frecuencia «desfile de microbios», aunque los autores pensamos que es la forma más sencilla de explicar los microorganismos). Piense en una propiedad de virulencia determinada (p. ej., producción de

toxinas) o en un tipo de enfermedad (p. ej., meningitis) y enumere los microorganismos que comparten dichas propiedades. Imagine que un enfermo ficticio está infectado por un microorganismo específico y elabore un caso clínico. Explique el diagnóstico a su enfermo imaginario y también a sus futuros compañeros de profesión. En otras palabras, no intente simplemente memorizar página tras página de datos; sino que es mejor utilizar técnicas que estimulen su mente y su comprensión de los datos presentados a lo largo de la obra. Utilice el capítulo resumen presente al inicio de cada sección de microorganismos para ayudar a perfeccionar su «diagnóstico diferencial» y a clasificar los microorganismos en «cuadros» lógicos.

Nuestros conocimientos microbiológicos están aumentando constantemente; si desde el inicio se construye una buena base de conocimientos, será mucho más sencillo conocer los avances futuros.

Ningún libro de esta magnitud tendría éxito sin la contribución de numerosos profesionales. Queremos agradecer la valiosa ayuda profesional y el apoyo proporcionado por el equipo de Elsevier, especialmente a Jim Merritt, William Schmitt, Katie DeFrancesco y Kristine Feeherty. También queremos dar las gracias a los numerosos estudiantes y a los colegas de profesión que han proporcionado consejos y críticas constructivas a lo largo de la elaboración de esta sexta edición de *Microbiología médica*.

*Patrick R. Murray, PhD*  
*Ken S. Rosenthal, PhD*  
*Michael A. Pfaller, MD*

# Índice de capítulos

## SECCIÓN 1

### Introducción

- 1 Introducción a la microbiología médica 3
- 2 Flora microbiana comensal y patógena en el ser humano 6
- 3 Esterilización, desinfección y antisepsia 11

## SECCIÓN 2

### Principios generales del diagnóstico de laboratorio

- 4 Microscopia y cultivo *in vitro* 19
- 5 Diagnóstico molecular 25
- 6 Diagnóstico serológico 29

## SECCIÓN 3

### Conceptos básicos de la respuesta inmunitaria

- 7 Elementos de las respuestas protectoras del hospedador 37
- 8 Respuestas innatas del hospedador 47
- 9 Respuestas inmunitarias específicas frente a antígenos 61
- 10 Respuestas inmunitarias a los microorganismos infecciosos 79
- 11 Vacunas antimicrobianas 99

## SECCIÓN 4

### Bacteriología

- 12 Clasificación, estructura y replicación de las bacterias 109
- 13 Metabolismo y genética de las bacterias 122
- 14 Mecanismos de patogenicidad bacteriana 138

- 15 Papel de las bacterias en la enfermedad 147
- 16 Diagnóstico de laboratorio de las enfermedades bacterianas 157
- 17 Agentes antibacterianos 165
- 18 *Staphylococcus* y cocos grampositivos relacionados 174
- 19 *Streptococcus* 188
- 20 *Enterococcus* y otros cocos grampositivos 205
- 21 *Bacillus* 209
- 22 *Listeria* y *Erysipelothrix* 216
- 23 *Corynebacterium* y otros bacilos grampositivos 222
- 24 *Nocardia* y bacterias relacionadas 228
- 25 *Mycobacterium* 235
- 26 *Neisseria* y géneros relacionados 248
- 27 Enterobacteriaceae 258
- 28 *Vibrio* y *Aeromonas* 273
- 29 *Campylobacter* y *Helicobacter* 280
- 30 *Pseudomonas* y bacterias relacionadas 288
- 31 *Haemophilus* y bacterias relacionadas 296
- 32 *Bordetella* 304
- 33 *Francisella* y *Brucella* 310
- 34 *Legionella* 317
- 35 Otros bacilos gramnegativos 322
- 36 *Clostridium* 327
- 37 Bacterias grampositivas anaerobias no formadoras de esporas 339
- 38 Bacterias gramnegativas anaerobias 345
- 39 *Treponema*, *Borrelia* y *Leptospira* 350

- 40 *Mycoplasma* y *Ureaplasma* 364
- 41 *Rickettsia* y *Orientia* 368
- 42 *Ehrlichia*, *Anaplasma* y *Coxiella* 375
- 43 *Chlamydia* y *Chlamydothila* 381

## SECCIÓN 5

### Virología

- 44 Clasificación, estructura y replicación vírica 393
- 45 Mecanismos de patogenia vírica 410
- 46 Papel de los virus en las enfermedades 421
- 47 Diagnóstico de laboratorio de las enfermedades víricas 429
- 48 Fármacos antivirales y control de las infecciones 437
- 49 Papilomavirus y poliomavirus 445
- 50 Adenovirus 454
- 51 Virus herpes humanos 461
- 52 Poxvirus 484
- 53 Parvovirus 490
- 54 Picornavirus 495
- 55 Coronavirus y norovirus 506
- 56 Paramixovirus 512
- 57 Ortomixovirus 524
- 58 Rhabdovirus, filovirus y bornavirus 533
- 59 Reovirus 541
- 60 Togavirus y flavivirus 549
- 61 Bunyaviridae y Arenaviridae 561
- 62 Retrovirus 567
- 63 Virus de las hepatitis 583
- 64 Virus lentos no convencionales: priones 598

## SECCIÓN 6

### Micología

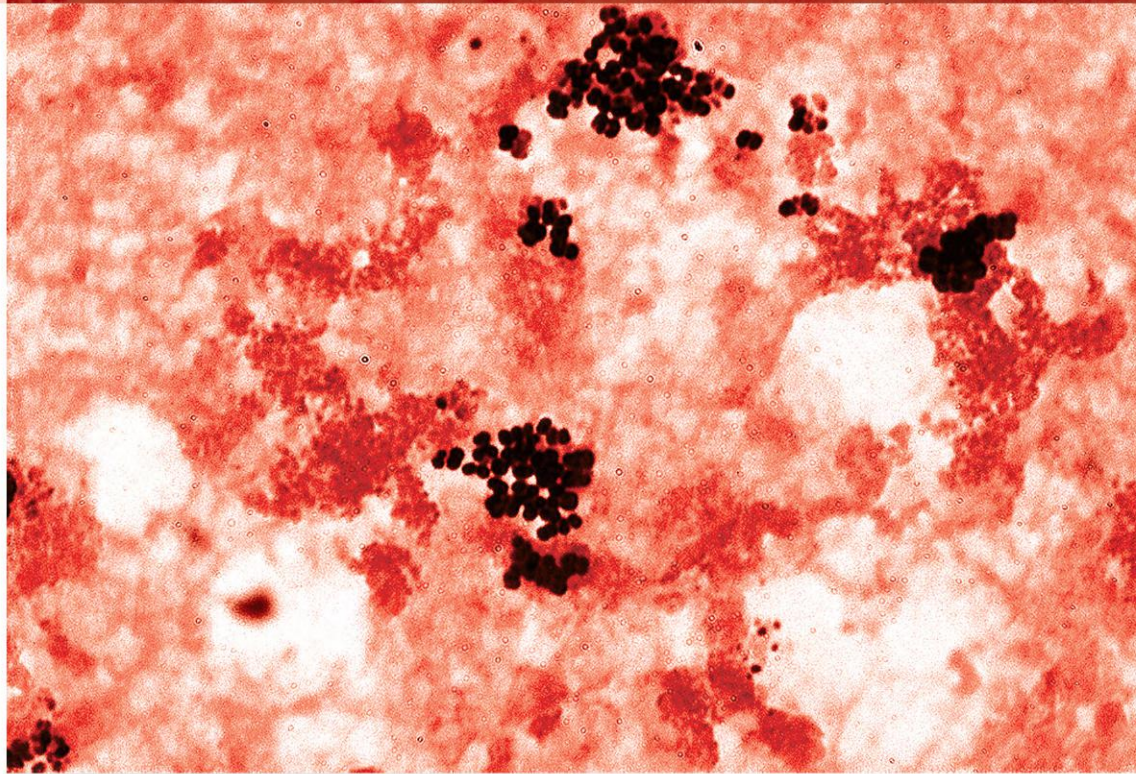
- 65 Clasificación, estructura y replicación de los hongos 605
- 66 Patogenia de las micosis 611
- 67 Importancia de los hongos en la enfermedad 619
- 68 Diagnóstico de laboratorio de las micosis 621
- 69 Fármacos antifúngicos 631
- 70 Micosis superficiales y cutáneas 643
- 71 Micosis subcutáneas 652
- 72 Micosis sistémicas causadas por hongos dimórficos 661
- 73 Micosis oportunistas 675
- 74 Micosis e infecciones seudomicóticas de etiología atípica o desconocida 697
- 75 Micotoxinas y micotoxicosis 706

## SECCIÓN 7

### Parasitología

- 76 Clasificación, estructura y replicación de los parásitos 715
- 77 Patogenia de las parasitosis 722
- 78 Papel de los parásitos en la enfermedad 726
- 79 Diagnóstico de laboratorio de las parasitosis 728
- 80 Fármacos antiparasitarios 737
- 81 Protozoos intestinales y urogenitales 745
- 82 Protozoos sanguíneos y tisulares 759
- 83 Nematodos 778
- 84 Trematodos 796
- 85 Cestodos 806
- 86 Artrópodos 817
- Índice alfabético 835

# SECCIÓN 1



## **Introducción**

Página deliberadamente en blanco

Es fácil imaginarse la emoción que sintió en 1674 el biólogo holandés Anton van Leeuwenhoek cuando examinó con sus lentes de microscopio, cuidadosamente pulimentadas, una gota de agua y descubrió un mundo formado por millones de diminutos «animáculos». Casi 100 años después el biólogo danés Otto Müller amplió los estudios de Van Leeuwenhoek y, siguiendo los métodos de clasificación de Carlos Linneo, organizó las bacterias en géneros y especies. Se trataba del inicio de la clasificación taxonómica de los microorganismos. En 1840 el anatomopatólogo alemán Friedrich Henle propuso unos criterios para demostrar que los microorganismos eran responsables de la aparición de enfermedades en el ser humano (la denominada «teoría de los gérmenes» de las enfermedades). En las décadas de 1870 y 1880 Robert Koch y Louis Pasteur confirmaron esta teoría mediante una serie de elegantes experimentos en los que demostraron que los microorganismos eran responsables de la aparición del carbunco, la rabia, la peste, el cólera y la tuberculosis. Más adelante, otros brillantes científicos confirmaron que una amplia variedad de microorganismos producían otras enfermedades humanas. La era de la quimioterapia comenzó en 1910, cuando el químico alemán Paul Ehrlich descubrió el primer compuesto antibacteriano, un compuesto que resultó efectivo contra la espiroqueta causante de la sífilis. En los años posteriores se asistió al descubrimiento de la penicilina por Alexander Fleming en 1928, de la sulfanilamida por Gerhard Domagk en 1935 y de la estreptomina por Selman Waksman en 1943. En 1946 el microbiólogo estadounidense John Enders fue el primero en cultivar virus en cultivos celulares, proporcionando así un medio para la producción a gran escala de cultivos víricos para el desarrollo de vacunas. Los primeros pasos de estos innovadores investigadores se han seguido por miles de científicos que, trabajando con los fundamentos establecidos por sus predecesores, han añadido cada vez más datos para ampliar los conocimientos sobre los microorganismos y el papel que ejercen en la aparición de las enfermedades.

El mundo descubierto por Van Leeuwenhoek era complejo y estaba formado por protozoos y bacterias de todas las formas y tamaños. Sin embargo, la complejidad de la microbiología médica actual desafía los límites de la imaginación. Así, en la actualidad se sabe que existen miles de diferentes tipos de microorganismos que viven en el interior, en la superficie o alrededor del ser humano y, asimismo, pueden contarse por centenares los que son capaces de provocar en él enfermedades graves. Para entender esta información y organizarla de una forma útil, es importante conocer algunos de los aspectos básicos de la microbiología médica. En principio, los microorganismos pueden subdividirse en cuatro grupos: virus, bacterias, hongos y parásitos (dotado cada uno de ellos de su propia complejidad).

## VIRUS

Los virus son las partículas infecciosas de menor tamaño, con un diámetro que oscila desde los 18 hasta los 600 nm (la mayor parte de los virus tiene un tamaño inferior a 200 nm y no puede visualizarse mediante el microscopio óptico) (v. cap. 44). Los virus contienen típicamente ácido desoxirribonucleico (ADN) o ácido ribonucleico (ARN), pero no ambos; sin embargo, algunas partículas similares a los virus no contienen ningún ácido nucleico detectable (p. ej., priones; v. cap. 64), mientras que los recientemente descritos Mimivirus contienen ADN y ARN al mismo tiempo. Los ácidos nucleicos víricos necesarios para la replicación están envueltos en una cubierta de proteínas, con o sin una cubierta de membrana lipídica. Los virus son parásitos verdaderos, que necesitan de las células del huésped para su replicación. Las células a las que infectan y la respuesta del hospedador ante la infección condicionan la naturaleza de las manifestaciones clínicas. Se han descrito más de 2.000 especies de virus, de las que unas 650 infectan a las personas y los animales. La infección puede ocasionar una replicación rápida y la destrucción celular, o dar lugar a una relación crónica latente en la que puede ocurrir que la información genética del virus se integre en el genoma del hospedador. Se conocen tan sólo parcialmente los factores que determinan estas posibles opciones. Por ejemplo, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), agente etiológico del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), puede provocar una infección latente de los linfocitos CD4 o una replicación activa con destrucción de estas células de gran importancia para el sistema inmunitario. Asimismo, la infección puede propagarse a otras células susceptibles (p. ej., las células microgliales del cerebro), lo que ocasiona la aparición de las manifestaciones neurológicas del SIDA. El virus determina la enfermedad, que puede variar desde un resfriado común y episodios de gastroenteritis hasta cuadros clínicos mortales como la rabia, la enfermedad de Ébola, la viruela y el SIDA.

## BACTERIAS

Las bacterias poseen una estructura relativamente simple. Son microorganismos **procariotas**, es decir, unos microorganismos unicelulares sencillos, sin membrana nuclear, mitocondrias, aparato de Golgi ni retículo endoplasmático que se reproducen por división asexual. La pared celular que rodea a las bacterias es compleja, y existen dos formas básicas: una pared celular grampositiva con una gruesa capa de peptidoglucano y una pared celular gramnegativa con una delgada capa de peptidoglucano, así como una membrana externa (en el cap. 12 se describe en mayor medida esta estructura). Algunas bacterias carecen de pared celular y compensan su ausencia sobreviviendo tan sólo en el interior de células del hospedador o en un ambiente hipertónico. Para realizar una clasificación preliminar de las bacterias se utiliza su tamaño

(de 1 a 20  $\mu\text{m}$  o más), forma (esferas, bastoncillos, espirales) y disposición espacial (células aisladas, en cadenas, formando cúmulos), mientras que su clasificación definitiva se refiere a sus propiedades fenotípicas y genotípicas. El organismo humano está habitado por miles de especies bacterianas distintas; mientras algunas mantienen una relación parasitaria temporal, otras habitan en el ser humano de manera permanente. También se encuentran bacterias en el ambiente, como el aire que se respira, el agua que se bebe y los alimentos que se comen; aunque muchas de ellas son relativamente avirulentas, otras son capaces de provocar enfermedades potencialmente mortales. La enfermedad puede deberse a los efectos tóxicos de los productos bacterianos (toxinas) o bien a la invasión de regiones corporales que acostumbran a ser estériles.

## HONGOS

A diferencia de las bacterias, la estructura celular de los hongos es más compleja. Son microorganismos **eucariotas** que poseen un núcleo bien definido, mitocondrias, aparato de Golgi y retículo endoplasmático (v. cap. 65). Los hongos pueden existir en una forma unicelular (**levadura**) capaz de replicarse de manera asexual, o en una forma filamentosa (**moho**), capaz de replicarse de manera tanto asexual como sexual. La mayor parte de los hongos existen en forma de levadura o bien en forma de moho. Sin embargo, algunos de ellos pueden adoptar ambas morfologías; se trata de los llamados hongos **dimórficos**, como *Histoplasma*, *Blastomyces* y *Coccidioides*.

## PARÁSITOS

Los parásitos son los microorganismos con mayor grado de complejidad. Aunque todos los parásitos se clasifican como eucariotas, algunos son unicelulares y otros son pluricelulares (v. cap. 76). Su tamaño oscila desde protozoos diminutos de tan sólo 1-2  $\mu\text{m}$  de diámetro (el tamaño de muchas bacterias) hasta platelmintos que pueden llegar a los 10 metros de longitud y artrópodos (pulgas). De hecho, resulta difícil imaginar cómo pudieron clasificarse estos organismos como «microbios» teniendo en cuenta el tamaño de algunos de ellos. Su ciclo vital es, igualmente, complejo, de forma que algunos establecen una relación permanente con el ser humano y otros atraviesan un conjunto de etapas de desarrollo en una serie de huéspedes animales. Una de las dificultades a que deben enfrentarse los estudiantes es no sólo comprender el conjunto de enfermedades causadas por los parásitos, sino también conocer la epidemiología de estas infestaciones (la cual es fundamental para entender el modo de controlarlas y prevenirlas).

## INMUNOLOGÍA

Es difícil analizar la microbiología humana sin discutir también las respuestas innatas e inmunitarias frente a los microorganismos. Nuestras respuestas innatas e inmunitarias evolucionaron para protegernos de las infecciones. Al mismo tiempo, los microorganismos que viven en nuestros cuerpos como flora normal o como microorganismos productores de enfermedades deben ser capaces de soportar o escapar a esas protecciones del huésped durante el tiempo suficiente como para poder establecer su nicho dentro de nuestros cuerpos o diseminarse a nuevos huéspedes. El daño periférico que se produce durante la guerra entre las protecciones del huésped

y los invasores microbianos contribuye o puede ser la causa de los síntomas de la enfermedad. En último término, las respuestas innatas e inmunitarias son la mejor prevención y la mejor curación para las enfermedades microbianas.

## ENFERMEDADES MICROBIANAS

Uno de los motivos más importantes para el estudio de los microorganismos es conocer las enfermedades que provocan y el modo de controlarlas. Por desgracia, la relación entre muchos microorganismos y las enfermedades que producen no es sencilla. Concretamente, aunque los microorganismos rara vez provocan una enfermedad bien definida, existen algunos que sí lo hacen (p. ej., *Clostridium tetani*, agente causal del tétanos; virus Ébola, agente causal de la enfermedad de Ébola; género *Plasmodium*, agente causal del paludismo). En cambio, es más frecuente que un microorganismo dado origine la aparición de numerosas manifestaciones clínicas de enfermedad (p. ej., *Staphylococcus aureus*, agente causal de endocarditis, neumonía, infecciones de heridas e intoxicaciones alimentarias) o bien que varios microorganismos produzcan una misma enfermedad (p. ej., meningitis por virus, bacterias, hongos o parásitos). Asimismo, son relativamente pocos los microorganismos de los que puede decirse que siempre son patógenos (p. ej., virus de la rabia, *Bacillus anthracis*, *Sporothrix schenckii*, género *Plasmodium*). De hecho, la mayoría de los microorganismos tan sólo provoca enfermedad en unas condiciones bien definidas (p. ej., introducción de un microorganismo potencialmente patógeno en una localización normalmente estéril como el cerebro, el pulmón y la cavidad peritoneal). Algunas enfermedades aparecen cuando un individuo se expone a los microorganismos a través de fuentes externas. Se denominan **infecciones exógenas**, y engloban ejemplos como las enfermedades causadas por el virus de la gripe, *Clostridium tetani*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Coccidioides immitis* y *Entamoeba histolytica*. Sin embargo, la mayor parte de las enfermedades del ser humano se deben a la infección por microorganismos presentes en su microflora que se diseminan a localizaciones del organismo en las que pueden producir enfermedad (**infecciones endógenas**).

La interacción entre un microorganismo y el ser humano es compleja. Puede producir una colonización transitoria, una relación simbiótica crónica o bien la aparición de una enfermedad. El resultado final de esta interacción se encuentra determinado por la virulencia del microorganismo, el lugar de la exposición y la capacidad de respuesta del hospedador. Por tanto, las manifestaciones clínicas de la enfermedad pueden variar desde síntomas leves hasta el fracaso multiorgánico y la muerte. El papel de la virulencia microbiana y la respuesta inmunitaria del hospedador se estudia con detalle en capítulos posteriores.

El organismo humano está muy adaptado a controlar la exposición a microorganismos patógenos. Distintas barreras físicas impiden la invasión por los microorganismos; las respuestas innatas reconocen patrones moleculares característicos de los componentes microbianos y activan los mecanismos de defensa local y las respuestas inmunitarias específicas que actúan contra el microorganismo con el propósito de eliminarlo. Lamentablemente, la respuesta inmunitaria es, con frecuencia, excesivamente tardía o lenta. Para mejorar la capacidad de prevención de la infección del organismo humano, se puede potenciar el sistema inmunitario mediante la transferencia pasiva de anticuerpos incluidos en preparaciones de inmunoglobulinas o mediante la vacunación con componentes microbianos (vacunas). Las infecciones también se pueden controlar mediante compuestos quimioterápicos

diversos. No obstante, los microorganismos pueden mutar y compartir información genética, y los que no puedan ser reconocidos por la respuesta inmunitaria debido a la **variación antigénica** o que sean resistentes a los antibióticos se seleccionarán y perdurarán. En consecuencia, persiste la batalla por el control entre el microorganismo y el hospedador sin que ninguno de ellos haya podido proclamar aún la victoria (aunque los microorganismos han demostrado ser bastante más ingeniosos que los seres humanos). Es evidente que no hay ninguna «bala mágica» que haya erradicado las enfermedades infecciosas.

## DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO

El laboratorio de microbiología clínica desempeña un importante papel en el diagnóstico y el control de las enfermedades infecciosas. Sin embargo, la capacidad del laboratorio para realizar estas funciones se encuentra limitada por factores como la calidad de la muestra recogida en el paciente, el medio de transporte de la muestra al laboratorio y las técnicas utilizadas para demostrar la presencia del microorganismo. Puesto que la mayoría de las pruebas diagnósticas se basa en la capacidad de crecimiento del microorganismo, las condiciones del transporte han de asegurar su viabilidad. Asimismo, incluso los protocolos de recogida de muestras más sofisticados carecen de valor cuando la muestra recogida no es representativa del foco de la infección. Aunque esto parece obvio, muchas muestras remitidas a los laboratorios para su análisis se contaminan durante el proceso de recogida con microorganismos que colonizan las mucosas. Dado que la mayor parte de las infecciones se deben a microorganismos endógenos, es prácticamente imposible interpretar los resultados de las pruebas realizadas con muestras contaminadas.

Aunque el valor de estas pruebas es limitado, el laboratorio también puede determinar la actividad antimicrobiana de los fármacos quimioterápicos. El laboratorio tan sólo debe estudiar los microorganismos capaces de producir enfermedades y los fármacos antimicrobianos médicamente más significativos. La evaluación de todos los microorganismos aislados o una selección indiscriminada de fármacos puede dar lugar a resultados equívocos y a consecuencias potencialmente peligrosas. Por ello, puede ocurrir que un paciente reciba un tratamiento inapropiado basado en antibióticos innecesarios y, además, que no se identifique al verdadero microorganismo patógeno en el amplio abanico de microorganismos aislados y estudiados. Finalmente, la determinación *in vitro* de la susceptibilidad de un microorganismo a diversos antibióticos tan sólo representa un aspecto más de una compleja situación. En la planificación del tratamiento de un paciente también se deben tener en cuenta la interacción huésped-parásito y aspectos como la virulencia del microorganismo, la zona de la infección y la capacidad de respuesta del paciente frente a los efectos de la infección.

## RESUMEN

Es importante entender que los conocimientos sobre el mundo microbiano experimentan una evolución continua. Del mismo modo que los primeros microbiólogos basaron sus descubrimientos en los principios establecidos por sus predecesores, nosotros (y las futuras generaciones) continuaremos descubriendo nuevos microorganismos, nuevas enfermedades y nuevos tratamientos. Los capítulos que siguen pretenden proporcionar los fundamentos básicos para ampliar los conocimientos sobre los microorganismos y las enfermedades que provocan.



# Flora microbiana comensal y patógena en el ser humano

La microbiología médica se centra en el estudio de las interacciones existentes entre los animales (principalmente el ser humano) y los microorganismos como las bacterias, los virus, los hongos y los parásitos. Aunque su principal interés radica en las enfermedades causadas por estas interacciones, también debe tenerse en cuenta que los microorganismos desempeñan un papel significativo en la supervivencia del ser humano. La población comensal normal de microorganismos participa en la metabolización de los productos alimentarios, proporciona factores esenciales para el crecimiento, protege frente a las infecciones provocadas por gérmenes de alta virulencia y estimula la respuesta inmunitaria. En ausencia de estos microorganismos, la vida tal como la conocemos sería del todo imposible.

La flora microbiana presente tanto en la superficie como en el interior del organismo humano se encuentra en un continuo estado de flujo determinado por factores diversos como la edad, la dieta, el estado hormonal, el estado de salud y la higiene personal. Mientras que el feto humano se desarrolla en un ambiente estéril y protegido, el recién nacido se ve expuesto a microorganismos procedentes tanto de la madre como del medio ambiente. Lo primero que colonizan los microorganismos es la piel del lactante, seguida de la bucofaringe, el aparato digestivo y otras mucosas. Asimismo, esta población de microorganismos experimenta cambios continuos durante toda la vida de una persona. Los cambios del estado de salud también pueden alterar de forma espectacular el delicado equilibrio que existe entre el ser humano y los microorganismos heterogéneos que subsisten en su interior. Por ejemplo, la hospitalización de un paciente puede hacer que microorganismos normalmente no virulentos de la bucofaringe sean sustituidos por bacilos gramnegativos (p. ej., *Klebsiella*, *Pseudomonas*) que invaden los pulmones y producen la aparición de una neumonía. De igual modo, la proliferación de *Clostridium difficile* en el aparato digestivo se encuentra controlada por las bacterias presentes en el intestino. Sin embargo, en presencia de antibióticos se elimina esta microflora indígena y *C. difficile* es capaz de proliferar y producir diarrea y colitis.

La exposición de una persona a un microorganismo puede ocasionar uno de estos tres resultados. El microorganismo puede: 1) colonizar a la persona de forma transitoria; 2) colonizarla de forma permanente, o 3) provocar una enfermedad. Es importante diferenciar entre **colonización** y **enfermedad**. (Nota: Muchas personas utilizan de manera inapropiada el término *infección* como sinónimo de ambos.) Los microorganismos que colonizan al ser humano (sea durante un breve período de tiempo, como horas o días [transitorio], o de forma permanente) no alteran las funciones normales del organismo. En cambio, la enfermedad aparece cuando la interacción entre el microorganismo y el ser humano ocasiona un proceso anatomopatológico que provoca daños en el huésped humano. Este proceso puede tener su origen en factores microbianos (p. ej., daño orgánico causado por la proliferación del microorganismo o la producción de toxinas o enzimas citotóxicas) o bien en la respuesta inmunitaria del organismo huésped frente

a la infección (p. ej., la alteración anatomopatológica de las infecciones por el coronavirus responsable del síndrome respiratorio agudo grave [SRAG] se debe fundamentalmente a la respuesta inmunitaria del paciente contra el virus).

La comprensión de la microbiología médica exige conocer no sólo las diferentes clases de microorganismos existentes, sino también su predisposición a causar enfermedades. Unas pocas infecciones se deben a **patógenos estrictos** (es decir, microorganismos que se asocian siempre a enfermedad en el ser humano). Algunos ejemplos de patógenos estrictos y la enfermedad que provocan son *Mycobacterium tuberculosis* (tuberculosis), *Neisseria gonorrhoeae* (gonorrea), *Francisella tularensis* (tularemia), género *Plasmodium* (paludismo) y el virus de la rabia (rabia). Sin embargo, la mayoría de las infecciones se deben a **patógenos oportunistas**, es decir, unos microorganismos que forman parte de la microflora normal del paciente (p. ej., *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Candida albicans*). En condiciones normales estos microorganismos no producen enfermedad, pero sí la provocan cuando son introducidos en localizaciones no protegidas (p. ej., el torrente sanguíneo o los tejidos). Los factores específicos responsables de la virulencia de los patógenos estrictos y oportunistas se estudian en capítulos posteriores. Cuando el sistema inmunitario del paciente es defectuoso, el sujeto es más vulnerable a la enfermedad producida por patógenos oportunistas.

La población microbiana que coloniza el ser humano es numerosa y diversa. Nuestros conocimientos actuales sobre la composición de esta población se basan en métodos de cultivo exhaustivos; sin embargo, se estima que sólo un pequeño porcentaje de los microbios se pueden cultivar. Para comprender mejor la población microbiana se ha iniciado un proyecto a gran escala, llamado **Human Microbiome Project** (HMP, proyecto microbioma humano), para caracterizar de forma exhaustiva los microbios humanos y analizar su implicación en la salud y la enfermedad humana. Actualmente se están analizando de forma sistemática con técnicas genómicas la piel y todas las mucosas corporales. La fase inicial de este estudio finalizó en 2012, y es evidente que el microbioma humano es complejo, está formado por muchos microorganismos que no se reconocían previamente, y experimenta cambios dinámicos en la enfermedad. Si se desea la información más actual sobre este estudio, se debería consultar la página de internet del proyecto HMP en <http://nihroadmap.nih.gov/hmp/>. Para esta edición de *Microbiología médica*, la información que se incluye en este capítulo se basa en los datos obtenidos de cultivos sistemáticos, pero asumimos que gran parte de nuestros conocimientos actuales pueden ser muy distintos de lo que podemos llegar a conocer en los próximos 5 años.

## CABEZA Y APARATO RESPIRATORIO

### Boca, orofaringe y nasofaringe

Las vías respiratorias superiores están colonizadas por numerosos microorganismos y existen entre 10 y 100 bacterias

## CUADRO 2-1

**Microorganismos que colonizan con más frecuencia el aparato respiratorio superior****Bacterias**

*Acinetobacter*  
*Actinobacillus*  
*Actinomyces*  
*Cardiobacterium*  
*Corynebacterium*  
*Eikenella*  
 Enterobacteriaceae  
*Eubacterium*  
*Fusobacterium*  
*Haemophilus*  
*Kingella*  
*Moraxella*  
*Mycoplasma*  
*Neisseria*  
*Peptostreptococcus*  
*Porphyromonas*  
*Prevotella*  
*Propionibacterium*  
*Staphylococcus*  
*Streptococcus*  
*Stomatococcus*  
*Treponema*  
*Veillonella*

**Hongos**

*Candida*

**Parásitos**

*Entamoeba*  
*Trichomonas*

anaerobias por cada bacteria aerobia (cuadro 2-1). Las bacterias anaerobias más frecuentes pertenecen al género *Peptostreptococcus* y a otros cocos anaerobios relacionados, *Veillonella*, *Actinomyces* y *Fusobacterium*. Las bacterias aerobias más frecuentes se incluyen en los géneros *Streptococcus*, *Haemophilus* y *Neisseria*. La proporción relativa de estos microorganismos varía según las diferentes localizaciones anatómicas; por ejemplo, la flora microbiana presente en la superficie de un diente es muy distinta de la flora salival o de la existente en los espacios subgingivales. La mayor parte de los microorganismos comunes en las vías respiratorias superiores son relativamente avirulentos y, a no ser que sean introducidos en localizaciones normalmente estériles (p. ej., senos paranasales, oído medio, cerebro), pocas veces se asocian a enfermedad. Sin embargo, también pueden aparecer microorganismos potencialmente patógenos en las vías respiratorias superiores, como *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *S. aureus*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* y Enterobacteriaceae. El aislamiento de estos microorganismos en muestras de las vías respiratorias superiores no define su patogenicidad (recuérdese el concepto de colonización frente al de enfermedad). Su participación en un proceso patológico se debe demostrar por exclusión de otros patógenos. Por ejemplo, a excepción de *S. pyogenes*, estos microorganismos rara vez ocasionan faringitis (aunque pueden ser aislados de pacientes aquejados de esta entidad). Algunos microorganismos asociados con frecuencia a infecciones sinusales son *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae* y *M. catarrhalis*.

**Oído**

El microorganismo que coloniza más a menudo el oído externo es *Staphylococcus* coagulasa-negativo. En esta localización se han aislado también otros microorganismos que colonizan la piel, así como patógenos potenciales como *S. pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y especies de la familia Enterobacteriaceae.

**Ojo**

La superficie ocular está colonizada por estafilococos negativos para coagulasa, así como por microorganismos poco frecuentes que se asocian a la nasofaringe (p. ej., géneros *Haemophilus* y *Neisseria*, *Streptococcus viridans*). La enfermedad se relaciona habitualmente con *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *P. aeruginosa* y *Bacillus cereus*.

**Vías respiratorias inferiores**

La laringe, la tráquea, los bronquiolos y las vías respiratorias inferiores suelen ser estériles, aunque puede tener lugar una colonización transitoria por secreciones de las vías respiratorias superiores. Por regla general la enfermedad aguda de las vías respiratorias inferiores se debe a bacterias orales más virulentas (como *S. pneumoniae*, *S. aureus* y especies de la familia Enterobacteriaceae como *Klebsiella*). La aspiración crónica puede ocasionar una enfermedad polimicrobiana en la que predominan los microorganismos anaerobios, en especial *Peptostreptococcus*, cocos anaerobios relacionados y bacilos anaerobios gramnegativos. Algunos hongos como *C. albicans* son una causa infrecuente de enfermedad en las vías respiratorias inferiores, aunque se debe demostrar la invasión tisular por estos microorganismos para excluir una colonización simple. Por el contrario, la presencia de hongos dimórficos (p. ej., *Histoplasma*, *Coccidioides* y género *Blastomyces*) tiene capacidad diagnóstica debido a que en esta localización nunca se registra una colonización por estos microorganismos.

**TUBO DIGESTIVO**

El tubo digestivo se encuentra colonizado por microorganismos ya desde el nacimiento, y sigue albergando una variada población de microbios durante toda la existencia del organismo huésped (cuadro 2-2). Aunque la ingestión de alimentos y agua supone cada día una oportunidad de colonización por nuevos microorganismos, la población microbiana permanece relativamente estable a no ser que se altere el equilibrio de la microflora como consecuencia de factores exógenos, como un tratamiento antibiótico.

**Esófago**

Se pueden aislar levaduras y bacterias orofaríngeas, así como bacterias que colonizan el estómago, a partir de muestras del esófago. Sin embargo, aparentemente la mayoría de estos microorganismos son colonizadores temporales que no se establecen de forma permanente en esta localización. Las bacterias rara vez causan enfermedad en el esófago (esofagitis); la mayor parte de las infecciones son debidas al género *Candida* y a virus como el virus del herpes simple o el citomegalovirus.

**Estómago**

Puesto que el estómago contiene ácido clorhídrico y pepsinógeno (secretados por las células parietales y principales que tapizan la mucosa gástrica), los únicos microorga-

## CUADRO 2-2

**Microorganismos que colonizan con más frecuencia el tubo digestivo****Bacterias**

*Acinetobacter*  
*Actinomyces*  
*Bacteroides*  
*Bifidobacterium*  
*Campylobacter*  
*Clostridium*  
*Corynebacterium*  
 Enterobacteriaceae  
*Enterococcus*  
*Eubacterium*  
*Fusobacterium*  
*Haemophilus*  
*Helicobacter*  
*Lactobacillus*  
*Mobiluncus*  
*Peptostreptococcus*  
*Porphyromonas*  
*Prevotella*  
*Propionibacterium*  
*Pseudomonas*  
*Staphylococcus*  
*Streptococcus*  
*Veillonella*

**Hongos**

*Candida*

**Parásitos**

*Blastocystis*  
*Chilomastix*  
*Endolimax*  
*Entamoeba*  
*Iodamoeba*  
*Trichomonas*

nismos presentes son un pequeño número de bacterias con tolerancia a los ácidos, como las bacterias productoras de ácido láctico (géneros *Lactobacillus* y *Streptococcus*) y *Helicobacter pylori*. *H. pylori* es un agente etiológico de gastritis y enfermedad ulcerosa. La población microbiana puede sufrir unas notables modificaciones tanto en número como en diversidad en los pacientes tratados con fármacos que neutralizan o disminuyen la producción de ácidos gástricos.

**Intestino delgado**

En contraste con la porción anterior del aparato digestivo, el intestino delgado está colonizado por numerosas bacterias, hongos y parásitos. La mayoría de estos microorganismos son anaerobios, como *Peptostreptococcus*, *Porphyromonas* y *Prevotella*. Aunque algunos microorganismos que causan a menudo gastroenteritis (como *Salmonella* y género *Campylobacter*) pueden subsistir como residentes asintomáticos a bajas concentraciones, su identificación en el laboratorio habitualmente se asocia a enfermedad. En casos de obstrucción intestinal, como tras una intervención quirúrgica abdominal, puede aparecer un trastorno denominado síndrome del asa ciega. En estos pacientes, la ectasia del contenido intestinal origina la colonización y la proliferación de

los microorganismos que se encuentran normalmente en el intestino grueso, con la consiguiente aparición de un síndrome de malabsorción.

**Intestino grueso**

El intestino grueso contiene un número más elevado de microorganismos que cualquier otra localización corporal en el ser humano. Se estima que en las heces pueden existir más de  $10^{11}$  bacterias por gramo y las bacterias anaerobias serían 1.000 veces más frecuentes que las aerobias. Asimismo, en el intestino grueso también pueden residir diversas levaduras y parásitos no patógenos. Las bacterias más frecuentes pertenecen a *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Bacteroides*, *Enterococcus* y la familia Enterobacteriaceae. *E. coli* se halla en prácticamente todos los seres humanos desde su nacimiento hasta su muerte. Aunque este microorganismo representa una proporción inferior al 1% de la población microbiana intestinal, se considera la bacteria aerobia responsable con mayor frecuencia de las enfermedades intraabdominales. De modo semejante, aunque *Bacteroides fragilis* es un miembro poco destacado de la microflora intestinal, constituye el principal microorganismo anaerobio responsable de la aparición de enfermedades intraabdominales. Por el contrario, *Eubacterium* y *Bifidobacterium* son las bacterias que se encuentran más a menudo en el intestino grueso, pero rara vez causan enfermedad. Estos microorganismos carecen de los distintos factores de virulencia presentes en *B. fragilis*.

El tratamiento con antibióticos puede modificar rápidamente la población microbiana y provocar la proliferación de microorganismos resistentes a estos fármacos, como *Enterococcus*, *Pseudomonas* y hongos. *C. difficile* también prolifera con rapidez en esta situación y origina una patología que comprende desde la diarrea hasta la colitis pseudomembranosa. Igualmente, la exposición a otros microorganismos patógenos intestinales, como *Shigella*, *E. coli* enterohemorrágica y *Entamoeba histolytica*, puede alterar la microflora del colon y ocasionar la aparición de enfermedades intestinales significativas.

**APARATO GENITOURINARIO**

En general, la porción anterior de la uretra y la vagina son las únicas localizaciones del aparato genitourinario que están colonizadas por microorganismos de manera permanente (cuadro 2-3). Aunque la vejiga urinaria puede ser colonizada de forma transitoria por bacterias que migran desde la uretra en dirección ascendente, estos microorganismos deben ser eliminados con rapidez por la actividad bactericida de las células uroepiteliales y la acción de arrastre de la orina expulsada. Las restantes estructuras del aparato urinario han de ser asimismo estériles (excepto en presencia de enfermedad o de una anomalía anatómica). De igual modo, el útero debe permanecer libre de microorganismos.

**Uretra anterior**

La población microbiana comensal de la uretra está formada por diversos microorganismos; los más numerosos de los cuales son los lactobacilos, los estreptococos y los estafilococos negativos para coagulasa. Estos microorganismos son relativamente avirulentos y rara vez se asocian a enfermedad en el ser humano. Por el contrario, la uretra puede verse colonizada de forma transitoria por microorganismos fecales, como *Enterococcus*, miembros de la familia Enterobacteriaceae y *Candida*, todos los cuales son

CUADRO 2-3

**Microorganismos que colonizan con más frecuencia el aparato genitourinario****Bacterias**

*Actinomyces*  
*Bacteroides*  
*Bifidobacterium*  
*Clostridium*  
*Corynebacterium*  
 Enterobacteriaceae  
*Enterococcus*  
*Eubacterium*  
*Fusobacterium*  
*Gardnerella*  
*Haemophilus*  
*Lactobacillus*  
*Mobiluncus*  
*Mycoplasma*  
*Peptostreptococcus*  
*Porphyromonas*  
*Prevotella*  
*Propionibacterium*  
*Staphylococcus*  
*Streptococcus*  
*Treponema*  
*Ureaplasma*

**Hongos**

*Candida*

CUADRO 2-4

**Microorganismos que colonizan con más frecuencia la piel****Bacterias**

*Acinetobacter*  
*Aerococcus*  
*Bacillus*  
*Clostridium*  
*Corynebacterium*  
*Micrococcus*  
*Peptostreptococcus*  
*Propionibacterium*  
*Staphylococcus*  
*Streptococcus*

**Hongos**

*Candida*  
*Malassezia*

capaces de invadir el aparato genitourinario, multiplicarse en la orina y ocasionar enfermedades significativas. Los microorganismos patógenos, como *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis*, son una causa frecuente de uretritis y pueden persistir como colonizadores asintomáticos de la uretra. Independientemente de la presencia o ausencia de manifestaciones clínicas, el aislamiento de estos dos microorganismos en las muestras del paciente se debe considerar significativo.

**Vagina**

La población microbiana de la vagina es muy heterogénea y se ve influida en gran medida por diversos factores hormonales. Las recién nacidas están colonizadas ya por lactobacilos desde su nacimiento, los cuales predominan durante aproximadamente 6 semanas. Después de ese período, los valores de estrógenos maternos han disminuido y la flora vaginal se modifica e incluye estafilococos, estreptococos y miembros de la familia Enterobacteriaceae. Cuando en la pubertad se inicia la producción de estrógenos, se produce otro cambio de la flora microbiana. Los lactobacilos reaparecen como microorganismos predominantes y se aíslan también muchas otras bacterias, como estafilococos (*S. aureus* con una frecuencia menor que las especies coagulasa-negativas), estreptococos (incluido el estreptococo del grupo B), *Enterococcus*, *Gardnerella*, *Mycoplasma*, *Ureaplasma*, miembros de la familia Enterobacteriaceae y diversas bacterias anaerobias. *N. gonorrhoeae* constituye una causa frecuente de vaginitis. En ausencia de este microorganismo, se registra un número significativo de casos cuando se altera el equilibrio de la flora bacteriana vaginal, lo que ocasiona una disminución

del número de lactobacilos y un aumento de *Mobiluncus* y *Gardnerella*. *Trichomonas vaginalis*, *C. albicans* y *Candida glabrata* constituyen, igualmente, agentes etiológicos destacados de vaginitis. Aunque se considera que el virus herpes simple y el virus del papiloma no forman parte de la flora normal del aparato genitourinario, pueden provocar infecciones persistentes.

**Cuello uterino**

A pesar de que el cuello uterino no suele estar colonizado por bacterias, *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis* son causas importantes de cervicitis. *Actinomyces* también puede provocar enfermedad en esta localización.

**PIEL**

Aunque un gran número de microorganismos están en contacto con la superficie cutánea, este ambiente relativamente hostil no es favorable para la supervivencia de la mayoría de ellos (v. cuadro 2-4). Los microorganismos que se encuentran con mayor frecuencia en la superficie cutánea son bacterias grampositivas (p. ej., *Staphylococcus coagulasa-negativo* y, con menos frecuencia, *S. aureus*, corinebacterias y propionibacterias). *Clostridium perfringens* se aísla en la piel de aproximadamente el 20% de las personas sanas, y los hongos *Candida* y *Malassezia* también pueden localizarse sobre las superficies cutáneas, en especial en las localizaciones húmedas. Los estreptococos son capaces de colonizar la piel de forma transitoria, si bien los ácidos grasos volátiles producidos por las propionibacterias anaerobias resultan tóxicos para estos microorganismos. Los bacilos gramnegativos, con la excepción de *Acinetobacter* y algunos otros géneros menos frecuentes, generalmente no se cultivan de la piel humana. Se pensaba que el entorno era demasiado hostil para permitir la supervivencia de estos microorganismos; sin embargo, en el proyecto HMP se ha visto que los bacilos gramnegativos no cultivables pueden ser los microorganismos más frecuentes de la superficie cutánea.

## PREGUNTAS

---

1. ¿Cuál es la diferencia entre colonización y enfermedad?
  2. Enumere ejemplos de patógenos estrictos y patógenos oportunistas.
  3. ¿Qué factores regulan las poblaciones microbianas de los microorganismos que colonizan el ser humano?
- 

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

## BIBLIOGRAFÍA

- Balows A, Truper H: *The prokaryotes*, ed 2, New York, 1992, Springer-Verlag.
- Murray P: Human microbiota. In Balows A, et al, editor: *Topley and Wilson's microbiology and microbial infections*, ed 10, London, 2005, Edward Arnold.
- Murray P, Shea Y: *Pocket guide to clinical microbiology*, ed 3, Washington, DC, 2004, American Society for Microbiology Press.

## RESPUESTAS

---

1. El cuerpo humano tiene muchos microorganismos (bacterias, hongos, algunos parásitos) que forman la población comensal normal. Estos microorganismos viven en la superficie de la piel y de todas las membranas mucosas (desde la boca hasta el ano y el aparato genitourinario). Estas bacterias viven en las superficies y protegen a los seres humanos de la colonización por microorganismos muy virulentos. Estos microorganismos también estimulan una respuesta protectora y pueden ayudar a aportar factores de crecimiento esenciales. Si estos microorganismos se introducen en partes del cuerpo que normalmente son estériles, o si una persona está expuesta a microorganismos muy virulentos, entonces puede producirse una enfermedad. Por tanto, es importante distinguir entre colonización, que es un proceso natural e importante, y enfermedad.

2. Los patógenos estrictos son microorganismos que casi siempre se encuentran en una enfermedad. Algunos ejemplos de patógenos estrictos son *Mycobacterium tuberculosis*, *Clostridium tetani*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Francisella tularensis*, *Plasmodium falciparum* y los virus de la rabia. La mayoría de las infecciones en seres humanos están producidas por patógenos oportunistas, es decir, microorganismos que pueden colonizar a los seres humanos sin datos de enfermedad, o que producen enfermedad cuando se introducen en tejidos que normalmente son estériles o en un paciente con un defecto de la inmunidad. Algunos ejemplos de patógenos oportunistas son *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Candida albicans*.

3. Los factores que determinan la población de microorganismos que colonizan a los seres humanos son complejos e incluyen la edad, la dieta, el estado hormonal, el estado de salud y la higiene personal.

# 3

## Esterilización, desinfección y antisepsia

Un aspecto importante del control de las infecciones es el conocimiento de los principios de la esterilización, la desinfección y la antisepsia (cuadro 3-1).

### ESTERILIZACIÓN

La esterilización es la destrucción total de todos los microorganismos, incluyendo las formas más resistentes, como las esporas bacterianas, las micobacterias, los virus sin envoltura (no lipídicos) y los hongos. Esto se puede conseguir utilizando esterilizantes físicos, vapor de gas o esterilizantes químicos (tabla 3-1).

Los **esterilizantes físicos**, como el **vapor húmedo y seco**, son los métodos de esterilización más utilizados en los hospitales y están indicados para la mayoría de los materiales, excepto aquellos que son sensibles al calor o están formados por productos químicos tóxicos volátiles. La **filtración** es útil para eliminar bacterias y hongos del aire (con filtros de aire para partículas de alta eficiencia [HEPA]) o de diversas soluciones. Sin embargo, estos filtros no pueden eliminar los virus y algunas bacterias pequeñas. También se utiliza con frecuencia la **radiación ultravioleta**, las **radiaciones ionizantes** (p. ej., radiación gamma) y las **microondas**. La limitación de la radiación ultravioleta es que es necesaria una exposición directa.

El **óxido de etileno** es un **esterilizante mediante vapor de gas** de uso habitual. Aunque es muy eficiente, hay regulaciones estrictas que limitan su uso porque el óxido de etileno es inflamable, explosivo y carcinógeno para los animales de laboratorio. La esterilización con **gas formaldehído** también está limitada porque el producto químico es carcinógeno. Su uso está restringido principalmente a la esterilización de los filtros HEPA. Los vapores de **peróxido de hidrógeno** son esterilizantes eficaces debido a la naturaleza oxidante del gas. Este esterilizante se utiliza para la esterilización de instrumentos. Una variación es la **esterilización con gas de plasma**, en la que se vaporiza peróxido de hidrógeno y después se producen radicales libres reactivos con energía de frecuencia de microondas o de radiofrecuencia. Como es un método de esterilización eficiente que no produce derivados tóxicos, la esterilización con gas de plasma ha reemplazado al óxido de etileno en muchas aplicaciones. Sin embargo, no se puede utilizar con materiales que absorben peróxido de hidrógeno o que reaccionan con el mismo.

También se han utilizado dos **esterilizantes químicos**: **ácido peracético** y **glutaraldehído**. El ácido peracético, un oxidante, tiene una actividad excelente, y los productos finales (es decir, ácido acético y oxígeno) no son tóxicos. Por el contrario, la seguridad es un problema con el glutaraldehído, y se debe tener cuidado cuando se manipule este producto químico.

### DESINFECCIÓN

Los microorganismos también se destruyen mediante procedimientos de desinfección, aunque pueden sobrevivir los microorganismos más resistentes. Lamentablemente,

los términos *desinfección* y *esterilización* habitualmente se utilizan de manera indistinta, lo que puede generar cierta confusión. Esto se debe a que los procesos de desinfección se han categorizado como de alto nivel, nivel intermedio y bajo nivel. La desinfección de alto nivel generalmente puede tener una eficacia próxima a la de la esterilización, mientras que formas de esporas pueden sobrevivir a la desinfección de nivel intermedio, y muchos microorganismos pueden seguir siendo viables cuando se los expone a una desinfección de bajo nivel.

Incluso la clasificación de los desinfectantes (tabla 3-2) por su nivel de actividad es confusa. La eficacia de estos procedimientos depende de la naturaleza del objeto que hay que desinfectar, del número y de la resistencia de los microorganismos contaminantes, de la cantidad de material orgánico presente (se puede inactivar el desinfectante), del tipo y la concentración del desinfectante, y de la duración y la temperatura de la exposición.

Los **desinfectantes de alto nivel** se utilizan para objetos que se utilizan en procedimientos invasivos y que no pueden soportar procedimientos de esterilización (p. ej., determinados tipos de endoscopios e instrumentos quirúrgicos con plástico u otros componentes que no se pueden esterilizar en autoclave). La desinfección de estos objetos y de otros similares es más eficaz cuando, antes del tratamiento, se limpia la superficie para eliminar materia orgánica. Los ejemplos desinfectantes de alto nivel incluyen el tratamiento con calor húmedo y el uso de líquidos como glutaraldehído, peróxido de hidrógeno, ácido peracético y compuestos de cloro.

Los **desinfectantes de nivel intermedio** (p. ej., alcoholes, compuestos con yodóforos, compuestos fenólicos) se utilizan para limpiar superficies e instrumentos en los que es poco probable la contaminación por esporas bacterianas y otros microorganismos muy resistentes. Se considera que son instrumentos y dispositivos semicríticos, entre los que están los endoscopios flexibles de fibra óptica, los laringoscopios, los espéculos vaginales, los circuitos para respiradores para anestesia y otros objetos.

Los **desinfectantes de bajo nivel** (p. ej., compuestos de amonio cuaternario) se utilizan para tratar instrumentos y dispositivos no críticos, como los manguitos de presión arterial, los electrodos de electrocardiograma y los estetoscopios. Aunque estos instrumentos entran en contacto con los pacientes, no penetran en las superficies mucosas ni en tejidos estériles.

El nivel de los desinfectantes utilizados para las superficies ambientales está determinado por el riesgo relativo que plantean estas superficies como reservorio de microorganismos patógenos. Por ejemplo, debe utilizarse un nivel desinfectante mayor para limpiar la superficie de instrumentos contaminados con sangre que para limpiar superficies que están «sucias», como suelos, fregaderos y encimeras. La excepción a esta regla es si una superficie particular ha estado implicada en una infección nosocomial, como un cuarto de baño contaminado por *Clostridium difficile* (bacteria anaerobia formadora de

CUADRO 3-1

## Definiciones

**Antisepsia:** uso de productos químicos sobre la piel u otro tejido vivo para inhibir o eliminar los microorganismos; no está implicada ninguna acción esporicida

**Desinfección:** uso de procedimientos físicos o productos químicos para destruir la mayoría de los microorganismos; las esporas bacterianas y otros microorganismos relativamente resistentes (p. ej., micobacterias, virus y hongos) pueden mantener su viabilidad; los desinfectantes se dividen en productos de nivel alto, intermedio y bajo

**Germicida:** producto químico capaz de destruir microorganismos; pueden sobrevivir las esporas

**Desinfectante de alto nivel:** germicida que destruye todos los patógenos microbianos excepto grandes números de esporas bacterianas

**Desinfectante de nivel intermedio:** germicida que destruye todos los patógenos microbianos excepto las endosporas bacterianas

**Desinfectante de bajo nivel:** germicida que destruye la mayoría de las bacterias vegetativas y los virus con cubierta lipídica o de tamaño medio

**Esporicida:** germicida capaz de destruir esporas bacterianas

**Esterilización:** uso de procedimientos físicos o productos químicos para destruir todas las formas microbianas, incluidas las esporas bacterianas

esporas) o un fregadero contaminado por *Pseudomonas aeruginosa*. En estos casos se debe seleccionar un desinfectante con una actividad adecuada frente al patógeno implicado.

## ANTISEPSIA

Los antisépticos (tabla 3-3) se utilizan para reducir el número de microorganismos en las superficies cutáneas. Estos compuestos se seleccionan en base a su seguridad y su eficacia. En

Tabla 3-1 Métodos de esterilización

| Método                                 | Concentración o nivel                                   |
|--|---|
| <b>Esterilizantes físicos</b>          |   |
| Vapor a presión                        | 121 °C o 132 °C durante intervalos de tiempo variables  |
| Filtración                             | Tamaño de poro de 0,22 a 0,45 μm; filtros HEPA          |
| Radiación ultravioleta                 | Exposición variable a luz de 254 nm de longitud de onda |
| Radiación ionizante                    | Exposición variable a radiación gamma                   |
| Radiación de radiofrecuencia           | Exposición variable a microondas                        |
| <b>Esterilizantes por vapor de gas</b> |   |
| Óxido de etileno                       | 450-1.200 mg/l a 29 °C a 65 °C durante 2-5 h            |
| Vapor de formaldehído                  | 2-5% a 60 °C a 80 °C                                    |
| Vapor de peróxido de hidrógeno         | 30% a 55 °C a 60 °C                                     |
| Gas de plasma                          | Gas peróxido de hidrógeno muy ionizado                  |
| <b>Esterilizantes químicos</b>         |   |
| Ácido peracético                       | 0,2%  |
| Glutaraldehído                         | 2%  |

HEPA, filtro de aire para partículas de elevada eficiencia.

Tabla 3-2 Métodos de desinfección

| Método                           | Concentración (nivel de actividad)          |
|----------------------------------|---|
| <b>Calor</b>                     |   |
| Calor húmedo                     | 75 °C a 100 °C durante 30 minutos (elevada) |
| <b>Líquido</b>                   |   |
| Glutaraldehído                   | 2-3,5% (elevada)                            |
| Peróxido de hidrógeno            | 3-25% (elevada)                             |
| Formaldehído                     | 3-8% (elevada/intermedia)                   |
| Dióxido de cloro                 | Variable (elevada)                          |
| Ácido peracético                 | Variable (elevada)                          |
| Compuestos de cloro              | 100-1.000 ppm de cloro libre (elevada)      |
| Alcohol (etílico, isopropílico)  | 70-95% (intermedia)                         |
| Compuestos fenólicos             | 0,4-5,0% (intermedia/baja)                  |
| Compuestos yodóforos             | 30-50 ppm de yodo libre/l (intermedia)      |
| Compuestos de amonio cuaternario | 0,4-1,6% (baja)                             |

la tabla 3-4 se presenta un resumen de sus propiedades germicidas. Los **alcoholes** tienen una actividad excelente frente a todos los grupos de microorganismos excepto las esporas, y no son tóxicos, aunque tienden a reseca la superficie cutánea porque eliminan lípidos. Tampoco tienen actividad residual y son inactivados por la materia orgánica. Por tanto, se debe limpiar la superficie de la piel antes de aplicar un alcohol. Los **yodóforos** también son antisépticos cutáneos excelentes, y tienen un espectro de actividad similar al de los alcoholes. Son ligeramente más tóxicos para la piel que el alcohol, tienen una actividad residual escasa y son inactivados por la materia orgánica. Los yodóforos y los compuestos de yodo se utilizan con frecuencia con alcoholes para desinfectar la superficie cutánea. La **clorhexidina** tiene una actividad antimicrobiana extensa, aunque destruye microorganismos a una velocidad mucho menor que el alcohol. Su actividad persiste, aunque la materia orgánica y los niveles de pH elevados reducen su eficacia. La actividad del **paraclorometaxilenol (PCMX)** se limita principalmente a bacterias grampositivas. Como no es tóxico y tiene actividad residual, se ha utilizado en productos para el lavado de manos. El **triclosán** es activo frente a bacterias pero no frente a otros muchos microorganismos. Es un antiséptico de uso habitual en jabones desodorantes y algunos dentífricos.

## MECANISMOS DE ACCIÓN

La siguiente sección revisa brevemente los mecanismos mediante los cuales actúan los esterilizantes, desinfectantes y antisépticos más habituales.

### Calor húmedo

Los intentos de esterilizar objetos con agua hirviendo son ineficaces porque sólo se puede mantener una temperatura relativamente baja (100 °C). De hecho, habitualmente se demuestra la formación de esporas por una bacteria si se hierve

Tabla 3-3 Antisépticos

| Antiséptico                     | Concentración                                   |
|---------------------------------|---|
| Alcohol (etílico, isopropílico) | 70-90%  |
| Yodóforos                       | 1-2 mg de yodo libre/l; 1-2% de yodo disponible |
| Clorhexidina                    | 0,5-4,0%  |
| Paraclorometaxilenol            | 0,50-3,75%                                      |
| Triclosán                       | 0,3-2,0%  |



**Tabla 3-4** Propiedades espermicidas de desinfectantes y antisépticos

| Productos                        | Bacterias | Micobacterias | Esporas bacterianas | Hongos | Virus |
|----------------------------------|-----------|---------------|---------------------|--------|-------|
| <b>Desinfectantes</b>            |           |               |                     |        |       |
| Alcohol                          | +         | +             | –                   | +      | +/-   |
| Peróxido de hidrógeno            | +         | +             | +/-                 | +      | +     |
| Formaldehído                     | +         | +             | +                   | +      | +     |
| Fenólicos                        | +         | +             | –                   | +      | +/-   |
| Cloro                            | +         | +             | +/-                 | +      | +     |
| Yodóforos                        | +         | +/-           | –                   | +      | +     |
| Glutaraldehído                   | +         | +             | +                   | +      | +     |
| Compuestos de amonio cuaternario | +/-       | –             | –                   | +/-    | +/-   |
| <b>Antisépticos</b>              |           |               |                     |        |       |
| Alcohol                          | +         | +             | –                   | +      | +     |
| Yodóforos                        | +         | +             | –                   | +      | +     |
| Clorhexidina                     | +         | +             | –                   | +      | +     |
| Paraclorometaxilenol             | +/-       | +/-           | –                   | +      | +/-   |
| Triclosán                        | +         | +/-           | –                   | +/-    | +     |

una solución de microorganismos y después se subcultiva la solución. El hervido de los microorganismos vegetativos los destruye, aunque las esporas siguen siendo viables. Por el contrario, el vapor a presión en un autoclave es una forma muy eficaz de esterilización; la mayor temperatura produce desnaturalización de las proteínas microbianas. La velocidad de destrucción de los microorganismos durante el proceso de la esterilización en autoclave es rápida, aunque depende de la temperatura y la duración del proceso, del tamaño del autoclave, del flujo de vapor, de la densidad y el tamaño de la carga, y de la colocación de la carga en la cámara. Se debe tener cuidado de evitar crear bolsas de aire, que impiden la penetración del vapor en la carga. En general la mayoría de los autoclaves funcionan a 121 °C a 132 °C durante 15 minutos o más. La inclusión de preparados comerciales de esporas de *Bacillus stearothermophilus* puede ayudar a monitorizar la eficacia de la esterilización. Se coloca una ampolla de estas esporas en el centro de la carga, se extrae al final del proceso de la desinfección en el autoclave, y se incuba a 37 °C. Si el procedimiento de esterilización ha sido eficaz, las esporas se destruyen y los microorganismos no crecen.

### Óxido de etileno

El óxido de etileno es un gas incoloro (soluble en agua y en disolventes orgánicos habituales) que se utiliza para esterilizar objetos termosensibles. El proceso de esterilización es relativamente lento y depende de la concentración del gas, de la humedad relativa y del contenido de humedad del objeto que se va a esterilizar, del tiempo de exposición y de la temperatura. El tiempo de exposición se reduce un 50% por cada aumento al doble de la concentración de óxido de etileno. De igual manera, la actividad del óxido de etileno aumenta aproximadamente el doble con cada aumento de la temperatura de 10 °C. La esterilización con óxido de etileno es óptima en una humedad relativa de aproximadamente el 30%, con una reducción de la actividad con una humedad mayor o menor. Esto es particularmente problemático si los microorganismos contaminados se han secado en una superficie o se han liofilizado. El óxido de etileno ejerce su actividad esporicida mediante la alquilación de los grupos hidroxilo, carboxilo, amino y sulfhidrilo terminales. Este proceso bloquea los grupos reactivos necesarios para muchos procesos metabólicos esenciales. Los ejemplos de otros gases alquilantes utilizados como esterilizantes son el formaldehído y el  $\beta$ -propiolactona. Como el óxido de etileno puede lesionar

tejidos viables, se debe disipar el gas antes de que se pueda utilizar el objeto. Este período de aireación es generalmente de 16 horas o mayor. La eficacia de la esterilización se monitoriza con el análisis de las esporas de *Bacillus subtilis*.

### Aldehídos

Igual que el óxido de etileno, los aldehídos ejercen su efecto mediante alquilación. Los dos aldehídos mejor conocidos son el **formaldehído** y el **glutaraldehído**, productos ambos que se pueden utilizar como esterilizantes o como desinfectantes de alto nivel. El gas formaldehído se puede disolver en agua (creándose una solución denominada *formalina*) a una concentración final del 37%. A la formalina se le añaden estabilizadores como el metanol. Las concentraciones bajas de formalina son bacteriostáticas (es decir, inhiben los microorganismos pero no los destruyen), mientras que concentraciones mayores (p. ej., del 20%) pueden destruir todos los microorganismos. La combinación de formaldehído con alcohol (p. ej., formalina al 20% en alcohol al 70%) puede incrementar esta actividad microbicida. La exposición de la piel o de las membranas mucosas al formaldehído puede ser tóxica. El glutaraldehído es menos tóxico para los tejidos viables, aunque puede producir quemaduras en la piel o en las membranas mucosas. El glutaraldehído es más activo a niveles de pH alcalinos (es «activado» por el hidróxido de sodio), aunque es menos estable. El glutaraldehído también es inactivado por la materia orgánica; por tanto, se deben limpiar primero los objetos que se van a tratar.

### Oxidantes

Los ejemplos de oxidantes incluyen ozono, ácido peracético y peróxido de hidrógeno, que es el más utilizado de estos productos. El **peróxido de hidrógeno** destruye de manera eficaz la mayoría de las bacterias a una concentración del 3% al 6% y destruye todos los organismos, incluyendo las esporas, a concentraciones mayores (del 10% al 25%). La forma oxidante activa no es el peróxido de hidrógeno, sino el radical hidroxilo libre que se forma por la descomposición del peróxido de hidrógeno. El peróxido de hidrógeno se utiliza para desinfectar implantes de plástico, lentes de contacto y prótesis quirúrgicas.

### Halógenos

Los halógenos, como los compuestos que tienen cloro o yodo, se utilizan mucho como desinfectantes. Los **compuestos de**

yodo son los halógenos más eficaces de que se dispone para la desinfección. El yodo es un elemento muy reactivo que precipita las proteínas y oxida enzimas esenciales. Es microbicida frente a prácticamente todos los microorganismos, incluyendo las bacterias formadoras de esporas y las micobacterias. Ni la concentración ni el pH de la solución de yodo afectan a la actividad microbicida, aunque la eficiencia de las soluciones de yodo aumenta en soluciones ácidas porque se libera más yodo libre. El yodo actúa más rápidamente que otros compuestos halógenos y que los compuestos de amonio cuaternario. Sin embargo, la actividad del yodo puede estar reducida cuando hay algunos compuestos orgánicos e inorgánicos, como suero, heces, líquido ascítico, esputo, orina, tiosulfato sódico y amoníaco. El yodo elemental se puede disolver en yoduro potásico acuoso o en alcohol, o puede formar complejos con un vehículo. Este último compuesto se denomina *yodóforo* (yodo, «yodo»; foro, «portador»). La povidona yodada (yodo formando complejos con polivinilpirrolidona) es el producto que más se utiliza, y es relativamente estable y no tóxica para los tejidos y las superficies metálicas, aunque es más cara que otras soluciones de yodo.

Las **soluciones de cloro** también se utilizan mucho como desinfectantes. Las soluciones acuosas de cloro tienen una actividad bactericida rápida, aunque no se han definido sus mecanismos de acción. En el agua puede haber tres formas de cloro: cloro elemental ( $\text{Cl}_2$ ), que es un oxidante muy potente; ácido hipocloroso ( $\text{HOCl}$ ); e ion hipoclorito ( $\text{OCl}_2$ ). El cloro también se combina con amoníaco y con otros compuestos nitrogenados para formar cloroaminas, o compuestos de *N*-cloro. El cloro puede ejercer su efecto mediante la oxidación irreversible de los grupos sulfhidrilo (SH) de enzimas esenciales. Se cree que los hipocloritos interactúan con componentes citoplásmicos para formar compuestos de *N*-cloro tóxicos, que interfieren con el metabolismo celular. La eficacia del cloro es inversamente proporcional al pH, y se observa mayor actividad con niveles de pH ácidos. Esto es compatible con la mayor actividad asociada al ácido hipocloroso que a la concentración del ion hipoclorito. La actividad de los compuestos de cloro también aumenta con la concentración (p. ej., un aumento al doble de la concentración da lugar a una disminución del 30% del tiempo necesario para la destrucción) y la temperatura (p. ej., una reducción del tiempo necesario para la destrucción del 50% a 65% por un aumento de la temperatura de 10 °C). La materia orgánica y los detergentes alcalinos pueden reducir la eficacia de los compuestos de cloro. Estos compuestos tienen una buena actividad germicida, aunque los microorganismos formadores de esporas son de 10 a 1.000 veces más resistentes al cloro que las bacterias vegetativas.

### Compuestos fenólicos

Los compuestos fenólicos (germicidas) se utilizan raras veces como desinfectantes. Sin embargo, tienen interés histórico porque se utilizaron como método de referencia para evaluar la actividad de otros germicidas. El cociente de actividad germicida de un compuesto problema respecto a la de una concentración especificada de fenol permitía obtener el coeficiente de fenol. Un valor de 1 indicaba una actividad equivalente, mayor de 1 indicaba una actividad menor que la del fenol y menor de 1 indicaba una actividad mayor que la del fenol. Estas pruebas están limitadas porque el fenol no es esporicida a temperatura ambiente (aunque sí lo es a temperaturas próximas a 100 °C) y es poco activo frente a virus que no contienen lípidos. Esto es comprensible porque

se cree que el fenol actúa desorganizando las membranas que contienen lípidos, lo que da lugar a la salida del contenido celular. Los compuestos fenólicos son eficaces frente a las micobacterias, que normalmente son resistentes, porque la pared celular de estos microorganismos tiene una concentración muy elevada de lípidos. La exposición de los productos fenólicos a compuestos alcalinos reduce significativamente su actividad, mientras que la halogenación de los compuestos fenólicos incrementa su actividad. La introducción de grupos alifáticos o aromáticos en el núcleo de los fenoles halógenos también incrementa su actividad. Los bis-fenoles son dos compuestos fenólicos unidos entre sí. La actividad de estos compuestos también se puede potenciar mediante halogenación. Un ejemplo de un bis-fenol halogenado es el **hexaclorofeno**, un antiséptico con actividad frente a bacterias grampositivas.

### Compuestos de amonio cuaternario

Los compuestos de amonio cuaternario están formados por cuatro grupos orgánicos unidos covalentemente al nitrógeno. La actividad germicida de estos compuestos catiónicos está determinada por la naturaleza de los grupos orgánicos, de modo que la mayor actividad se observa con compuestos que tienen grupos de 8 a 18 átomos de carbono de longitud. Entre los ejemplos de los compuestos de amonio cuaternario están el **cloruro de benzalconio** y el **cloruro de cetilpiridinio**. Estos compuestos actúan desnaturalizando las membranas celulares para liberar los componentes intracelulares. Los compuestos de amonio cuaternario son bacteriostáticos a concentraciones bajas y bactericidas a concentraciones elevadas; sin embargo, bacterias como *Pseudomonas* y *Mycobacterium* y el hongo *Trichophyton* son resistentes a estos compuestos. De hecho, algunas cepas de *Pseudomonas* pueden crecer en soluciones de amonios cuaternarios. Muchos virus y todas las esporas bacterianas también son resistentes. Los detergentes iónicos, la materia orgánica y la dilución neutralizan los compuestos de amonio cuaternario.

### Alcoholes

La actividad germicida de los alcoholes aumenta al aumentar la longitud de la cadena (máximo de cinco a ocho átomos de carbono). Los dos alcoholes más utilizados son el **etanol** y el **isopropanol**. Estos alcoholes tienen actividad bactericida rápida frente a bacterias vegetativas, micobacterias, algunos hongos y virus que contienen lípidos. Lamentablemente, los alcoholes no tienen actividad frente a las esporas bacterianas y tienen una actividad escasa frente a algunos hongos y algunos virus que no contienen lípidos. La actividad es mayor en presencia de agua. Por tanto, el alcohol al 70% es más activo que el alcohol al 95%. El alcohol es un desinfectante habitual de las superficies cutáneas y, cuando se sigue por tratamiento con un yodóforo, es muy eficaz para esta finalidad. Los alcoholes también se utilizan para desinfectar objetos como termómetros.

## PREGUNTAS

1. Defina los términos siguientes y presente tres ejemplos de cada uno: esterilización, desinfección y antisepsia.
2. Defina los tres niveles de desinfección y presente ejemplos de cada uno de ellos. ¿Cuándo se utilizaría cada uno de los tipos de desinfectante?
3. ¿Qué factores influyen en la eficacia de la esterilización con calor húmedo, calor seco y óxido de etileno?

4. Dé ejemplos de cada uno de los siguientes desinfectantes y de su mecanismo de acción: compuestos de yodo, compuestos de cloro, compuestos fenólicos y compuestos de amonio cuaternario.

---

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

#### BIBLIOGRAFÍA

- Block SS: *Disinfection, sterilization, and preservation*, ed 2, Philadelphia, 1977, Lea & Febiger.
- Brody TM, Larner J, Minneman KP: *Human pharmacology: molecular to clinical*, ed 3, St Louis, 1998, Mosby.
- Widmer A, Frei R: Decontamination, disinfection, and sterilization. In Murray P, et al, editor: *Manual of clinical microbiology*, ed 9, Washington, DC, 2007, American Society for Microbiology.

Página deliberadamente en blanco

## RESPUESTAS

1. No hay una definición uniforme de *esterilización* y *desinfección*. En general, la **esterilización** representa la destrucción total de todos los microorganismos, incluyendo las formas más resistentes, como esporas bacterianas, micobacterias, virus sin envoltura y hongos. Los ejemplos de productos utilizados para la esterilización son óxido de etileno, gas formaldehído, peróxido de hidrógeno, ácido peracético y glutaraldehído. La **desinfección** destruye la mayoría de los microorganismos, aunque los más resistentes pueden sobrevivir a algunos procedimientos de desinfección. Los ejemplos de desinfectantes incluyen calor húmedo, peróxido de hidrógeno y compuestos fenólicos. La **antisepsia** se utiliza para reducir el número de microorganismos en las superficies cutáneas. Los ejemplos de antisépticos incluyen alcoholes, yodóforos, clorhexidina, paraclorometaxilenol y triclosán.

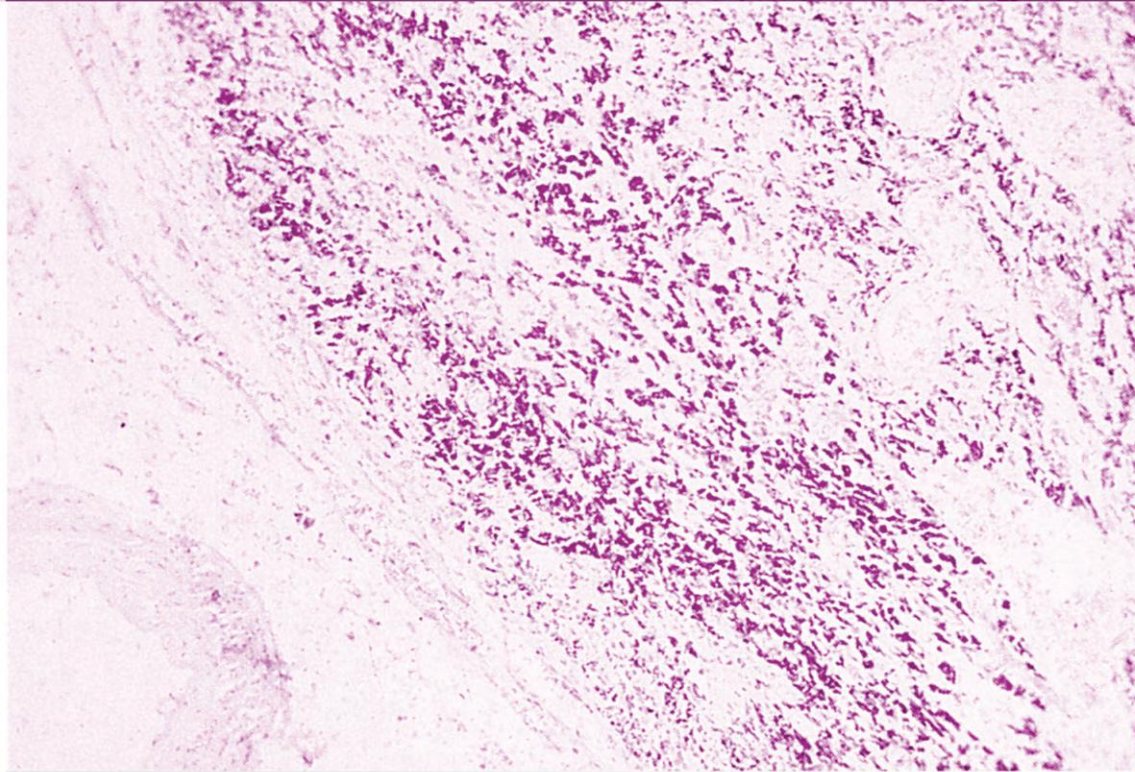
2. La desinfección se divide en los niveles alto, intermedio y bajo. Los desinfectantes de alto nivel incluyen calor húmedo, glutaraldehído, peróxido de hidrógeno, ácido peracético y compuestos de cloro. La desinfección de nivel intermedio incluye alcoholes, compuestos yodóforos y compuestos fenólicos. Los desinfectantes de bajo nivel incluyen los compuestos de amonio cuaternario. Aunque algunos productos se utilizan para esterilización y desinfección, la diferencia es la concentración del producto y la duración del tratamiento. Los tipos de desinfectantes que se utilizan están determinados por la naturaleza del material que hay que desinfectar y cómo se va a utilizar. Si el material se va a utilizar para un procedimiento invasivo pero no puede soportar los procedimientos de esterilización (p. ej., endoscopios, instrumentos quirúrgicos que no se pueden esterilizar en autoclave), entonces se utilizaría un desinfectante de alto nivel. Los desinfectantes

de nivel intermedio se utilizan para limpiar superficies e instrumentos en los que es poco probable la contaminación por microorganismos muy resistentes. Los desinfectantes de bajo nivel se utilizan para limpiar instrumentos y dispositivos no críticos (p. ej., manguitos de presión arterial, electrodos y estetoscopios).

3. La eficacia del calor húmedo es máxima cuando se aplica a presión. Esto permite que se eleve la temperatura. Otros factores que determinan la eficacia del calor húmedo son la duración de la exposición y la penetración del vapor en el material contaminado (determinada por el tamaño de la carga y la velocidad del flujo del vapor). El calor seco tiene la misma eficacia si se aplica a una temperatura elevada durante un período prolongado. La esterilización con óxido de etileno es un proceso lento que depende de la concentración del gas, la humedad relativa, el tiempo de exposición y la temperatura. La eficacia mejora con una mayor concentración de óxido de etileno, temperaturas elevadas y una humedad relativa del 30%.

4. Los compuestos de yodo precipitan proteínas y oxidan enzimas esenciales. Los ejemplos incluyen tintura de yodo y povidona yodada (yodo formando un complejo con polivinilpirrolidona). Los compuestos de cloro son oxidantes potentes, aunque no se ha definido bien su mecanismo de acción preciso. Los ejemplos incluyen cloro elemental, ácido hipocloroso e ion hipoclorito. El compuesto de cloro comercial más habitual es la lejía. Los compuestos fenólicos actúan desorganizando las membranas que contienen lípidos, lo que produce la salida del contenido celular. Los ejemplos incluyen fenol (ácido carbólico), *o*-fenilfenol, *o*-bencil-*p*-clorofenol y *p*-tert-amil-fenol. Los compuestos de amonio cuaternario también desnaturalizan membranas, e incluyen cloruro de benzalconio y cloruro de cetilpiridinio.

# SECCIÓN 2



## **Principios generales del diagnóstico de laboratorio**

Página deliberadamente en blanco

# 4

## Microscopia y cultivo *in vitro*

La base de la microbiología se creó en 1676 cuando Anton van Leeuwenhoek observó bacterias en el agua utilizando uno de los primeros microscopios. No fue hasta casi 200 años después cuando Pasteur consiguió cultivar bacterias en laboratorio en un medio de cultivo compuesto de extractos de levaduras, azúcar y sales de amonio. En 1881 Hesse utilizó agar que consiguió en la cocina de su mujer para solidificar este medio, lo que permitió cultivar colonias macroscópicas de bacterias. A lo largo de los años los microbiólogos han vuelto a la cocina para crear cientos de medios de cultivo que actualmente se emplean en los laboratorios de microbiología clínica. Aunque las pruebas que permiten la detección rápida de los antígenos microbianos y las pruebas moleculares basadas en los ácidos nucleicos han sustituido a la microscopia y los medios de cultivo en la detección de muchos gérmenes, la capacidad de observar los microorganismos mediante microscopia y de cultivarlos en el laboratorio sigue teniendo una gran importancia en los laboratorios clínicos. En muchas enfermedades estas técnicas siguen siendo los métodos definitivos para identificar la causa de una infección. Este capítulo ofrecerá una visión de conjunto de las técnicas más utilizadas para la microscopia y el cultivo, y se presentarán detalles más específicos en los capítulos dedicados al diagnóstico de laboratorio en las secciones sobre los microorganismos individuales.

### MICROSCOPIA

En general la microscopia se utiliza en microbiología para dos fines básicos: la detección inicial de microorganismos y la identificación preliminar o definitiva de los mismos. El estudio microscópico de las muestras clínicas se utiliza para detectar células bacterianas, elementos fúngicos, parásitos (huevos, larvas o formas adultas) e inclusiones víricas presentes en las células infectadas. Las propiedades morfológicas características se pueden utilizar para la identificación preliminar de la mayoría de las bacterias, y se utilizan para la identificación definitiva de muchos hongos y parásitos. La detección microscópica de microorganismos teñidos con anticuerpos marcados con colorantes fluorescentes u otros marcadores ha sido muy útil para la identificación específica de muchos microorganismos. Se utilizan cinco métodos microscópicos generales (cuadro 4-1).

### MÉTODOS MICROSCÓPICOS

#### Microscopia de campo claro (óptica)

Los componentes básicos de los microscopios ópticos son una fuente de luz que se utiliza para iluminar la muestra colocada en una platina, un condensador para enfocar la luz en la muestra y dos sistemas de lentes (**lente del objetivo** y **lente del ocular**) que se utilizan para ampliar la imagen de la

muestra. En la microscopia de campo claro la muestra se ve mediante transiluminación, de manera que la luz procedente del condensador atraviesa la muestra. Después se amplía la imagen, primero por la lente del objetivo y después por la lente del ocular. La ampliación total de la imagen es el producto de las ampliaciones de las lentes del objetivo y del ocular. Habitualmente se utilizan tres lentes del objetivo diferentes: bajo aumento (aumento de 10 veces), que se puede utilizar para explorar una muestra; alto aumento en seco (40 veces), que se utiliza para buscar microorganismos grandes como parásitos y hongos filamentosos; e inmersión en aceite (100 veces), que se utiliza para observar bacterias, levaduras (fase unicelular de los hongos) y los detalles morfológicos de los microorganismos y las células de mayor tamaño. Las lentes del ocular pueden ampliar aún más la imagen (generalmente de 10 a 15 veces).

La limitación de la microscopia de campo claro es la resolución de la imagen (es decir, la capacidad de distinguir que dos objetos están separados y que no son uno solo). La **capacidad de resolución** de un microscopio está determinada por la longitud de onda de la luz utilizada para iluminar el objeto y el ángulo de la luz que entra en la lente del objetivo (al que se denomina **apertura numérica**). La capacidad de resolución es máxima cuando se interpone aceite entre la lente del objetivo (habitualmente la lente de  $100\times$ ) y la muestra, porque el aceite reduce la dispersión de la luz. Los mejores microscopios de campo claro tienen una capacidad de resolución de aproximadamente  $0,2\ \mu\text{m}$ , lo que permite ver la mayoría de las bacterias, pero no los virus. Aunque la mayoría de las bacterias y los microorganismos de mayor tamaño se pueden ver mediante microscopia de campo claro, los **índices de refracción** de los microorganismos y el fondo son similares. Por tanto, los microorganismos se deben teñir con un colorante para poder observarlos, o se debe utilizar un método microscópico alternativo.

#### Microscopia de campo oscuro

En los microscopios de campo oscuro se utilizan las mismas lentes del objetivo y del ocular que en los microscopios de campo claro; sin embargo, se utiliza un **condensador** especial que impide que la luz transmitida ilumine directamente la muestra. Sólo la luz oblicua y dispersa llega a la muestra y atraviesa los sistemas de las lentes, lo que hace que la muestra esté muy iluminada sobre un fondo negro. La ventaja de este método es que la capacidad de resolución de la microscopia de campo oscuro es significativamente mayor que la de la microscopia de campo claro (es decir,  $0,02\ \mu\text{m}$  en comparación con  $0,2\ \mu\text{m}$ ), lo que posibilita la detección de bacterias muy delgadas, como *Treponema pallidum* (microorganismo causal de la sífilis) y el género *Leptospira* (leptospirosis). La desventaja de este método es que la luz pasa alrededor de los microorganismos y no los atraviesa, lo que dificulta el estudio de su estructura interna.



## CUADRO 4-1

**Métodos microscópicos**

Microscopía de campo claro (óptica)  
 Microscopía de campo oscuro  
 Microscopía de contraste de fases  
 Microscopía fluorescente  
 Microscopía electrónica

**Microscopía de contraste de fases**

La microscopía de contraste de fases permite examinar los detalles internos de los microorganismos. En esta forma de microscopía, como se hacen pasar haces de luz paralelos a través de objetos de densidades diferentes, la longitud de onda de un haz se «desfasa» en relación con el otro haz de luz (es decir, el haz que atraviesa el material más denso se retrasa más que el otro). Mediante el uso de **anillos anulares** en el condensador y en las lentes del objetivo se amplifican las diferencias de fases, de modo que la luz en fase parece más brillante que la luz fuera de fase. Esto crea una imagen tridimensional del microorganismo o de la muestra y permite un análisis más detallado de las estructuras internas.

**Microscopía fluorescente**

Algunos compuestos, denominados **fluorocromos**, pueden absorber la luz ultravioleta o ultravioleta de longitud de onda corta y emitir energía con una longitud de onda visible y mayor. Aunque algunos microorganismos tienen fluorescencia natural (**autofluorescencia**), la microscopía fluorescente habitualmente supone la tinción de los microorganismos con colorantes fluorescentes, y después su estudio con un microscopio fluorescente de diseño especial. El microscopio utiliza una lámpara de vapor de mercurio, de un halógeno o de xenón a presión elevada que emite una longitud de onda de luz más corta que la que emiten los microscopios de campo claro tradicionales. Se utiliza una serie de filtros para bloquear el calor que genera la lámpara, eliminar la luz infrarroja y seleccionar la longitud de onda adecuada para excitar el fluorocromo. Posteriormente la luz que emite el fluorocromo se amplifica con las lentes del objetivo y del ocular tradicionales. Los microorganismos y las muestras teñidos con fluorocromos aparecen brillantes sobre un fondo oscuro, aunque los colores varían dependiendo del fluorocromo seleccionado. El contraste entre el microorganismo y el fondo es suficientemente grande como para que se pueda realizar una búsqueda rápida del microorganismo con bajo aumento y después el material se explora con mayor aumento, una vez que se ha detectado fluorescencia.

**Microscopía electrónica**

Al contrario que otras formas de microscopía, en los microscopios electrónicos se utilizan **bobinas magnéticas** (y no lentes) para dirigir un haz de electrones desde un filamento de tungsteno a través de una muestra y hacia una pantalla. Dado que la longitud de onda en este caso es mucho más corta que la de la luz, la resolución y la ampliación mejoran drásticamente. Con microscopía electrónica se pueden ver partículas víricas individuales (en contraposición con los cuerpos de inclusión víricos). Las muestras habitualmente se teñen o se recubren con iones metálicos para crear contraste. Hay dos tipos de microscopios electrónicos: **microscopios electrónicos de transmisión**, en los cuales los electrones, igual que la luz en los microscopios ópticos, atraviesan directamente la muestra, y **microscopios electrónicos de barrido**, en los que

los electrones rebotan en la superficie de la muestra con un determinado ángulo y se genera una imagen tridimensional.

**MÉTODOS DE ESTUDIO**

Las muestras clínicas y las suspensiones de microorganismos se pueden colocar sobre un portaobjetos de vidrio y se pueden explorar con el microscopio (es decir, estudio directo de una preparación en fresco). Aunque con este método se pueden ver microorganismos grandes (p. ej., elementos fúngicos y parásitos) y material celular, a menudo es difícil el análisis de estructuras internas. La microscopía con contraste de fases puede superar algunos de estos problemas; de manera alternativa, una muestra o un microorganismo se pueden teñir con diferentes métodos (tabla 4-1).

**Estudio directo**

Los métodos de estudio directo son los más sencillos para preparar muestras para el estudio microscópico. La muestra se puede suspender en agua o suero salino (**preparación en fresco**), mezclada con un álcali para disolver el material de fondo (**método de hidróxido potásico [KOH]**) o mezclada con una combinación de un álcali y un colorante para generar contraste (p. ej. **azul de algodón lactofenol, yodo**). El colorante tiñe de manera inespecífica el material celular, lo que aumenta el contraste con el fondo y permite el estudio de las estructuras detalladas. Una variación es el **método de tinta china**, en el que la tinta oscurece el fondo y no la célula. Este método se utiliza para detectar cápsulas alrededor de microorganismos, como la levadura *Cryptococcus* (el colorante queda excluido por la cápsula, lo que crea un halo claro alrededor de la célula) y la bacteria encapsulada *Bacillus anthracis*.

**Tinciones diferenciales**

Se utilizan diversas tinciones diferenciales para teñir microorganismos específicos o componentes del material celular. La **tinción de Gram** es la tinción mejor conocida y más utilizada, y forma la base de la clasificación fenotípica de las bacterias. Las levaduras también se pueden teñir con este método (las levaduras son grampositivas). Las tinciones de **hematoxilina férrica** y **trícromica** son sumamente útiles para la identificación de parásitos protozoarios, y la tinción de **Wright-Giemsa** se utiliza para identificar parásitos sanguíneos y otros microorganismos seleccionados. Las tinciones como la metenamina de plata y el azul de toluidina O han sido sustituidas en gran medida por tinciones diferenciales más sensibles o técnicamente más fáciles de realizar, o por tinciones fluorescentes.

**Tinciones acidorresistentes**

Se utilizan al menos tres tinciones acidorresistentes diferentes, cada una de las cuales aprovecha el hecho de que algunos microorganismos conservan una tinción principal incluso después de exponerlos a agentes decolorantes potentes, como mezclas de ácidos y alcoholes. El método de **Ziehl-Neelsen** es el más antiguo que se utiliza, aunque precisa el calentamiento de la muestra durante el procedimiento de tinción. Muchos laboratorios han sustituido este método por el de la tinción acidorresistente en frío (**método de Kinyoun**) o por la tinción fluorocromática (**método de auramina-rodamina**). El método del fluorocromo es la tinción de elección porque se puede estudiar rápidamente una gran superficie de la muestra simplemente buscando microorganismos fluorescentes sobre un fondo negro. Algunos microorganismos son «parcialmente acidorresistentes», de manera que conservan la tinción principal

**Tabla 4-1** Preparaciones microscópicas y tinciones utilizadas en el laboratorio de microbiología clínica

| Método de tinción                             | Principio y aplicaciones   |
|---|--|
| <b>Estudio directo</b>                        |  |
| Preparación en fresco                         | La preparación no teñida se estudia mediante microscopía de campo claro, de campo oscuro o de contraste de fases.  |
| KOH al 10%                                    | Se utiliza KOH para disolver el material proteináceo y facilitar la detección de elementos fúngicos que no se ven afectados por la solución alcalina fuerte. Se pueden añadir colorantes como azul de algodón lactofenol para aumentar el contraste entre los elementos fúngicos y el fondo.   |
| Tinta china                                   | Modificación del procedimiento de KOH en el que se añade tinta china como material de contraste. El colorante se utiliza principalmente para detectar el género <i>Cryptococcus</i> en el líquido cefalorraquídeo y en otros líquidos corporales. La cápsula polisacárida del género <i>Cryptococcus</i> excluye la tinta, lo que crea un halo alrededor de la célula de la levadura.  |
| Yodo de Lugol                                 | Se añade yodo a preparaciones en fresco de muestras de parasitología para mejorar el contraste de las estructuras internas. Esto facilita la diferenciación entre las amebas y los leucocitos del huésped.   |
| <b>Tinciones diferenciales</b>                |  |
| Tinción de Gram                               | La tinción más utilizada en el laboratorio de microbiología, constituye la base para separar los principales grupos de bacterias (es decir, grampositivas y gramnegativas). Después de la fijación de la muestra a un portaobjetos de vidrio (mediante calentamiento o tratamiento con alcohol), se expone la muestra a violeta de cristal y después se añade yodo para formar el complejo con el colorante principal. Durante la descoloración con alcohol o acetona el complejo queda retenido en las bacterias grampositivas, aunque se pierde en los microorganismos gramnegativos; los microorganismos gramnegativos retienen el colorante safranina (de aquí su color rojo). El grado en el que un microorganismo conserva el colorante depende del microorganismo, de las condiciones del cultivo y de las habilidades tintoriales del microscopista. |
| Tinción de hematoxilina férrica               | Se utiliza para la detección e identificación de protozoos fecales. Los huevos y las larvas de helmintos retienen demasiado colorante, por lo que se identifican con más facilidad en preparaciones en fresco.   |
| Metenamina de plata                           | En general se realiza en laboratorios de histología, no de microbiología. Se utiliza principalmente para la detección tintorial de elementos fúngicos en los tejidos, aunque también se pueden detectar otros microorganismos, como bacterias. La tinción de plata precisa habilidad, porque la tinción inespecífica puede hacer que no se puedan interpretar los portaobjetos.  |
| Tinción de azul de toluidina O                | Se utiliza principalmente para la detección de microorganismos del género <i>Pneumocystis</i> en muestras respiratorias. Los quistes se tiñen de color rojo-azul a morado oscuro sobre un fondo de color azul claro. La tinción del fondo se elimina con un reactivo de sulfatación. Las células levaduriformes se tiñen, y es difícil distinguirlas de las células de <i>Pneumocystis</i> . Los trofozoítos no se tiñen. Muchos laboratorios han sustituido esta tinción por tinciones fluorescentes específicas.   |
| Tinción tricrómica                            | Alternativa a la hematoxilina férrica para teñir protozoos. Los protozoos tienen citoplasmas de color azulado-verde a morado con núcleos rojos o morados-rojos y cuerpos de inclusión; el fondo de la muestra es verde.  |
| Tinción de Wright-Giemsa                      | Se utiliza para detectar parásitos sanguíneos, cuerpos de inclusión víricos y por clamidias, y los géneros <i>Borrelia</i> , <i>Toxoplasma</i> , <i>Pneumocystis</i> y <i>Rickettsia</i> . Se trata de una tinción policromática que contiene una mezcla de azul de metileno, azul B y eosina Y. La tinción de Giemsa combina azul de metileno y eosina. Los iones de eosina tienen carga negativa y tiñen componentes básicos de las células, de color naranja a rosa, mientras que otros colorantes tiñen las estructuras ácidas de la célula con diversos tonos de azul a morado. Los trofozoítos de protozoos tienen el núcleo rojo y un citoplasma grisáceo-azul; las levaduras intracelulares y los cuerpos de inclusión habitualmente se tiñen de azul; las rickettsias, las clamidias y el género <i>Pneumocystis</i> se tiñen de morado.            |
| <b>Tinciones acidorresistentes</b>            |  |
| Tinción de Ziehl-Neelsen                      | Se utiliza para teñir micobacterias y otros microorganismos acidorresistentes. Los microorganismos se tiñen con carbolfucsina básica y resisten a la descoloración con soluciones de ácido-alcohol. Se realiza contratinción del fondo con azul de metileno. Los microorganismos aparecen de color rojo sobre un fondo azul claro. La captación de carbolfucsina precisa el calentamiento de la muestra (tinción acidorresistente caliente).   |
| Tinción de Kinyoun                            | Tinción acidorresistente en frío (no precisa calentamiento). Mismo principio que la tinción de Ziehl-Neelsen.  |
| Auramina-rodamina                             | Mismo principio que otras tinciones acidorresistentes, excepto que se utilizan colorantes fluorescentes (auramina y rodamina) como tinción principal, y el permanganato potásico (oxidante fuerte) actúa como contratinción e inactiva los colorantes de fluorocromo no unidos. Los microorganismos tienen fluorescencia amarillenta-verde sobre un fondo negro.   |
| Tinción acidorresistente modificada           | Se utiliza un decolorante débil con cualquiera de las tres tinciones acidorresistentes señaladas. Mientras las micobacterias son muy acidorresistentes, otros microorganismos se tiñen más débilmente (p. ej., <i>Nocardia</i> , <i>Rhodococcus</i> , <i>Tsukamurella</i> , <i>Gordonia</i> , <i>Cryptosporidium</i> , <i>Isospora</i> , <i>Sarcocystis</i> y <i>Cyclospora</i> ). Estos microorganismos se pueden teñir con más eficiencia usando un decolorante débil. Los microorganismos que retienen este colorante se denominan parcialmente acidorresistentes.  |
| <b>Tinciones fluorescentes</b>                |  |
| Tinción de naranja de acridina                | Se utiliza para detectar bacterias y hongos en muestras clínicas. El colorante se intercala en el ácido nucleico (natural y desnaturalizado). A pH neutro las bacterias, los hongos y el material celular se tiñen de color rojizo-naranja. A pH ácido (4,0) las bacterias y los hongos siguen siendo de color rojizo-naranja, aunque el material de fondo se tiñe de color verdoso-amarillo.  |
| Tinción de auramina-rodamina                  | Igual que las tinciones acidorresistentes.   |
| Tinción de blanco de calcoflúor               | Se utiliza para detectar elementos fúngicos y el género <i>Pneumocystis</i> . El colorante se une a la celulosa y la quitina de las paredes celulares; el microscopista puede mezclar el colorante con KOH. (Muchos laboratorios han sustituido la tinción tradicional de KOH por esta otra tinción.)  |
| Tinción directa con anticuerpos fluorescentes | Los anticuerpos (monoclonales o policlonales) forman complejos con moléculas fluorescentes. La unión específica a un microorganismo se detecta por la presencia de fluorescencia del microorganismo. La técnica ha sido útil para detectar muchos microorganismos (como <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Bordetella</i> , <i>Francisella</i> , <i>Legionella</i> , <i>Chlamydia</i> , <i>Pneumocystis</i> , <i>Cryptosporidium</i> , <i>Giardia</i> , virus gripal, virus del herpes simple). La sensibilidad y la especificidad de la prueba dependen del número de microorganismos presentes en la muestra que se va a estudiar y la calidad de los anticuerpos utilizados en los reactivos.   |

sólo cuando se descolorean con una solución ácida débil. Esta propiedad es característica de tan sólo algunos microorganismos (v. tabla 4-1), lo que hace que sea bastante útil para su identificación preliminar.

### Tinciones fluorescentes

La tinción acidorresistente de auramina-rodamina es un ejemplo específico de una tinción fluorescente. También se han utilizado otros muchos colorantes fluorescentes para teñir muestras. Por ejemplo, se puede utilizar la **tinción de naranja de acridina** para teñir bacterias y hongos, y el **blanco de calcoflúor** tiñe la quitina de las paredes de las células fúngicas. Aunque la tinción de naranja de acridina tiene unas aplicaciones bastante escasas, la tinción de blanco de calcoflúor ha sustituido a las tinciones de hidróxido potásico. Otro procedimiento es el estudio de muestras con anticuerpos específicos marcados con colorantes fluorescentes (**tinciones con anticuerpos fluorescentes**). La presencia de microorganismos fluorescentes es un método rápido tanto para la detección como para la identificación del microorganismo.

### CULTIVO IN VITRO

El éxito de los métodos de cultivo depende de la biología del microorganismo, del lugar de la infección, de la respuesta inmunitaria del paciente frente a la misma y de la calidad del medio de cultivo. La bacteria *Legionella* es un patógeno respiratorio importante; sin embargo, nunca se consiguió cultivar hasta que se reconoció que su recuperación dependía de disponer de un medio enriquecido con hierro y L-cisteína. *Campylobacter*, un importante patógeno entérico, no se consiguió recuperar de las muestras de heces hasta que se incubó en medios altamente selectivos a 42 °C en una atmósfera microaerófila. *Chlamydia*, una importante bacteria responsable de enfermedades de transmisión sexual, es un patógeno intracelular obligado que debe cultivarse en células vivas. *Staphylococcus aureus*, que es la causa del síndrome del shock tóxico estafilocócico, produce la enfermedad mediante la liberación de una toxina hacia el sistema circulatorio. El hemocultivo siempre será negativo, mientras que el cultivo de la lesión en la que crece el germen sí permite detectarlo. En muchas infecciones (p. ej., gastroenteritis, uretritis, faringitis), el germen responsable de la infección se asocia a otros muchos gérmenes que son parte de la flora microbiana normal de la región infectada. Se han desarrollado muchos medios de cultivo que permiten suprimir estos gérmenes existentes en condiciones normales y facilitan la detección de los que tienen importancia clínica. La inmunidad innata y adaptativa del paciente pueden suprimir el patógeno, de forma que con frecuencia se necesitan técnicas de cultivo muy sensibles. Del mismo modo, algunas infecciones se caracterizan por la existencia de relativamente pocos gérmenes. Por ejemplo, la mayoría de los pacientes sépticos tienen menos de un germen por mililitro de sangre; por tanto, la recuperación de estos microorganismos en un hemocultivo tradicional precisa la inoculación de un gran volumen de sangre en caldos enriquecidos. Por último, se debe controlar con cuidado la calidad de los medios de cultivo para garantizar que su rendimiento se corresponde con el exigido.

Relativamente pocos laboratorios preparan en la actualidad sus propios medios de cultivo. La mayor parte son producidos por empresas con experiencia en la fabricación de los mismos. Aunque esto aporta evidentes ventajas, también implica que la mayoría de los medios de cultivo no sean «recientes». Aunque en general esto no representa un problema, puede

condicionar la recuperación de algunos gérmenes de crecimiento difícil (p. ej., *Bordetella pertussis*). Por tanto, los laboratorios que realizan pruebas sofisticadas con frecuencia disponen de la capacidad de fabricar una cantidad limitada de medios de cultivo especializados. Se comercializan fórmulas deshidratadas de la mayor parte de estos medios de cultivo, lo que permite esta fabricación con mínimas dificultades. Consúltense las referencias del apartado «Bibliografía» si se desea más información acerca de la elaboración y el control de calidad de los medios de cultivo.

### Tipos de medios de cultivo

Los medios de cultivo se pueden clasificar en cuatro grupos generales: 1) medios no selectivos enriquecidos, 2) medios selectivos, 3) medios diferenciales y 4) medios especializados (v. tabla 4-2). A continuación se resumen algunos ejemplos de estos medios.

**Tabla 4-2** Tipos de medios de cultivo

| Tipo                      | Medios de cultivo (ejemplos)                                  | Objetivo   |
|---------------------------|---|--|
| No selectivos             | Agar sangre   | Recuperación de bacterias y hongos   |
|                           | Agar chocolate  | Recuperación de bacterias, incluidas <i>Haemophilus</i> y <i>Neisseria gonorrhoeae</i>             |
|                           | Agar Mueller-Hinton   | Medio para estudio de la susceptibilidad bacteriana  |
|                           | Caldo tioglicolato  | Caldo enriquecido para las bacterias anaerobias  |
|                           | Agar dextrosa de Sabouraud                                    | Recuperación de hongos   |
| Selectivos, diferenciales | Agar MacConkey  | Selectivo para las bacterias gramnegativas; diferencial para las especies que fermentan la lactosa |
|                           | Agar sal manitol  | Selectivo para los estafilococos; diferencial para <i>Staphylococcus aureus</i>                    |
|                           | Agar xilosa-lisina-desoxicolato                               | Agar diferencial selectivo para <i>Salmonella</i> y <i>Shigella</i> en cultivos entéricos          |
|                           | Medio de Lowenstein-Jensen                                    | Selectivo para micobacterias   |
|                           | Agar Middlebrook  | Selectivo para micobacterias   |
|                           | CHROMagar   | Selectivo, diferencial para las levaduras  |
|                           | Agar inhibidor de hongos filamentosos                         | Selectivo para los hongos filamentosos   |
| Especializados            | Agar extracto de levadura con carbón vegetal tamponado (BCYE) | Recuperación de <i>Legionella</i> y <i>Nocardia</i>  |
|                           | Agar cistina-telurito   | Recuperación de <i>Corynebacterium diphtheriae</i>   |
|                           | Caldo de cultivo Lim  | Recuperación de <i>Streptococcus agalactiae</i>  |
|                           | Agar sorbitol de MacConkey                                    | Recuperación de <i>Escherichia coli</i> O157   |
|                           | Agar Regan Lowe   | Recuperación de <i>Bordetella pertussis</i>  |
|                           | Agar sacarosa, sales biliares, tiosulfato y citrato (TCBS)    | Recuperación del género <i>Vibrio</i>  |

### Medios de cultivo no selectivos enriquecidos

Estos medios están diseñados para permitir el crecimiento de la mayor parte de los gérmenes que no necesitan unas condiciones exigentes. Los siguientes medios son algunos de los más empleados:

**Agar sangre.** Los laboratorios clínicos utilizan muchos tipos de medios de cultivo agar sangre. Los medios contienen dos componentes fundamentales: un medio basal (p. ej., soja triptícas, infusión de cerebro-corazón, base de *Bruce-lla*) y sangre (de oveja, caballo, conejo). Se pueden añadir varios suplementos más para ampliar el número de gérmenes que se pueden cultivar en estos medios de cultivo.

**Agar chocolate.** Se trata de un agar modificado. Cuando se añade sangre o hemoglobina al medio de base calentado, se vuelve marrón (de ahí su nombre). Este medio permite el crecimiento de la mayor parte de las bacterias, incluidas algunas que no crecen en el agar sangre (es decir, *Haemophilus*, algunas cepas de *Neisseria* patógenas).

**Agar Mueller-Hinton.** Se trata de un medio recomendado para estudios convencionales de sensibilidad bacteriana. Su composición está bien definida e incluye extractos de ternera y caseína, sales, cationes divalentes y almidón soluble necesario para que los resultados sean reproducibles.

**Caldo tioglicolato.** Se trata de uno de los medios de cultivo de enriquecimiento empleados para recuperar cantidades pequeñas de bacterias aerobias y anaerobias. Se emplean diversos compuestos, pero la mayor parte incluyen caseína, glucosa, extracto de levadura, cisteína y tioglicolato sódico. El suplemento de hemina y vitamina K mejora la recuperación de las bacterias anaerobias.

**Agar dextrosa de Sabouraud.** Se trata de un medio de cultivo enriquecido que contiene caseína y tejido animal digeridos suplementados con glucosa que se emplea para aislar hongos. Se han desarrollado diversas fórmulas, aunque la mayor parte de los micólogos utilizan la que tiene baja concentración de glucosa y un pH neutro. Al reducir el pH y añadir antibióticos para inhibir las bacterias, este medio de cultivo puede ser selectivo de hongos.

### Medios de cultivo selectivos y diferenciales

Los medios de cultivo selectivos se diseñan para poder recuperar gérmenes específicos que pueden estar presentes en una mezcla de otros gérmenes (p. ej., un patógeno entérico en las heces). Los medios se enriquecen con inhibidores que suprimen el crecimiento de los gérmenes no deseados. Estos medios se hacen diferenciales añadiendo ingredientes específicos que permiten la identificación del germen en una mezcla (p. ej., añadiendo lactosa y un indicador de pH para identificar los gérmenes que fermentan la lactosa). Los siguientes son ejemplos de medios de cultivo selectivos y diferenciales:

**Agar MacConkey.** Se trata de un agar selectivo para las bacterias gramnegativas y diferencial para distinguir las bacterias que fermentan la lactosa y las que no. Este medio incluye peptonas digeridas, sales biliares, lactosa, rojo neutro y cristal violeta. Las sales biliares y el cristal violeta inhiben las bacterias grampositivas. Las bacterias que fermentan la lactosa producen ácidos, que precipitan las sales biliares y provocan un color rojo del indicador rojo neutro.

**Agar sal manitol.** Se trata de un medio de cultivo selectivo empleado para el aislamiento de estafilococos. El medio incluye extractos de caseína y tejidos animales digeridos, extracto de ternera, manitol, sales y rojo fenol. Los estafilococos pueden crecer en presencia de una elevada concentración de sal y *S. aureus* puede

fermentar el manitol, lo que produce colonias de color amarillo en este agar.

**Agar xilosa-lisina-desoxicolato (XLD).** Se trata de un agar selectivo utilizado en la detección de *Salmonella* y *Shigella* en cultivos entéricos. Es un ejemplo de un abordaje muy inteligente para la detección de bacterias importantes en una mezcla compleja de bacterias insignificantes. El medio corresponde a un extracto de levaduras con xilosa, lisina, lactosa, sacarosa, desoxicolato sódico, tiosulfato sódico, citrato amónico férrico y rojo fenol. El desoxicolato sódico inhibe el crecimiento de la mayor parte de las bacterias no patógenas. Las bacterias que crecen típicamente fermentan la lactosa, la sacarosa o la xilosa y dan lugar a colonias amarillas. *Shigella* no fermenta estos carbohidratos, de forma que sus colonias serán rojas. *Salmonella* fermenta la xilosa, pero también descarboxila la lisina y genera el producto alcalino diamino cadaverina. Este producto neutraliza los productos de fermentación de los ácidos, de manera que las colonias serán rojas. Dado que la mayor parte de *Salmonella* produce ácido sulfhídrico a partir del tiosulfato sódico, las colonias se vuelven negras en presencia de citrato amónico férrico, lo que permite diferenciar *Salmonella* de *Shigella*.

**Medio de Lowenstein-Jensen (LJ).** Este medio, utilizado para aislar micobacterias, contiene glicerol, harina de patata, sales y huevos coagulados (para solidificar el medio). Se añade verde malaquita para inhibir las bacterias grampositivas.

**Agar Middlebrook.** Este medio de cultivo de agar se emplea también para aislar micobacterias. Contiene nutrientes necesarios para el crecimiento de las micobacterias (es decir, sales, vitaminas, ácido oleico, albúmina, catalasa, glicerol, glucosa) y verde malaquita para inhibir las bacterias grampositivas. A diferencia del medio LJ, se solidifica con agar.

**CHROMagar.** Se trata de un agar selectivo diferencial utilizado para aislar e identificar algunas especies distintas de la levadura *Candida*. Este medio contiene cloranfenicol para inhibir las bacterias y una mezcla de sustratos cromogénicos especiales. Las distintas especies de *Candida* cuentan con enzimas que permiten emplear uno o más de los sustratos liberando el compuesto coloreado y generando colonias de colores. Por ejemplo, *Candida albicans* genera colonias verdes, *Candida tropicalis* genera colonias moradas y *Candida krusei* las genera rosadas.

**Agar con inhibidor de hongos filamentosos.** Este medio de cultivo es un compuesto selectivo enriquecido que se emplea para el aislamiento de hongos patógenos distintos de los dermatofitos. Se añade cloranfenicol para suprimir el crecimiento de las bacterias contaminantes.

### Medios especializados

Se han creado muchos medios de cultivo especializados distintos para detectar gérmenes específicos, que pueden ser exigentes o que se presentan mezclados con muchos otros. Los más empleados se describen en los capítulos relativos a cada germen concreto de esta obra.

### Cultivo celular

Algunas bacterias y todos los virus son **gérmenes intracelulares estrictos**, de forma que sólo se pueden cultivar en células vivas. En 1949 John Franklin Enders describió una técnica para cultivar células de mamífero y aislar el virus

de la poliomielitis. Esta técnica se ha ampliado para poder cultivar la mayor parte de los gérmenes intracelulares estrictos. Los cultivos celulares pueden ser células que crecen y se dividen sobre una superficie (es decir, una **monocapa de células**) o células suspendidas en un medio de cultivo. Algunos cultivos celulares están bien establecidos y se pueden mantener de forma indefinida. Estos medios se comercializan en general. Otros cultivos celulares se deben preparar inmediatamente antes de infectarlos con bacterias o virus y no se pueden mantener en el laboratorio más de unos pocos ciclos de división (**cultivos celulares primarios**). La entrada a las células se suele regular por la existencia de receptores específicos, de forma que se puede emplear la capacidad diferencial de infectar líneas celulares específicas para predecir la identidad de una bacteria o virus. En los próximos capítulos se aporta más información sobre el uso de cultivos celulares.

## PREGUNTAS

1. Explique los principios que subyacen a la *microscopía de campo claro, de campo oscuro, de contraste de fases y microscopía electrónica*. Dé un ejemplo en el que se podría utilizar cada uno de los métodos.

2. Enumere ejemplos de exploración microscópica directa, tinciones diferenciales, tinciones acidorresistentes y tinciones fluorescentes.
3. Enumere tres factores que influyen en el éxito del cultivo.
4. Cite tres ejemplos de medios de cultivo no selectivos enriquecidos.
5. Cite tres ejemplos de medios de cultivo selectivos diferenciales.

---

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

## BIBLIOGRAFÍA

- Chapin K: Principles of stains and media. In Murray P, et al, editor: *Manual of clinical microbiology*, ed 9, Washington, DC, 2007, American Society for Microbiology Press.
- Murray P, Shea Y: *ASM pocket guide to clinical microbiology*, ed 3, Washington, DC, 2004, American Society for Microbiology Press.
- Snyder J, Atlas R: *Handbook of media for clinical microbiology*, ed 2, Boca Raton, Fla, 2006, CRC Press.
- Wiedbrauk D: Microscopy. In Murray P, et al, editor: *Manual of clinical microbiology*, ed 9, Washington, DC, 2007, American Society for Microbiology.
- Zimbardo M, Power D: *Difco and BBL manual: manual of microbiological culture media*, Sparks, Md, 2003, Becton Dickinson and Company.

## RESPUESTAS

1. En la **microscopía de campo claro**, la luz visible atraviesa un condensador, después el objeto que se va a observar y, finalmente, una serie de lentes para ampliar la imagen. Este método es la técnica microscópica más utilizada para analizar muestras colocadas sobre portaobjetos de vidrio. La **microscopía de campo oscuro** utiliza la misma serie de lentes que la microscopía de campo claro; sin embargo, se utiliza un condensador especial para iluminar el material que se va a observar desde un ángulo oblicuo. Por tanto, el objeto está iluminado brillantemente sobre un fondo negro. Este método se utiliza para detectar microorganismos que son demasiado finos para observarlos mediante microscopio de campo claro (p. ej., *Treponema*, el microorganismo causal de la sífilis). La **microscopía de contraste de fases** ilumina los sujetos con haces de luz paralelos que se desfasan uno respecto al otro. Esto permite que los objetos aparezcan como estructuras tridimensionales y es útil para observar las estructuras internas. La **microscopía fluorescente** utiliza lámparas de mercurio, halógeno o xenón a presión elevada que emiten una luz de longitud de onda corta para iluminar el objeto. Una serie de filtros bloquean el calor y la luz infrarroja, y seleccionan una longitud de onda de luz específica emitida por el objeto. Esta «fluorescencia» se observa como un objeto iluminado brillantemente sobre un fondo oscuro. Esta técnica es muy útil para microorganismos con fluorescencia natural

(p. ej., *Legionella*) y para microorganismos que se tiñen con colorantes fluorescentes específicos (p. ej., *Mycobacterium*).

2. Los métodos de estudio microscópico directo incluyen la suspensión de la muestra en agua (p. ej., preparación en fresco para hongos) o en un medio de contraste (p. ej., azul de algodón lactofenol para hongos o yodo para parásitos). Las tinciones diferenciales se utilizan con frecuencia para detectar bacterias (p. ej., tinción de Gram, tinción acidorresistente), parásitos (p. ej., tinciones de hematoxilina férrica y tricrómicas) y patógenos transportados por la sangre (p. ej., tinción de Giemsa para *Borrelia* y *Plasmodium*). Se han desarrollado diversos métodos de tinción acidorresistente (p. ej., Ziehl-Neelsen, Kinyoun, fluorocromo) que detectan bacterias (*Mycobacterium*, *Nocardia*, *Rhodococcus*) y parásitos (*Cryptosporidium*, *Cyclospora*, *Isospora*). Las tinciones fluorescentes habituales se han utilizado para detectar hongos (tinción de blanco de calcoflúor) o microorganismos acidorresistentes (tinción de auramina-rodamina).

3. Biología del microorganismo (el microorganismo necesita condiciones especiales para el crecimiento o precisa el suplemento del medio con factores de crecimiento), localización de la infección (el material enviado procede de la zona de la infección), respuesta inmunitaria del paciente a la infección (el organismo es inactivado o destruido por la respuesta inmunitaria del paciente), calidad del medio de cultivo.

4. Agar sangre, agar chocolate, caldo de tioglicolato.

5. Agar MacConkey, agar manitol sal, agar xilosa-lisina-desoxicolato.

# 5

## Diagnóstico molecular

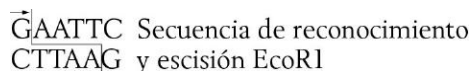
Al igual que las pruebas que quedan en la escena del crimen, el ácido desoxirribonucleico (ADN), el ácido ribonucleico (ARN) o las proteínas de un agente infeccioso de una muestra clínica se pueden utilizar para ayudar a identificarlo. En muchos casos el agente se puede detectar e identificar de este modo, aunque no se haya podido aislar o detectar por medios inmunológicos. Se están desarrollando nuevas técnicas y aplicaciones de las ya existentes para el análisis de los agentes infecciosos.

Las ventajas de las técnicas moleculares radican en su sensibilidad, su especificidad y su seguridad. Desde el punto de vista de la seguridad, estas técnicas no requieren el aislamiento del agente infeccioso y se pueden llevar a cabo en muestras o extractos fijados químicamente (inactivados). Debido a su sensibilidad, permiten detectar muestras muy diluidas de ADN microbiano en un tejido, aunque el agente no se esté replicando ni produciendo otros indicios de infección. Estas técnicas permiten distinguir cepas basándose en las diferencias de sus genotipos (es decir, mutantes), lo cual resulta especialmente útil para distinguir cepas resistentes a los agentes antivíricos, las cuales pueden diferir en un único nucleótido.

### DETECCIÓN DE MATERIAL GENÉTICO MICROBIANO

#### Análisis electroforético del ADN y polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción

La estructura del genoma y la secuencia genética constituyen dos características fundamentales para la distinción de la familia, el tipo y la cepa de un microorganismo. Se pueden distinguir cepas específicas de microorganismos a partir de su ADN o ARN, o por los fragmentos de ADN obtenidos cuando esta molécula es atacada por endonucleasas de restricción específicas (**enzimas de restricción**). Las enzimas de restricción reconocen secuencias concretas de ADN que tienen una estructura palindrómica, como en el ejemplo siguiente:



Las regiones de ADN reconocidas por las distintas endonucleasas de restricción difieren en su secuencia, longitud y frecuencia de aparición. Como resultado de ello, las diferentes endonucleasas de restricción escinden el ADN de una muestra en diferentes sitios y dan lugar a fragmentos de diferentes longitudes. La escisión de diferentes muestras de ADN con una endonucleasa de restricción también puede generar fragmentos de longitudes diferentes. Las diferencias en la longitud de los fragmentos de ADN entre las diferentes cepas de un

microorganismo específico producidas por la escisión con una o más endonucleasas de restricción se denomina **polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción (RFLP)**.

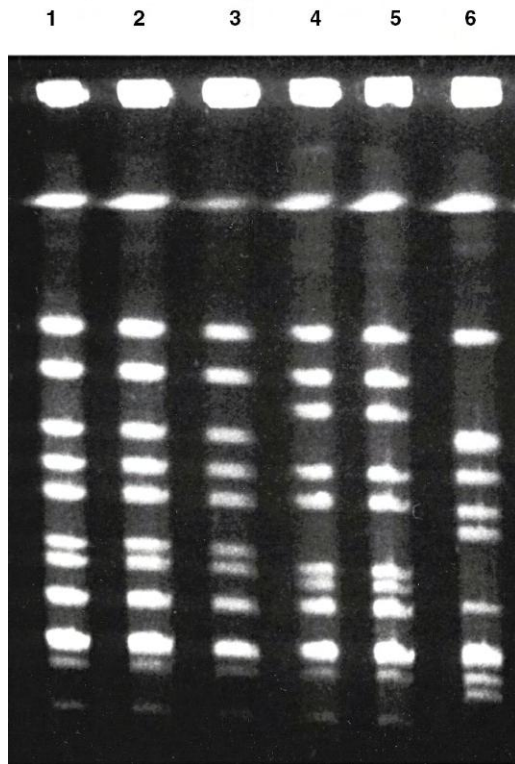
Los fragmentos de ADN o ARN de diferentes tamaños o estructuras se pueden distinguir por su movilidad electroforética en un gel de agarosa o poliacrilamida. Las diferentes formas de la misma secuencia de ADN y las diferentes longitudes de ADN se mueven a través de la estructura laberíntica de un gel de agarosa a distintas velocidades, lo que permite su separación. El ADN se puede visualizar mediante su tinción con bromuro de etidio. Los fragmentos más pequeños (con menos de 20.000 pares de bases), como los de los plásmidos bacterianos o los virus, se pueden separar y distinguir mediante métodos electroforéticos normales. Los fragmentos más grandes, como los de bacterias enteras, únicamente se pueden separar utilizando una técnica electroforética especial denominada *electroforesis de gel en campo pulsado*.

El RFLP es útil, por ejemplo, para distinguir las distintas cepas del virus del herpes simple (VHS). La comparación de los patrones de restricción del ADN de las endonucleasas de restricción de diferentes virus aislados puede identificar un patrón de transmisión vírica de una persona a otra o bien permitir diferenciar el VHS-1 del VHS-2. El RFLP también se ha utilizado para demostrar la diseminación de una cepa de *Streptococcus* productora de fascitis necrosante de un paciente a otro paciente, un técnico de urgencias y los médicos del departamento de urgencias (fig. 5-1). A menudo se utiliza la comparación del ARN ribosómico 16S para identificar diferentes bacterias.

#### Detección, amplificación y secuenciado de ácidos nucleicos

Las sondas de ADN se pueden utilizar de manera semejante a los anticuerpos, como herramientas sensibles y específicas para detectar, localizar y cuantificar secuencias de ácidos nucleicos específicos en muestras clínicas (fig. 5-2). La especificidad y la sensibilidad de las técnicas basadas en sondas de ADN permiten detectar especies o cepas de un agente infeccioso, incluso en ausencia de proliferación o replicación.

Las sondas de ADN se sintetizan mediante métodos químicos o bien se obtienen por clonación de fragmentos genómicos específicos o de un genoma vírico completo en vectores bacterianos (plásmidos, cósmidos). Las copias de ADN de los virus de ARN se fabrican por medio de una transcriptasa inversa retrovírica y luego se clonan en estos vectores. Tras llevar a cabo tratamientos químicos o térmicos para «fundir» (separar) las cadenas de ADN de la muestra, se agrega la sonda de ADN y se permite su **hibridación** (unión) a la secuencia idéntica o casi idéntica de la muestra. Es posible modificar la **exactitud** (la necesidad de una correspondencia exacta de la secuencia) de la interacción con el fin de detectar secuencias relacionadas o distinguir cepas diferentes (mutantes). Las sondas de ADN se marcan con nucleótidos radiactivos o modificados por métodos químicos

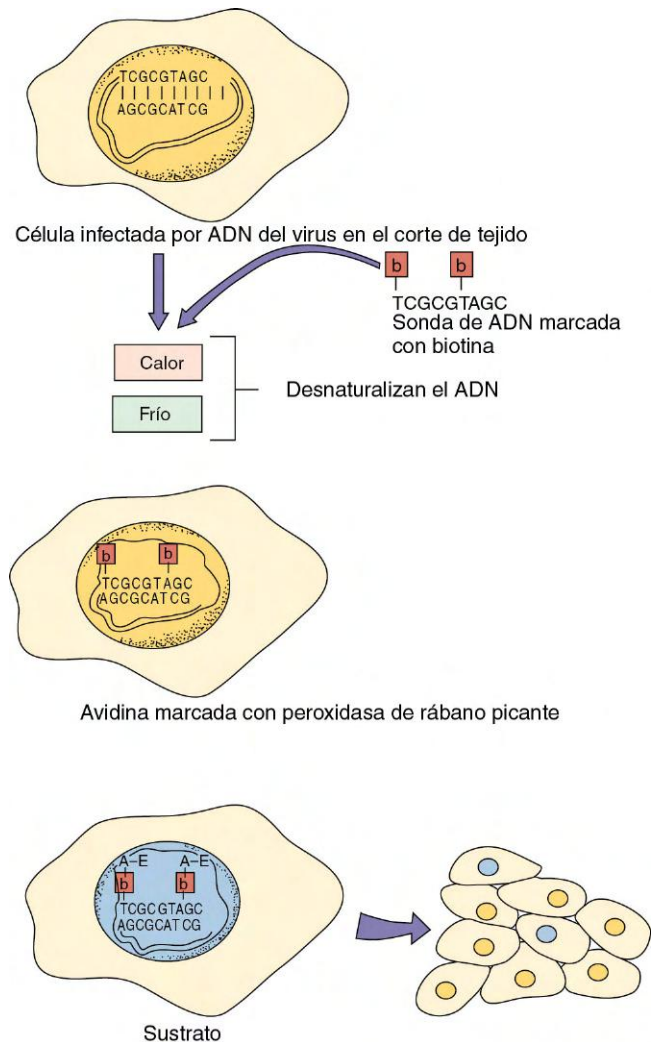


**Figura 5-1** Polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción de ADN de cepas bacterianas separadas por electroforesis en gel en campo pulsado. Las calles 1 a 3 muestran ADN digerido por la endonucleasa de restricción Sma 1 aislado de dos miembros de una familia con fascitis necrosante y de su médico (faringitis). Las calles 4 a 6 son de cepas de *Streptococcus pyogenes* no relacionadas. (Cortesía del Dr. Joe DiPersio, Akron, Ohio.)

(p. ej., uridina biotinilada) con el objeto de detectarlas y cuantificarlas. La aplicación de una sonda de ADN marcada con biotina permite emplear un nucleótido fluorescente o una molécula de avidina o estreptavidina (una proteína que se une fuertemente a la biotina) marcada enzimáticamente para detectar ácidos nucleicos víricos en una célula de manera similar a la localización de un antígeno por inmunofluorescencia indirecta o enzimo-inmunoanálisis.

Las sondas de ADN son capaces de detectar mediante **hibridación *in situ*** secuencias genéticas específicas en muestras tisulares de biopsia fijadas y permeabilizadas. Cuando se utiliza detección fluorescente se denomina **FISH: hibridación fluorescente *in situ***. La localización mediante hibridación *in situ* de células infectadas por el citomegalovirus (CMV) (fig. 5-3) o por el virus del papiloma es una opción más conveniente que los medios inmunológicos de detección y representa el único sistema comercializado de detección del virus del papiloma. Actualmente se dispone en los comercios de muchas sondas para microorganismos y de equipos de reactivos para detectar virus, bacterias y otros microorganismos.

Se pueden detectar secuencias de ácidos nucleicos específicos en extractos de una muestra clínica aplicando un pequeño volumen del extracto en un filtro de nitrocelulosa (**dot blot**) y después aplicando una sonda de ADN vírico específico marcado sobre el filtro. Otra posibilidad es la transferencia del patrón de restricción por endonucleasas de restricción separado electroforéticamente a un filtro de nitrocelulosa (**Southern blot: hibridación de sonda de ADN:ADN**) para después identificar la secuencia específica por hibridación con una sonda genética específica y su movilidad electroforética

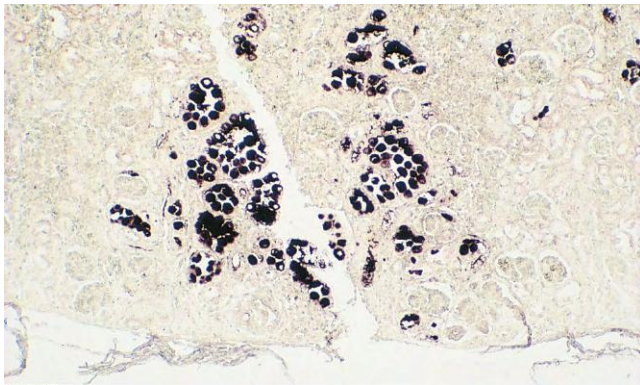


**Figura 5-2** Análisis con sonda de ADN de células infectadas por virus. Estas células se pueden localizar en secciones de tejidos preparados con métodos histológicos utilizando sondas de ADN de tan sólo nueve nucleótidos o plásmidos bacterianos que contengan el gen vírico. Se agrega a la muestra una sonda de ADN marcada. En este caso, la sonda de ADN está marcada con timidina modificada con biotina, pero también se pueden usar agentes radiactivos. La muestra se calienta para desnaturalizar el ADN y se enfría para permitir que la sonda se hibride con la secuencia complementaria. Se agrega avidina marcada con peroxidasa de rábano picante para que se una a la biotina de la sonda. Se agrega el sustrato adecuado para colorear los núcleos de las células infectadas por virus. A, adenina; b, biotina; C, citosina; G, guanina; T, timina.

característica. Se puede detectar de forma semejante el ARN separado mediante electroforesis (**Northern blot: hibridación de sonda de ARN:ADN**) y fijado a un filtro de nitrocelulosa.

La **reacción en cadena de la polimerasa (PCR)** amplifica copias simples de ADN vírico varios millones de veces y constituye una de las técnicas más modernas de análisis genético (fig. 5-4). Se incuba la muestra con dos oligómeros cortos de ADN, denominados *primers*, los cuales contienen unas secuencias complementarias a las de los extremos de una secuencia genética conocida del ADN completo, una polimerasa de ADN dotada de estabilidad térmica (Taq u otra polimerasa obtenida a partir de bacterias termofílicas), nucleótidos y tampones. Los oligómeros se hibridan con la secuencia apropiada de ADN y actúan como *primers* para la polimerasa, la cual copia ese segmento de ADN. Posteriormente se calienta la muestra con el propósito de desnaturalizar





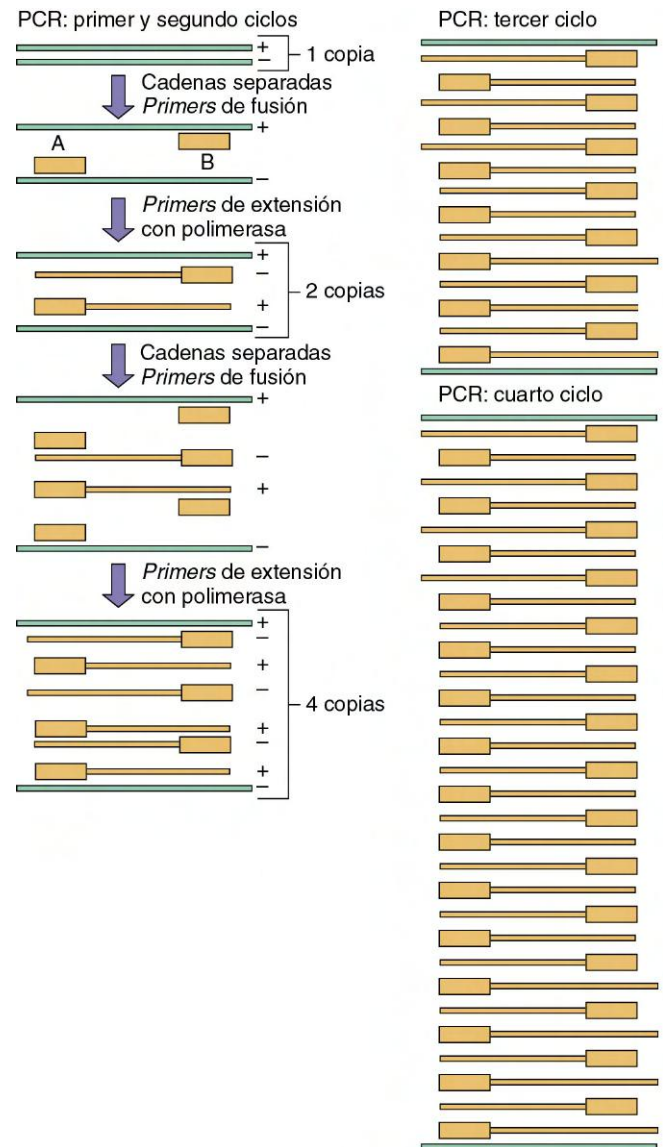
**Figura 5-3** Localización *in situ* de una infección por citomegalovirus (CMV) utilizando una sonda genética. La infección por CMV de los túbulos renales de un riñón se localiza con una sonda de ADN específica para CMV marcada con biotina y se visualiza por la conversión del sustrato con avidina conjugada con peroxidasa de rábano picante de manera similar al enzoinmunoanálisis. (Cortesía de Donna Zabel, Akron, Ohio.)

el ADN (separar las cadenas de la doble hélice) y se enfría para permitir la hibridación de los *primers* con el nuevo ADN formado en el ciclo anterior. Cada copia de ADN se convierte en una nueva plantilla para la síntesis de nuevas moléculas. El proceso se repite un gran número de veces (de 20 a 40) con el fin de amplificar la secuencia del ADN original de manera exponencial. Una secuencia diana se puede amplificar 1.000.000 de veces en unas pocas horas con este método. Esta técnica es especialmente útil para detectar secuencias de virus latentes e integrados, como es el caso de los retrovirus, los virus del herpes, los virus del papiloma y otros virus de ADN.

La técnica de RT PCR (reacción en cadena de la polimerasa-retrotranscriptasa o transcriptasa inversa) representa una variación de la PCR convencional, se utiliza la transcriptasa inversa de los retrovirus para convertir el ARN vírico o el ARN mensajero en ADN con anterioridad a su amplificación por PCR. En 1993 se emplearon secuencias de hantavirus como *primers* para la RT PCR con el propósito de identificar el agente causante de un brote de enfermedad pulmonar hemorrágica en la zona de Four Corners de Nuevo México. Esta técnica demostró que el agente infeccioso era un hantavirus.

La PCR en tiempo real se concibió con el fin de cuantificar la cantidad de ADN o ARN presente en una muestra tras su conversión a ADN por la transcriptasa inversa. De forma sencilla, cuanto mayor sea la cantidad de ADN presente en una muestra, mayor será la velocidad de síntesis de nuevo ADN en la reacción de PCR, ya que la cinética de la reacción es proporcional a la cantidad de ADN. La producción de ADN bicatenario se determina en función del incremento de la fluorescencia de una molécula unida a la molécula de ADN bicatenario amplificado o mediante algún otro método. Este procedimiento resulta útil para cuantificar el número de genomas del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) presente en la sangre de un paciente para evaluar el desarrollo de la enfermedad y la eficacia de los fármacos antivíricos.

El análisis con ADN de cadena ramificada (*branched DNA*) es una nueva alternativa a la PCR y la RT PCR y se emplea en la detección de pequeñas cantidades de secuencias específicas de ARN o ADN. Esta técnica resulta especialmente útil para cuantificar las concentraciones plasmáticas de ARN del VIH (viremia plasmática). En este caso, el plasma se incuba en un tubo especial que está revestido de una secuencia corta de ADN complementario (ADNc) capaz de capturar el ARN vírico. Se agrega otra secuencia de ADNc para que se una a la muestra, pero este ADN está unido a



**Figura 5-4** Reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Esta técnica es un medio rápido de amplificar una secuencia conocida de ADN. Se mezcla una muestra con una polimerasa de ADN estable térmicamente, un exceso de trifosfatos de desoxirribonucleótidos y dos oligómeros de ADN (*primers*) que complementan los extremos de la secuencia diana que debe ser amplificada. La mezcla se calienta para desnaturar el ADN y después se enfría para permitir la unión de los *primers* al ADN diana y la extensión de los *primers* por la polimerasa. El ciclo se repite de 20 a 40 veces. Después del primer ciclo sólo se amplifica la secuencia enmarcada por los *primers*. En la técnica RT PCR también se puede amplificar el ARN después de su conversión en ADN por la transcriptasa inversa. A y B, oligómeros de ADN utilizados como *primers*; + y -, cadenas de ADN. (Modificado de Blair GE, Blair Zajdel ME: *Biochem Educ* 20:87-90, 1992.)

una cadena de ADN ramificada artificialmente. Cada rama es capaz de iniciar una señal detectable durante la prueba, de forma que se amplifica la señal de la muestra inicial. El análisis mediante hibridación para captura de anticuerpos en solución detecta y cuantifica los híbridos de ARN:ADN usando un anticuerpo específico para el complejo con una técnica similar a un ELISA (enzoinmunoanálisis) (v. cap. 6).

Se han comercializado equipos de reactivos que usan variaciones de las técnicas descritas en los párrafos precedentes para detectar, identificar y cuantificar distintos microorganismos.

La secuenciación de ADN ha llegado a ser suficientemente rápida y económica como para permitir la determinación de

**Tabla 5-1** Técnicas moleculares

| Técnica  | Objetivo   | Ejemplos clínicos   |
|--|--|---|
| RFLP   | Comparación de ADN   | Epidemiología molecular, cepas de VHS-1   |
| Electroforesis del ADN   | Comparación de ADN   | Diferencias en las cepas del virus (hasta 20.000 bases)   |
| Electroforesis en gel en campo pulsado                                       | Comparación de ADN (fragmentos grandes de ADN)                 | Comparaciones entre cepas de estreptococos  |
| Hibridación <i>in situ</i>   | Detección y localización de secuencias de ADN en tejidos       | Detección del virus ADN que no se están replicando (p. ej., citomegalovirus, virus del papiloma humano) |
| Dot blot   | Detección de secuencias de ADN en solución                     | Detección de ADN vírico   |
| Southern blot  | Detección y caracterización de secuencias de ADN por su tamaño | Identificación de cepas víricas específicas   |
| Northern blot  | Detección y caracterización de secuencias de ARN por su tamaño | Identificación de cepas víricas específicas   |
| PCR  | Amplificación de muestras muy diluidas de ADN                  | Detección del virus ADN   |
| RT PCR   | Amplificación de muestras muy diluidas de ARN                  | Detección del virus ARN   |
| PCR en tiempo real   | Cuantificación de muestras muy diluidas de ADN y ARN           | Cuantificación del genoma del VIH: viremia  |
| ADN de cadena ramificada   | Amplificación de muestras muy diluidas de ADN o ARN            | Cuantificación de virus ADN y ARN   |
| Análisis de ADN mediante hibridación para captura de anticuerpos en solución | Amplificación de muestras muy diluidas de ADN o ARN            | Cuantificación de virus ADN y ARN   |
| SDS-PAGE   | Separación de proteínas por su peso molecular                  | Epidemiología molecular del VHS   |

ADN, ácido desoxirribonucleico; ARN, ácido ribonucleico; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; RFLP, polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción; RT PCR, reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa; SDS-PAGE, electroforesis con dodecil sulfato sódico en gel de poliacrilamida; VHS-1, virus del herpes simple-1; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

laboratorio de secuencias microbianas para la identificación de microorganismos. Puede utilizarse el secuenciado de la subunidad ribosómica 16S para identificar bacterias específicas. Se puede usar el secuenciado de los virus para identificar los virus y distinguir cepas diferentes (p. ej., cepas específicas del virus gripal).

## DETECCIÓN DE PROTEÍNAS

En algunos casos, los virus y otros agentes infecciosos se pueden detectar por el hallazgo de ciertas enzimas características o proteínas específicas. Por ejemplo, la detección de una actividad enzimática de transcriptasa inversa en el suero o en un cultivo celular indica la presencia de un retrovirus. El patrón proteico de un virus u otro agente que se forma tras la electroforesis con dodecil sulfato sódico en gel de poliacrilamida (SDS-PAGE) también se puede utilizar para identificar y distinguir diferentes cepas víricas o bacterianas. En la técnica de SDS-PAGE, el SDS se une al esqueleto de la proteína para generar una estructura peptídica uniforme y una relación entre la longitud y la carga del péptido, de forma que la movilidad de la proteína en el gel presenta una relación inversamente proporcional al logaritmo de su peso molecular. Por ejemplo, los patrones de proteínas del VHS separadas por técnicas electroforéticas se pueden utilizar para distinguir diferentes tipos y cepas de VHS-1 y VHS-2. Se pueden emplear anticuerpos con el fin de identificar proteínas específicas separadas por SDS-PAGE utilizando una técnica de Western blot (v. cap. 47). Las técnicas moleculares empleadas para identificar agentes infecciosos se resumen en la tabla 5-1.

## PREGUNTAS

¿Qué procedimientos se pueden utilizar para los siguientes análisis, y por qué se utilizarían esos procedimientos?

1. Comparación de las principales especies bacterianas presentes en la flora normal de una persona delgada y de otra obesa.
2. Comparación de la flora bacteriana normal que se asocia a los abscesos bucales crónicos.

3. Un hombre de 37 años de edad tiene síntomas pseudogripales. Se sospecha una infección vírica. Se debe identificar el microorganismo en una muestra de un lavado nasal.
4. La eficacia del tratamiento antirretrovírico en una paciente infectada por el VIH se puede evaluar cuantificando el número de genomas víricos en su sangre.
5. Se sospecha que un frotis de Papanicolaou contiene una infección por el virus del papiloma humano (VPH). ¿Cómo se puede detectar el VPH en la muestra?
6. Un niño nace con microcefalia, y se sospecha infección por el CMV. La orina contiene células con la morfología característica de las células infectadas por el CMV. ¿Cómo se puede verificar la infección por el CMV?
7. La resistencia a los antivíricos y la gravedad de la enfermedad se analizan en aislados del virus de la hepatitis C procedentes de adictos a drogas intravenosas.

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

## BIBLIOGRAFÍA

- DiPersio JR, et al: Spread of serious disease-producing M3 clones of group A *Streptococcus* among family members and health care workers, *Clin Infect Dis* 22:490-495, 1996.
- Forbes BA, Sahm DF, Weissfeld AS: *Bailey and Scott's diagnostic microbiology*, ed 12, St Louis, 2007, Mosby.
- Fredericks DN, Relman DA: Application of polymerase chain reaction to the diagnosis of infectious diseases, *Clin Infect Dis* 29:475-486, 1999.
- Millar BC, Xu J, Moore JE: Molecular diagnostics of medically important bacterial infections, *Curr Issues Mol Biol* 9:21-40, 2007.
- Murray PR: *ASM pocket guide to clinical microbiology*, ed 3, Washington, DC, 2004, American Society for Microbiology Press.
- Murray PR, et al: *Manual of clinical microbiology*, ed 9, Washington, DC, 2007, American Society for Microbiology Press.
- Persing DS, et al: *Molecular microbiology, diagnostic principles and practice*, ed 2, Washington, DC, 2011, American Society for Microbiology Press.
- Specter S, Hodinka RL, Young SA: *Clinical virology manual*, ed 3, Washington, DC, 2000, American Society for Microbiology Press.
- Strauss JM, Strauss EG: *Viruses and human disease*, ed 2, San Diego, 2007, Academic.

## RESPUESTAS

---

1. El gen del ARN ribosómico 16S se amplifica mediante PCR utilizando *primers* universales que reconocen grandes grupos de bacterias, y después se amplifican y determinan secuencias específicas para identificar las bacterias y cepas individuales.

2. El gen del ARN ribosómico 16S se amplifica mediante PCR utilizando *primers* universales que reconocen grandes grupos de bacterias, y después se amplifican secuencias específicas del gen y se secuencian para determinar las bacterias y cepas individuales.

3. Puede aislarse ARN de las muestras, se convierte en ADN con transcriptasa inversa y después se amplifica con una mezcla de *primers* de ADN definidos mediante PCR (RT PCR). Posteriormente puede detectarse la presencia de secuencias víricas específicas mediante PCR utilizando *primers* específicos de virus.

4. Puede utilizarse RT PCR cuantitativa para determinar el número de copias del genoma. Si el paciente cumple el tratamiento, entonces se pueden secuenciar los genes víricos correspondientes para determinar la naturaleza de una mutante resistente.

5. La hibridación *in situ* se puede utilizar para demostrar la presencia de secuencias del ADN del VPH dentro de las células del frotis de Papanicolaou.

6. Se puede utilizar la hibridación *in situ* para demostrar la presencia de secuencias de ADN del CMV dentro de las células de la orina. También puede utilizarse la PCR para detectar secuencias víricas en la orina o la sangre del lactante.

7. Las secuencias del genoma vírico se pueden detectar mediante análisis por RT PCR del ARN aislado de la sangre. Posteriormente se pueden amplificar genes específicos, que se secuencian después para determinar la base de la resistencia.

# 6

## Diagnóstico serológico

Las técnicas inmunológicas se utilizan para detectar, identificar y cuantificar antígenos en muestras clínicas, así como para evaluar la respuesta humoral frente a la infección y los antecedentes de exposición a agentes infecciosos de un individuo. La especificidad de la interacción antígeno-anticuerpo y la sensibilidad de muchas de las técnicas inmunológicas las convierten en unas poderosas herramientas de laboratorio (tabla 6-1). *En la mayoría de los casos se puede adaptar la misma técnica para evaluar el antígeno y el anticuerpo.* Dado que el diseño de un gran número de pruebas serológicas pretende obtener un resultado positivo o negativo, la cuantificación de la potencia de un anticuerpo se obtiene en forma de título. El **título** de un anticuerpo se define como la mayor dilución de una muestra que mantiene una actividad detectable.

### ANTICUERPOS

Los anticuerpos se pueden utilizar como herramientas sensibles y específicas para detectar, identificar y cuantificar los antígenos de un virus, una bacteria o un parásito. Los anticuerpos específicos se pueden obtener del suero de pacientes convalecientes (p. ej., anticuerpos antiviricos) o bien se pueden preparar en animales. Estos anticuerpos son **policlonales**; es decir, son preparaciones heterogéneas de anticuerpos que pueden reconocer numerosos epítomos en un único antígeno. Los anticuerpos **monoclonales** reconocen epítomos individuales en un antígeno. Se han comercializado anticuerpos monoclonales frente a algunos antígenos, especialmente para antígenos de superficie de linfocitos.

El desarrollo de la tecnología de los anticuerpos monoclonales revolucionó la ciencia de la inmunología. Por ejemplo, la especificidad de estos anticuerpos ha permitido identificar subpoblaciones de linfocitos (p. ej., linfocitos T CD4 y CD8) y antígenos de superficie de células linfocíticas. Los anticuerpos monoclonales son los productos de células híbridas generadas por la fusión y clonación de células esplénicas de ratón inmunizado y células mielomatosas, como consecuencia de lo cual se produce un hibridoma. El mieloma inmortaliza a los linfocitos B esplénicos productores de anticuerpos. *Cada clon de hibridoma es una fábrica de una molécula de anticuerpo, y genera un anticuerpo monoclonal que reconoce sólo un epítomo.* Los anticuerpos monoclonales también se preparan mediante técnicas de ingeniería genética y se «humanizan» para uso terapéutico.

Las ventajas de los anticuerpos monoclonales radican en la posibilidad de restringir su especificidad a un único epítomo antigénico y de la preparación en cultivos tisulares a «escala industrial». Una importante desventaja de los anticuerpos monoclonales es que muchas veces son demasiado específicos, de manera que es posible que un anticuerpo monoclonal específico para un epítomo de un antígeno vírico de una cepa no sea capaz de detectar cepas diferentes de ese mismo virus.

### MÉTODOS DE DETECCIÓN

Los complejos antígeno-anticuerpo se pueden detectar directamente por técnicas de precipitación o marcando el anticuerpo con una sonda radiactiva, fluorescente o enzimática, o indirectamente por la medición de una reacción dirigida por el anticuerpo, como la fijación del complemento.

### Técnicas de precipitación e inmunodifusión

Se pueden distinguir los complejos antígeno-anticuerpo específicos y las reacciones cruzadas mediante técnicas de inmunoprecipitación. Dentro de un intervalo limitado de concentración tanto de antígenos como de anticuerpos, denominado **zona de equivalencia**, el anticuerpo reticula el antígeno para formar un complejo que es excesivamente grande para permanecer en solución y termina por precipitar. Esta técnica se basa en la naturaleza multivalente de las moléculas de anticuerpo (p. ej., la inmunoglobulina [Ig] G posee dos dominios de unión al antígeno). Los complejos antígeno-anticuerpo son solubles a unas relaciones de concentración de antígeno con respecto a anticuerpo situadas por encima y por debajo de la concentración de equivalencia.

Varias técnicas de inmunodifusión incorporan el concepto de equivalencia para determinar la identidad de un antígeno o la presencia de un anticuerpo. La **inmunodifusión radial simple** se puede utilizar para detectar y cuantificar un antígeno. En esta técnica, el antígeno se coloca en un pocillo y se permite que difunda en un agar que contenga anticuerpo. Cuanto mayor sea la concentración del antígeno, más lejos difundirá hasta alcanzar la equivalencia con el anticuerpo en el agar y precipitará en forma de anillo alrededor del pocillo.

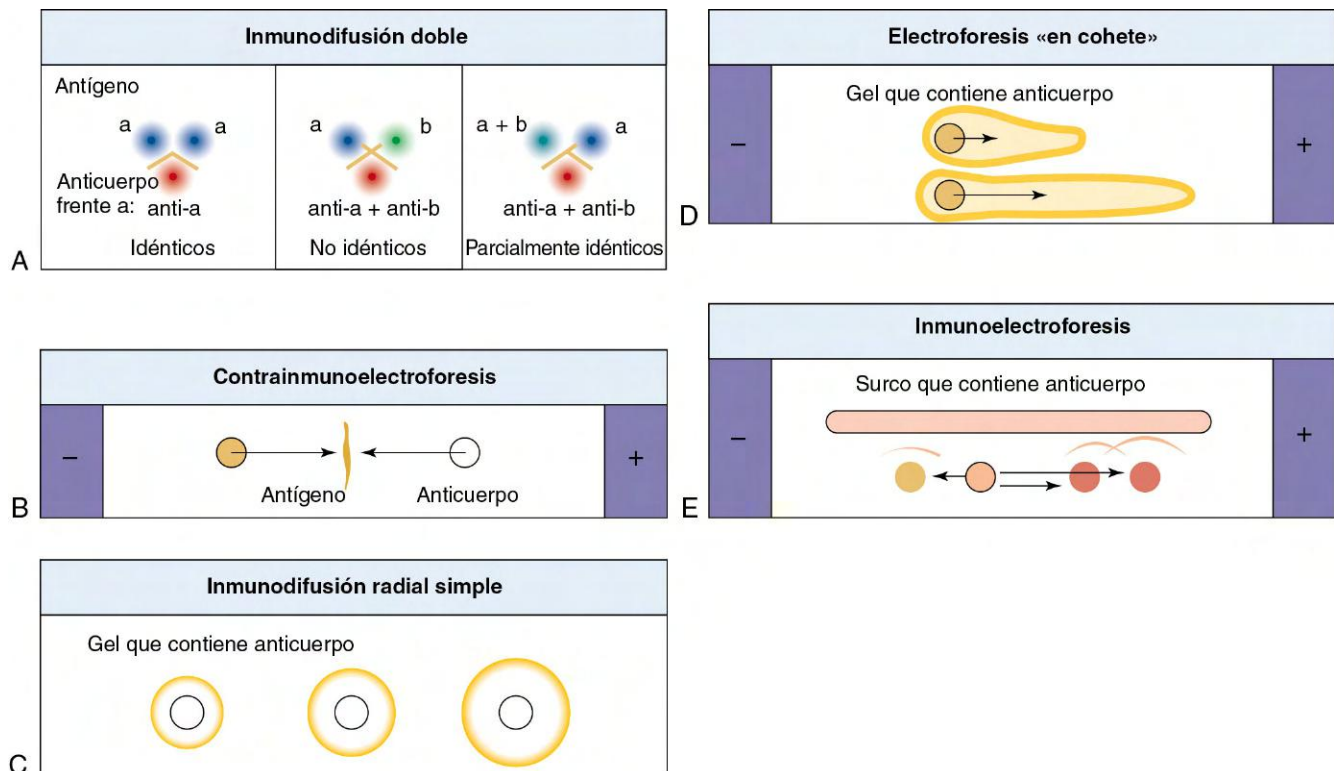
La técnica de **inmunodifusión doble de Ouchterlony** se aplica para determinar las relaciones existentes entre diferentes antígenos, como se muestra en la figura 6-1. En esta técnica se colocan soluciones de antígeno y anticuerpo en pocillos separados abiertos en agar y se permite que difundan uno hacia el otro para establecer los gradientes de concentración de cada sustancia. En la zona en la que las concentraciones alcanzan la equivalencia se forma una línea de precipitación visible. Basándose en este patrón de líneas de precipitación, esta técnica también se emplea para determinar si las muestras son idénticas, si comparten algún epítomo, pero no todos (identidad parcial), o bien si se trata de muestras diferentes. Esta técnica se usa para detectar anticuerpos de antígenos micóticos (p. ej., género *Histoplasma*, género *Blastomyces*, coccidioidomicosis).

En otras técnicas de inmunodifusión, el antígeno se puede separar por electroforesis en agar para después reaccionar con el anticuerpo (inmunolectroforesis), se puede transferir por medio de electroforesis a agar que contenga anticuerpos (electroforesis «en cohete») o bien el antígeno y el anticuerpo se pueden colocar en pocillos separados y permitir que se desplacen electroforéticamente el uno hacia el otro (contraelectroforesis).

**Tabla 6-1** Técnicas inmunológicas seleccionadas

| Técnica                                     | Objetivo   | Ejemplos clínicos  |
|---|--|--|
| Inmunodifusión doble de Ouchterlony         | Detectar y comparar antígenos y anticuerpos                  | Antígenos y anticuerpos fúngicos                                   |
| Inmunofluorescencia                         | Detección y localización de antígenos                        | Antígenos víricos en biopsia (rabia, virus herpes simple)          |
| Enzimoimmunoanálisis (EIA)                  | Igual que para la inmunofluorescencia                        | Igual que para la inmunofluorescencia                              |
| Citometría de flujo con inmunofluorescencia | Análisis de la población de células positivas para antígenos | Inmunofenotipificación   |
| ELISA                                       | Cuantificación de antígenos y anticuerpos                    | Antígenos víricos (rotavirus); anticuerpos víricos (anti-VIH)      |
| Western blot                                | Detección de anticuerpos específicos de antígeno             | Confirmación de seropositividad anti-VIH                           |
| Radioinmunoanálisis (RIA)                   | Igual que ELISA  | Igual que ELISA  |
| Fijación del complemento                    | Cuantificación del título de anticuerpos específicos         | Anticuerpos fúngicos, víricos                                      |
| Inhibición de la hemaglutinación            | Título de anticuerpos antivíricos; serotipo de cepa vírica   | Seroconversión de la cepa actual de gripe; identificación de gripe |
| Aglutinación con látex                      | Cuantificación y detección de antígenos y anticuerpos        | Factor reumatoide; antígenos fúngicos; antígenos estreptocócicos   |

ELISA, enzimoimmunoanálisis por adsorción; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

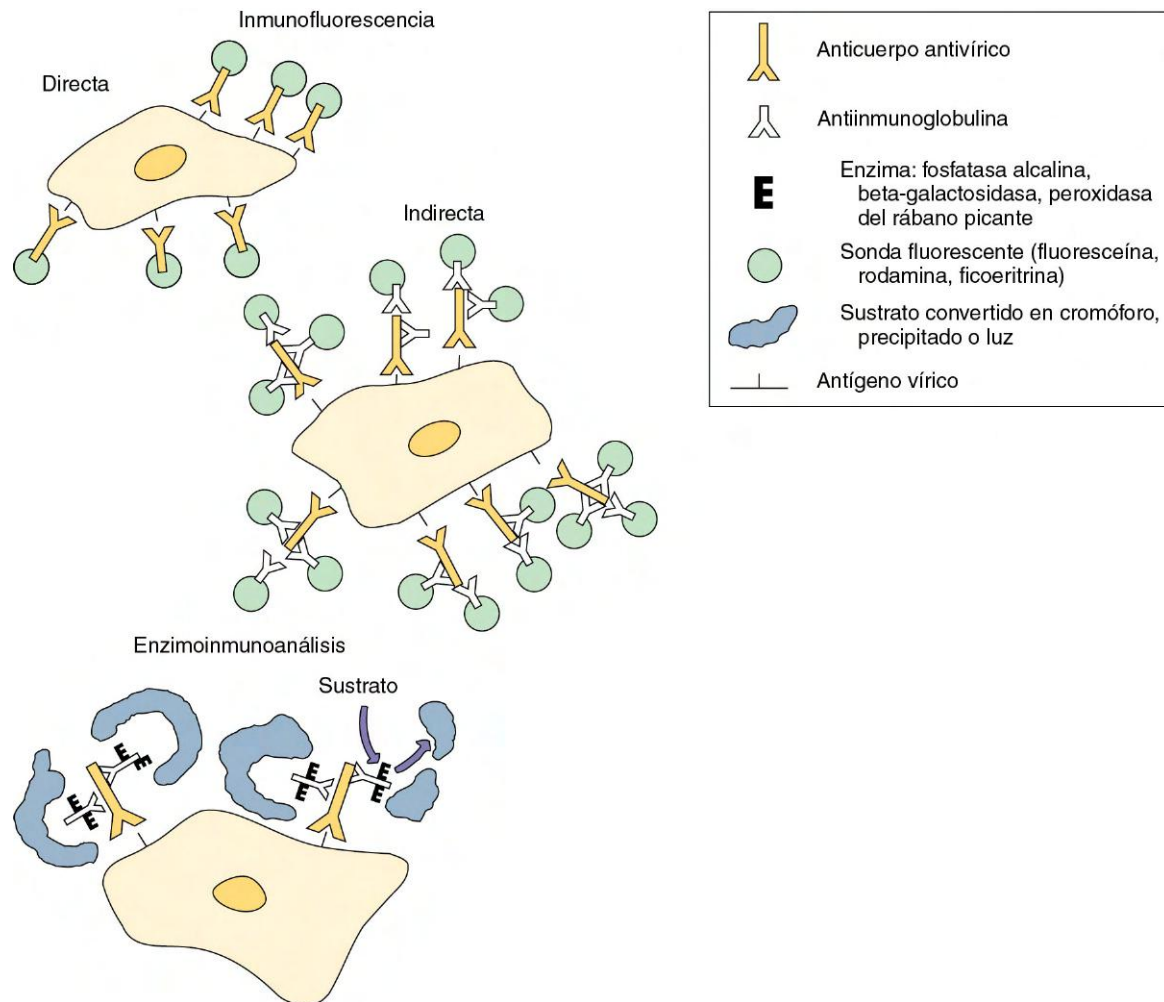


**Figura 6-1** Análisis de antígenos y anticuerpos por inmunoprecipitación. La precipitación de la proteína se produce en el punto de equivalencia, en el cual el anticuerpo multivalente forma grandes complejos con el antígeno. **A**, Inmunodifusión doble de Ouchterlony. El antígeno y el anticuerpo difunden desde pocillos, se encuentran y forman una línea de precipitación. Si se colocan antígenos idénticos en pocillos adyacentes, la concentración de antígenos entre ellos se duplica y no se produce precipitación en esta región. Si se utilizan diferentes antígenos, se producen dos líneas diferentes de precipitación. Si una muestra comparte antígeno pero no es idéntico, se producirá una única línea para la totalidad del antígeno. **B**, Contrainmunolectroforesis. Esta técnica es similar al método de Ouchterlony, pero el movimiento del antígeno es facilitado por electroforesis. **C**, Inmunodifusión radial simple. Esta técnica implica la difusión del antígeno en un gel que contiene anticuerpos. Los anillos de precipitación indican reacción inmunitaria y el área del anillo es proporcional a la concentración del antígeno. **D**, Electroforesis «en cohete». Los antígenos se separan por electroforesis en un gel de agar que contiene anticuerpos. La longitud del «cohete» indica la concentración del antígeno. **E**, Inmunolectroforesis. Se coloca el antígeno en un pocillo y se separa por electroforesis. Después se coloca anticuerpo en un surco y se forman líneas de precipitación a medida que el antígeno y el anticuerpo difunden el uno hacia el otro.

## INMUNOANÁLISIS PARA ANTÍGENOS ASOCIADOS A CÉLULAS (INMUNOHISTOLOGÍA)

Los antígenos existentes en la superficie o el interior de la célula se pueden detectar por **inmunofluorescencia** o **enzimoimmunoanálisis (EIA)**. En la **inmunofluorescencia directa**

una molécula fluorescente se une de forma covalente al anticuerpo (p. ej., anticuerpo antivírico de conejo marcado con isotiocianato de fluoresceína [FITC]). En la **inmunofluorescencia indirecta** se utiliza un segundo anticuerpo fluorescente específico para el anticuerpo primario (p. ej., anticuerpo de cabra anticonejo marcado con FITC) con el fin de detectar el

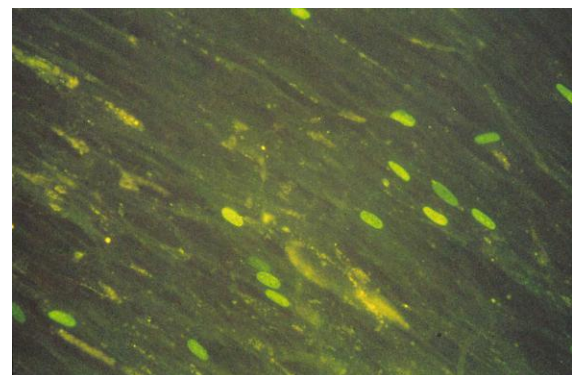


**Figura 6-2** Inmunofluorescencia e inmunoanálisis enzimático para la localización de antígenos en células. El antígeno se puede detectar por análisis *directo* con anticuerpos antiviricos modificados de forma covalente con una enzima o una sonda fluorescente, o por análisis *indirecto* utilizando un anticuerpo antivirico y una antiinmunoglobulina modificada químicamente. La enzima convierte el sustrato en un precipitado, cromóforo o luz.

anticuerpo antivirico primario y localizar el antígeno (figs. 6-2 y 6-3). En el EIA, una enzima, como la peroxidasa del rábano picante o la fosfatasa alcalina, se conjuga con el anticuerpo y convierte un sustrato en un cromóforo si hay unión con el antígeno. Otra posibilidad es la localización de un anticuerpo modificado por la unión de una molécula de **biotina** (la vitamina) por su gran afinidad de unión a moléculas de avidina o estreptavidina. Una molécula fluorescente o una enzima pueden modificar la molécula de avidina o estreptavidina con el fin de facilitar su detección. Estas técnicas son útiles para el análisis de muestras de biopsias tisulares, células sanguíneas y células de cultivo.

El **citómetro de flujo** se puede utilizar para analizar la inmunofluorescencia de células en suspensión y es especialmente útil para identificar y cuantificar linfocitos (inmunofenotipificación). La citometría de flujo emplea un láser para excitar el anticuerpo fluorescente unido a la célula y determinar el tamaño de ésta por medio de determinaciones de la dispersión de luz. Las células fluyen a través del láser a velocidades de más de 5.000 células por segundo y el análisis se efectúa por métodos electrónicos. El **separador de células activadas por fluorescencia (SCAF)** es un citómetro de flujo que también puede aislar subpoblaciones específicas de células para su crecimiento en cultivo tisular basándose en su tamaño e inmunofluorescencia.

Los datos obtenidos del citómetro de flujo habitualmente se presentan en forma de histograma con la intensidad de fluorescencia en el eje *x* y el número de células en el eje *y*, o en forma de un diagrama de puntos en el cual se compara más de un parámetro para cada célula. El citómetro de flujo puede efectuar un análisis diferencial de los leucocitos y



**Figura 6-3** Localización por inmunofluorescencia de células nerviosas infectadas por el virus del herpes simple en un corte de cerebro de un paciente con encefalitis herpética. (De Emond RT, Rowland HAK: *A color atlas of infectious diseases*, 2.ª ed., Londres, 1987, Wolfe.)

comparar poblaciones de linfocitos T CD4 y CD8 de manera simultánea (fig. 6-4). La citometría de flujo también es útil para analizar el crecimiento celular con posterioridad al marcado fluorescente del ácido desoxirribonucleico (ADN) y otras aplicaciones de la fluorescencia.

## INMUNOANÁLISIS PARA ANTICUERPOS Y ANTÍGENOS SOLUBLES

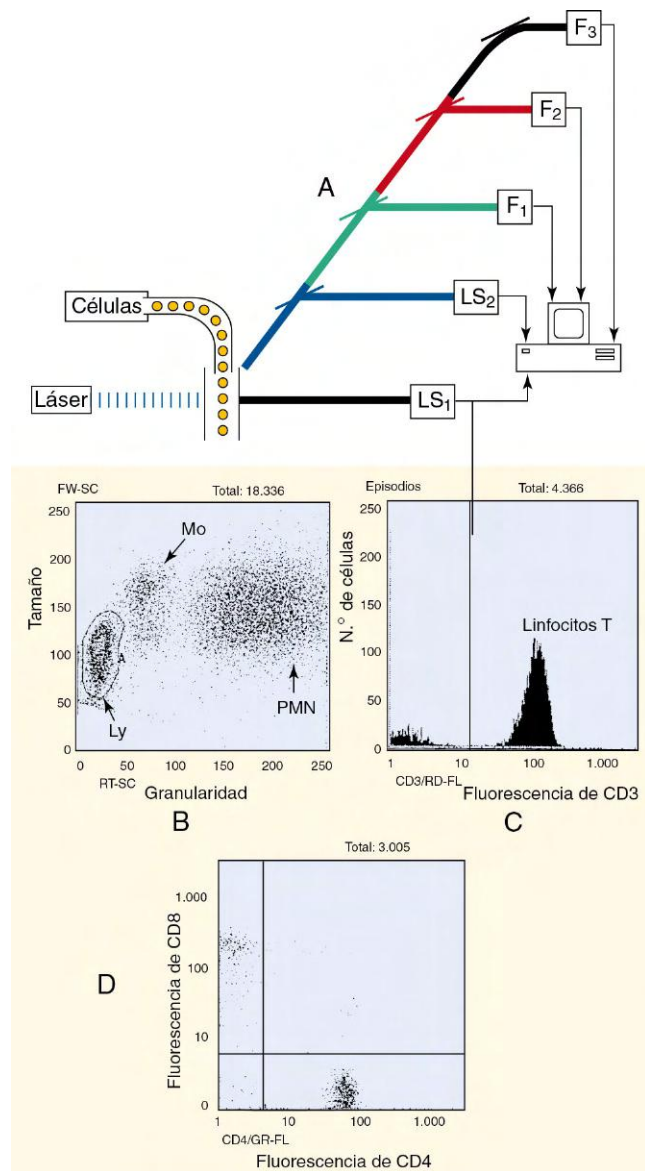
La técnica de **enzoinmunoanálisis por adsorción (ELISA)** utiliza un antígeno inmovilizado en una superficie, una bolita o un filtro de plástico con el objeto de capturar y separar un anticuerpo específico de otros anticuerpos presentes en el suero de un paciente (fig. 6-5). El anticuerpo del paciente así fijado se detecta posteriormente por medio de un anticuerpo antihumano unido por un enlace covalente a una enzima (p. ej., peroxidasa del rábano picante, fosfatasa alcalina,  $\beta$ -galactosidasa). Se cuantifica por espectrofotometría en función de la intensidad del color producido como respuesta a la conversión de un sustrato adecuado por la enzima. Se puede determinar la concentración real del anticuerpo específico por comparación con la reactividad de soluciones estándar de anticuerpos humanos. Las diversas modalidades de los análisis de ELISA difieren en la forma en la que capturan o detectan los anticuerpos o los antígenos.

Las pruebas de ELISA también se pueden aplicar a la cuantificación de un antígeno soluble en una muestra de un paciente. En estos análisis, el antígeno soluble es capturado y concentrado por un anticuerpo inmovilizado y después se detecta con un anticuerpo diferente marcado con una enzima. Un ejemplo de un análisis de ELISA que se utiliza comúnmente es la prueba doméstica de embarazo con la hormona gonadotropina coriónica humana.

El **Western blot** es una variante del análisis de ELISA. Esta técnica transfiere a un papel de filtro (p. ej., nitrocelulosa, nailon) proteínas víricas separadas por electroforesis según su peso molecular o su carga. Cuando se exponen al suero del paciente, las proteínas inmovilizadas capturan los anticuerpos antivíricos específicos y se visualizan mediante anticuerpos antihumanos conjugados con enzimas. Esta técnica muestra las proteínas reconocidas por el suero del paciente. El Western blot se usa para confirmar los resultados del análisis de ELISA en sujetos con sospecha de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (fig. 6-6; v. también fig. 47-7).

En el **radioinmunoanálisis (RIA)** se emplean anticuerpos o antígenos marcados con sondas radiactivas (p. ej., yodo 125) para cuantificar complejos antígeno-anticuerpo. El radioinmunoanálisis se puede efectuar como un análisis de captura, como se describió anteriormente para el análisis de ELISA, o también como un análisis de competencia. En un análisis de competencia, los anticuerpos presentes en el suero de un paciente se cuantifican en función de su capacidad de competir con un anticuerpo marcado radiactivamente en el laboratorio y reemplazarlo en los complejos antígeno-anticuerpo. Los complejos antígeno-anticuerpo se precipitan y se separan de los anticuerpos libres y se mide la radiactividad de las dos fracciones. La cantidad de anticuerpos del paciente se cuantifica posteriormente a partir de curvas de referencia ya preparadas utilizando cantidades conocidas del anticuerpo competidor. El ensayo radioalergoadsorbente es una variante del RIA de captura en el cual se usan anticuerpos anti-IgE marcados radiactivamente para detectar respuestas específicas a un alérgeno.

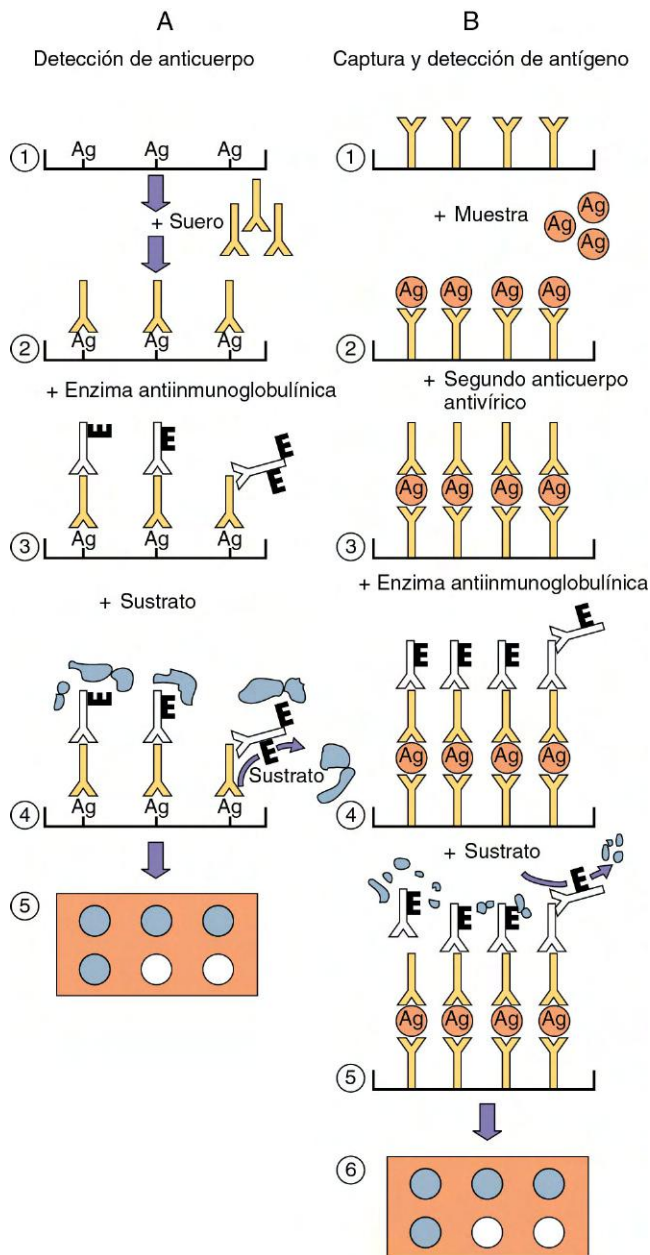
La **fijación del complemento** representa una prueba serológica estándar, aunque entraña diversas dificultades a nivel técnico (cuadro 6-1). En esta prueba, la muestra de suero



**Figura 6-4** Citometría de flujo. **A**, El citómetro de flujo evalúa parámetros de las células individuales a medida que las células fluyen a través de un rayo láser a flujos de más de 5.000 por segundo. El tamaño y la granularidad de las células se determinan por la dispersión de la luz (*DL*), y la expresión del antígeno se evalúa por inmunofluorescencia (*F*), utilizando anticuerpos marcados con diferentes sondas fluorescentes. Los gráficos **B** a **D** representan el análisis de linfocitos T de un paciente normal. **B**, El análisis de dispersión de la luz se utilizó para definir los linfocitos (*Li*), los monocitos (*Mo*) y los leucocitos polimorfonucleares (*PMN*) (neutrófilos). **C**, Los linfocitos se analizaron para determinar la expresión de CD3 para identificar linfocitos T (presentados en un histograma). **D**, Se identificaron linfocitos T CD4 y CD8. Cada punto representa un linfocito T. (Datos cortesía del Dr. Tom Alexander, Akron, Ohio.)

del paciente reacciona con el antígeno del laboratorio y complemento adicional. Los complejos antígeno-anticuerpo se unen, activan y fijan al complemento (consumen). A continuación se analiza el complemento residual por medio de la lisis de eritrocitos recubiertos de anticuerpos. Los anticuerpos medidos con este sistema generalmente se desarrollan en una fase ligeramente posterior de la evolución de una enfermedad que los determinados mediante otras técnicas.

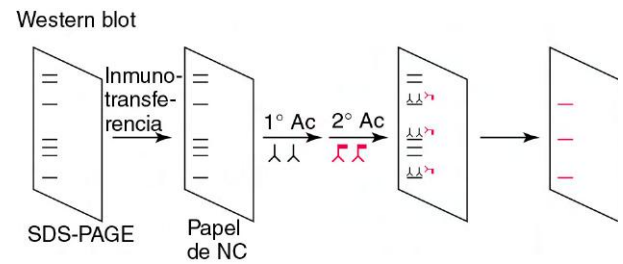
En los análisis de inhibición de anticuerpos se aprovecha la especificidad de un anticuerpo para evitar una infección (**neutralización**) u otra actividad (**inhibición de la hemaglu-**



**Figura 6-5** Enzimoimmunoanálisis para la cuantificación de anticuerpos o antígenos. **A**, Detección de anticuerpos. 1, un antígeno vírico obtenido de células infectadas, viriones o ingeniería genética se fija a la superficie; 2, se agrega suero del paciente y se permite que se una al antígeno. Los anticuerpos no fijados se eliminan a través de un lavado; 3, se agrega anticuerpo antihumano conjugado con una enzima y se elimina lavando el anticuerpo no fijado; 4, se agrega un sustrato que se convierte (5) en cromóforo, precipitado o luz. **B**, Captura y detección del antígeno. 1, se fija a la superficie un anticuerpo antivirico; 2, se agrega una muestra que contiene antígeno y se elimina por lavado el antígeno no fijado; 3, se agrega un segundo anticuerpo antivirico para detectar el antígeno capturado; 4, se agrega un antígeno humano conjugado con una enzima, se efectúa un lavado y se añade un sustrato (5) el cual se convierte (6) en cromóforo, precipitado o luz.

tinación) para identificar la cepa del agente responsable de la infección, habitualmente un virus, o bien para cuantificar las respuestas de anticuerpos a una cepa específica de un virus. Por ejemplo, la inhibición de la hemaglutinación se emplea para distinguir diferentes cepas de virus de la gripe A. Estos análisis se tratan con más detalle en el capítulo 57.

La **aglutinación con látex** es una prueba rápida y técnicamente simple para la detección de un anticuerpo o un



**Figura 6-6** Análisis de Western blot. Las proteínas se separan por electroforesis con dodecil sulfato sódico en gel de poliacrilamida (SDS-PAGE), se transfieren a un filtro de nitrocelulosa (NC) y se incuban con antisuero específico del antígeno o el paciente (1° Ac) y posteriormente con suero antihumano conjugado con enzimas (2° Ac). La conversión enzimática del sustrato identifica el antígeno.

antígeno soluble. Los anticuerpos específicos de un virus hacen que las partículas de látex recubiertas de antígenos víricos se agrupen. A la inversa, las partículas de látex recubiertas de anticuerpos se emplean para detectar antígenos víricos solubles. En la hemaglutinación pasiva se utilizan como indicadores eritrocitos modificados antigénicamente en lugar de partículas de látex.

## SEROLOGÍA

La respuesta inmunitaria humoral de un paciente proporciona un historial de sus infecciones. La serología se emplea con el fin de identificar el agente responsable de la infección, evaluar la evolución de una infección o determinar la naturaleza de la infección: infección primaria frente a reinfección, aguda frente a crónica. Los datos serológicos de una infección se obtienen a partir del tipo y el título de los anticuerpos y la identidad de las dianas antigénicas. Estas pruebas se usan para identificar virus y otros agentes difíciles de aislar y cultivar en el laboratorio o que causan enfermedades de evolución más lenta (cuadro 6-2).

La concentración relativa de anticuerpos se considera como un título. Un **título** es el inverso de la mayor dilución, o menor concentración (p. ej., dilución de 1:64 = título de 64), del suero de un paciente que conserva actividad en uno de los análisis antes descritos. Se puede evaluar la cantidad de inmunoglobulinas reactivas IgM, IgG, IgA o IgE por medio del uso de un segundo anticuerpo antihumano marcado que sea específico para el isotipo de anticuerpo.

La serología se utiliza para determinar el estado de evolución de una infección. La **seroconversión** tiene lugar cuando se producen anticuerpos como respuesta a una infección primaria. *El anticuerpo IgM específico, fabricado durante las primeras 2 o 3 semanas de una infección primaria, constituye un buen*

### CUADRO 6-1

#### Análisis serológicos

- Fijación del complemento
- Inhibición de la hemaglutinación\*
- Neutralización\*
- Inmunofluorescencia (directa e indirecta)
- Agglutinación con látex
- Enzimoimmunoanálisis *in situ* (EIA)
- Enzimoimmunoanálisis por adsorción (ELISA)
- Radioimmunoanálisis (RIA)

\*Para la detección de anticuerpos o determinación del serotipo del virus.



## CUADRO 6-2

**Virus diagnosticados por serología\***

Virus de Epstein-Barr  
 Virus de la rubéola  
 Virus de las hepatitis A, B, C, D y E  
 Virus de la inmunodeficiencia humana  
 Virus de la leucemia humana de linfocitos T  
 Arbovirus (virus de la encefalitis)

\*Las pruebas serológicas también se utilizan para determinar el estado inmunitario de una persona respecto a otros virus.

*indicador de una infección primaria reciente.* Una posterior reinfección o recurrencia originan una respuesta de **memoria** (secundaria o de refuerzo). No obstante, los títulos de anticuerpos pueden mantenerse elevados en aquellos pacientes afectados por una infección que ocurre con frecuencia (p. ej., virus del herpes). La seroconversión o la reinfección vienen indicadas por el hallazgo de *un aumento de al menos cuatro veces del título de anticuerpos entre el suero obtenido en la fase aguda de la enfermedad y el obtenido 2 o 3 semanas más tarde durante la fase de convalecencia.* Una dilución seriada doble no distingue entre las muestras con 512 y 1.023 unidades de anticuerpo, ya que ambas reaccionarían en una dilución de 512, pero no en una de 1.024, y ambos resultados serían considerados como títulos de 512. Por otra parte, unas muestras con 1.020 y 1.030 unidades no son significativamente diferentes, pero serían consideradas como títulos de 512 y 1.024, respectivamente.

La serología también se puede utilizar para determinar el estadio de una infección más lenta o crónica (p. ej., hepatitis B o mononucleosis infecciosa causada por el virus de Epstein-Barr) en función de la presencia de anticuerpos frente a antígenos microbianos específicos. Los primeros anticuerpos que se detectan son los dirigidos contra los antígenos más accesibles al sistema inmunitario (p. ej., en el virión, en la superficie de las células infectadas, secretados). En una fase posterior de la evolución de la infección en la que el virus responsable de la infección o la respuesta inmunitaria celular han lisado las células, se detectan anticuerpos dirigidos contra las proteínas intracelulares.

## PREGUNTAS

Describe el procedimiento o procedimientos diagnósticos (moleculares o inmunológicos) que serían más apropiados para cada una de las siguientes aplicaciones:

1. *Determinación de los pesos moleculares aparentes de las proteínas del VIH*
2. *Detección del virus del papiloma humano 16 (un virus no replicante) en un frotis de Papanicolaou*
3. *Detección del virus del herpes simple (VHS) (un virus replicante) en un frotis de Papanicolaou*
4. *Presencia de antígenos micóticos de Histoplasma en el suero de un paciente*
5. *Concentraciones de linfocitos T CD4 y CD8 en la sangre de un paciente con VIH*
6. *La presencia de anticuerpos y el título de los anticuerpos anti-VIH*
7. *Diferencias genéticas entre dos VHS (virus de ADN)*
8. *Diferencias genéticas entre dos virus paragripales (virus de ácido ribonucleico)*
9. *Cantidad de antígeno de rotavirus en heces*
10. *Detección de estreptococos del grupo A y su diferenciación de otros grupos de estreptococos*

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

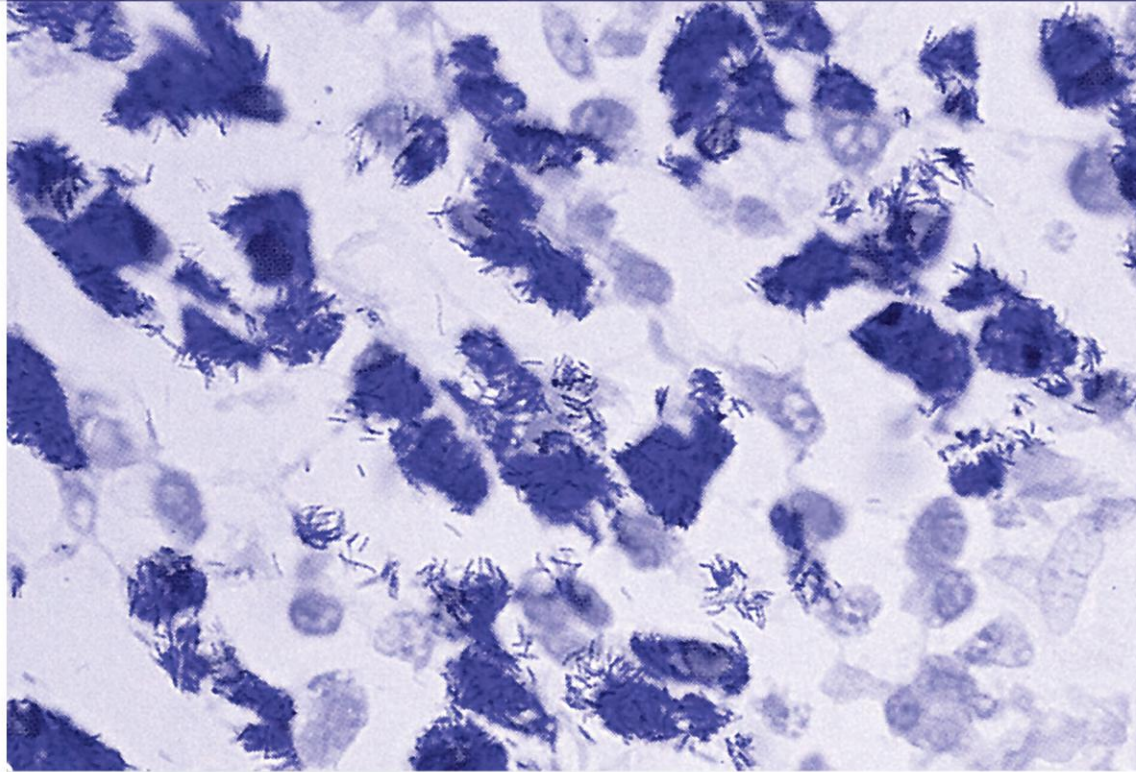
## BIBLIOGRAFÍA

- Forbes BA, Sahm DF, Weissfeld AS: *Bailey and Scott's diagnostic microbiology*, ed 12, St Louis, 2007, Mosby.
- Murray PR: *ASM pocket guide to clinical microbiology*, ed 3, Washington, DC, 2004, American Society for Microbiology Press.
- Murray PR, et al: *Manual of clinical microbiology*, ed 9, Washington, DC, 2007, American Society for Microbiology Press.
- Rosenthal KS, Wilkinson JG: Flow cytometry and immunospeak, *Infect Dis Clin Pract* 15:183-191, 2007.
- Specter S, Hodinka RL, Young SA: *Clinical virology manual*, ed 3, Washington, DC, 2000, American Society for Microbiology Press.
- Strauss JM, Strauss EG: *Viruses and human disease*, ed 2, San Diego, 2007, Academic.

## RESPUESTAS

1. Son adecuados la electroforesis en gel de SDS-poliacrilamida para separar las proteínas, y el Western blot para identificar las proteínas del VIH.
2. Se pueden utilizar métodos para la detección del genoma, como hibridación *in situ* del frotis de Papanicolaou o reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de las células obtenidas durante el procedimiento, porque las proteínas del virus serían indetectables.
3. Se pueden ver efectos citopatológicos, como sincitios y cuerpos de inclusión de Cowdry de tipo A, en los frotis de Papanicolaou. Pueden utilizarse métodos para la detección del genoma, como hibridación *in situ* del frotis de Papanicolaou o PCR del ADN obtenido de las células, o métodos inmunológicos para detectar los antígenos del virus, para detectar la presencia del virus.
4. Se puede utilizar un método de difusión de anticuerpos de Ouchterlony o un método de ELISA para detectar antígenos fúngicos.
5. Probablemente la citometría de flujo con inmunofluorescencia sea el mejor método para identificar y cuantificar los linfocitos T CD4 y CD8.
6. Se utiliza ELISA para detectar la presencia y el título de anticuerpos anti-VIH como técnica de cribado para el aporte de sangre. El Western blot con el suero del paciente se utiliza como método cualitativo para confirmar los resultados del método de ELISA.
7. Se puede utilizar el polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción o la PCR para detectar diferencias genéticas entre cepas o tipos de VHS.
8. Se puede utilizar PCR con transcriptasa inversa para distinguir dos virus paragripales.
9. El rotavirus en las heces se puede cuantificar mediante ELISA. La microscopia electrónica inmunitaria es un método cualitativo.
10. Puede detectarse *Streptococcus* del grupo A mediante técnicas de ELISA, entre ellas métodos rápidos (similares a las pruebas de embarazo de venta sin receta) para detectar estreptolisina A y S. Se pueden utilizar técnicas más sofisticadas, como electroforesis de los fragmentos de restricción del cromosoma en gel con campo pulsado y PCR, para distinguir diferentes cepas. También se dispone de tecnología para secuenciar porciones del genoma de las diferentes cepas, para la comparación.

# SECCIÓN 3



## **Conceptos básicos de la respuesta inmunitaria**

Página deliberadamente en blanco

# 7

## Elementos de las respuestas protectoras del hospedador

Vivimos en un mundo microbiano y nuestros cuerpos están expuestos constantemente a las bacterias, los hongos, los parásitos y los virus. Las defensas de nuestros cuerpos contra este ataque son similares a una defensa militar. Los mecanismos iniciales de defensa son las **barreras**, como la piel, el ácido y la bilis del tubo digestivo y el moco que inactivan y evitan la entrada de sustancias extrañas. Si estas barreras están deterioradas o el microbio consigue entrar de otra forma, la milicia local de las **respuestas innatas** tiene que congregarse rápidamente para el ataque y evitar la expansión de la invasión. Al principio se lanzan moléculas tóxicas (defensinas y otros péptidos, el complemento) contra los microbios y después se ingieren y destruyen (neutrófilos y macrófagos) mientras otras moléculas facilitan su ingestión haciéndolas adherentes (complemento, lectinas y anticuerpos). Una vez activadas, estas respuestas envían una alarma (complemento, citocinas y quimiocinas) a otras células y abren el sistema vascular (complemento, citocinas) para proporcionar acceso a la zona. Por último, si estos pasos no son eficaces, las respuestas innatas activan una campaña importante dirigida específicamente contra el invasor mediante las **respuestas inmunitarias específicas del antígeno** (linfocitos B, anticuerpo y linfocitos T) al coste que sea preciso (inmunopatogenia). De igual forma, el conocimiento de las características del enemigo (antígenos) mediante la inmunización hace posible que el cuerpo organice una respuesta más rápida y eficaz (activación de linfocitos B y T memoria) contra el nuevo ataque.

Los diferentes elementos del sistema inmunitario interactúan y se comunican empleando moléculas solubles e interacciones intercelulares directas. Estas interacciones proporcionan los mecanismos para activar y controlar las respuestas protectoras. Por desgracia, las respuestas protectoras a algunas sustancias infecciosas son insuficientes; en otros casos, la respuesta al ataque es excesiva. En ambos casos, se produce la enfermedad.

### ACTIVADORES SOLUBLES Y ESTIMULADORES DE LAS FUNCIONES INNATAS E INMUNITARIAS

Las células innatas e inmunitarias se comunican mediante interacciones de receptores específicos de la superficie celular con moléculas solubles, entre ellas los productos de escisión del complemento, las citocinas, los interferones y las quimiocinas. Las **citocinas** son proteínas parecidas a las hormonas que estimulan y regulan las células para activar y regular las respuestas innata e inmunitaria (tabla 7-1 y cuadro 7-1). Los **interferones** son proteínas producidas en respuesta a infecciones víricas y de otro tipo (interferón  $\alpha$  e interferón  $\beta$ ) o en la activación de la respuesta inmunitaria (interferón  $\gamma$ ); promueven las respuestas antivíricas y antitumorales y estimulan las respuestas inmunitarias (v. cap. 8).

Las **quimiocinas** son proteínas pequeñas (aproximadamente 8.000 Da) que atraen a las células específicas a los sitios de inflamación y a otros sitios importantes desde el punto de vista inmunitario. Los neutrófilos, los basófilos, los linfocitos citolíticos naturales (espontáneos), los monocitos y los linfocitos T expresan receptores y pueden activarse mediante quimiocinas específicas. Las quimiocinas y otras proteínas (p. ej., los productos C3a y C5a de la cascada del complemento) son factores quimiotácticos que establecen una vía química para atraer células fagocíticas e inflamatorias al sitio de la infección. Los desencadenantes que estimulan la producción de estas moléculas y las consecuencias de las interacciones con sus receptores en las células específicas determinan la naturaleza de las respuestas innata e inmunitaria.

### CÉLULAS DE LA RESPUESTA INMUNITARIA

En las respuestas inmunitarias intervienen células específicas con funciones definidas. Las características de las células más importantes del sistema inmunitario y su aspecto se muestran en la figura 7-1 y en las tablas 7-2 y 7-3.

Los leucocitos pueden distinguirse según su 1) forma, 2) tinción histológica, 3) funciones inmunitarias y 4) marcadores intracelulares y de la superficie celular. Los linfocitos B y T pueden distinguirse porque expresan receptores para el antígeno en su superficie, la inmunoglobulina en los linfocitos B y el receptor del linfocito T en los linfocitos T. Se emplean anticuerpos monoclonales para distinguir subgrupos de los diferentes tipos de células según sus marcadores de la superficie celular. Estos marcadores se han definido dentro de grupos de diferenciación y los marcadores indicados por números «CD» (grupo de diferenciación) (tabla 7-4). Además, **todas las células nucleadas expresan antígenos del MHC de la clase I (MHC I)** (seres humanos: HLA-A, HLA-B, HLA-C).

Una clase especial de células que son las **células presentadoras de antígenos (APC, del inglés *antigen-presenting cells*) expresan los antígenos del complejo principal de histocompatibilidad (MHC, del inglés *major histocompatibility complex*) de la clase II (HLA-DR, HLA-DP, HLA-DQ)**. Las células que presentan péptidos antigénicos a los linfocitos T son las células dendríticas, las células de la familia de los macrófagos, los linfocitos B y un número limitado de otros tipos de células.

### Diferenciación celular hematopoyética

La diferenciación de una célula progenitora común, denominada **célula progenitora pluripotente**, produce todas las células sanguíneas. La diferenciación de estas células empieza durante el desarrollo del feto y continúa a lo largo de toda la vida. La célula progenitora pluripotente se diferencia en células progenitoras (denominadas algunas veces unidades formadoras de colonias) para los diferentes linajes de células sanguíneas, entre ellos los linajes linfocítico (linfocitos T y linfocitos B), mielocítico, eritrocítico y megacarioblástico

**Tabla 7-1** Citocinas y quimiocinas

| Factor   | Fuente   | Objetivo principal  | Función   |
|--|--|---|---|
| <b>Respuestas innatas y de fase aguda</b>  |  |   |   |
| IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$   | Leucocitos, pDC, fibroblastos y otras células  | Células infectadas por virus, células tumorales, linfocitos NK                  | Inducción del estado antivirico; activación de los linfocitos NK, aumento de la inmunidad celular   |
| IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$   | Macrófagos, DC, fibroblastos, células epiteliales, células endoteliales                              | Linfocitos T, linfocitos B, PMN, tejido, sistema nervioso central, hígado, etc. | Muchas acciones: promoción de las respuestas inflamatorias y de fase aguda, fiebre, activación de linfocitos T y macrófagos                     |
| TNF- $\alpha$ (caquectina)   | Similar a IL-1   | Macrófagos, linfocitos T, linfocitos NK, células epiteliales y muchas otras     | Similar a IL-1 y además antitumoral, deterioro progresivo (caquexia, pérdida de peso), septicemia, activación endotelial                        |
| IL-6   | DC, macrófagos, linfocitos T y linfocitos B, fibroblastos, células epiteliales, células endoteliales | Linfocitos T y linfocitos B, hepatocitos  | Estimulación de las respuestas inflamatorias y de fase aguda, crecimiento y desarrollo de linfocitos T y linfocitos B                           |
| IL-12, IL-23   | DC, macrófago  | Linfocitos NK, linfocitos TH1, TH17, CD4  | Activación de respuestas inflamatorias y mediadas por los linfocitos T, producción de IFN- $\gamma$   |
| <b>Crecimiento y diferenciación</b>  |  |   |   |
| Factores estimuladores de colonias (p. ej., GM-CSF)  | Linfocitos T, células estromales   | Células progenitoras  | Crecimiento y diferenciación de tipos de célula específicos, hematopoyesis  |
| IL-3   | Linfocitos T CD4, queratinocitos   | Células progenitoras  | Hematopoyesis   |
| IL-7   | Médula ósea, estroma   | Células precursoras y células progenitoras                                      | Crecimiento de los prelinfocitos B, timocitos, linfocitos T y linfocitos citotóxicos  |
| <b>Respuestas TH1 y TH17</b>   |  |   |   |
| IL-2   | Linfocitos T CD4 (TH0, TH1)  | Linfocitos T, linfocitos B, linfocitos NK                                       | Crecimiento de linfocitos T y linfocitos B, activación de NK  |
| IFN- $\gamma$  | Linfocitos TH1 CD4, linfocitos NK  | Macrófagos*, CD, linfocitos T, linfocitos B                                     | Activación del macrófago, promoción del cambio de clase a IgG, inflamación y respuestas TH1 pero inhibición de respuestas TH2                   |
| TNF- $\beta$   | Linfocitos TH1 CD4   | PMN, tumores  | Linfotoxina: muerte tumoral, activación de PMN, activación endotelial   |
| IL-17  | Linfocitos TH17 CD4  | Células epiteliales, endoteliales y fibroblásticas, neutrófilos                 | Activación del tejido para promover la inflamación, incluso en presencia de TGF- $\beta$  |
| <b>Respuestas TH2</b>  |  |   |   |
| IL-4   | Linfocitos T CD4 (TH0, TH2)  | Linfocitos B y linfocitos T   | Crecimiento de linfocitos T y linfocitos B; producción de IgG, IgA, IgE; respuestas TH2   |
| IL-5   | Linfocitos TH2 CD4   | Linfocitos B, eosinófilos   | Crecimiento y diferenciación de linfocitos B, producción de IgG, IgA e IgE, producción de eosinófilos, respuestas alérgicas                     |
| IL-10  | Linfocitos TH2 CD4 y linfocitos Treg   | Linfocitos B, linfocitos TH1 CD4  | Crecimiento de linfocitos B, inhibición de la respuesta TH1   |
| <b>Respuesta reguladora</b>  |  |   |   |
| TGF- $\beta$   | Linfocitos Treg CD4  | Linfocitos B, linfocitos T, macrófagos  | Inmunosupresión de linfocitos B, linfocitos T, linfocitos NK y macrófagos; promoción de tolerancia oral, curación de heridas, producción de IgA |
| <b>Quimiocinas</b>   |  |   |   |
| Quimiocinas $\alpha$ : quimiocinas CXC; dos cisteínas separadas por un aminoácido (IL-8; IP-10; GRO- $\alpha$ , GRO- $\beta$ , GRO- $\gamma$ ) | Muchas células   | Neutrófilos, linfocitos T, macrófagos   | Quimiotaxis, activación   |
| Quimiocinas $\beta$ : quimiocinas CC; dos cisteínas adyacentes (MCP-1; MIP- $\alpha$ ; MIP- $\beta$ ; RANTES)                                  | Muchas células   | Linfocitos T, macrófagos, basófilos   | Quimiotaxis, activación   |

CD, grupo de diferenciación; DC, células dendríticas; GM-CSF, factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos; GRO- $\gamma$ , oncogén  $\gamma$  relacionado con el crecimiento; IFN- $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , interferón  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ; Ig, inmunoglobulina; IL, interleucina; IP, proteína del interferón  $\alpha$ ; MCP, proteína quimiotáctica del monocito; MIP, proteína inflamatoria del macrófago; NK, linfocitos citolíticos (espontáneos); pDC, células dendríticas plasmacitoides; PMN, leucocito polimorfonuclear; RANTES, citocina expresada y secretada por el linfocito T normal en función de su grado de activación; TGF- $\beta$ , factor de crecimiento transformador  $\beta$ ; TH, (linfocito) T cooperador; TNF- $\alpha$ , factor de necrosis tumoral  $\alpha$ .

\*Se aplica a una o más células del linaje monocito macrófágico.

CUADRO 7-1

**Principales células productoras de citocinas****Innatas (respuestas de fase aguda)**

Células dendríticas, macrófagos, otras: IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-12, IL-18, IL-23, GM-CSF, quimiocinas, IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$

**Inmunitarias: linfocitos T (CD4 y CD8)**

Linfocitos TH1: IL-2, IL-3, GM-CSF, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$

Linfocitos TH2: IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-3, IL-9, IL-13, GM-CSF, TNF- $\alpha$

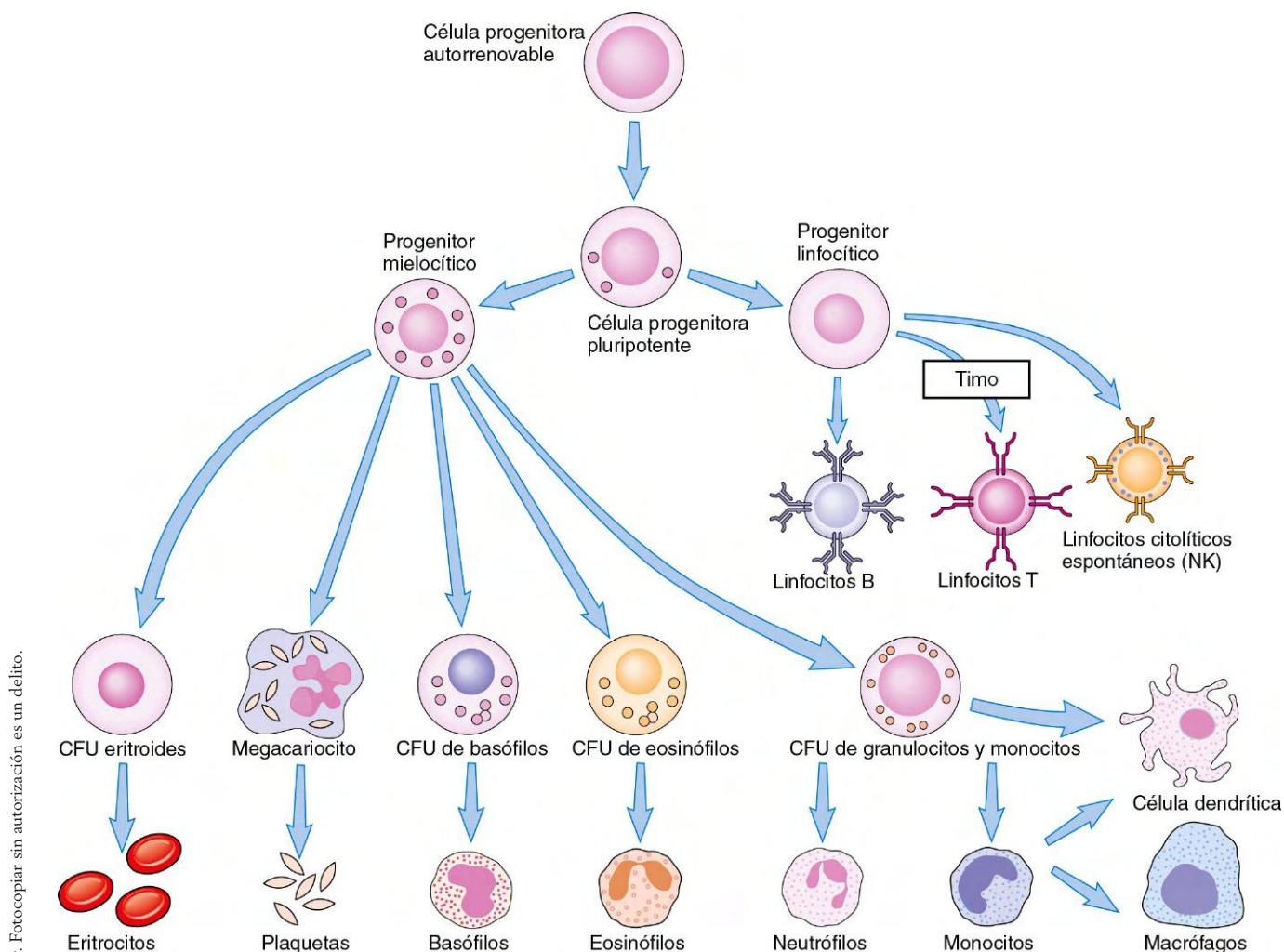
Linfocitos TH17: IL-17, TNF- $\alpha$

Linfocitos Treg: TGF- $\beta$  e IL-10

GM-CSF, factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos; IFN- $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , interferón  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ; IL, interleucina; TGF- $\beta$ , factor de crecimiento transformador  $\beta$ ; TNF- $\alpha$ , factor de necrosis tumoral  $\alpha$ .

(origen de las plaquetas) (v. fig. 7-1). Las células progenitoras residen principalmente en la médula ósea, pero también pueden aislarse de la sangre fetal en los cordones umbilicales y de forma muy infrecuente en la sangre de los adultos. La diferenciación de las células progenitoras en células sanguíneas funcionales está desencadenada por interacciones específicas en la superficie celular con células estromales de la médula y citocinas específicas producidas por éstas y otras células. El timo y el «equivalente bursal» en la médula ósea promueven el desarrollo de los linfocitos T y los linfocitos B, respectivamente. Los linfocitos T cooperadores, las células dendríticas, los macrófagos y otras células liberan las citocinas específicas que promueven el crecimiento de las células hematopoyéticas y su diferenciación terminal, en respuesta a las infecciones y en la activación.

La médula ósea y el timo se consideran **órganos linfáticos primarios** (fig. 7-2). Estos sitios de diferenciación linfocítica inicial son esenciales para el desarrollo del sistema inmunitario. El timo es esencial durante el nacimiento para el desarrollo de los linfocitos T, pero con la edad se reduce y a



**Figura 7-1** Morfología y linaje de las células implicadas en la respuesta inmunitaria. Las células progenitoras pluripotentes y las unidades formadoras de colonias (CFU) son células de vida larga capaces de reabastecer más células diferenciadas funcionales y diferenciadas en fase terminal. (De Abbas K y cols.: *Cellular and molecular immunology*, 5.ª ed., Filadelfia, 2003, WB Saunders.)

**Tabla 7-2** Células de la respuesta inmunitaria

| Células   | Características y funciones   |
|---|---|
| <b>Células linfocíticas innatas</b>                         |   |
| Linfocitos NK   | Linfocitos granulares grandes<br>Marcadores: receptores para el Fc de anticuerpos, KIR<br><b>Matan células decoradas con anticuerpos e infectadas por virus o células tumorales</b> (sin restricción por el MHC)  |
| <b>Células fagocíticas</b>                                  |   |
| Neutrófilos   | Granulocitos con una vida corta, núcleo multilobulado y gránulos, formas en banda segmentadas (más inmaduros)<br><b>Fagocitan y matan bacterias</b> (leucocitos polimorfonucleares)   |
| Eosinófilos   | Núcleo bilobulado, citoplasma muy granulado<br>Marcador: tinción con eosina<br>Implicados en la defensa frente a los parásitos y la respuesta alérgica  |
| <b>Células fagocíticas presentadoras de antígenos (APC)</b> |   |
| Monocitos*  | Núcleo con forma de herradura, lisosomas, gránulos<br><i>Precursores del linaje del macrófago y células dendríticas</i> , liberación de citocinas   |
| Células dendríticas inmaduras                               | Sangre y tejido<br>Citocinas en respuesta a la infección, procesan el antígeno  |
| Células dendríticas*  | Ganglios linfáticos, tejido<br><b>Las APC más potentes, inician y determinan la naturaleza de la respuesta de los linfocitos T</b>  |
| Células de Langerhans*                                      | Presencia en la piel<br>Como las células predendríticas   |
| Macrófagos*   | Posible permanencia en el tejido, el bazo, los ganglios linfáticos y otros órganos; activados por IFN- $\gamma$ y TNF<br>Marcadores: células granulares grandes; receptores para Fc y C3b<br>Las células activadas inician la respuesta inflamatoria y de fase aguda; <b>las células activadas son antibacterianas, APC</b>   |
| Células de la microglía*                                    | Presencia en SNC y encéfalo<br>Producen citocinas   |
| Células de Kupffer*   | Presencia en el hígado<br>Filtran partículas de la sangre (p. ej., virus)   |
| <b>Células que responden al antígeno</b>                    |   |
| Linfocitos T (todos)  | Maduran en el timo; núcleo grande, citoplasma pequeño<br>Marcadores: CD2, CD3, receptor del linfocito T (TCR)   |
| Linfocitos T TCR $\alpha/\beta$ CD4                         | Linfocitos cooperadores/HRT; <b>activación</b> mediante las APC a través de la <b>presentación del antígeno en MHC de la clase II</b><br>Producen citocinas; estimulan el crecimiento de linfocitos T y linfocitos B; promueven la diferenciación de linfocitos B (cambio de clase, producción de anticuerpos)<br><b>Subtipo TH1</b> (IL-2, IFN- $\gamma$ , producción de LT): promueve defensas mediadas por anticuerpos y celulares (locales), HRT, linfocitos citolíticos T y anticuerpos<br><b>Subtipo TH2</b> (producción de IL-4, IL-5, IL-6, IL-10): promueve respuestas humerales (sistémicas)<br><b>Subtipo TH17</b> (IL-17, TNF- $\alpha$ , IL-6): estimula la inflamación en presencia de TGF- $\beta$<br><b>Linfocitos T reguladores (Treg)</b> (TGF- $\beta$ , IL-10): controlan la activación de linfocitos T CD4 y CD8, importantes para la tolerancia inmunitaria |
| Linfocitos citolíticos T TCR $\alpha/\beta$ CD8             | <b>Reconocimiento</b> del antígeno presentado por <b>MHC de la clase I</b><br>Matan células infectadas por virus, tumorales y ajenas (trasplantadas); secretan citocinas TH1  |
| Linfocitos T TCR $\alpha/\beta$ CD8 (linfocitos supresores) | <b>Reconocimiento</b> del antígeno presentado por <b>MHC de la clase I</b><br>Supresión de la respuesta de los linfocitos T y los linfocitos B  |
| Linfocitos T TCR $\gamma/\delta$                            | Marcadores: CD2, CD3, receptores del linfocito T $\gamma/\delta$<br>Detector temprano de algunas infecciones bacterianas en tejidos y sangre  |
| Linfocitos T NK   | Expresan receptores de linfocitos NK, TCR y CD3<br>Respuesta rápida a la infección, liberación de citocinas   |
| <b>Células que producen anticuerpos</b>                     |   |
| Linfocitos B  | Maduran en la médula ósea (el equivalente de la bolsa), placas de Peyer<br>Núcleo grande, citoplasma pequeño; activación mediante antígenos y factores de linfocitos T<br>Marcadores: anticuerpo de superficie, <b>antígenos del MHC de la clase II</b><br>Producen anticuerpos y presentan antígenos   |
| Células plasmáticas   | Núcleo pequeño, citoplasma grande<br>Diferenciación terminal, fábricas de anticuerpos   |
| <b>Otras células</b>  |   |
| Basófilos/mastocitos  | Granulocíticos<br>Marcador: receptores para Fc de IgE<br>Liberan histamina, proporcionan la respuesta alérgica, son antiparasitarios  |

HRT, hipersensibilidad de tipo retardado; IFN- $\gamma$ , interferón  $\gamma$ ; Ig, inmunoglobulina; IL, interleucina; KIR, receptores inmunoglobulínicos de linfocito citolítico; LT, linfoxina; MHC, complejo principal de histocompatibilidad; NK, linfocito citolítico espontáneo; SNC, sistema nervioso central; TCR, receptor del linfocito T; TGF- $\beta$ , factor de crecimiento transformador  $\beta$ ; TH, (linfocito) T cooperador; TNF- $\alpha$ , factor de necrosis tumoral  $\alpha$ .

\*Linaje monocito/macrófago.



**Tabla 7-3** Cifras normales de células sanguíneas

|             | Número medio por microlitro | Límites normales |
|-------------|-----------------------------|------------------|
| Leucocitos  | 7.400                       | 4.500-11.000     |
| Neutrófilos | 4.400                       | 1.800-7.700      |
| Eosinófilos | 200                         | 0-450            |
| Basófilos   | 40                          | 0-200            |
| Linfocitos  | 2.500                       | 1.000-4.800      |
| Monocitos   | 300                         | 0-800            |

De Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS: *Cellular and molecular immunology*, 4.ª ed., Filadelfia, 2000, WB Saunders.

lo largo de la vida otros tejidos pueden adoptar su función si este se elimina. Los **órganos linfáticos secundarios** son los **ganglios linfáticos**, el **bazo** y el **tejido linfático asociado a mucosas (MALT)**; este último incluye además el tejido linfático asociado al intestino (GALT) (p. ej., las placas de Peyer) y el tejido linfático asociado al bronquio (BALT) (p. ej., las amígdalas, el apéndice). Estos sitios es donde residen las células dendríticas, los linfocitos B y los linfocitos T y responden a los ataques antigénicos. La proliferación de los linfocitos en respuesta al ataque infeccioso provoca una tumefacción

en estos tejidos (p. ej., «glándulas tumefactas»). Las células de los órganos linfáticos primarios y secundarios expresan moléculas de adhesión de la superficie celular (**adhesinas**) que interactúan con los receptores de migración dirigida (**moléculas de adhesión celular**) expresados en los linfocitos B y los linfocitos T.

El bazo y los ganglios linfáticos son órganos encapsulados en los que residen los macrófagos, los linfocitos B y los linfocitos T en zonas definidas. Su localización facilita las interacciones que promueven las respuestas inmunitarias frente al antígeno (fig. 7-3).

Los **ganglios linfáticos** son órganos con forma de riñón, con un diámetro de 2 a 10 mm, que filtran el líquido que viene de los espacios intercelulares al sistema linfático, casi como plantas depuradoras. El ganglio linfático se construye para optimizar el encuentro de la respuesta innata (células dendríticas y macrófagos) e inmunitaria de los linfocitos (B y T) con el fin de iniciar y expandir las respuestas inmunitarias específicas. Un ganglio linfático consta de las tres capas siguientes:

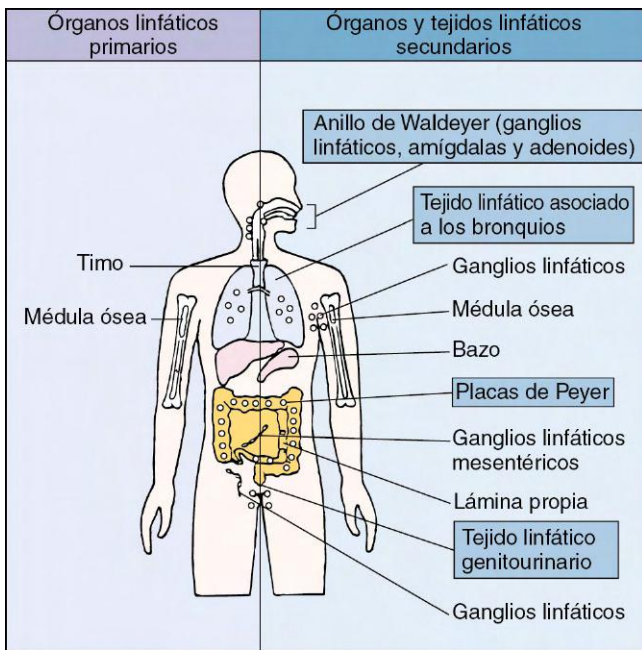
1. La corteza, la capa externa que contiene principalmente linfocitos B, células dendríticas foliculares y macrófagos

**Tabla 7-4** Selección de marcadores CD importantes

| Marcadores CD                | Identidad y función   | Célula   |
|------------------------------|---|--|
| CD1d                         | Similar al MHC I, presentación de antígeno no peptídico   | DC, macrófago  |
| CD2 (LFA-3R)                 | Receptor de eritrocitos   | T  |
| CD3                          | Subunidad del TCR ( $\gamma$ , $\delta$ , $\epsilon$ , $\zeta$ , $\eta$ ); activación                   | T  |
| CD4                          | Receptor del MHC de la clase II   | Subgrupo de linfocitos T, monocitos, algunas DC                  |
| CD8                          | Receptor del MHC de la clase I  | Subgrupo de linfocitos T   |
| CD11b (CR3)                  | Receptor para el C3b del complemento (cadena $\alpha$ )   | NK, células mielocíticas   |
| CD14                         | Receptor para LPS   | Células mielocíticas (monocitos, macrófagos)                     |
| CD16 (Fc- $\gamma$ RIII)     | Fagocitosis y CCDA  | Marcador de los linfocitos NK, macrófagos, neutrófilos           |
| CD21 (CR2)                   | Receptor del C3d del complemento, receptor para VEB, activación del linfocito B                         | Linfocitos B   |
| CD25                         | Receptor para IL-2 (cadena $\alpha$ ), marcador temprano de activación, marcador de células reguladoras | Linfocitos T y linfocitos B activados, linfocitos T reguladores  |
| CD28                         | Receptor para coestimulación B7: activación   | Linfocitos T   |
| CD40                         | Estimulación de linfocitos B, DC y macrófagos   | Linfocito B, macrófago   |
| CD40 L                       | Ligando de CD40   | Linfocito T  |
| CD45RO                       | Isoforma (en células memoria)   | Linfocito T, linfocito B   |
| CD56 (NKH1)                  | Molécula de adhesión  | Linfocito NK   |
| CD69                         | Marcador de la activación celular   | Linfocitos T, linfocitos B, linfocitos NK activados y macrófagos |
| CD80 (B7-1)                  | Coestimulación de linfocitos T  | DC, macrófagos, linfocito B                                      |
| CD86 (B7-2)                  | Coestimulación de linfocitos T  | DC, macrófagos, linfocito B                                      |
| CD95 (Fas)                   | Inductor de apoptosis   | Muchas células   |
| CD152 (CTLA-4)               | Receptor para B7; tolerancia  | Linfocito T  |
| CD178 (FasL)                 | Ligando de Fas: inductor de apoptosis   | Linfocitos NK, linfocitos T citotóxicos                          |
| <b>Moléculas de adhesión</b> |   |  |
| CD11a                        | LFA-1 (cadena $\alpha$ )  |  |
| CD29                         | VLA (cadena $\beta$ )   |  |
| VLA-1, VLA-2, VLA-3          | Integrinas $\alpha$   | Linfocitos T   |
| VLA-4                        | Receptor de migración dirigida, integrina $\alpha_4$  | Linfocito T, linfocito B, monocito                               |
| CD50                         | ICAM-3  | Linfocitos y leucocitos  |
| CD54                         | ICAM-1  |  |
| CD58                         | LFA-3   |  |

APC, células presentadoras de antígenos; CCDA, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos; CD, grupo de diferenciación; CTLA-4, proteína asociada al linfocito T citotóxico 4; DC, célula dendrítica; ICAM-1, 3, moléculas de adhesión intercelular 1 y 3; Ig, inmunoglobulina; IL, interleucina; LFA-1, 3R, antígenos asociados a la función del leucocito 1 y 3R; LPS, lipopolisacárido; MHC, complejo principal de histocompatibilidad; NK, citolítico espontáneo; TCR, receptor del linfocito T para el antígeno; VEB, virus de Epstein-Barr; VLA, activación muy tardía (antígeno).

Modificada de Male D y cols.: *Advanced immunology*, 3.ª ed., St. Louis, 1996, Mosby.



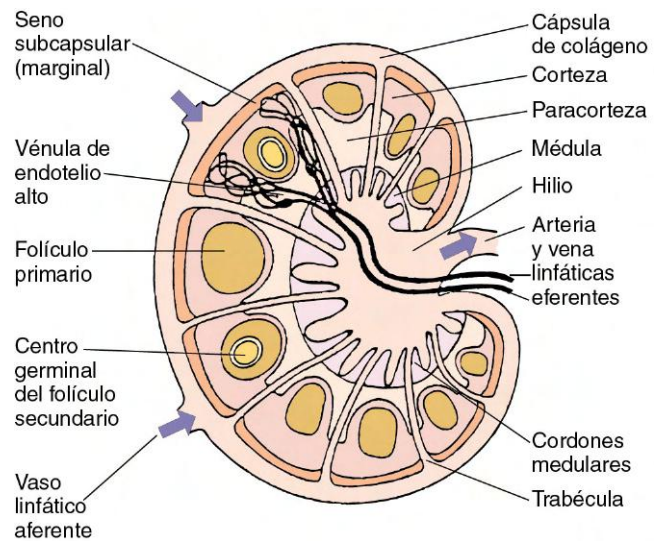
**Figura 7-2** Órganos del sistema inmunitario. El timo y la médula ósea son órganos linfáticos primarios. En ellos maduran los linfocitos T y los linfocitos B, respectivamente. Las respuestas inmunitarias celulares y humorales se desarrollan en los órganos linfáticos secundarios (periféricos) y en los tejidos; en estos órganos se generan las células efectoras y memoria. El bazo responde predominantemente a los antígenos vehiculados por la sangre. Los ganglios linfáticos montan respuestas inmunitarias frente a antígenos del líquido intercelular y en la linfa, que se absorben a través de la piel (ganglios superficiales) o de las vísceras internas (ganglios profundos). Las amígdalas, las placas de Peyer y otros tejidos linfáticos asociados a las mucosas (*recuadros azules*) responden a los antígenos que han atravesado las barreras mucosas. (De Roitt I y cols.: *Immunology*, 4.ª ed., St. Louis, 1996, Mosby.)

organizados en estructuras llamadas *folículos* y, si están activados, centros germinales

2. La paracorteza, que contiene células dendríticas que llevan los antígenos desde los tejidos y los presentan a los linfocitos T para iniciar las respuestas inmunitarias
3. La médula, que contiene linfocitos B, linfocitos T y células plasmáticas que producen los anticuerpos, así como canales para el líquido linfático

El **bazo** es un órgano grande que actúa como un ganglio linfático y también filtra antígenos, bacterias encapsuladas y virus de la sangre y elimina las células sanguíneas y las plaquetas envejecidas (fig. 7-4). El bazo está formado por dos tipos de tejido, la pulpa blanca y la pulpa roja. La pulpa blanca consiste en arteriolas rodeadas por células linfáticas (vainas linfáticas periarteriales) en las que los linfocitos T rodean a la arteriola central. Los linfocitos B se organizan en folículos primarios sin estimular o secundarios estimulados que tienen un centro germinal. El centro germinal contiene células memoria, macrófagos y células dendríticas foliculares. La pulpa roja es una zona de almacenamiento de células sanguíneas y el sitio de recambio de plaquetas y eritrocitos envejecidos.

El **MALT** contiene conjuntos menos estructurados de células linfáticas (fig. 7-5). Por ejemplo, las **placas de Peyer** a lo largo de la pared intestinal tienen células especiales en el epitelio (células M) que llevan los antígenos a los linfocitos que están en regiones definidas (T [interfoliculares] y B [germinales]). Aunque se ha creído que son prescindibles, las **amígdalas** son una parte importante del MALT. Estos órganos linfoepiteliales toman muestras de los microbios en las zonas oral y nasal. Las amígdalas contienen un gran

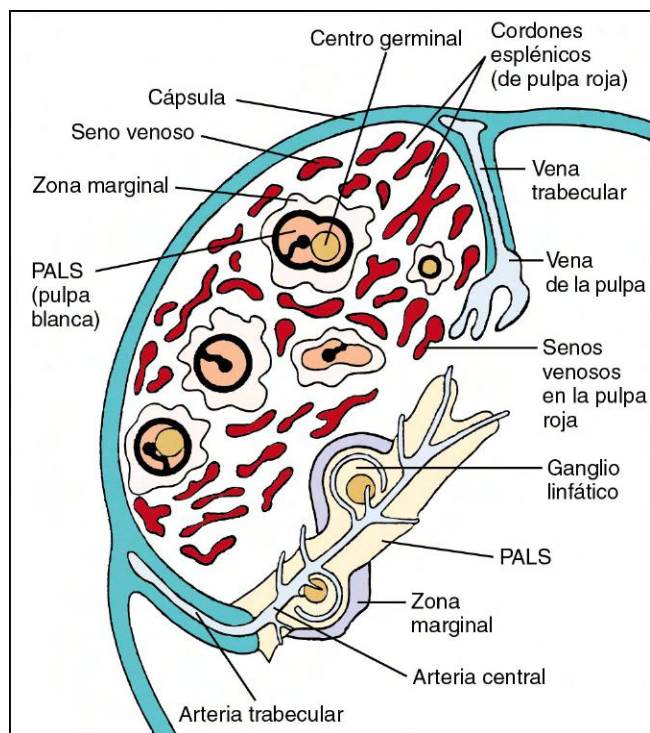


**Figura 7-3** Organización del ganglio linfático. Debajo de la cápsula de colágeno está el seno subcapsular, que está revestido de células fagocíticas. Los linfocitos y los antígenos de los espacios tisulares circundantes o de los ganglios adyacentes pasan al interior del seno mediante el sistema linfático aferente. La corteza contiene linfocitos B agrupados en folículos primarios y linfocitos B estimulados en los folículos secundarios (centros germinales). La paracorteza contiene principalmente linfocitos T y células dendríticas (células presentadoras de antígenos). Todos los ganglios linfáticos tienen sus aportes arteriales y venosos. Los linfocitos entran en el ganglio desde la circulación a través de vénulas de endotelio alto muy especializadas existentes en la paracorteza. La médula contiene linfocitos T y linfocitos B, así como la mayoría de las células plasmáticas del ganglio linfático organizadas en cordones de tejido linfático. Los linfocitos pueden abandonar el ganglio sólo a través de los vasos linfáticos eferentes. (De Roitt I y cols.: *Immunology*, 4.ª ed., St. Louis, 1996, Mosby.)

número de linfocitos B memoria y maduros (del 50% al 90% de los linfocitos) que emplean sus anticuerpos para detectar microorganismos patógenos específicos y, con las células dendríticas y los linfocitos T, pueden iniciar las respuestas inmunitarias. Una infección o una respuesta a la infección pueden provocar la tumefacción de las amígdalas.

### Leucocitos polimorfonucleares

Los **leucocitos polimorfonucleares (neutrófilos)** son células con una vida corta que constituyen del 50% al 70% de los leucocitos circulantes (v. fig. 7-1) y son una **defensa fagocítica elemental** contra la infección bacteriana y el componente principal de la **respuesta inflamatoria**. Los **neutrófilos** tienen un diámetro de 9 a 14  $\mu\text{m}$ , carecen de mitocondrias, tienen un citoplasma granulado en el que los gránulos se tiñen con tinciones ácidas y básicas y tienen un núcleo multilobulado. Los neutrófilos dejan la sangre y se concentran en el sitio de la infección en respuesta a los factores quimiotácticos. Durante una infección aumenta el número de neutrófilos en la sangre y se incorporan formas precursoras. Estas precursoras se denominan **cayados**, en contraposición a los **neutrófilos segmentados** y diferenciados de forma terminal. Este cambio en los neutrófilos en el hemograma se denomina **desviación a la izquierda con incremento de los cayados respecto a los segmentados**. Los neutrófilos ingieren bacterias mediante fagocitosis y exponen las bacterias a sustancias antibacterianas y enzimas presentes en los **gránulos primarios (azurófilos) y secundarios (específicos)**. Los gránulos azurófilos son reservorios para enzimas como la mieloperoxidasa, la glucuronidasa  $\beta$ , la elastasa y la catepsina G. Los gránulos específicos sirven de reservorios para la lisozima y la lactoferrina. Los neutrófilos muertos son el componente principal del **pus**.

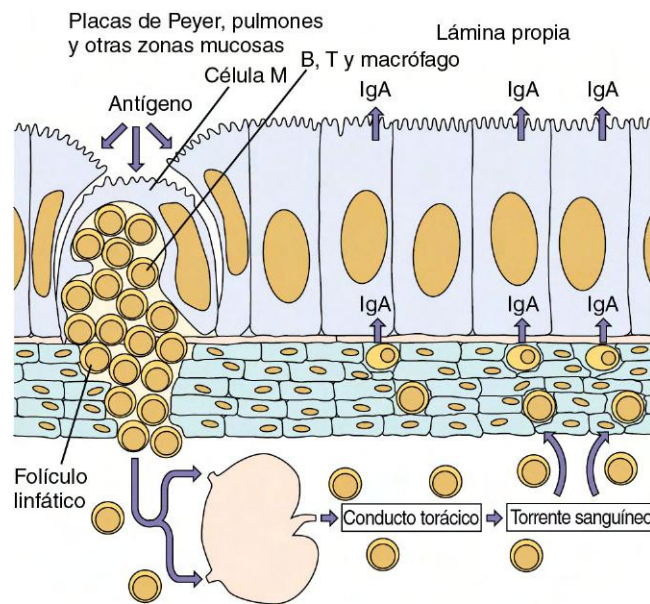


**Figura 7-4** Organización del tejido linfático en el bazo. La pulpa blanca contiene centros germinales y está rodeada por la zona marginal, que contiene numerosos macrófagos, células presentadoras de antígeno, linfocitos B que recirculan lentamente y linfocitos citotóxicos espontáneos. Los linfocitos T residen en la vaina linfática periarteriolar (PALS). La pulpa roja contiene senos venosos separados por cordones esplénicos. La sangre entra en los tejidos por las arterias trabeculares, que originan arterias centrales muy ramificadas. Algunas acaban en la pulpa blanca, donde irrigan los centros germinales y las zonas del manto, pero la mayoría se vacía en las zonas marginales o cerca de ellas. (De Roitt I y cols.: *Immunology*, 4.ª ed., St. Louis, 1996, Mosby.)

Los **eosinófilos** son células muy granuladas (con un diámetro de 11 a 15  $\mu\text{m}$ ) con núcleos bilobulados que se tiñen con el colorante ácido eosina Y. También son fagocíticos, móviles y granulados. Los gránulos contienen fosfatasa ácida, peroxidasa y proteínas eosinofílicas básicas. Los eosinófilos intervienen en la defensa contra las **infecciones parasitarias**. Las proteínas eosinofílicas básicas son tóxicas para muchos parásitos. Los **basófilos**, otro tipo de granulocito, no son fagocíticos pero liberan el contenido de sus gránulos durante las respuestas alérgicas (hipersensibilidad del tipo 1).

### Sistema mononuclear fagocítico

El **sistema mononuclear fagocítico** tiene células mielocíticas y consta de células dendríticas, monocitos sanguíneos (v. fig. 7-1) y células derivadas de los monocitos. Diferentes citocinas o medios tisulares favorecen la diferenciación de las células progenitoras mielocíticas y los monocitos en diversos macrófagos y células dendríticas. Estas células son los **macrófagos**, los **macrófagos alveolares en los pulmones**, las **células Kupffer en el hígado**, las **células mesangiales intraglomerulares en el riñón**, los **histiocitos en el tejido conjuntivo**, los **osteoclastos**, las **células sinoviales** y las **células de la microglía en el encéfalo**. Los macrófagos alveolares y serosos (p. ej., peritoneales) son ejemplos de macrófagos «errantes». La microglía encefálica la constituyen células que entran en el encéfalo aproximadamente en el momento del nacimiento y se diferencian en células fijas. La mayoría de las **células dendríticas** son células mielocíticas derivadas de las célu-

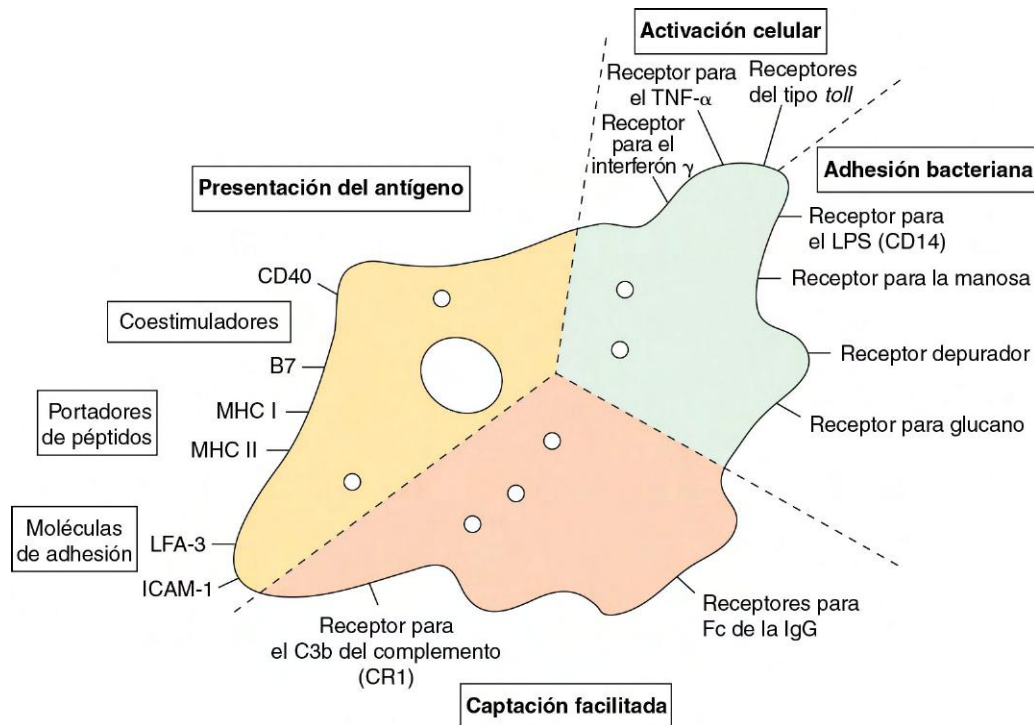


**Figura 7-5** Las células linfáticas estimuladas con un antígeno en las placas de Peyer (o los pulmones u otras zonas de la mucosa) migran a través de los ganglios linfáticos regionales y el conducto torácico hacia el torrente sanguíneo, y después a la lámina propia del intestino y probablemente otras superficies mucosas. Así los linfocitos estimulados en una superficie mucosa pueden distribuirse a través del sistema MALT (tejido linfático asociado a mucosas). **IgA**, inmunoglobulina A. (De Roitt I y cols.: *Immunology*, 4.ª ed., St. Louis, 1996, Mosby.)

las progenitoras o los monocitos. Estas formas maduras tienen diferentes formas que se corresponden con su última localización tisular y función y pueden expresar un subgrupo de actividades de los macrófagos o marcadores de la superficie de la célula.

Los **monocitos** tienen un diámetro de 10 a 18  $\mu\text{m}$  con un núcleo único lobulado en forma de judía. Representan del 3% al 8% de los leucocitos de la sangre periférica. Los monocitos siguen a los neutrófilos dentro del tejido como un componente celular temprano de la inflamación.

Los **macrófagos** son células con una vida larga que son fagocíticas, contienen lisosomas y, a diferencia de los neutrófilos, tienen mitocondrias. Los macrófagos tienen las siguientes funciones básicas: 1) la fagocitosis, 2) la presentación del antígeno a los linfocitos T para aumentar las respuestas inmunitarias específicas y 3) la secreción de citocinas para activar y promover las respuestas innatas e inmunitarias (fig. 7-6). Los macrófagos expresan receptores en la superficie celular para la porción Fc de la inmunoglobulina (Ig) G (**Fc- $\gamma$  RI**, **Fc- $\gamma$  RII**, **Fc- $\gamma$  RIII**) y para el producto C3b de la cascada del complemento (**CR1**, **CR3**). Estos receptores facilitan la fagocitosis del antígeno, las bacterias o los virus cubiertos con estas proteínas. Los **receptores del tipo toll** y otros de **reconocimiento del patrón** reconocen los patrones moleculares asociados a microorganismos patógenos y activan las respuestas protectoras. Los macrófagos también expresan el **antígeno del MHC de la clase II**, que permite a estas células presentar el antígeno a los linfocitos T CD4 cooperadores para que expandan la respuesta inmunitaria. Los macrófagos secretan **interleucina 1**, **interleucina 6**, **factor de necrosis tumoral**, **interleucina 12** y otras moléculas tras detectar bacterias, lo que estimula las respuestas inmunitarias e inflamatorias, entre ellas la fiebre. Una citocina derivada de los linfocitos T, el **interferón  $\gamma$** , activa los macrófagos. Los **macrófagos activados** aumentan sus capacidades fagocítica, destructora y presentadora de antígenos.



**Figura 7-6** Las estructuras presentes en la superficie del macrófago intervienen en la función celular. Los receptores para los componentes bacterianos, el anticuerpo y el complemento (para la opsonización) promueven la activación y la fagocitosis del antígeno; otros receptores promueven la presentación y la activación del antígeno de los linfocitos T. La célula dendrítica comparte muchas de estas características. *ICAM-1*, molécula de adhesión intracelular 1; *Ig*, inmunoglobulina; *LFA-3*, antígeno leucocítico funcional 3; *LPS*, lipopolisacárido; *MHC*, antígeno del complejo principal de histocompatibilidad I o II; *TNF- $\alpha$* , factor de necrosis tumoral  $\alpha$ .

## Células dendríticas

Las **células dendríticas** de origen mielocítico y linfocítico tienen tentáculos parecidos a los del pulpo y son células presentadoras de antígenos (APC) profesionales que también pueden producir citocinas. En los tejidos y la sangre se encuentran diferentes tipos de células dendríticas inmaduras y maduras; entre ellas están las **células de Langerhans** en la piel, las **células dérmicas intersticiales**, las **células dendríticas esplénicas marginales** y las células dendríticas en el **hígado**, el **timo**, los **centros germinales de los ganglios linfáticos** y la **sangre**. Las **células dendríticas plasmacitoides** están en la sangre y producen grandes cantidades de interferón  $\alpha$  y citocinas en respuesta a infecciones víricas y de otro tipo. Las **células dendríticas inmaduras** capturan y fagocitan al antígeno de forma eficaz, liberan citocinas para activar y dirigir la respuesta inmunitaria subsiguiente y entonces maduran a células dendríticas. Estas células se mueven hacia las regiones de los ganglios linfáticos ricas en linfocitos T para presentar el antígeno a los antígenos del MHC de las clases I y II. *Las células dendríticas son las únicas células presentadoras de antígenos que pueden iniciar una respuesta inmunitaria con un linfocito T virgen* y también determinan el tipo de respuesta (TH1, TH2, Treg). Las **células dendríticas foliculares** presentes en las regiones de los linfocitos B de los ganglios linfáticos y del bazo no tienen un origen hematopoyético y no procesan antígenos, pero tienen tentáculos (dendritas) y una superficie «pegajosa» para concentrar y presentar antígenos a los linfocitos B.

## Linfocitos

Los linfocitos tienen un diámetro de 6 a 10  $\mu\text{m}$ , por lo que son más pequeños que los leucocitos. Las dos clases principales de linfocitos, los **linfocitos B** y los **linfocitos T**, tienen un núcleo

grande y un citoplasma agranular más pequeño. Aunque los linfocitos B y los linfocitos T no pueden distinguirse por sus rasgos morfológicos, pueden distinguirse por su función y por sus marcadores de superficie (tabla 7-5). Las células linfocíticas que no son linfocitos B ni linfocitos T (linfocitos no B ni T, o linfocitos nulos) son linfocitos granulares grandes, también conocidos como **linfocitos citolíticos espontáneos (NK, del inglés *natural killer*)**.

La función principal de los **linfocitos B** es **producir anticuerpos**, pero también interiorizan el antígeno, lo procesan y lo presentan a los linfocitos T para extender la respuesta inmunitaria. Los linfocitos B pueden identificarse por la presencia de inmunoglobulinas, moléculas del MHC de la clase II y receptores para los productos C3b y C3d de la cascada del complemento (CR1, CR2) en sus superficies celulares (fig. 7-7). El nombre linfocitos B se deriva de su sitio de diferenciación en las aves, la *bolsa de Fabricio*, y la médula ósea (en inglés, *bone marrow*) en los mamíferos. La diferenciación de los linfocitos B también se produce en el hígado y el bazo fetales. Los linfocitos B activados evolucionan a **linfocitos memoria**, que expresan el marcador de superficie celular CD45RO y circulan hasta que el antígeno específico los activa, o se diferencian hacia una fase terminal en células plasmáticas. Las **células plasmáticas** tienen núcleos pequeños y un citoplasma grande para su trabajo como productores de anticuerpos.

Los **linfocitos T** adquieren su nombre porque se desarrollan en el **timo**. Los linfocitos T tienen dos funciones principales en respuesta a un antígeno extraño:

1. Controlar, suprimir (cuando sea necesario) y activar las respuestas inmunitarias e inflamatorias mediante interacciones intercelulares y la liberación de citocinas
2. Destruir directamente las células infectadas por virus, las células extrañas (p. ej., los injertos tisulares) y los tumores

**Tabla 7-5** Comparación de los linfocitos B y los linfocitos T

| Propiedad                                   | Linfocitos T  | Linfocitos B  |
|---|---|---|
| Origen                                      | Médula ósea   | Médula ósea   |
| Maduración                                  | Timo  | Equivalente bursal: médula ósea, placas de Peyer  |
| Funciones                                   | CD4: producción de citocina restringida por MHC de la clase II para iniciar y promover la respuesta inmunitaria<br>CD8: citólisis restringida por MHC de la clase I<br>NKT y $\gamma/\delta$ T: respuesta rápida a la infección<br>Treg: control y supresión del linfocito T y otras respuestas   | <b>Producción de anticuerpo</b><br>Presentación del antígeno a los linfocitos T   |
| Respuesta protectora                        | Resolución de infecciones intracelulares y micóticas, aumento y control de las respuestas innata e inmunitaria  | El anticuerpo protege frente al nuevo ataque, bloquea la propagación de la sustancia en la sangre, opsoniza, etc.   |
| Productos*                                  | Citocinas, interferón $\gamma$ , factores de crecimiento, sustancias citolíticas (perforina, granzimas)   | IgM, IgD, IgG, IgA o IgE  |
| Diferenciación por marcadores de superficie | CD2 (receptor para eritrocitos de carnero), TCR, CD3, CD4 o CD8   | Anticuerpos de superficie, receptores para el complemento, antígenos del MHC de la clase II   |
| Subgrupos                                   | CD4 TH0: precursor de cooperador<br>CD4 TH1: activa el crecimiento de linfocitos B, linfocitos T y linfocitos NK, activa macrófagos, CTL y respuestas HRT y producción de IgG<br>CD4 TH2: activa el crecimiento de linfocitos B y linfocitos T; promueve la producción de IgG, IgE e IgA<br>CD4 TH17: inflamación<br>CD4 CD25 Treg: supresión<br>CD8: linfocitos T citotóxicos (CTL)<br>CD8: células supresoras<br>NKT, $\gamma/\delta$ T: respuesta rápida a la infección<br>Células memoria: vida larga, respuesta anamnésica | Linfocitos B (IgM, IgD): anticuerpo, presentación del antígeno<br>Linfocitos B (IgG o IgE o IgA): anticuerpo, presentación del antígeno<br>Célula plasmática: fábricas de anticuerpos en última fase de diferenciación<br>Células memoria: vida larga, respuesta anamnésica |

CD, grupo de diferenciación; CTL, linfocito T citotóxico; HRT, hipersensibilidad de tipo retardado; Ig, inmunoglobulina; MHC, complejo principal de histocompatibilidad; NKT, (linfocito) T citolítico espontáneo; TCR, receptor del linfocito T; TH, (linfocito) T cooperador.

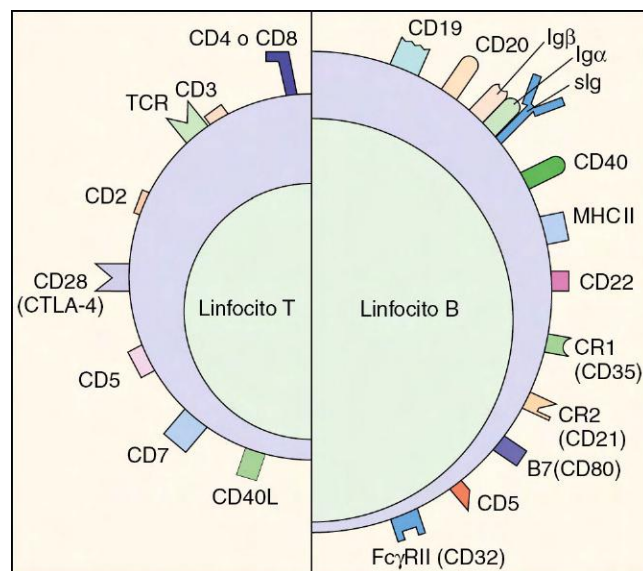
\*Dependiendo del subgrupo.

Los linfocitos T constituyen más del 60% al 80% de los linfocitos de la sangre periférica.

Los linfocitos T se distinguen al principio de los linfocitos B por su capacidad de unirse y rodearse a sí mismos (formando rosetas) de eritrocitos de carnero a través de la molécula CD2. Todos los linfocitos T expresan un **receptor del linfocito T (TCR, del inglés *T-cell receptor*)** que se une al antígeno, que se asemeja al anticuerpo pero difiere del mismo, y las proteínas asociadas CD2 y CD3 en su superficie celular (v. fig. 7-7). Los linfocitos T se dividen en tres grupos principales según el tipo de TCR y también por la expresión de la superficie celular de dos proteínas, CD4 y CD8. La mayoría de los linfocitos expresa el TCR  $\alpha/\beta$ . Los linfocitos T que expresan CD4

son sobre todo células que producen citocinas que ayudan a iniciar y madurar las respuestas inmunitarias y que activan los macrófagos para inducir las respuestas de hipersensibilidad del tipo retardado (HTR); un subgrupo de estas células suprime las respuestas. Los linfocitos T CD4 pueden dividirse a su vez en TH0, TH1, TH2, TH17, Treg y otros subgrupos según el espectro de las citocinas que secretan y el tipo de respuesta inmunitaria que promueven. Los linfocitos TH1 promueven las respuestas locales, de anticuerpos e inflamatorias celulares y las de HRT, mientras que los linfocitos TH2 promueven la producción de anticuerpos. Los linfocitos TH17 activan los neutrófilos y otras respuestas y los linfocitos Treg promueven la tolerancia de los linfocitos T. Los **linfocitos T CD8** también liberan citocinas pero destacan sobre todo por su capacidad para reconocer y destruir las células infectadas por virus, los trasplantes de tejido extraño (no autoinjertos) y las células tumorales como los linfocitos T citotóxicos. Los linfocitos T CD8 también son responsables de la supresión de las respuestas inmunitarias. Los linfocitos T también producen **células memoria** que expresan CD45RO. Un número variable de linfocitos T expresa el TCR  $\gamma/\delta$  pero no CD4 ni CD8. Estas células residen generalmente en la piel y la mucosa y son importantes para la inmunidad innata. Los linfocitos NKT son linfocitos T que comparten características con los linfocitos NK.

Los **linfocitos linfáticos innatos (ILC, del inglés *innate lymphoid cells*)** son linfocitos no T ni B que tienen algunas características parecidas a los linfocitos T e incluyen los linfocitos NK. Los ILC productores de citocinas se encuentran asociados a las células epiteliales en el timo y en el intestino. En el intestino, estas células producen citocinas que regulan la respuesta de la célula epitelial y del linfocito T a la microbiota intestinal y facilitan la protección frente a los helmintos. Los errores en sus funciones se asocian a trastornos inmunopatológicos, incluidas las enfermedades autoinmunitarias. Los ILC también están implicados en la regulación de las respuestas inmunitarias durante la gestación. Los **linfocitos**

**Figura 7-7** Marcadores de la superficie de los linfocitos B y T humanos.

NK linfocíticos **granulares grandes** se parecen a los linfocitos T CD8 en su función citolítica sobre las células tumorales o infectadas por virus, pero difieren en el mecanismo con el que identifican a la célula diana. Los linfocitos NK también tienen receptores para el Fc, que usan en la lisis dependiente de anticuerpos, y por ello también se les conoce como **células de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA o K)**. Los gránulos citoplásmicos contienen proteínas citolíticas que intervienen en la destrucción.

## PREGUNTAS

Un profesor estaba impartiendo un curso de introducción y describió las diferentes células inmunitarias con los siguientes sobrenombres. Explique por qué son apropiados o no los siguientes sobrenombres.

1. *Macrófago: Pac-Man (un personaje de videojuego que suele comer puntos pero que se come a los malos cuando se activa)*
2. *Ganglio linfático: comisaría*
3. *Linfocitos T CD4: oficial de recepción*
4. *Linfocitos T CD8: «policía de patrulla»*
5. *Linfocito B: compañía de productos de diseño y de construcción*
6. *Célula plasmática: factoría*
7. *Mastocito: unidad de guerra química activable*
8. *Neutrófilo: recolector de residuos y desinfectante*
9. *Célula dendrítica: valla publicitaria*

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

## BIBLIOGRAFÍA

- Abbas AK, et al: *Cellular and molecular immunology*, ed 7, Philadelphia, 2011, WB Saunders.
- DeFranco AL, Locksley RM, Robertson M: *Immunity: the immune response in infectious and inflammatory disease*, Sunderland, Mass, 2007, Sinauer Associates.
- Janevay CA, et al: *Immunobiology: the immune system in health and disease*, ed 6, New York, 2004, Garland Science.
- Kindt TJ, Goldsby RA, Osborne BA: *Kuby immunology*, ed 7, New York, 2011, WH Freeman.
- Kumar V, Abbas AK, Fausto N: *Robbins and Cotran pathologic basis of disease*, ed 7, Philadelphia, 2005, Elsevier.
- Rosenthal KS: Are microbial symptoms "self-inflicted"? The consequences of immunopathology, *Infect Dis Clin Pract* 13:306-310, 2005.
- Rosenthal KS: Vaccines make good immune theater: immunization as described in a three-act play, *Infect Dis Clin Pract* 14:35-45, 2006.
- Rosenthal KS, Wilkinson JG: Flow cytometry and immunospeak, *Infect Dis Clin Pract* 15:183-191, 2007.
- Sompayrac L: *How the immune system works*, ed 2, Malden, Mass, 2003, Blackwell Scientific.
- Spits H, DiSanto JP: The expanding family of innate lymphoid cells: regulators and effectors of immunity and tissue remodeling, *Nat Immunol* 12:21-27, 2011.
- Trends Immunol*: Issues contain understandable reviews on current topics in immunology.

## RESPUESTAS

---

1. El macrófago es un fagocito que se activa con el interferón  $\gamma$  y entonces puede destruir los microbios fagocitados y producir citocinas.

2. El ganglio linfático es un depósito de linfocitos B y linfocitos T. Las células dendríticas o linfáticas y otras células presentadoras de antígenos llevan pruebas de infección para activar los linfocitos T con el fin de que se comuniquen con otras células a través de citocinas (como una radio) que envían para que se ocupen del problema.

3. A los linfocitos T CD4 les presentan el problema microbiano las células presentadoras de antígenos, y les dicen a otras células que se ocupen de los problemas produciendo citocinas.

4. Los linfocitos T CD8 consiguen activarse en el ganglio linfático y pasan a la periferia para patrullar en busca de células tumorales o infectadas por virus; entonces agarran a los forajidos y los inactivan con un abrazo apoptótico.

5. Los prelinfocitos B y los linfocitos B alteran el ADN de sus genes de inmunoglobulinas para producir planes génicos para una inmunoglobulina específica, que esa célula produce con ligeras modificaciones (mutación somática) y un cambio de modelo (cambio de clase) cuando el mercado (citocinas derivadas de los linfocitos T) le dice que es necesario, pero sin cambiar el tema general del producto (región variable).

6. La célula plasmática es una factoría productora de inmunoglobulinas con una oficina pequeña (núcleo) y muchas cadenas de ensamblaje (ribosomas) para hacer anticuerpos.

7. Los mastocitos tienen receptores para el Fc de la IgE que desencadenarán la liberación de histamina y otras sustancias al unirse a una señal alergénica.

8. Los neutrófilos fagocitan y destruyen muy bien las bacterias.

9. Las células dendríticas fagocitan el antígeno y lo llevan al ganglio linfático para presentarlo a los linfocitos T CD4 y CD8.

El cuerpo se protege de la infección microbiana de diversas formas que son similares a las usadas por un país que se protege de una invasión. Barreras como la piel, las mucosas y el ácido del estómago impiden la invasión llevada a cabo por la mayoría de los microbios. Los microbios capaces de atravesar estas barreras son bombardeados con moléculas antimicrobianas solubles, como las defensinas, los componentes del complemento y los interferones del tipo I. A medida que la infección se expande, participan tropas de células de la respuesta innata, incluidos los neutrófilos, las células del linaje monocito-macrófago, las células dendríticas inmaduras (CDi), las células de Langerhans y las células dendríticas (CD) y los linfocitos citolíticos espontáneos (NK, de *natural killer*). Estas respuestas innatas a menudo son suficientes para controlar la infección. Las respuestas específicas frente al antígeno apoyan, potencian y controlan las respuestas inmunitarias celulares (cuadro 8-1).

Las protecciones innatas se activan por el contacto directo con estructuras repetitivas de la superficie microbiana o su genoma, denominadas patrones moleculares asociados a microorganismos patógenos (PAMP, del inglés *pathogen-associated molecular patterns*). Por el contrario, las respuestas específicas frente al antígeno detectan pequeñas estructuras denominadas *epitopos* que las activan.

## BARRERAS A LA INFECCIÓN

La **piel** y las **mucosas** sirven de barrera a la mayoría de los microorganismos infecciosos (fig. 8-1), con pocas excepciones (p. ej., virus del papiloma, dermatofitos [hongos «a los que les gusta la piel»]). Los ácidos grasos libres producidos en las glándulas sebáceas y por los microorganismos de la superficie cutánea, el ácido láctico de la sudoración y el pH bajo y el ambiente relativamente seco de la piel son condiciones desfavorables para la supervivencia de la mayoría de los microorganismos.

El epitelio de la mucosa que cubre los orificios del cuerpo está protegido por secreciones de moco y cilios. Por ejemplo, las vías respiratorias pulmonares están cubiertas de moco, que es transportado continuamente hacia la boca por las células epiteliales ciliadas. Grandes partículas aerotransportadas quedan atrapadas en el moco, mientras que las partículas pequeñas (0,05 a 3 micrómetros [ $\mu\text{m}$ ], el tamaño de los virus o las bacterias) que alcanzan los alvéolos son fagocitadas por los macrófagos y transportadas fuera de los espacios aéreos. Algunas bacterias y virus (p. ej., *Bordetella pertussis*, virus de la gripe), el humo del tabaco u otros contaminantes pueden interferir con este mecanismo de limpieza al dañar las células epiteliales ciliadas, lo que hace a los pacientes proclives a la neumonía bacteriana secundaria. Las sustancias antimicrobianas (péptidos catiónicos [defensinas], lisozima, lactoferrina e IgA secretoria) que se encuentran en las superficies mucosas (p. ej., lágrimas, moco y saliva) también proporcionan protección. Diferentes

defensinas pueden romper las membranas de bacterias, virus y hongos. La lisozima induce la lisis de las bacterias al escindir el esqueleto polisacárido del peptidoglicano de las bacterias grampositivas. La lactoferrina, una proteína ligadora de hierro, priva a los microbios del hierro libre que necesitan para crecer (tabla 8-1).

El **ambiente ácido** del estómago, la vejiga y los riñones y la **bilis** de los intestinos inactivan a muchos virus y bacterias. El **flujo de orina** también limita el establecimiento de la infección.

La temperatura corporal y en especial la **fiebre** limitan o impiden el crecimiento de muchos microbios, especialmente de virus. Además, la respuesta inmunitaria es más eficiente a temperaturas altas.

## COMPONENTES SOLUBLES DE LAS RESPUESTAS INNATAS

### Péptidos antimicrobianos

Las defensinas y las catelicidinas son péptidos producidos por los neutrófilos, las células epiteliales y otras células que son tóxicas para muchos microbios. Las **defensinas** son péptidos catiónicos pequeños (aproximadamente 30 aminoácidos) que pueden romper las membranas, matar a las bacterias y los hongos e inactivar a los virus. Cuando las secretan las células de Paneth del intestino, limitan y regulan la vida de las bacterias en la luz. La producción de defensinas puede ser constitutiva o verse estimulada por productos microbianos o citocinas, como la interleucina (IL) 17. Las catelicidinas se escinden para producir péptidos microbicidas.

### Complemento

El sistema del complemento es una alarma y un arma contra la infección, especialmente la infección bacteriana. Al sistema del complemento lo activan directamente las bacterias y los productos bacterianos (**vía alternativa o de la properdina**), la unión de la lectina a azúcares situados en la superficie de la célula bacteriana (**proteína ligadora de manosa**) o los complejos de anticuerpo y antígeno (**vía clásica**) (fig. 8-2). La activación por cualquier vía inicia una cascada de acontecimientos proteolíticos que escinde a las proteínas en las subunidades «a» y «b». Las subunidades «a» (C3a, C5a) atraen (factores quimiotácticos) a células fagocíticas e inflamatorias hacia la zona, permiten el acceso de moléculas solubles y células al aumentar la permeabilidad vascular (C3a, C4a y C5a anafilácticos) y activan las respuestas. Las subunidades «b» son más grandes (**bigger**, en inglés) y se unen (**bind**, en inglés) a la sustancia que promueve su fagocitosis (**opsonización**) y eliminación y construyen (**build**, en inglés) un agujero molecular que puede matar directamente al microorganismo infeccioso. Las tres vías de activación del complemento se unen en un punto de unión común, la activación del **componente C3**.



## CUADRO 8-1

## Respuestas innatas del hospedador

## Constitutivas

Barreras: piel, ácido del estómago, moco  
 Temperatura corporal  
 Péptidos antimicrobianos: defensinas, catelicidinas  
 Enzimas: lisozima  
 Lactoferrina, transferrina  
 Complemento  
 Respuestas de células epiteliales

## Reclutamiento

Complemento C3a, C5a  
 Quimiocinas del epitelio y los macrófagos

## Respuestas desencadenadas por microorganismos patógenos

Neutrófilos  
 Macrófagos  
 Células de Langerhans/dendríticas  
 Linfocitos T  $\gamma/\delta$   
 Linfocitos NK, NKT

## Citocinas de fase aguda

IL-1: fiebre, diapédesis, inflamación  
 Factor de necrosis tumoral  $\alpha$ : fiebre, diapédesis, inflamación, permeabilidad vascular, reestructuración tisular, metabolismo, mantenimiento de la activación del macrófago, caquexia  
 IL-6: síntesis de proteínas de fase aguda por el hígado, activación del linfocito

## Proteínas de fase aguda en el hígado

Proteína C-reactiva, proteína ligadora de manosa, fibrinógeno, complemento

## Otras citocinas

IL-12: promueve respuestas TH1 y activa a los linfocitos NK  
 IL-23: promueve respuestas TH17 de las células memoria  
 Interferones del tipo 1: efecto antivírico, fiebre, promueven respuesta del linfocito T CD8  
 Interferón  $\gamma$  (de linfocitos NK, NKT): activación de macrófagos y células dendríticas

## Inflamación

IL, interleucina; NK, citolítico espontáneo.

## Vía alternativa

La vía alternativa se activa directamente por las superficies bacterianas y sus componentes (p. ej., endotoxina, polisacáridos microbianos), así como por otros factores. Esta vía puede activarse antes del establecimiento de una respuesta inmunitaria frente a la bacteria infecciosa porque no depende de anticuerpos ni implica a los primeros componentes del complemento (C1, C2 y C4). La activación de la vía alternativa está mediada por la unión de la *properdina factor B* al C3b y después con la *properdina factor D*, que escinde al *factor B* en el complejo para dar lugar al *fragmento activo Bb* que permanece unido al C3b (*unidad de activación*). El C3b se pega a la superficie celular y ancla al complejo. La cascada del complemento continúa entonces de una manera análoga a la vía clásica.

## Vía de la lectina

La vía de la lectina también es un mecanismo de defensa frente a bacterias y hongos. La **proteína ligadora de manosa** es una proteína sérica grande que se une a la manosa sin

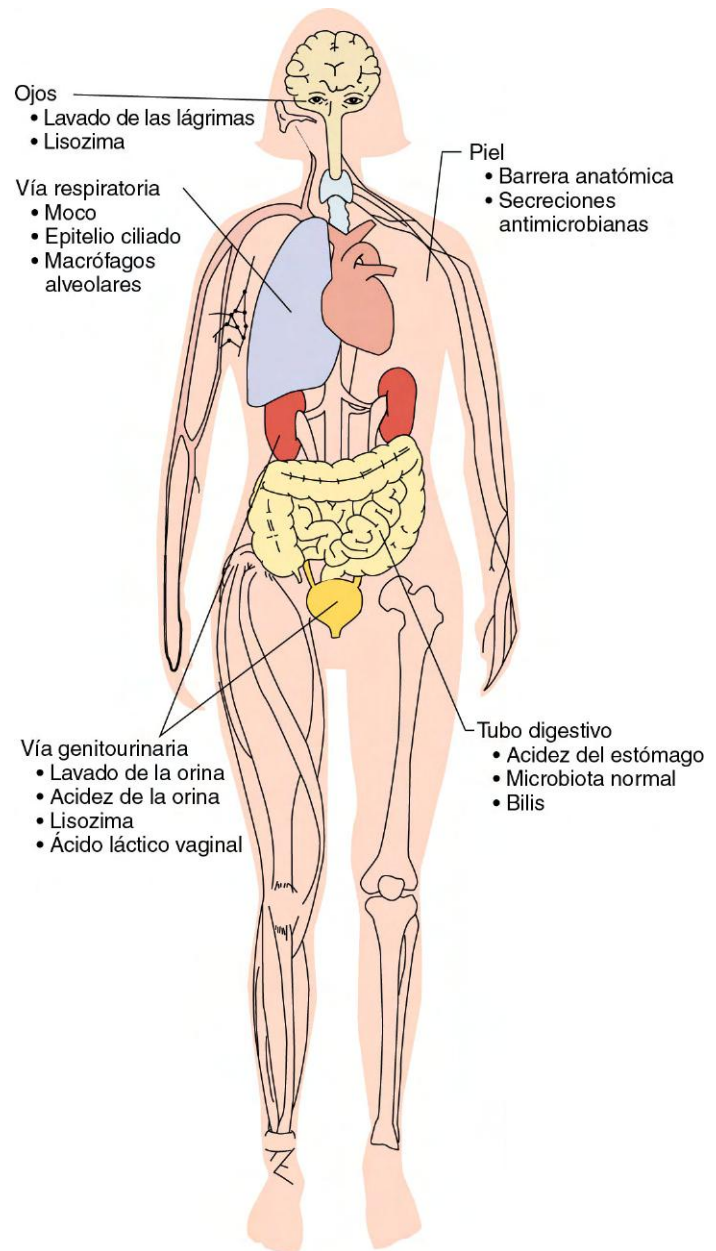


Figura 8-1 Defensas de barrera del cuerpo humano.

reducir, la fucosa y la glucosamina situadas en las superficies bacterianas, micóticas y de otras células. La proteína ligadora de manosa se parece y sustituye al componente C1q de la vía clásica y, al unirse a las superficies bacterianas, activa la escisión de la serina-proteasa asociada a la proteína ligadora de manosa. La serina-proteasa asociada a la proteína ligadora de manosa escinde los componentes C4 y C2 para producir la C3-convertasa, el punto de unión de la cascada del complemento.

## Vía clásica

La cascada del complemento clásica la inicia la *unión del primer componente, C1, a la porción Fc del anticuerpo (IgG o IgM, no IgA ni IgE) que se une a antígenos de la superficie celular o a un inmunocomplejo con antígenos solubles*. El C1 consta de un complejo de tres proteínas separadas denominadas C1q, C1r y C1s (v. fig. 8-2). Una molécula de C1q y una de C1s con dos moléculas de C1r constituyen el complejo C1 o **unidad**

**de reconocimiento.** El C1q facilita la unión de la unidad de reconocimiento a los complejos antígeno-anticuerpo de la superficie celular. La unión del C1q activa al C1r (denominado ahora como C1r\*) y a su vez a C1s (C1s\*). El C1s\* escinde entonces el C4 en C4a y C4b y el C2 en C2a y C2b. La capacidad de una sola unidad de reconocimiento de escindir numerosas moléculas de C2 y C4 constituye un mecanismo de amplificación en la cascada del complemento. La unión del C4b y del C2b produce C4b2b, que se conoce como C3-convertasa. Este complejo se une a la membrana celular y escinde el C3 en los fragmentos C3a y C3b. La proteína C3b tiene un enlace tioéster único que unirá de forma covalente el C3b a la superficie de la célula o será hidrolizado. La C3-convertasa amplifica la respuesta al escindir muchas moléculas de C3. La interacción del C3b con el C4b2b unido a la membrana celular produce C4b3b2b, que se denomina C5-convertasa. Esta unidad de activación escinde el C5 en los fragmentos C5a y C5b y constituye otro paso de amplificación.

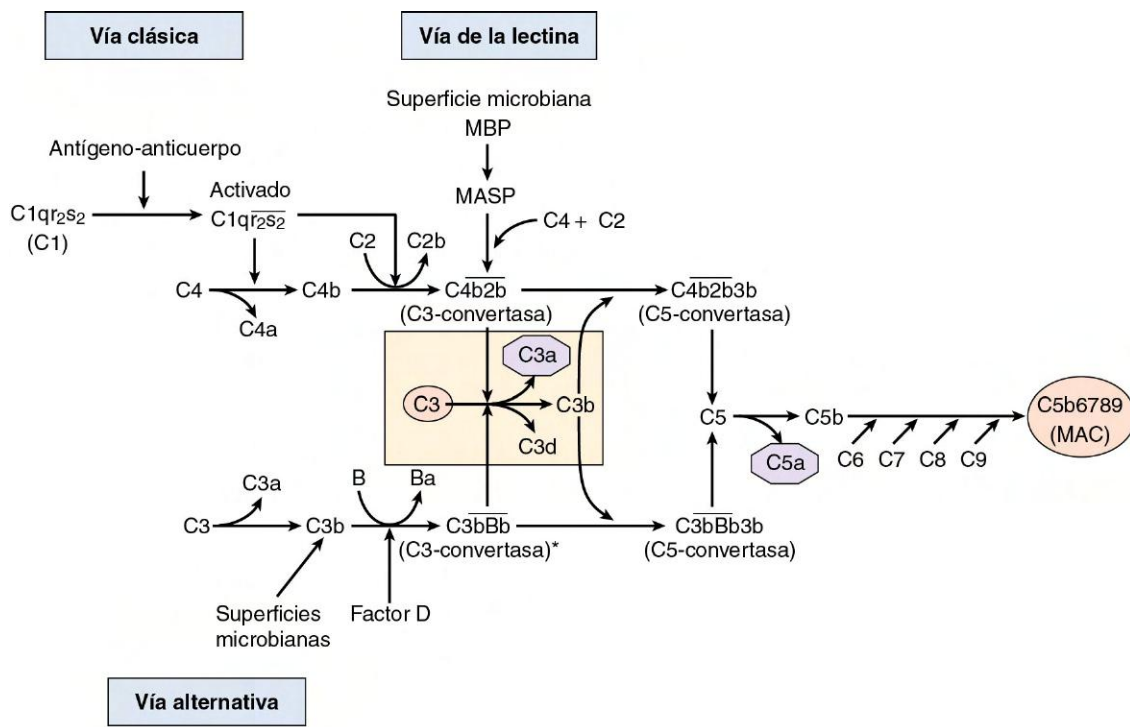
**Actividades biológicas de los componentes del complemento**

La escisión de los componentes C3 y C5 produce importantes factores que potencian la eliminación del microorganismo infeccioso al promover el acceso a la zona de infección y atraer a las células que median las reacciones inflamatorias protectoras. El C3b es una **opsonina** que promueve la eliminación de bacterias al unirse directamente a la membrana celular para hacer a la célula más atractiva para las células fagocíticas, como los neutrófilos y los macrófagos, que tienen receptores para el C3b. El C3b puede sufrir una escisión adicional para generar C3d, que es un activador de los linfocitos B. Los

**Tabla 8-1** Medidores solubles de la defensa innata

| Factor                     | Función  | Fuente   |
|----------------------------|--|--|
| Lisozima                   | Cataliza la hidrólisis del peptidoglucano bacteriano               | Lágrimas, saliva, secreciones nasales, líquidos corporales, gránulos lisosómicos |
| Lactoferrina, transferrina | Se une al hierro y compete con los microorganismos por él          | Gránulos específicos de PMN  |
| Lactoperoxidasa            | Puede inhibir a muchos microorganismos                             | Leche y saliva   |
| β-Lisina                   | Es eficaz sobre todo contra bacterias grampositivas                | Trombocitos, suero normal  |
| Factores quimiotácticos    | Induce migración dirigida de PMN, monocitos y otras células        | Complemento y quimiocinas  |
| Properidina                | Activa el complemento en ausencia del complejo anticuerpo-antígeno | Plasma normal  |
| Lectinas                   | Se une a glúcidos microbianos para promover la fagocitosis         | Plasma normal  |
| Péptidos catiónicos        | Rompe membranas, bloquea actividades de transporte celular         | Gránulos polimorfonucleares, células epiteliales, etc. (defensinas, etc.)        |

PMN, neutrófilos polimorfonucleares (leucocitos).



\*Estabilizada por la properidina

**Figura 8-2** Las vías clásica, de la lectina y alternativa del complemento. A pesar de los diferentes activadores, las tres vías convergen en la escisión del C3 y el C5 para proporcionar sustancias quimiotácticas y anafilatoxinas (C3a, C5a), una opsonina (C3b) que se adhiere a las membranas, un activador del linfocito B (C3d) y que inicia el complejo de ataque de la membrana (MAC) para matar a las células. MASP, serina-proteasa asociada a MBP; MBP, proteína ligadora de manosa. (Reproducido de Rosenthal KS, Tan M: *Rapid review microbiology and immunology*, 3.ª ed., St. Louis, 2010, Mosby.)

fragmentos del complemento C3a, C4a y C5a actúan como poderosas **anafilotoxinas** que estimulan a los mastocitos para que liberen histamina y factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), que aumenta la permeabilidad vascular y la contracción del músculo liso. El C3a y el C5a también actúan como sustancias que atraen (**factores quimiotácticos**) a neutrófilos y macrófagos al aumentar la expresión de proteínas de adhesión en el recubrimiento capilar cercano a la infección. Estas proteínas son promotores poderosos de las reacciones inflamatorias. Para muchas infecciones, estas respuestas constituyen la principal función antimicrobiana del sistema del complemento.

El sistema del complemento también interactúa con la cascada de la coagulación. Los factores de la coagulación activados pueden escindir al C5a y una proteasa de la vía de la lectina puede escindir la protrombina para producir fibrina y activar la cascada de la coagulación.

### Complejo de ataque de la membrana

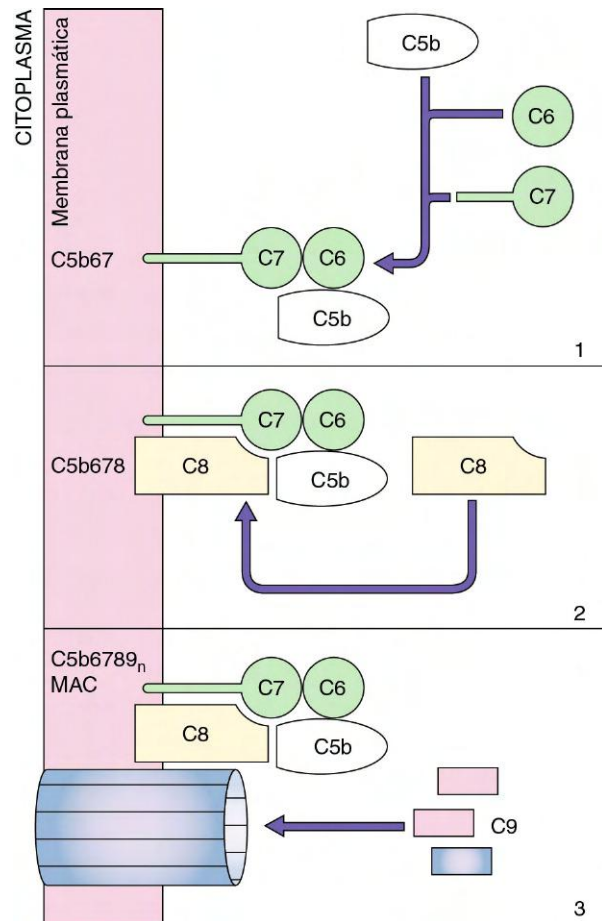
En la última fase de la vía clásica se crea el **complejo de ataque de la membrana (MAC)**, que también se llama **unidad lítica** (fig. 8-3). Las cinco últimas proteínas del complemento (C5 a C9) se ensamblan en un MAC en las membranas celulares diana para mediar la lesión. El MAC comienza a ensamblarse con la escisión del C5 en los fragmentos C5a y C5b. Se forma un complejo  $(C5b,6,7,8)_1(C9)_n$  que perfora un agujero en la membrana, lo que conduce a la apoptosis o la lisis hipotónica de las células. Las bacterias *Neisseria* son muy sensibles a esta forma de muerte celular, mientras que las bacterias grampositivas son relativamente insensibles. El componente C9 es similar a la perforina que producen los linfocitos T citolíticos y los linfocitos NK.

### Regulación de la activación del complemento

Los seres humanos tienen varios mecanismos para impedir la generación de la C3-convertasa con el fin de protegerse frente a una activación inadecuada del complemento. Entre ellos están el inhibidor del C1, la proteína ligadora del C4, el factor H, el factor I y proteínas de la superficie celular, que son el factor acelerador de la degradación (DAF, del inglés *decay-accelerating factor*) y la proteína cofactor de membrana. Además, el CD59 (protectina) evita la formación del MAC. La mayoría de los microorganismos infecciosos carece de estos mecanismos protectores y permanece sensible al complemento. La deficiencia génica de estos sistemas de protección puede dar lugar a enfermedad.

### Interferones

Los interferones son pequeñas proteínas análogas a las citocinas que pueden interferir con la replicación vírica pero tienen efectos sistémicos (descritos con mayor detalle en el cap. 10). Los interferones del tipo I son el  $\alpha$  y el  $\beta$  pero no el  $\gamma$ , que es un interferón del tipo II. Los interferones del tipo I son sobre todo una respuesta antivírica muy temprana desencadenada por ARN bicatenarios intermediarios de la replicación vírica y de otras estructuras que se unen a los receptores de tipo *toll* (TLR, del inglés *toll-like receptors*), RIG-1 (gen inducible por el ácido retinoico 1) y otros receptores PAMP (PAMPR). Las CD plasmacitoides producen grandes cantidades de IFN- $\alpha$  en respuesta a la infección vírica, especialmente durante la viremia, pero otras células también producen IFN- $\alpha$ . El IFN- $\beta$  lo producen sobre todo los fibroblastos. Los interferones del tipo I promueven la transcripción de proteínas antivíricas en las células que se activan después de la infección vírica. También activan las respuestas sistémicas, incluida la fiebre, y potencian la activación del linfocito T. Los interferones



**Figura 8-3** Lisis celular por el complemento. La activación del C5 inicia la construcción molecular de un complejo de ataque de la membrana (MAC) similar a un pozo de petróleo. El C9 se parece a la perforina (linfocitos NK y linfocitos T citotóxicos) para promover la apoptosis en la célula diana.

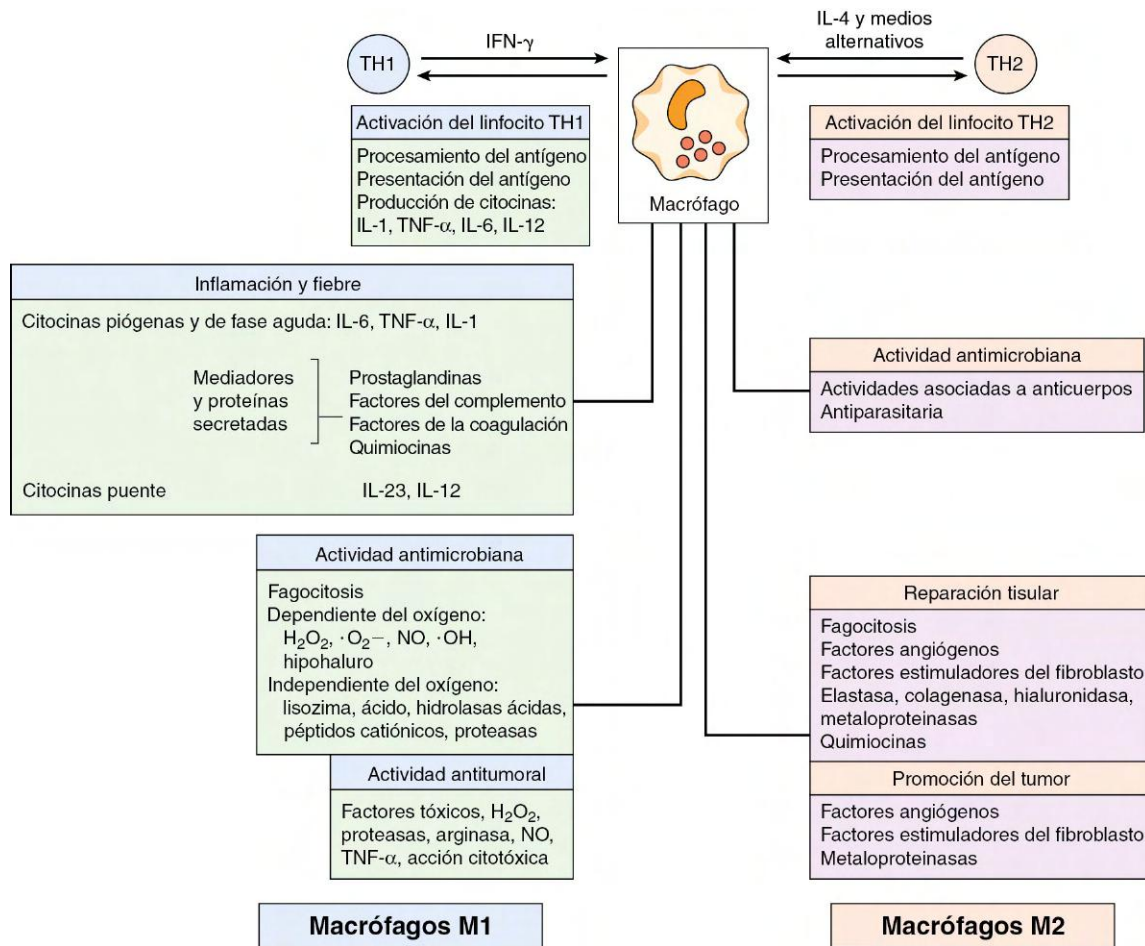
del tipo I se expondrán con mayor profundidad al abordar la respuesta a las infecciones víricas.

El IFN- $\gamma$  es un interferón del tipo II que difiere en sus propiedades bioquímicas y biológicas de los interferones del tipo I. El IFN- $\gamma$  es sobre todo una citocina producida por los linfocitos NK y T como parte de las respuestas inmunitarias TH1 y activa a los macrófagos y las células mielocíticas. El IFN- $\gamma$  se expondrá con mayor detalle al abordar las respuestas del linfocito T.

## COMPONENTES CELULARES DE LAS RESPUESTAS INNATAS

### Fagocitos

Los neutrófilos desempeñan una función importante en las protecciones antibacterianas y antimicóticas y una menor en las protecciones antivíricas. La superficie del neutrófilo está decorada con receptores que se unen a los microbios, como la lectina del tipo C y los receptores depuradores y los receptores de opsoninas para la porción Fc de las inmunoglobulinas, el C3b o las lectinas unidas a la superficie microbiana. Estos receptores promueven la fagocitosis del microbio y su posterior lisis, como se describe más adelante. Los neutrófilos tienen muchos gránulos que contienen proteínas y sustancias antimicrobianas. Estas células se diferencian de forma terminal, emplean menos de 3 días en la sangre,



**Figura 8-4** Las muchas funciones de los macrófagos y de los miembros de la familia del macrófago. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, peróxido de hidrógeno; IFN- $\gamma$ , interferón  $\gamma$ ; IL, interleucina; NO, óxido nítrico;  $\cdot$ O<sup>-</sup>, radical de oxígeno;  $\cdot$ OH, radical hidroxilo; TH, (linfocito) T cooperador; TNF- $\alpha$ , factor de necrosis tumoral  $\alpha$ . (De Roitt I y cols.: *Immunology*, 4.<sup>a</sup> ed. St. Louis, 1996, Mosby.)

mueren rápidamente en el tejido y se convierten en pus en la zona de infección.

### Células del linaje monocito-macrofágico

Los **macrófagos** maduran a partir de los **monocitos** sanguíneos y, como los neutrófilos, están decorados con receptores para opsoninas con el fin de promover la fagocitosis de los microbios, receptores para los PAMP (v. más adelante) para iniciar la activación y la respuesta, receptores para citocinas para promover la activación de los macrófagos y proteínas del MHC II para presentar el antígeno a los linfocitos T CD4 (fig. 8-4). Al contrario que los neutrófilos, los macrófagos viven más, deben activarse para matar a los microbios fagocitados, pueden dividirse y permanecen en la zona de infección o inflamación.

Los macrófagos pueden activarse con IFN- $\gamma$  (activación clásica) producido por los linfocitos NK y los linfocitos T CD4 y CD8 como parte de la respuesta TH1 y entonces son capaces de matar a las bacterias fagocitadas. A éstos se les llama **macrófagos M1**. Los **macrófagos M1** activados producen citocinas, enzimas y otras moléculas para promover la función antimicrobiana (cuadro 8-2). También refuerzan las reacciones inflamatorias locales al producir varias quimiocinas que atraigan a los neutrófilos, las CDi, los linfocitos NK y los linfocitos T activados. La activación de los macrófagos les convierte en los destructores más eficaces de los microbios fagocitados, las células infectadas por virus y las células

tumorales. Los **macrófagos** activados de forma alternativa (**macrófagos M2**) se activan gracias a las citocinas relacionadas con los TH2, IL-4 e IL-13, y apoyan las respuestas anti-parasitarias, promueven la reestructuración de los tejidos y fomentan la reparación de la herida. La estimulación continua (crónica) de los macrófagos por los linfocitos T, como en el caso de una infección micobacteriana no resuelta, promueve la fusión de los macrófagos en **células multinucleadas gigantes** y grandes macrófagos llamados **células epitelioides** que rodean la infección y forman un **granuloma**.

### Células dendríticas inmaduras y células dendríticas

Las CD constituyen un puente entre las respuestas inmunitarias innatas y las adaptativas. Las citocinas que producen determinan la naturaleza de la respuesta del linfocito T. Los monocitos y los precursores de las CD mielocíticas circulan en la sangre y después se diferencian en CDi en el tejido y los órganos linfáticos. Las CDi son fagocíticas y tras activarse con las señales de peligro liberan un sistema de alarma temprano mediado por citocinas y después maduran en CD. Las **CD maduras** son la última célula presentadora de antígeno, la última célula de este tipo que puede iniciar una respuesta de linfocitos T específica frente al antígeno (cuadro 8-3). Estas células expresan diferentes combinaciones de detectores de peligro que pueden percibir el traumatismo tisular (trifosfato de adenosina [ATP], adenosina, especies reactivas del oxígeno

## CUADRO 8-2

**Productos secretados de los macrófagos con un efecto protector sobre el cuerpo**

Citocinas de fase aguda: IL-6, TNF- $\alpha$  e IL-1 (pirógenos endógenos)  
 Otras citocinas: IL-12, GM-CSF, G-CSF, M-CSF, IFN- $\alpha$   
 Factores citotóxicos  
 Metabolitos del oxígeno  
 Peróxido de hidrógeno  
 Anión superóxido  
 Óxido nítrico  
 Enzimas hidrolíticas  
 Colagenasa  
 Lipasa  
 Fosfatasa  
 Componentes del complemento  
 C1 a C5  
 Properdina  
 Factores B, D, H e I  
 Factores de la coagulación  
 Proteínas plasmáticas  
 Metabolitos del ácido araquidónico  
 Prostaglandina  
 Tromboxano  
 Leucotrienos

G-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos;  
 GM-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos;  
 IFN- $\alpha$ , interferón  $\alpha$ ; IL, interleucina; M-CSF, factor estimulante de colonias de macrófagos; TNF- $\alpha$ , factor de necrosis tumoral  $\alpha$ .

no [ROS], proteínas del choque térmico) y la infección, incluidos los **receptores del tipo toll** y otros receptores (v. más adelante).

**Linfocitos citolíticos espontáneos, linfocitos  $\gamma/\delta$  y linfocitos NKT**

Los **linfocitos NK** son **células linfocíticas innatas (ILC)** que proporcionan una respuesta celular temprana a la infección vírica, tienen actividad antitumoral y amplifican las reacciones inflamatorias después de la infección bacteriana. Los linfocitos NK también son responsables de la **citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA)** en la que se unen a células cubiertas de anticuerpos y las matan. Los linfocitos NK son linfocitos granulares grandes (LGL) que comparten muchas características con los linfocitos T, excepto el mecanismo de reconocimiento de la célula diana. Los linfocitos NK no expresan un receptor del linfocito T (TCR, del inglés *T-cell receptor*) ni CD3 y no pueden producir IL-2. Tampoco reconocen ningún antígeno específico ni requieren la presentación del antígeno por las moléculas del MHC. El sistema NK no genera memoria ni precisa sensibilización y tampoco puede potenciarse mediante una inmunización específica.

Los linfocitos NK se activan con 1) IFN- $\alpha$  e IFN- $\beta$  (producidos pronto en respuesta a las infecciones víricas y de otro tipo), 2) TNF- $\alpha$ , 3) IL-12, IL-15 e IL-18 (producidos por pre-CD y macrófagos activados) y 4) IL-2 (producida por linfocitos TH1 CD4). Los linfocitos NK expresan muchos de los marcadores de superficie celular de los linfocitos T (p. ej., CD2, CD7, receptor para la IL-2 [IL-2R] y FasL [ligando de Fas]) pero también el **receptor para el Fc de la IgG (CD16)**,

## CUADRO 8-3

**Células dendríticas (CD)****Mielocíticas y linfocíticas**

Forma: de pulpo con tentáculos  
 Actividades

**CD inmadura**

En sangre y tejido  
 Detectores de peligro, fagocitosis y producción de citocinas, procesamiento del antígeno

**CD madura**

En tejidos linfocíticos (aumento de MHC II y moléculas B7-1 y B7-2)  
 En zonas de linfocitos T del ganglio linfático, procesa y presenta el antígeno para iniciar la respuesta del linfocito T  
 MHC I-péptido: linfocitos T CD8  
 CD1-glucolípidos: linfocitos T CD8  
 MHC II-péptido: linfocitos T CD4  
 Activa linfocitos T vírgenes y determina la respuesta a través de citocinas específicas  
 La producción de citocinas dirige la respuesta T cooperadora

**CD foliculares**

En zonas de linfocitos B de los tejidos linfoides (Fc y receptores para el complemento CR1, CR2 y CR3, falta de MHC II)  
 Presentación del antígeno pegado a la membrana de los linfocitos B

MHC, complejo principal de histocompatibilidad.

receptores para el complemento para la CCDA y receptores inhibidores y activadores específicos NK (incluidos receptores NK inmunoglobulínicos [KIR]). Los linfocitos NK activados producen IFN- $\gamma$ , IL-1 y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF). Los gránulos en el linfocito NK contienen **perforina**, una proteína formadora de poros, y **granzimas** (esterasas), que son similares al contenido de los gránulos de un linfocito T citotóxico (CTL) CD8. Estas moléculas promueven la muerte de la célula diana.

El linfocito NK ve a todas las células como posibles víctimas, especialmente aquellas que parecen estresadas, a no ser que reciba una señal inhibitoria de ella. Los linfocitos NK interactúan estrechamente con la célula diana uniéndose a los glúcidos y las proteínas situadas en la superficie celular. La interacción de una molécula de la clase I del MHC situada en la célula diana con un **receptor inhibitorio KIR** es como la comunicación de una clave secreta, que le indica que es normal y le proporciona una señal inhibitoria para impedir su efecto citolítico. Las células infectadas por virus y las células tumorales expresan «receptores relacionados con el estrés» y a menudo carecen de moléculas del MHC I y se convierten en dianas de los linfocitos NK. La unión del linfocito NK a las células diana cubiertas de anticuerpos (CCDA) también inicia su proceso mortal, pero esto no está controlado por una señal inhibitoria. Los **mecanismos citolíticos** son similares a los de los CTL. Se forma una sinapsis (hueco) entre el linfocito NK y la célula diana y se liberan **perforina** y **granzimas** que rompen la célula diana e inducen la apoptosis. Además, la interacción de **FasL** situado en el linfocito NK con la proteína **Fas** situada en la célula diana también puede inducir la apoptosis.

Otras ILC se parecen a los linfocitos T CD4 y producen citocinas para regular las respuestas epiteliales y linfocíticas. Las ILC recubren el interior del epitelio intestinal y producen citocinas para regular su producción de defensinas así como las respuestas del linfocito T frente a la microbiota intestinal y facilitar las protecciones frente a los parásitos helmintos. Los errores en su función se asocian a enfermedades inflamatorias intestinales.

Los linfocitos NKT y los linfocitos T  $\gamma/\delta$  residen en los tejidos y en la sangre y difieren de los otros linfocitos T en que tienen un repertorio limitado de receptores del linfocito T. Al contrario que otros linfocitos T, los linfocitos NKT y T  $\gamma/\delta$  detectan antígenos no peptídicos, como los glucolípidos bacterianos (micobacterias) y los metabolitos amino fosforilados procedentes de algunas bacterias (*Escherichia coli*, micobacterias) pero no de otras (estreptococos, estafilococos). Estos linfocitos T y los linfocitos NK producen IFN- $\gamma$ , que activa a los macrófagos y las CD para reforzar un ciclo TH1 protector de citocinas y reacciones inflamatorias celulares locales. Los linfocitos NKT también expresan receptores del linfocito NK.

## ACTIVACIÓN DE RESPUESTAS CELULARES INNATAS

Las células de la respuesta innata se activan por la interacción directa con estructuras repetitivas externas y el ácido desoxirribonucleico (ADN) y el ácido ribonucleico (ARN) de los microbios. Más tarde, sus funciones son potenciadas, suprimidas y reguladas por los linfocitos T y las citocinas generadas por ellos. Estas células expresan diferentes combinaciones de detectores de peligro para la infección microbiana y el traumatismo celular, incluidas la familia de proteínas TLR, así como otros receptores. Los TLR comprenden al menos 10 proteínas de superficie celular e intracelular diferentes que detectan la presencia de la infección microbiana al unirse a patrones característicos situados dentro de moléculas presentes en el exterior de las bacterias, los hongos y los virus, e incluso a formas de ADN y ARN de estos microbios; a éstos se les suele denominar patrones moleculares asociados a microorganismos patógenos (PAMP) (cuadro 8-4; tabla 8-2; fig. 8-5). Estos patrones están presentes dentro del componente endotoxina del lipopolisacárido (LPS) y en el ácido teicoico, los glucanos micóticos, las unidades citosin-guanosina sin metilar del ADN (oligodesoxinucleótidos CpG [ODN]) que se encuentran con frecuencia en las bacterias, el ARN bicatenario producido durante la replicación de algunos virus y otras moléculas. Los detectores citoplásmicos del peptidogluano bacteriano son la proteína de dominios de oligomerización ligadora de nucleótidos 1 (NOD1), NOD2 y la criopirina y, para los ácidos nucleicos, RIG-1, el gen asociado a la diferenciación del melanoma 5 (MDA5), etc. La unión de los PAMP a los TLR y otros PAMPR activa proteínas adaptadoras que desencadenan cascadas de cinasas de proteínas y otras respuestas que dan lugar a la activación de la célula y a la producción de citocinas específicas. Estas citocinas pueden incluir la IL-1 y el TNF- $\alpha$ , la IL-6, los interferones  $\alpha$  y  $\beta$  y varias quimiocinas.

La inflamación local también la promueve el inflammasoma (fig. 8-6). El inflammasoma es un complejo multiproteínico presente en las células epiteliales, las CD, los macrófagos y otras células y se activa a través de varias proteínas adaptadoras en respuesta a los PAMPR, el daño tisular o indicaciones de infección intracelular. Las proteasas liberadas por la punción con cristales de ácido úrico (gota) o amianto de los fagosomas

### CUADRO 8-4

#### Receptores para el patrón de microorganismos patógenos (PPR)

Los PPR son receptores para estructuras microbianas. Los PPR activan la defensa contra infecciones extracelulares e intracelulares.

1. Receptores del tipo *toll* (TLR): proteínas transmembranarias en membrana celular o endosomas que se unen a estructuras o ácidos nucleicos de diferentes microbios  
TLR que se unen a lípidos\*: 1, 2, 4, 6, 10  
TLR que se unen a ácidos nucleicos: 3, 7, 8, 9  
TLR que se une a proteínas: 5
2. Receptores del tipo NOD (NLR): receptores citoplásmicos que se unen a peptidogluano
3. Receptores de lectina del tipo C (CLR): receptores transmembrana para glúcidos
4. Receptores similares a RIG-1 (RLR): receptores citoplásmicos para ácido nucleico
5. Receptores NALP3: receptores citoplásmicos que se unen a ADN, ARN y peptidogluano
6. AIM2: receptores citoplásmicos para ADN microbiano

AIM2, falta en melanoma 2; NALP3, proteína que contiene Nacht, repetición rica en leucina y dominio pirina 3; NOD, dominio de oligomerización ligador de nucleótidos; RIG-1, gen inducible por ácido retinoico 1.

\*También puede unirse a proteínas.

y los lisosomas pueden activar también la formación del inflammasoma. El inflammasoma activa la caspasa 1-proteasa, que después escinde, activa y promueve la liberación de IL-1 $\beta$  e IL-18. Estas citocinas activadas promueven la inflamación local. El inflammasoma activado también puede iniciar una muerte celular similar a la apoptosis de las células que sufren infecciones bacterianas intracelulares.

### Quimiotaxis y migración del leucocito

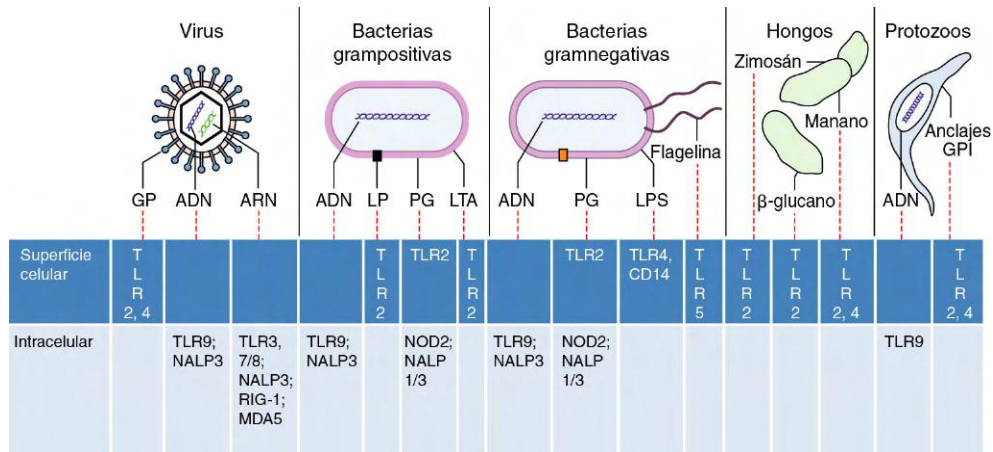
Los factores quimiotácticos producidos en respuesta a la infección y las respuestas inflamatorias, como los componentes del complemento (C3a, C5a), los productos bacterianos (p. ej., formil-metionil-leucil-fenilalanina [f-met-leu-fe]) y las quimiocinas, son sustancias quimiotácticas poderosas para los neutrófilos, los macrófagos y, en fases posteriores de la respuesta, los linfocitos. Las quimiocinas son proteínas pequeñas similares a citocinas que dirigen la migración de los leucocitos. La mayoría de las quimiocinas son CC (cisteínas adyacentes) o CXC (cisteínas separadas por un aminoácido). Las quimiocinas se unen a receptores acoplados a la proteína G específicos frente a citocinas con una estructura similar. Las quimiocinas pueden reclutar linfocitos y leucocitos en las zonas de infección o inflamación o en diferentes lugares del ganglio linfático. Las quimiocinas establecen una «pista de aterrizaje» con luces químicas para guiar a estas células hasta la zona de una infección y también activarlas. Las quimiocinas, la IL-1 y el TNF- $\alpha$  hacen que las células endoteliales que recubren los capilares (cerca de la inflamación) y los leucocitos que pasan por ellas expresen moléculas de adhesión complementarias («velcro» molecular). Los leucocitos se desaceleran, ruedan, se unen al recubrimiento y se extravasan a través (es decir, pasan a través) de la pared capilar hasta la zona de inflamación, un proceso llamado *diapédesis* (fig. 8-7).

**Tabla 8-2** Receptores para patrones de microorganismos patógenos

| Receptor                                 | Activadores microbianos  | Ligando  |
|--|--|--|
| <b>Superficie celular</b>                |  |  |
| TLR1                                     | Bacterias, micobacterias<br><i>Neisseria meningitidis</i>                                    | Lipopéptidos<br>Factores solubles  |
| TLR2                                     | Bacterias<br>Hongos<br>Células   | LTA, LPS, PG, etc.<br>Zimosán<br>Células necrosadas  |
| TLR4                                     | Bacterias, parásitos, proteínas del hospedador<br>Virus, parásitos, proteínas del hospedador | LPS, mananos micóticos, glucoproteínas víricas, fosfolípidos de parásitos, proteínas de choque térmico del hospedador, LDL |
| TLR5                                     | Bacterias  | Flagelina  |
| TLR6                                     | Bacterias<br>Hongos  | LTA, lipopéptidos, zimosán   |
| Lectinas                                 | Bacterias, hongos, virus   | Glúcidos específicos (p. ej., manosa)  |
| Receptor para <i>N</i> -formil metionina | Bacterias  | Proteínas bacterianas  |
| <b>Endosoma</b>                          |  |  |
| TLR3                                     | Virus  | ARN bicatenario  |
| TLR7                                     | Virus  | ARN monocatenario<br>Imidazoquinolinas   |
| TLR8                                     | Virus  | ARN monocatenario<br>Imidazoquinolinas   |
| TLR9                                     | Bacterias<br>Virus   | ADN sin metilar (CpG)  |
| <b>Citoplasma</b>                        |  |  |
| NOD1, NOD2, NALP3                        | Bacterias  | Peptidoglucano   |
| Criopirina                               | Bacterias  | Peptidoglucano   |
| RIG-1                                    | Virus  | ARN  |
| MDA5                                     | Virus  | ARN  |
| DAI                                      | Virus, ADN citoplásmico  | ADN  |

Activadores: *ADN*, ácido desoxirribonucleico; *ARNbc*, ARN bicatenario; *DAI*, activador dependiente del ADN de los factores reguladores del interferón; *LDL*, lipoproteína de densidad baja con modificación mínima; *LPS*, lipopolisacárido; *LTA*, ácido lipoteicoico; *MDA5*, gen asociado a la diferenciación del melanoma 5; *NALP3*, proteína que contiene Nacht, repeticiones ricas en leucina y un dominio pirina 3; *NOD*, dominios de oligomerización ligadores de nucleótidos; *PG*, peptidoglucano; *RIG-1*, gen inducible por el ácido retinoico 1; *TLR*, receptor del tipo *toll*.

\*Información sobre los receptores del tipo *toll* de Takeda A, Kaisho T, Akira S: Toll-like receptors, *Annu Rev Immunol* 21:335–376, 2003; y Akira S, Takeda K: Toll-like receptor signalling, *Nat Rev Immunol* 4:499–511, 2003.

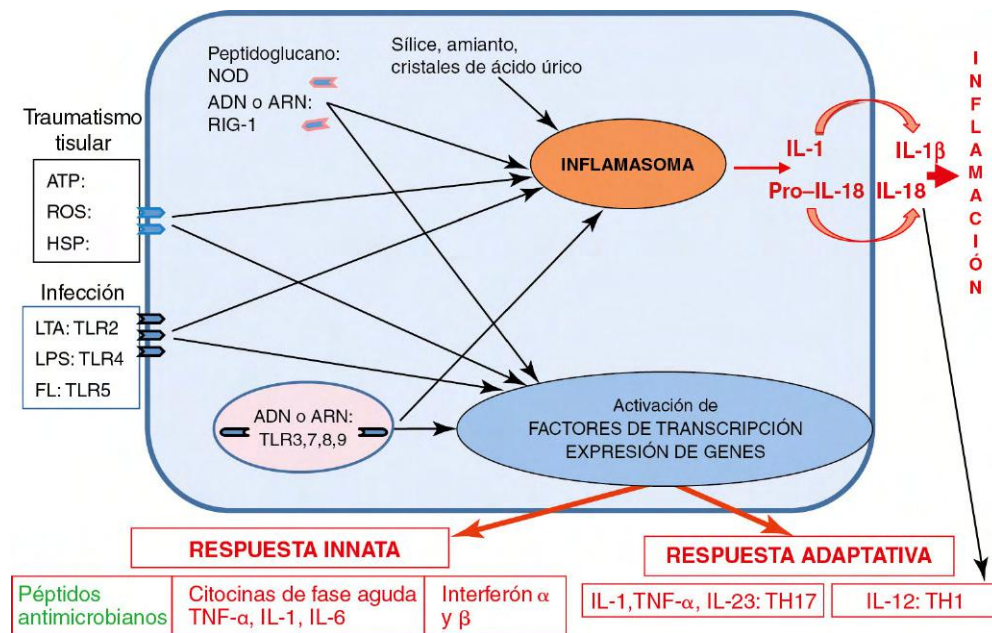


**Figura 8-5** Reconocimiento de los patrones moleculares asociados a microorganismos patógenos. Las estructuras microbianas, el ARN y el ADN se unen a receptores específicos situados en la superficie celular, en las vesículas o en el citoplasma para activar las respuestas innatas. *FL*, flagelina; *GP*, glucoproteínas; *GPI*, proteínas ancladas a fosfatidilinositol; *LP*, lipoproteínas; *LPS*, lipopolisacárido; *LTA*, ácido lipoteicoico; *MDA5*, gen asociado a diferenciación del melanoma 5; *NALP3*, proteína que contiene Nacht, repetición rica en leucina y dominio pirina 1/3; *NOD2*, proteína de dominios de oligomerización ligadores de nucleótidos 2; *PG*, peptidoglucano; *RIG-1*, proteína de gen inducible con ácido retinoico 1; *TLR9*, receptor del tipo *toll* 9. (Modificado de Mogensen TH: Pathogen recognition and inflammatory signaling in innate immune defenses, *Clin Microbiol Rev* 22:240–273, 2009.)

**Respuestas fagocíticas**

Los neutrófilos polimorfonucleares (PMN), los monocitos y en ocasiones los eosinófilos son las primeras células en llegar a la zona en respuesta a la infección; son seguidos después por los macrófagos. Los **neutrófilos** proporcionan una importante respuesta frente a las bacterias y contribuyen a la inflamación. Un número

creciente de neutrófilos en la sangre, en los líquidos corporales (p. ej., el líquido cefalorraquídeo) o en los tejidos indica una infección bacteriana. La movilización de neutrófilos se acompaña de una «desviación a la izquierda», un aumento del número de **cayados** inmaduros liberados de la médula ósea (*izquierda* se refiere al comienzo de un gráfico de desarrollo del neutrófilo).



**Figura 8-6** Inducción de respuestas inflamatorias. Los receptores para los patrones moleculares asociados a microorganismos patógenos y las señales de peligro (receptores para patrones moleculares asociados a la lesión) situados en la superficie celular, en las vesículas y en el citoplasma 1) activan cascadas de señales que 2) producen proteínas adaptadoras que 3) activan las respuestas inflamatorias locales. Las proteínas adaptadoras inician el ensamblaje del inflamasoma y también desencadenan la transcripción de citocinas. Las citocinas activan las respuestas innatas y promueven las respuestas específicas de antígeno. Además, los materiales cristalinos lisan a los lisosomas, lo que libera proteasas que escinden a los precursores para iniciar el ensamblaje y la activación del inflamasoma y promover la inflamación. *ATP*, trifosfato de adenosina; *FL*, flagelina; *HSP*, proteína del choque térmico; *IL*, interleucina; *LPS*, lipopolisacárido; *LTA*, ácido lipoteicoico; *NOD*, proteína de dominios de oligomerización ligadores de nucleótidos; *RIG-1*, proteína del gen inducible por ácido retinoico 1; *ROS*, especies reactivas del oxígeno; *TLR*, receptor del tipo *toll*; *TNF-α*, factor de necrosis tumoral  $\alpha$ .

La **fagocitosis** de bacterias por los macrófagos y los neutrófilos se produce en tres pasos: unión, interiorización y digestión. La **unión de las bacterias** al macrófago está mediada por receptores para los glúcidos bacterianos (**lectinas** [proteínas ligadoras de azúcares específicos]), receptores para la fibronectina (especialmente para *Staphylococcus aureus*) y **receptores para las opsoninas**, incluidos el complemento (C3b), la proteína ligadora de manosa y la porción Fc del anticuerpo. Tras la unión, una sección de la membrana plasmática rodea a la partícula, que forma una **vacuola fagocítica** alrededor del microbio. Esta vacuola se fusiona con los **lisosomas primarios** (macrófagos) o con los **gránulos** (PMN) para permitir la inactivación y digestión del contenido de la vacuola.

La acción citolítica fagocítica puede depender del oxígeno o no, en función de las sustancias químicas antimicrobianas producidas por los gránulos (fig. 8-8). Los neutrófilos no necesitan ninguna activación especial para matar a los microbios interiorizados, pero su respuesta se ve reforzada por actividades mediadas por la IL-17. La activación de los macrófagos los promueven el IFN- $\gamma$  (el mejor) y el GM-CSF, que son producidos pronto en la infección por los linfocitos NK y NKT o más tarde por los linfocitos T CD4, y la mantienen el TNF- $\alpha$  y la linfoxina (TNF- $\beta$ ). Es necesaria la activación de los macrófagos para que los macrófagos maten a los microbios intracelulares.

La **acción citolítica dependiente del oxígeno** se activa mediante un poderoso estallido oxidativo que culmina en la formación de peróxido de hidrógeno y otras sustancias antimicrobianas (ROS) (cuadro 8-5). En el neutrófilo, pero no en el macrófago, el peróxido de hidrógeno con **mieloperoxidasa** (liberada por los gránulos primarios durante la fusión al fagolisosoma) transforma los iones cloro en iones hipoclorosos que matan a los microorganismos. El **óxido nítrico** producido por los neutrófilos y los macrófagos activados tiene actividad antimicrobiana y también es una molécula segunda

mensajera importante (como el monofosfato de adenosina cíclico [AMPc]) que potencia las respuestas inflamatorias y de otros tipos.

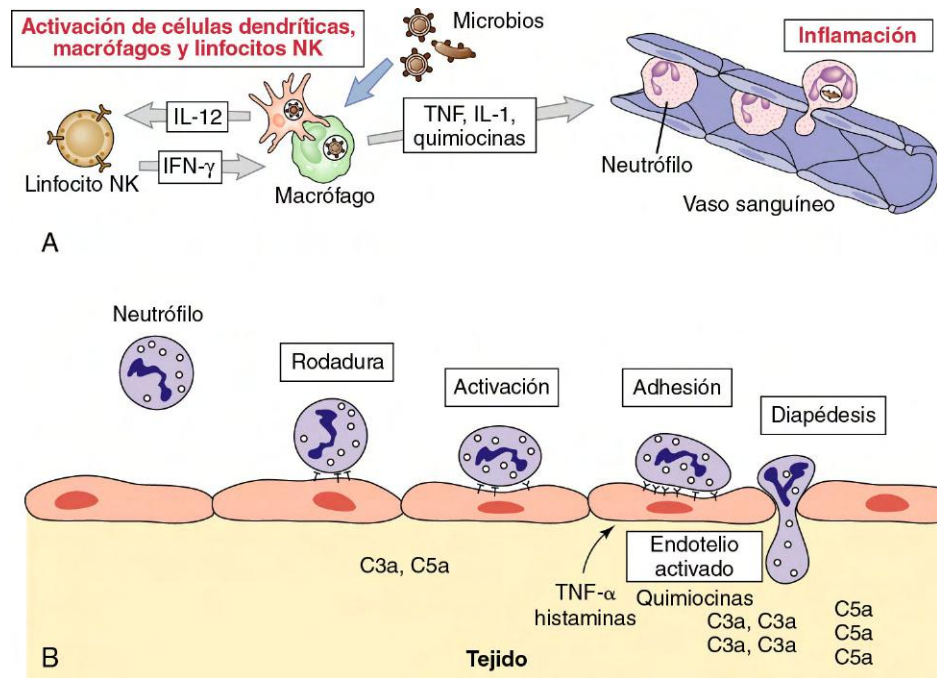
El **neutrófilo** también puede mediar la **acción citolítica independiente del oxígeno** tras la fusión del fagosoma con los gránulos azurófilos que contienen proteínas catiónicas (p. ej., catepsina G) y gránulos específicos que contienen lisozima y lactoferrina. Estas proteínas matan a las bacterias gramnegativas al romper la integridad de su membrana celular, pero son con diferencia mucho menos eficaces frente a las bacterias grampositivas, que mueren sobre todo a través del mecanismo dependiente del oxígeno.

Los neutrófilos contribuyen a la inflamación de varias formas. Se liberan prostaglandinas y leucotrienos, que aumentan la permeabilidad vascular y producen tumefacción (edema) y estimulan los receptores del dolor. Además, durante la fagocitosis, los gránulos pueden perder parte de su contenido y producir lesiones. Los neutrófilos tienen vidas cortas y los neutrófilos muertos producen **pus**.

Los macrófagos en reposo son fagocíticos e interiorizarán los microbios pero no tienen gránulos preformados de moléculas antimicrobianas para matarlos. La **activación del macrófago por el IFN- $\gamma$** , que «enfada» a los macrófagos, promueve la producción de la óxido nítrico-sintasa inducible (iNOS) y óxido nítrico, otras ROS y enzimas antimicrobianas para matar a los microbios interiorizados. Los macrófagos activados también producen citocinas de fase aguda (IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$ ) y posiblemente IL-23 o IL-12. La infección intracelular puede producirse después de la infección de un macrófago en reposo o si el microbio puede contrarrestar las actividades antimicrobianas de un macrófago activado.

Además de los macrófagos tisulares, los **macrófagos esplénicos** son importantes para eliminar bacterias, en especial bacterias encapsuladas, de la sangre. Los sujetos asplénicos (de



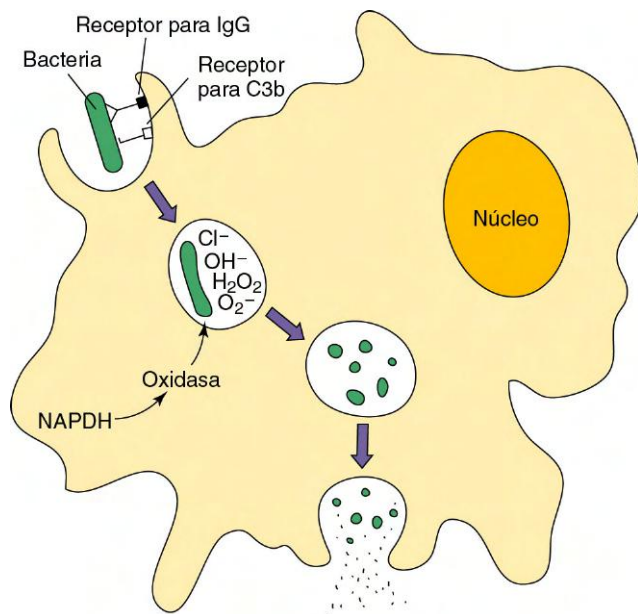


**Figura 8-7 A y B,** Diapédesis del neutrófilo en respuesta a señales inflamatorias. El factor de necrosis tumoral  $\alpha$  ( $TNF-\alpha$ ) y las quimiocinas activan la expresión de selectinas y moléculas de adhesión intercelular en el endotelio cercano a la inflamación y sus ligandos en el neutrófilo: integrinas, selectina L y antígeno asociado a la función del leucocito 1. El neutrófilo se une progresivamente más fuerte al endotelio hasta que encuentra su camino a través de él. Las células epiteliales, las células de Langerhans y los macrófagos activados por los microbios y el interferón  $\gamma$  ( $IFN-\gamma$ ) sintetizan  $TNF-\alpha$  y otras citocinas y quimiocinas para fomentar la diapédesis. *IL*, interleucina; *NK*, citolítico espontáneo. (A, de Abbas AK, Lichtman AH: *Basic immunology: functions and disorders of the immune system*, 3.ª ed., Filadelfia, 2008, WB Saunders.)

forma congénita o quirúrgica) son muy proclives a la neumonía, la meningitis y otras manifestaciones de *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* y otras bacterias encapsuladas.

### RESPUESTAS ASOCIADAS A LA MICROBIOTA NORMAL

La microbiota normal de la piel, los orificios nasales, la región oral, urogenital y el tubo digestivo estimula constantemente respuestas innatas. Los PAMP de las células del intestino



**Figura 8-8** Fagocitosis y muerte de las bacterias. Las bacterias se unen directamente o son opsonizadas por la proteína ligadora de manosa, la inmunoglobulina G (*IgG*) o los receptores para el C3b, lo que promueve su adherencia y captación por fagocitos. Dentro del fagosoma, los mecanismos dependientes e independientes del oxígeno matan y degradan a las bacterias. *NADPH*, dinucleótido fosfato de nicotinamida adenina reducido.

**CUADRO 8-5**

**Compuestos antibacterianos del fagolisosoma**

**Compuestos dependientes del oxígeno**

- Peróxido de hidrógeno: NADPH-oxidasa y NADH-oxidasa
- Superóxido
- Radicales hidroxilo ( $\cdot OH^-$ )
- Haluros activados ( $Cl^-$ ,  $I^-$ ,  $Br^-$ ): mieloperoxidasa (neutrófilo)
- Óxido nitroso

**Compuestos independientes del oxígeno**

- Ácidos
- Lisosoma (degrada peptidoglucano bacteriano)
- Lactoferrina (quelante del hierro)
- Defensinas y otras proteínas catiónicas (dañan las membranas)

**Proteasas: elastasa, catepsina G**

*NADH*, dinucleótido nicotinamida adenina reducido;  
*NADPH*, dinucleótido fosfato de nicotinamida adenina reducido.

ven continuamente LPS, ácido lipoteicoico (ALT), flagelos y otros componentes de las bacterias dentro de la luz. Se mantiene un equilibrio entre las respuestas innatas reguladoras y sus estímulos microbianos. La interrupción del equilibrio por una alteración de las especies microbianas con un tratamiento antibiótico o la ruptura de las respuestas innatas e inmunitarias puede dar lugar a una enfermedad inflamatoria intestinal, una enfermedad autoinmunitaria o una gastroenteritis.

## INFLAMACIÓN

### Citocinas proinflamatorias

Las citocinas proinflamatorias, llamadas a veces *citocinas de fase aguda*, son la IL-1, el TNF- $\alpha$  y la IL-6 (tabla 8-3). Estas citocinas las producen los macrófagos activados y otras células. La IL-1 y el TNF- $\alpha$  comparten propiedades. Ambas citocinas son pirógenos endógenos capaces de estimular la fiebre; promueven reacciones inflamatorias locales y la síntesis de proteínas de fase aguda.

El TNF- $\alpha$  es el último mediador de la inflamación y los efectos sistémicos de la infección. El TNF- $\alpha$  estimula a las células endoteliales para que expresen moléculas de adhesión y quimiocinas para atraer leucocitos a la zona de infección, activar a los neutrófilos y los macrófagos y promover la apoptosis de ciertos tipos de células. A nivel sistémico, el TNF actúa sobre el hipotálamo para inducir fiebre, puede producir cambios metabólicos sistémicos, pérdida de peso (caquexia) y pérdida de apetito y aumentar la producción de IL-1, IL-6 y quimiocinas y promueve la síntesis hepática de proteínas de fase aguda. A elevadas concentraciones, el TNF- $\alpha$  desencadena todas las funciones que conducen al shock séptico.

Hay dos tipos de IL-1, la IL-1 $\alpha$  y la IL-1 $\beta$ . La IL-1 $\alpha$  produce sobre todo los macrófagos activados y también los neutrófilos, las células epiteliales y las endoteliales. La IL-1 $\beta$  debe ser escindida por el inflamasoma para activarse. La IL-1

comparte muchas de las actividades del TNF- $\alpha$  para promover las respuestas inflamatorias locales y sistémicas. Al contrario que el TNF- $\alpha$ , la IL-1 no puede inducir la apoptosis y promoverá, aunque de forma insuficiente, el shock séptico. La IL-6 la producen muchos tipos de células, promueve la síntesis hepática de proteínas de fase aguda, la producción de neutrófilos en la médula ósea y la activación de los linfocitos T y B.

La IL-23 y la IL-12 son citocinas que establecen un puente entre las respuestas innatas e inmunitarias. Ambas citocinas tienen dos subunidades, una subunidad p40 y otra p35 en el caso de la IL-12 y p19 en el caso de la IL-23. La IL-23 promueve las respuestas TH17 a partir de linfocitos T memoria, lo que aumenta la acción del neutrófilo. La IL-12 promueve la función del linfocito NK y es necesaria para promover una respuesta inmunitaria TH1, que potencia las funciones de los macrófagos y de otras células mielocíticas. Estas citocinas se expondrán con mayor detalle al hablar de sus acciones sobre los linfocitos T. La IL-18 la producen los macrófagos, debe ser escindida por el inflamasoma a una forma activa y promueve la función de los linfocitos NK y T.

### Inflamación aguda

La **inflamación aguda** es un mecanismo de defensa temprano que contiene la infección, impide su propagación desde el foco inicial y activa las respuestas inmunitarias consiguientes. Al principio, la inflamación puede desencadenarse por la respuesta a señales de peligro resultado de la infección y el daño tisular y después puede mantenerse o potenciarse con citocina y el estímulo por el linfocito T de respuestas celulares adicionales.

Los tres principales acontecimientos en la inflamación aguda son 1) expansión de capilares para incrementar el flujo sanguíneo (lo que provoca enrojecimiento o exantema y libera calor); 2) incremento de la permeabilidad de la estructura microvascular para permitir que escape líquido, proteínas plasmáticas y leucocitos de la circulación (tumefacción o edema); y 3) reclutamiento de neutrófilos y su acumulación y respuesta

**Tabla 8-3** Citocinas de la inmunidad innata (FDAD)\*

| Citocina                              | Fuente   | Desencadenante                             | Acción  | Diana   |
|---------------------------------------|--|--|---|---|
| TNF- $\alpha$                         | Macrófagos, linfocitos T   | PAMP, inflamación                          | Respuestas de fase aguda, promueve inflamación, fiebre, síntomas de septicemia, caquexia, alteración del tono muscular, apoptosis (algunas células) | Células endoteliales, neutrófilos, macrófagos, hipotálamo, hígado, músculo, otras células |
| IL-1 ( $\alpha$ , $\beta$ escindida)  | Macrófagos, células endoteliales y algunas epiteliales/inflamasoma (IL-1 $\beta$ ) | PAMP, inflamación                          | Respuestas de fase aguda, promueve inflamación, fiebre, apoya síntomas de septicemia, síntesis de proteínas de fase aguda                           | Células endoteliales, hipotálamo, hígado y otras células                                  |
| IL-6                                  | Macrófagos, células endoteliales, linfocitos T                                     | PAMP, inflamación                          | Respuestas de fase aguda, refuerza respuestas de fase aguda, estimulación de linfocitos T y B   | Macrófagos, células endoteliales, linfocitos T  |
| IFN del tipo 1 ( $\alpha$ , $\beta$ ) | La mayoría de las células, células dendríticas plasmacitoides                      | Infección vírica (especialmente virus ARN) | Inhibe replicación del virus, activa linfocitos NK, potencia respuesta inmunitaria  | Células infectadas por virus, linfocitos NK, linfocitos T                                 |
| Quimiocinas                           | Macrófagos, células dendríticas, otras muchas células                              | PAMP, inflamación, C5a, TNF- $\alpha$      | Quimiotaxis, dirección de células a infección/inflamación   | Leucocitos, linfocitos, células endoteliales y otras células                              |
| IL-12 (p70)                           | Células dendríticas, macrófagos  | PAMP                                       | Promueve respuesta inmunitaria TH1, activa linfocito NK   | Linfocito NK, linfocito T   |
| IL-23                                 | Células dendríticas, macrófagos  | PAMP                                       | Promueve respuesta TH17   | Linfocito T   |
| IL-18 (escindida)                     | Macrófagos/inflamasoma   | PAMP, inflamación                          | Promueve producción de IFN- $\gamma$  | Linfocitos NK, linfocitos T   |
| IFN del tipo II ( $\gamma$ )          | Linfocitos NK, linfocitos T  | IL-18, IL-12 (respuestas TH1)              | Potencia actividad antimicrobiana, producción de óxido nítrico-sintetasa inducible, otros   | Macrófagos, células dendríticas, linfocitos B, etc.                                       |

IFN, interferón; IL, interleucina; NK, citolítico espontáneo; PAMP, patrón molecular asociado a microorganismos patógenos; TH, (linfocito) T cooperador; TNF, factor de necrosis tumoral.

\*FDAD: acrónimo de la información esencial de cada citocina: Fuente, Desencadenante, Acción, Diana.

<sup>†</sup>La tabla no incluye todas las fuentes, estímulos, actividades o dianas.

**Tabla 8-4** Medidores de inflamación aguda y crónica

| Acción   | Mediadores  |
|--|---|
| <b>Inflamación aguda</b>   |   |
| Permeabilidad vascular aumentada                                 | Histamina, bradicinina, C3a, C5a, leucotrienos, PAF, sustancia P  |
| Vasodilatación   | Histamina, prostaglandinas, PAF, óxido nítrico (NO)   |
| Dolor  | Bradicinina, prostaglandinas  |
| Adhesión del leucocito   | Leucotrieno B4, IL-1, TNF- $\alpha$ , C5a   |
| Quimiotaxis del leucocito  | C5a, C3a, IL-8, quimiocinas, PAF, leucotrieno B4  |
| Respuesta de fase aguda  | IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$   |
| Daño tisular   | Proteasas, radicales libres, NO, contenido de gránulo del neutrófilo  |
| Fiebre   | IL-1, TNF, prostaglandinas  |
| <b>Inflamación crónica</b>                                       |   |
| Activación de linfocitos T y macrófagos y procesos de fase aguda | Citocinas del linfocito T (TNF, IL-17, IFN- $\gamma$ ) y de los macrófagos (IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-23, IL-12) |

IFN- $\gamma$ , interferón  $\gamma$ ; IL, interleucina; PAF, factor activador de las plaquetas; TNF, factor de necrosis tumoral.

De Novak R: *Crash course immunology*, Filadelfia, 2006, Mosby.

a la infección en la zona de la lesión. Las respuestas inflamatorias son beneficiosas pero se asocian a dolor, enrojecimiento, calor y tumefacción y también pueden provocar daño tisular. Los mediadores de la inflamación se presentan en la [tabla 8-4](#).

El daño tisular se debe hasta cierto punto al complemento y los macrófagos pero sobre todo a los neutrófilos. Los neutrófilos muertos son el principal componente del **pus**. Las cininas y los factores de la coagulación inducidos por el daño tisular (p. ej., el factor XII [factor de Hageman], la bradicinina, los fibrinopéptidos) también participan en la inflamación. Estos factores aumentan la permeabilidad vascular y son quimiotácticos para los leucocitos. Los productos del metabolismo del ácido araquidónico también influyen en la inflamación. La ciclooxigenasa 2 (COX-2) y la 5-lipoxigenasa convierten el ácido araquidónico en **prostaglandinas** y **leucotrienos**, respectivamente, que pueden mediar casi cualquier aspecto de la inflamación aguda. El curso de la inflamación puede seguirse de incrementos rápidos de proteínas de fase aguda, en especial de la proteína C-reactiva (que puede aumentar varios miles de veces en 24-48 horas) y del amiloide sérico A.

### Respuesta de fase aguda

La **respuesta de fase aguda** la desencadenan la infección, la lesión tisular, la prostaglandina E<sub>2</sub>, los interferones asociados a la infección vírica, las citocinas de fase aguda (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ) y la inflamación ([cuadro 8-6](#)). La respuesta de fase aguda promueve cambios que apoyan las defensas del hospedador y comprenden la fiebre, la anorexia, la somnolencia, los cambios metabólicos y la producción de proteínas. La IL-1 y el TNF- $\alpha$  también son **pirógenos endógenos** porque promueven la **fiebre**. Las proteínas de fase aguda que se producen y liberan al suero son la proteína C-reactiva, los componentes del complemento, las proteínas de la coagulación, las proteínas ligadoras del LPS, las proteínas de transporte, los inhibidores de proteasas y las proteínas de adherencia. La **proteína C-reactiva** se une a los polisacáridos de numerosas bacterias y hongos y activa la vía del complemento, facilitando la retirada de estos microorganismos del cuerpo por un aumento de la fagocitosis. La hepcidina inhibe la captación de hierro en el intestino y los macrófagos, y esto reduce su disponibilidad para los microbios. Las proteínas de fase aguda refuerzan las defensas innatas contra la infección, pero su

**CUADRO 8-6**

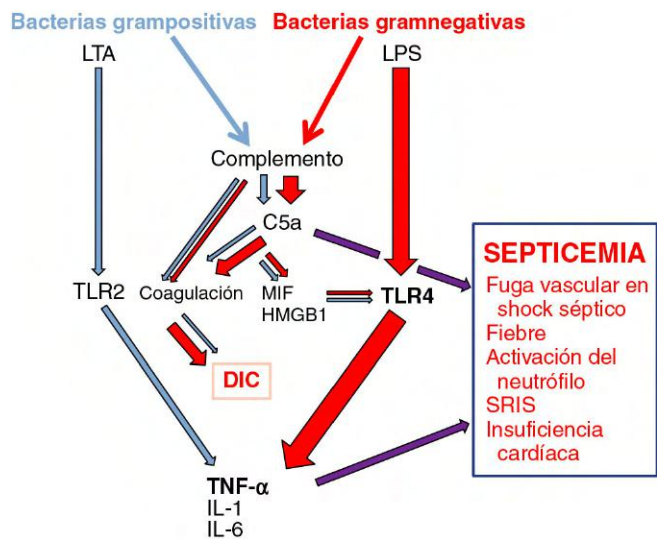
### Proteínas de fase aguda

$\alpha_1$ -Antitripsina  
 $\alpha_1$ -Glucoproteína  
 Amiloides A y P  
 Antitrombina III  
 Ceruloplasmina  
 Complemento C2, C3, C4, C5, C9  
 Fibrinógeno  
 Haptoglobina  
 Inhibidor de fracción esterasa del C1  
 Orosomucoide  
 Plasminógeno  
 Proteína C-reactiva  
 Proteína ligadora de manosa  
 Proteína ligadora del lipopolisacárido  
 Transferrina

producción excesiva durante la septicemia (inducida por endotoxina) puede causar graves problemas, como el shock.

### Septicemia y tormentas citocínicas

Las tormentas citocínicas se generan por una liberación masiva de citocinas en respuesta a componentes de la pared celular bacteriana, en especial LPS, toxinas del shock tóxico y ciertas infecciones víricas, en especial las viremias. Durante la bacteriemia se producen grandes cantidades de complemento C5a y citocinas y se distribuyen por todo el cuerpo ([fig. 8-9](#)). El C5a promueve la fuga vascular, la activación del neutrófilo y la activación de la vía de la coagulación. Las CD plasmacitoides de la sangre producen grandes cantidades de citocinas



**Figura 8-9** Las bacterias grampositivas y gramnegativas inducen septicemia por vías compartidas y separadas. Las superficies bacterianas y el lipopolisacárido (LPS) activan el complemento, lo que produce C5a y facilita la inflamación, activa la coagulación y produce el factor inhibidor de la migración del macrófago (MIF) y la proteína del cuadro de alta movilidad 1 (HMGB1), citocinas que potencian la inflamación. El LPS, el ácido lipoteicoico (LTA) y otros patrones moleculares asociados a microorganismos patógenos interactúan con receptores del tipo toll (TLR) y otros receptores para el patrón para activar la inflamación y la producción de citocinas proinflamatorias. Esto acompaña a la septicemia. CID, coagulación intravascular diseminada; IL, interleucina; SRIS, síndrome de la respuesta inflamatoria sistémica; TNF- $\alpha$ , factor de necrosis tumoral  $\alpha$ . (Modificado de Rittirsch D, Flierl MA, Ward PA: Harmful molecular mechanisms in sepsis, *Nat Rev Immunol* 8:776-787, 2008.)

inflamatorias e IL-12 en respuesta a los PAMP bacterianos. La endotoxina es un activador especialmente potente de las células e inductor de la producción de citocinas y de la septicemia (v. fig. 14-4). Las tormentas citocínicas también pueden producirse tras un estímulo anómalo de los linfocitos T y de las células presentadoras de antígeno (CD, macrófagos y linfocitos B) por superantígenos producidos por *S. aureus* o *Streptococcus pyogenes* (v. fig. 14-3). Durante la viremia, las CD plasmacitoides y los linfocitos T producen grandes cantidades de IFN- $\alpha$  y otras citocinas.

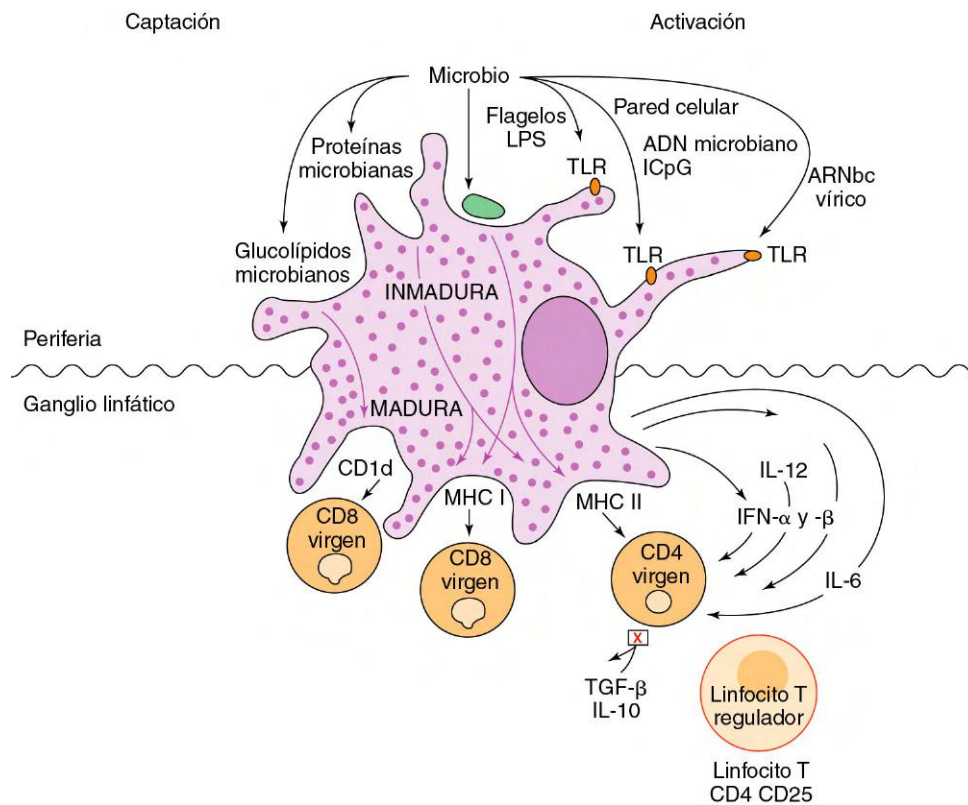
El exceso de citocinas en la sangre puede inducir un estímulo inflamatorio por todo el cuerpo. Y lo que es más relevante, los aumentos de la permeabilidad vascular pueden dar lugar a una fuga de líquido desde el torrente sanguíneo hacia los tejidos y provocar un shock. El shock séptico es una forma de tormenta citocínica y puede atribuirse a la acción sistémica de grandes cantidades de TNF- $\alpha$ .

## PUENTE HASTA LAS RESPUESTAS INMUNITARIAS ESPECÍFICAS FRENTE ANTÍGENOS

La respuesta innata a menudo es suficiente para controlar una infección pero también inicia la inmunidad específica del antígeno. Primero, los componentes del complemento, las citocinas, las quimiocinas y los interferones producidos durante la respuesta de fase aguda preparan a los linfocitos,

después las CD transportan el antígeno e inician la respuesta del linfocito T en el ganglio linfático. Las CD son clave para la transición y determinan la naturaleza de la consiguiente respuesta (fig. 8-10).

Las CDi están adquiriendo constantemente material antigénico mediante la macropinocitosis, la pinocitosis o la fagocitosis de células apoptóticas, restos y proteínas de tejidos normales y en la zona de infección o tumor. Tras la activación de las CDi mediante los PAMP en respuesta a la infección se liberan citocinas de fase aguda (IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$ ), la CDi madura en una CD y su función cambia. La CD pierde su capacidad de fagocitar, lo que impide que adquiera material antigénico irrelevante diferente a restos microbianos y progresa hasta el ganglio linfático. Por analogía, la CDi es como una almeja, que sobrevive constantemente en su ambiente filtrando alimento de restos celulares y microbianos (si los hay), pero cuando se activa por una señal de un TLR, que indica que hay microbios, libera una alarma citocínica local, cierra su concha y se mueve hacia el ganglio linfático para desencadenar una respuesta al desafío. La CD madura se mueve a las zonas del linfocito T de los ganglios linfáticos y aumenta la expresión de moléculas de superficie para presentar el antígeno (MHC de la clase II y moléculas B7-1 y B7-2 [coestimuladoras]). Las CD maduras activadas por el microbio liberan citocinas (p. ej., IL-12), que activan las respuestas para reforzar las defensas locales del hospedador (respuestas TH1). Las CD presentan el material antigénico unido a moléculas del MHC de la clase I



**Figura 8-10** Las células dendríticas (CD) inician las respuestas inmunitarias. Las CD inmaduras interiorizan y procesan constantemente proteínas, restos y microbios, cuando están presentes. La unión de los componentes microbianos a los receptores del tipo *toll* (TLR) activa la maduración de las CD de modo que deja de interiorizar cualquier material nuevo; se desplaza al ganglio linfático, expresa el complejo principal de histocompatibilidad (MHC) II y las moléculas correceptoras B7 y B7-1 para presentar el antígeno y produce citocinas para activar a los linfocitos T. La liberación de la interleucina (IL) 6 inhibe la liberación del factor de crecimiento transformador  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) y de la IL-10 por los linfocitos T reguladores. Las citocinas producidas por las CD y su interacción con los linfocitos TH0 inician las respuestas inmunitarias. La IL-12 promueve las respuestas TH1, mientras que la IL-4 promueve las respuestas TH2. La mayoría de los linfocitos T se divide para aumentar la respuesta pero algunos permanecen como células memoria. A las células memoria puede activarlas la presentación del antígeno por parte de una CD, un macrófago o un linfocito B para una respuesta secundaria. IFN, interferón; LPS, lipopolisacárido.

y CD1 a los linfocitos T CD8 y NKT y en moléculas del MHC de la clase II a los linfocitos T CD4. Las CD son tan eficaces presentando el antígeno que 10 células cargadas con el antígeno son suficientes para iniciar la inmunidad protectora a un desafío bacteriano mortal en un ratón. Las respuestas del linfocito T se describirán en el siguiente capítulo.

## PREGUNTAS

1. ¿Cuáles son los factores innatos solubles que actúan sobre las infecciones microbianas y cuáles son sus funciones?
2. ¿Cuáles son las contribuciones de los neutrófilos, los macrófagos M1 y M2, las células de Langerhans y las CD a las respuestas antimicrobianas?
3. Una mujer de 65 años tiene fiebre y tiritona. Se aísla de su sangre un bacilo gramnegativo que no expresa oxidasa. ¿Qué desencadenó y está causando sus síntomas?
4. Un hombre de 45 años tiene un forúnculo en la mano. Se aisló un coco grampositivo que expresa catalasa y coagulasa del pus de la lesión. ¿Qué respuestas innatas se han activado en esta infección?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

## BIBLIOGRAFÍA

- Abbas AK, et al: *Cellular and molecular immunology*, ed 7, Philadelphia, 2011, WB Saunders.
- Akira S, Takeda K: Toll-like receptor signaling, *Nat Rev Immunol* 4:499-511, 2004.
- DeFranco AL, Locksley RM, Robertson M: *Immunity: the immune response in infectious and inflammatory disease*, Sunderland, Mass, 2007, Sinauer Associates.
- Janeway CA, et al: *Immunobiology: the immune system in health and disease*, ed 6, New York, 2004, Garland Science.
- Kindt TJ, Goldsby RA, Osborne BA: *Kuby immunology*, ed 7, New York, 2011, WH Freeman.
- Kumar V, Abbas AK, Fausto N: *Robbins and Cotran pathologic basis of disease*, ed 7, Philadelphia, 2005, Elsevier.
- Lamkanfi M: Emerging inflammasome effector mechanisms, *Nat Rev Immunol* 11:213-220, 2011.
- Netea MG, van der Meer JW: Immunodeficiency and genetic defects of pattern-recognition receptors, *N Engl J Med* 364:60-70, 2011.
- Rittirsch D, Flierl MA, Ward PA: Harmful molecular mechanisms in sepsis, *Nat Rev Immunol* 8:776-787, 2008.
- Sompayrac L: *How the immune system works*, ed 2, Malden, Mass, 2003, Blackwell Scientific.
- Takeda K, Kaisho T, Akira S: Toll-like receptors, *Annu Rev Immunol* 21:335-376, 2003.
- Trends Immunol*: Issues contain understandable reviews on current topics in immunology.

## RESPUESTAS

1. Vea la siguiente tabla:

| Factor                                       | Acción                       |
|--|------------------------------|
| Péptidos antimicrobianos                     | Muerte del microbio          |
| Complemento: MAC                             | Mata bacterias gramnegativas |
| Complemento: C3b                             | Opsonización                 |
| Complemento: C3d                             | Activa a linfocitos B        |
| Complemento: fragmentos «a»<br>C3a, C4a, C5a | Atracción, anafilaxis        |
| Lectinas                                     | Opsonización                 |
| Proteína C-reactiva                          | Opsonización                 |
| Citocinas                                    | Activación de respuestas     |
| Quimiocinas                                  | Atracción de leucocitos      |

2. Los neutrófilos abandonan la médula ósea prestos para atacar. Los neutrófilos son fagocíticos y la principal respuesta antibacteriana. Sus gránulos están llenos de sustancias antimicrobianas y enzimas que se liberan en los endosomas y salen de la célula tras la fagocitosis de un microbio. Son los primeros atraídos a la infección y tienen una semivida muy corta. Los macrófagos entran más tarde que los neutrófilos. Pueden ser residentes, o pueden madurar a partir de los monocitos que entran en la zona de infección. Los macrófagos deben activarse con el IFN- $\gamma$  y el TNF- $\alpha$  producidos por los linfocitos NK o los linfocitos T para mantener su actividad inflamatoria antimicrobiana (M1). Los macrófagos tienen una vida larga. Los macrófagos M1 producen citocinas de fase aguda, IL-12 y sustancias antibacterianas, como moléculas reactivas del oxígeno, óxido nítrico y enzimas. Los macrófagos también son células presentadoras de antígeno y utilizan péptidos presentados en moléculas del MHC II para reclutar

y activar la ayuda del linfocito T. Los macrófagos M2 se desarrollan en presencia de IL-4, son también fagocíticos y promueven la cicatrización y la angiogenia. Los macrófagos pueden progresar de M1 a M2, cambiando así su contribución a la resolución de la infección y el daño.

Las CD son las únicas células que pueden iniciar una respuesta inmunitaria al activar a los linfocitos T vírgenes. Las CDi también son un sistema de alarma temprano que libera citocinas y quimiocinas apropiadas al desencadenante microbiano, que facilitará otras protecciones del hospedador. Las células de Langerhans son CD que residen en la piel que también se mueven al ganglio linfático para activar a los linfocitos T vírgenes. Las CD constituyen un puente entre la respuesta innata y la inmunitaria.

3. El lípido A (endotoxina) del LPS procedente de la membrana externa de las bacterias entéricas (probablemente *E. coli*) en la sangre se une al TLR4 de los macrófagos y otras células para activar la producción de citocinas de fase aguda (TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-6). El TNF- $\alpha$  y la IL-1 son pirógenos endógenos que promueven la producción de fiebre. Estas citocinas también inducen otros efectos sistémicos. Las bacterias también activarán las vías alternativa y de la lectina del complemento y los componentes «a» (C3a, C4a y C5a) también desencadenarán respuestas inflamatorias sistémicas.

4. La infección por *S. aureus* desencadena la liberación de péptidos bactericidas en las células epiteliales y otras células, la activación del complemento y la liberación de C3a y C5a que actúan como sustancias quimiotácticas y anafilácticas para atraer neutrófilos y, después, macrófagos hacia la zona. El LTA activará al TLR2 para promover la producción de TNF- $\alpha$  e IL-1 por los macrófagos que promoverán la inflamación. Los neutrófilos muertos producen pus.

# 9

## Respuestas inmunitarias específicas frente a antígenos

Las respuestas inmunitarias específicas frente a antígenos proporcionadas por los linfocitos T y los anticuerpos expanden las protecciones del hospedador ofrecidas por las respuestas innatas. El sistema inmunitario específico frente al antígeno es un sistema que se genera de manera aleatoria, se regula de forma coordinada y es inducible y activable e ignora las proteínas propias pero responde de forma específica a la infección y protege frente a ella. Cuando no actúa adecuadamente, la respuesta inmunitaria puede quedarse sin regulación, estimularse en exceso, descontrolarse, reaccionar frente a proteínas propias, no responder o responder de modo insuficiente a las infecciones y llegar a convertirse en causa de patogenia y enfermedad. Casi cualquier molécula puede iniciar una respuesta inmunitaria. Una vez que se ha activado de forma específica mediante la exposición a un antígeno nuevo, la respuesta inmunitaria se expande con rapidez en cuanto a fuerza, número de células y especificidad. En el caso de las proteínas se produce una memoria inmunitaria que permite recordar con mayor rapidez ante un nuevo desafío.

Las moléculas del **anticuerpo** y del **receptor del linfocito T (TCR, del inglés *T-cell receptor*)** análogas al anticuerpo reconocen antígenos y actúan como receptores para activar el crecimiento y las funciones de las células que expresan esa molécula. Las formas solubles de anticuerpo en la sangre y los líquidos corporales o la forma secretada en las mucosas pueden inactivar y promover la eliminación de toxinas y microbios, en especial cuando están en la sangre (bacteriemia, viremia). Los linfocitos T son importantes para activar y regular las respuestas innatas e inmunitarias y para provocar directamente la muerte de las células que expresan antígenos inapropiados.

Aunque algunas moléculas desencadenan sólo una respuesta de anticuerpos limitada (glúcidos), las proteínas y las moléculas conjugadas con proteínas (incluidos los glúcidos) desencadenan una respuesta inmunitaria más completa que incluye a los linfocitos T. La activación de una respuesta inmunitaria completa está muy bien controlada porque utiliza una gran cantidad de energía y, una vez iniciada, produce memoria y permanece durante la mayor parte de la vida. El desarrollo de una respuesta inmunitaria específica frente a un antígeno progresa desde las respuestas innatas a través de las células dendríticas (CD), que dirigen a los linfocitos T para que digan a otros linfocitos T, linfocitos B y otras células que crezcan y activen las respuestas necesarias (fig. 9-1). Las interacciones receptor-célula y receptor-citocina proporcionan las señales necesarias para activar el crecimiento celular y responder al desafío. Los linfocitos T le dicen a los linfocitos B qué tipo de anticuerpo producir (IgG, IgE, IgA) y promueven el desarrollo de células memoria.

### INMUNÓGENOS, ANTÍGENOS Y EPÍTOPOS

Casi todas las proteínas y los glúcidos asociados a un microorganismo infeccioso, ya sea una bacteria, un hongo, un virus o un parásito, se consideran ajenos al hospedador

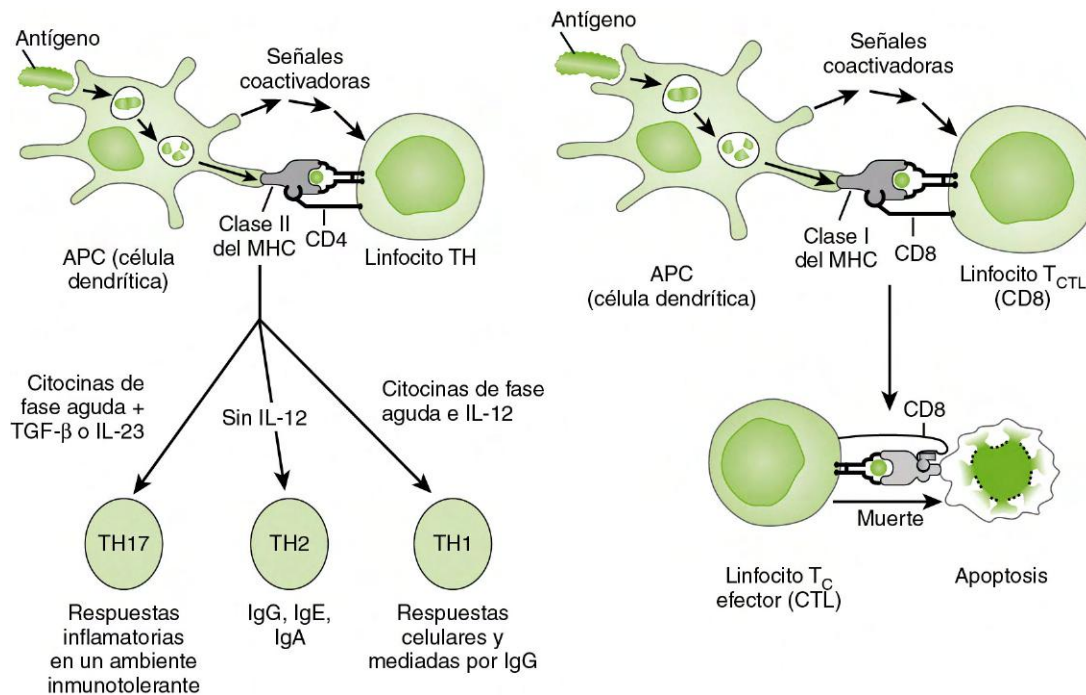
humano y pueden inducir una respuesta inmunitaria. A una proteína o un glúcido que es suficiente para iniciar una respuesta inmunitaria se le llama **inmunógeno** (cuadro 9-1). Los inmunógenos pueden contener más de un antígeno (p. ej., bacterias). Un **antígeno** es una molécula reconocida por un anticuerpo específico o por el TCR de los linfocitos T. Un **epítipo (determinante antigénico)** es la estructura molecular real que interactúa con una sola molécula de anticuerpo o un TCR. Dentro de una proteína, un epítipo puede estar formado por una secuencia específica (**epítipo lineal**) o una estructura tridimensional (**epítipo tridimensional**). El TCR puede reconocer sólo epítipos lineales. Los antígenos y los inmunógenos suelen contener varios epítipos, cada uno capaz de unirse a una molécula de anticuerpos o TCR distinta. Como se describirá más adelante en este capítulo, un **anticuerpo monoclonal** reconoce un solo epítipo.

No todas las moléculas son inmunógenas. En general, *las proteínas son los mejores inmunógenos, los glúcidos son inmunógenos más débiles y los lípidos y los ácidos nucleicos son malos inmunógenos*. Los **haptenos (inmunógenos incompletos)** a menudo son demasiado pequeños para inmunizar (es decir, iniciar una respuesta) a una persona, pero pueden ser reconocidos por un anticuerpo. Los haptenos pueden hacerse inmunógenos uniéndose a una **molécula transportadora**, como una proteína. Por ejemplo, el dinitrofenol conjugado con albúmina sérica bovina es un inmunógeno respecto al hapteno dinitrofenol.

Durante la inmunización artificial (p. ej., vacunas), se utiliza un adyuvante para potenciar la respuesta al antígeno. Los **adyuvantes** suelen prolongar la presencia del antígeno en el tejido, promover la captación del inmunógeno o activar a las CD, los macrófagos y los linfocitos. Algunos adyuvantes simulan ser activadores (p. ej., ligandos microbianos para receptores del tipo *toll*) presentes en una inmunización natural.

Algunas moléculas no desencadenarán ninguna respuesta inmunitaria en un sujeto. Durante el crecimiento del feto, el cuerpo desarrolla una **tolerancia inmunitaria central** hacia los antígenos propios y cualquier antígeno extraño que pueda introducirse antes de la maduración del sistema inmunitario. En fases posteriores de la vida se desarrolla una **tolerancia periférica** frente a otras proteínas con el fin de impedir respuestas inmunitarias descontroladas o autoinmunitarias. Por ejemplo, nuestra respuesta inmunitaria es tolerante a los alimentos que comemos; de otro modo el consumo de un filete induciría una respuesta antimuscular.

El tipo de respuesta inmunitaria iniciado por un inmunógeno depende de su estructura molecular. Puede iniciarse una respuesta de anticuerpos primitiva pero rápida contra los *polisacáridos (cápsula), el peptidoglucano o la flagelina bacterianos*. Estas moléculas, denominadas **antígenos independientes de T**, tienen una estructura grande repetitiva que es suficiente para activar directamente a los linfocitos B para que produzcan anticuerpos sin la colaboración de los linfocitos T. En estos casos, la respuesta se limita a la producción



**Figura 9-1** Activación de las respuestas del linfocito T. La interacción de las células dendríticas con los linfocitos T CD4 o CD8 inicia diferentes respuestas inmunitarias, dependiendo de las citocinas producidas por la célula dendrítica. Los linfocitos T CD4 maduran para proporcionar ayuda a otras células con instrucciones mediadas por citocinas. Los linfocitos T CD8 pueden madurar en linfocitos T citolíticos (CTL). APC, célula presentadora de antígeno; IL, interleucina; MHC, complejo principal de histocompatibilidad; TGF- $\beta$ , factor de crecimiento transformador  $\beta$ . (De Rosenthal KS, Tan M: *Rapid reviews in microbiology and immunology*, 3.ª ed., Filadelfia, 2010, Elsevier.)

de anticuerpos **IgM** y no estimula una **respuesta anamnésica (de recuerdo)**. La transición de una respuesta IgM a una IgG, IgE o IgA es el resultado de un gran cambio en el linfocito B y es equivalente a la diferenciación de la célula. Esto exige la ayuda proporcionada por interacciones con el linfocito T y las citocinas. El antígeno, por tanto, debe ser reconocido y estimular a los linfocitos T y B. Los **antígenos dependientes de T** son proteínas; generan las cinco clases de inmunoglobulinas y pueden desencadenar respuestas memoria y anamnésicas (secundarias de recuerdo).

#### CUADRO 9-1

##### Definiciones

- Adyuvante:** sustancia que promueve la respuesta inmunitaria al inmunógeno
- Antígeno:** sustancia reconocida por la respuesta inmunitaria
- Portador:** proteína modificada por el hapteno para desencadenar la respuesta
- Epítipo:** estructura molecular reconocida por la respuesta inmunitaria
- Hapteno:** inmunógeno incompleto que no puede iniciar la respuesta pero puede ser reconocida por el anticuerpo
- Inmunógeno:** sustancia capaz de desencadenar una respuesta inmunitaria
- Antígenos dependientes de T:** antígenos que deben presentarse a los linfocitos T y B para la producción de anticuerpos
- Antígenos independientes de T:** antígenos con estructuras grandes y repetitivas (p. ej., bacterias, flagelina, lipopolisacárido, polisacárido)

Además de la estructura del antígeno, la cantidad, la vía de administración y otros factores influyen en el tipo de respuesta inmunitaria, incluidos los tipos de anticuerpos producidos. Por ejemplo, la administración oral o nasal de una vacuna a través de las mucosas promueve la producción de una forma secretoria de **IgA** (sIgA) que no se produciría en una administración intramuscular.

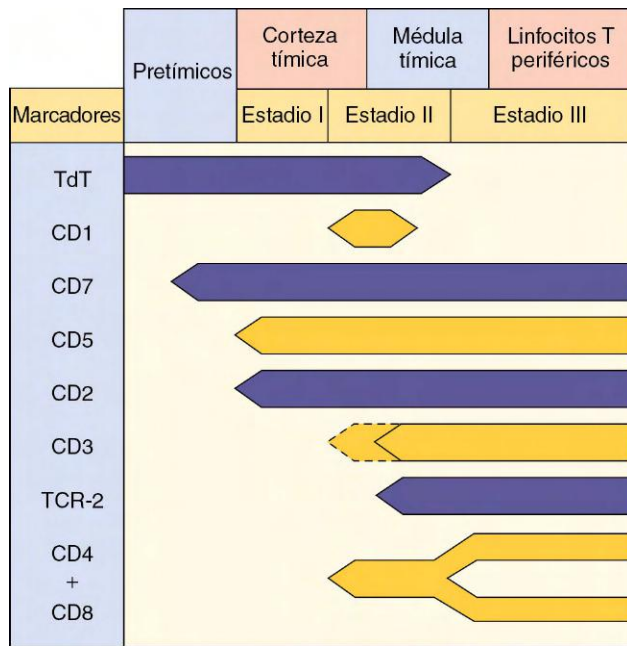
## LINFOCITOS T

Los linfocitos T se distinguieron en un principio de los linfocitos B por su capacidad de unirse a hematíes de cordero a través de la molécula CD2 y formar rosetas. Estas células se comunican a través de interacciones intercelulares directas y con citocinas. Los linfocitos T se definen por el uso de anticuerpos que distinguen las moléculas de su superficie celular. Las proteínas de la superficie del linfocito T son 1) el TCR, 2) los correceptores CD4 y CD8, 3) las proteínas accesorias que promueven el reconocimiento y la activación, 4) los receptores para citocinas y 5) las proteínas de adhesión. Todas estas proteínas determinan los tipos de interacciones intercelulares en el linfocito T y, por tanto, sus funciones.

## DESARROLLO DE LOS LINFOCITOS T

Los precursores del linfocito T dan lugar continuamente a linfocitos T en el timo (fig. 9-2). El contacto con el epitelio y las hormonas del timo, como la timosina, la timulina y la timopoyetina II, promueve una proliferación y diferenciación extensas de la población de linfocitos T del sujeto durante el desarrollo fetal. Mientras los precursores del linfocito T están en el timo las secuencias de sus genes del TCR sufren recombinaciones que generan un TCR único en cada célula. Las células epiteliales del timo tienen una capacidad única de expresar la mayoría de las proteínas del genoma humano





**Figura 9-2** Desarrollo del linfocito T humano. Los marcadores del linfocito T son útiles para identificar los estadios de diferenciación del linfocito T y para caracterizar las leucemias y los linfomas de linfocitos T. *TCR*, receptor del linfocito T; *TdT*, transferasa citoplásmica de desoxinucleotidilo terminal.

de modo que los linfocitos T en desarrollo pueden exponerse al repertorio normal de proteínas humanas. Los linfocitos T portadores de TCR que no son funcionales, TCR que no pueden interactuar con moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) o aquellas que reaccionan con demasiada fuerza frente a péptidos de proteínas propias (autorreactivos) se ven forzados al suicidio (apoptosis). Los linfocitos T que sobreviven se diferencian en subpoblaciones de linfocitos T (cuadro 9-2). Los linfocitos T pueden distinguirse por el tipo de receptor para el antígeno del linfocito T, que consta de cadenas  $\gamma$  y  $\delta$  o  $\alpha$  y  $\beta$  y, en el caso de los linfocitos T  $\alpha/\beta$ , por la presencia de los correceptores CD4 o CD8. Los linfocitos T pueden distinguirse por las citocinas que producen.

Los linfocitos T que expresan el TCR  $\gamma/\delta$  están en la sangre, el epitelio de las mucosas y otras localizaciones tisulares y son importantes para estimular la inmunidad innata y mucosa. Estas células suponen el 5% de los linfocitos circulantes pero se expanden hasta entre el 20% y el 60% de los linfocitos T durante ciertas infecciones bacterianas o de otros tipos. El TCR  $\gamma/\delta$  detecta metabolitos microbianos inusuales e inicia respuestas inmunitarias mediadas por citocinas.

El TCR  $\alpha/\beta$  se expresa en la mayoría de los linfocitos T y estas células son las principales responsables de las respuestas inmunitarias activadas por el antígeno. Los linfocitos T con el TCR  $\alpha/\beta$  se distinguen además por la expresión de las moléculas CD4 o CD8.

Los linfocitos T cooperadores (CD4) activan y controlan las respuestas inmunitarias e inflamatorias mediante interacciones intercelulares específicas y mediante la liberación de citocinas (mensajeros solubles). Los linfocitos T cooperadores interactúan con antígenos peptídicos presentados en moléculas de la clase II del MHC expresadas en células presentadoras de antígeno (APC, del inglés *antigen-presenting cells*) (CD, macrófagos y linfocitos B) (v. fig. 9-1). El repertorio de citocinas secretadas por un linfocito T CD4 específico en respuesta al desafío antigénico define el tipo de linfocito T CD4. En un principio, los linfocitos TH0 producen citocinas

## CUADRO 9-2

### Linfocitos T

#### Linfocitos T $\gamma/\delta$

TCR  $\gamma/\delta$  reactivo frente a metabolitos microbianos  
Respuestas locales: residente en sangre y tejidos  
Respuestas más rápidas que linfocitos T  $\alpha/\beta$   
Producen interferón  $\gamma$ ; activan células dendríticas y macrófagos

#### Linfocitos T $\alpha/\beta$

**CD4:** TCR  $\alpha/\beta$  reactivo frente a péptidos en el MHC II en la célula presentadora de antígeno  
Activados en ganglios linfáticos después se hacen móviles  
Las citocinas activan y dirigen la respuesta inmunitaria (TH1, TH2, TH17)

Además, citotóxicos mediante interacciones Fas-ligando de Fas

**Linfocitos Treg CD4 CD25:** controlan y limitan la expansión de la respuesta inmunitaria; promueven la tolerancia y el desarrollo de linfocitos memoria

**CD8:** TCR  $\alpha/\beta$  reactivo frente a péptidos presentados en MHC I

Activados en ganglios linfáticos por la célula dendrítica, después progresan al tejido

Citotóxico a través de perforina y granzimas e inducción de la apoptosis mediante Fas-ligando de Fas

Además producen citocinas análogas a los linfocitos CD4

**Linfocitos NKT:** TCR  $\alpha/\beta$  reactivo frente a glucolípidos (micobacterias) en moléculas CD1

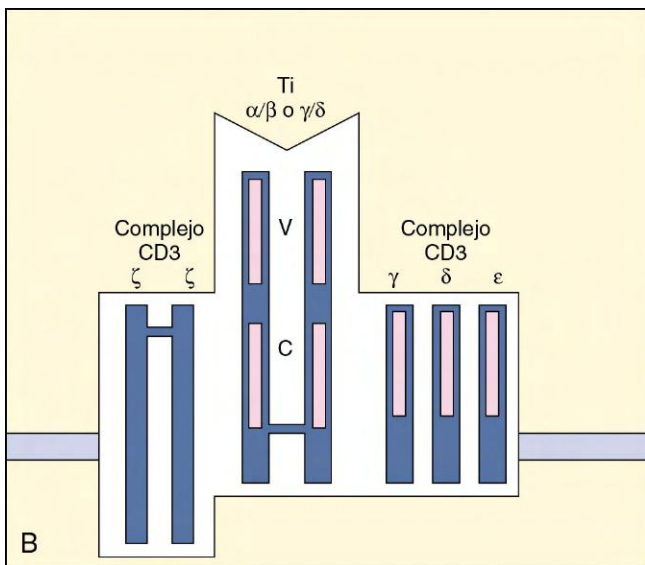
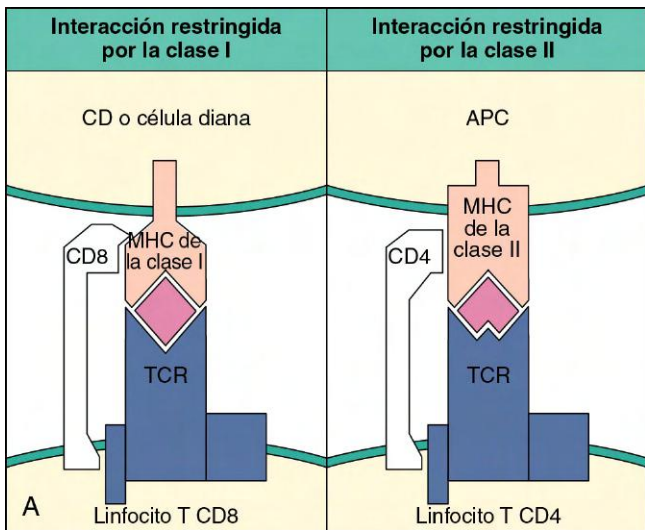
Matan células tumorales e infectadas por virus similar a linfocitos NK

Proporcionan apoyo temprano a las respuestas antibacterianas

MHC, complejo principal de histocompatibilidad; NK, citolítico espontáneo; TCR, receptor del linfocito T.

para promover la expansión de la respuesta celular y después pueden convertirse en linfocitos T productores de otras respuestas. Los linfocitos TH1 producen interferón  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) para activar a los macrófagos y las CD y promueven respuestas que son especialmente importantes para controlar las infecciones intracelulares (micobacterianas y víricas) y micóticas y promover la producción de ciertos subtipos de anticuerpos IgG. Los linfocitos TH2 promueven las respuestas de anticuerpos. Los linfocitos TH17 secretan interleucina (IL) 17 para activar a los neutrófilos y promover las respuestas antibacterianas y antimicóticas y la inflamación. Los linfocitos T reguladores (Treg) expresan CD4 y CD25, impiden la activación espuria de los linfocitos T y controlan la respuesta inmunitaria. Las citocinas producidas por cada una de estas respuestas de linfocitos T se refuerzan a sí mismas pero pueden antagonizar otras respuestas. Los linfocitos T CD4 también pueden matar a las células diana con la proteína de la superficie ligando de Fas.

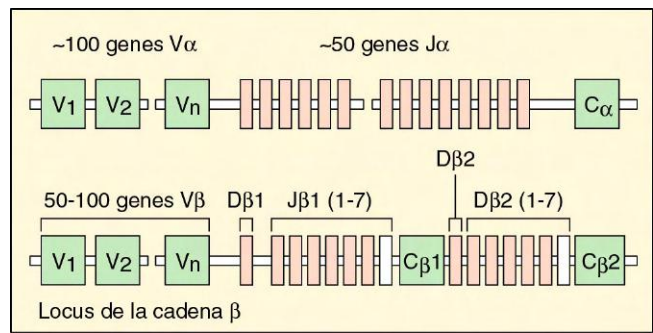
Los linfocitos T CD8 se clasifican como linfocitos T citolíticos y supresores pero también pueden producir citocinas similares a los linfocitos CD4. Los linfocitos T CD8 activados «patrullan» por el cuerpo en busca de células infectadas por virus o tumorales, a las que identifican por los péptidos antigénicos que presentan las moléculas de la clase I del MHC. Se encuentran moléculas de la clase I del MHC en todas las células nucleadas.



**Figura 9-3** Restricción por el complejo principal de histocompatibilidad (MHC) y presentación del antígeno a los linfocitos T. **A**, *Izquierda*, los péptidos antigénicos unidos a las moléculas de la clase I del MHC se presentan al receptor para el linfocito T (TCR) situado en los linfocitos T CD8 citolíticos o supresores. *Derecha*, los péptidos antigénicos unidos a las moléculas de la clase II del MHC situadas en la célula presentadora de antígeno (APC) (linfocito B, célula dendrítica [CD] o macrófago) se presentan a los linfocitos T cooperadores CD4. **B**, Receptor del linfocito T. El TCR consta de diferentes subunidades. El reconocimiento del antígeno se produce por medio de las subunidades  $\alpha/\beta$  o  $\gamma/\delta$ . El complejo CD3 de las subunidades  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$  y  $\zeta$  promueve la activación del linfocito T. C, región constante; V, región variable.

## RECEPTORES DE SUPERFICIE DE LOS LINFOCITOS T

El **complejo TCR** es una combinación de la estructura que reconoce el antígeno (TCR) y la maquinaria de activación de la célula (**CD3**) (fig. 9-3). La especificidad del TCR determina la respuesta antigénica del linfocito T. Cada molécula de TCR se compone de dos cadenas polipeptídicas diferentes. Como en los anticuerpos, cada cadena del TCR tiene una región constante y una región variable. El repertorio de TCR es muy grande y puede identificar un número enorme de especificidades antigénicas (se calcula que es capaz de reconocer  $10^{15}$  epítopos distintos). Los mecanismos génicos para el desarrollo



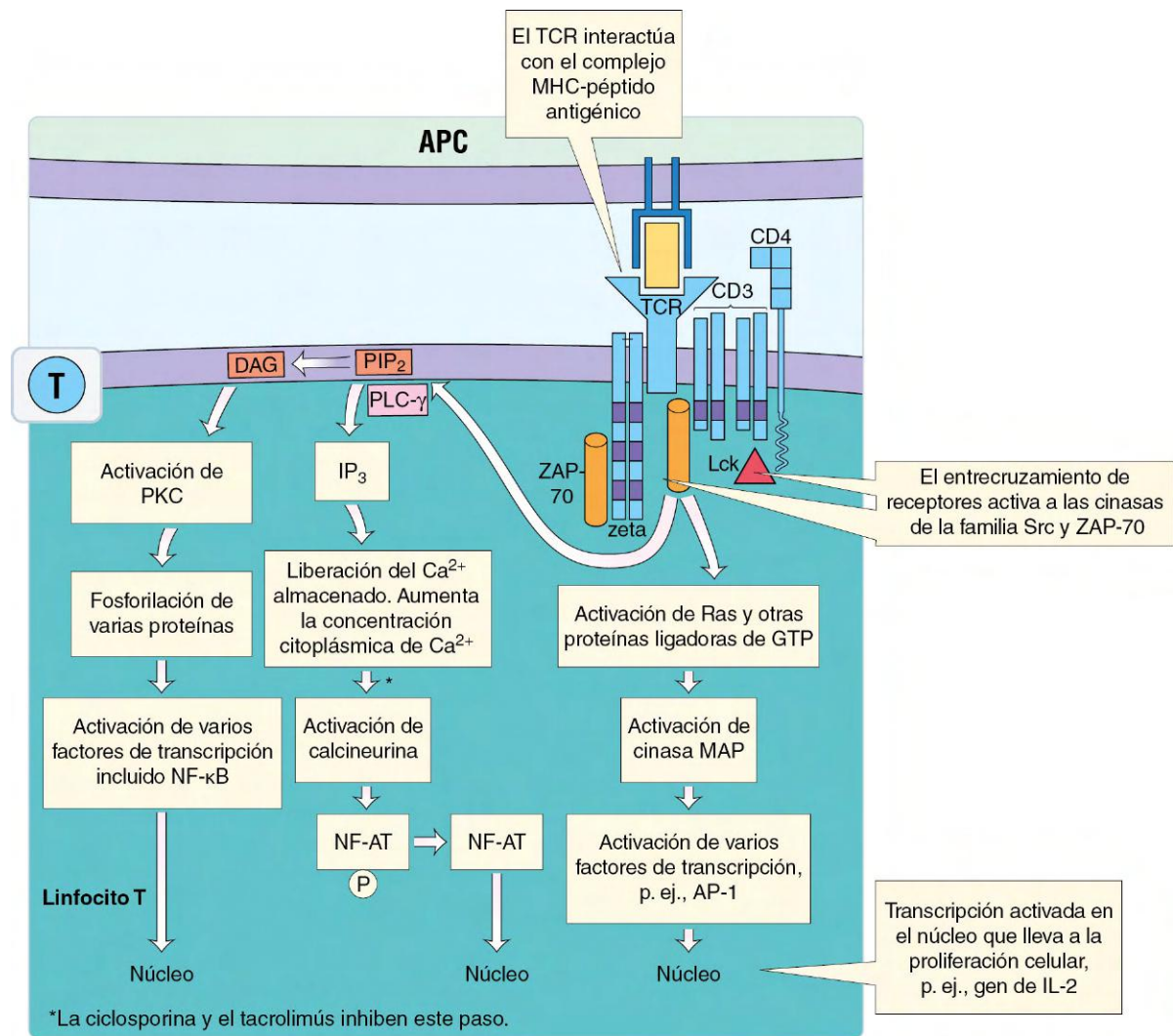
**Figura 9-4** Estructura del gen embrionario del receptor del linfocito T. Obsérvese la similitud en la estructura de los genes de las inmunoglobulinas. La recombinación de estos segmentos también genera un repertorio de reconocimiento diverso. C, secuencias de conexión; J y D, segmentos; V, segmentos variables.

de esta diversidad también son similares a los del anticuerpo (fig. 9-4). El gen del TCR se compone de múltiples segmentos V ( $V_1V_2V_3 \dots V_n$ ), D y J. En los primeros estadios del desarrollo del linfocito T, un segmento génico V particular se recombina con uno o más segmentos D, borrando los segmentos V y D intermedios, y después se recombina con un segmento J para formar un gen del TCR único. Como el anticuerpo, la inserción aleatoria de nucleótidos en las uniones de la recombinación aumenta la posible diversidad y la posibilidad de producir TCR inactivos. Al contrario que el anticuerpo, no se produce ninguna mutación somática en los genes del TCR. Sólo las células con TCR funcionales sobrevivirán. Cada clon de linfocitos T expresa un TCR único.

Al contrario que las moléculas de anticuerpo, el TCR reconoce un epítopo lineal de un péptido contenido dentro de una hendidura de la superficie de las moléculas del MHC I o II. La presentación del péptido antigénico exige un procesamiento proteolítico especializado de la proteína (v. más adelante) y la unión a moléculas del MHC II en la célula presentadora de antígeno o a moléculas del MHC I por todas las células nucleadas.

El **complejo CD3** se encuentra en todos los linfocitos T y consta de las cadenas polipeptídicas  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$  y  $\zeta$ . El complejo CD3 es la **unidad de transducción de la señal** para el TCR. Las **quinasas de tirosinas de proteínas** (ZAP-70, Lck) se asocian al complejo CD3 cuando el antígeno está unido al complejo TCR, promueven una cascada de fosforilaciones de proteínas, la activación de la fosfolipasa C (PLC) y otros acontecimientos. Los productos de escisión del trifosfato de inositol generados por la PLC dan lugar a la liberación de calcio y activan a la **cinasa de proteína C** y a la **calcineurina**, una fosfatasa de proteínas. La calcineurina es una diana para los fármacos inmunodepresores ciclosporina y tacrolímús. La activación de las proteínas G de la membrana, como Ras, y las consecuencias de las cascadas descritas antes dan lugar a la activación de factores de transcripción específicos en el núcleo, la activación del linfocito T y la producción de IL-2 y de su receptor, IL-2R. Estos pasos se muestran en la **figura 9-5**.

Las **proteínas CD4 y CD8** son correceptores para el TCR porque facilitan la interacción del TCR con la molécula de MHC presentadora del antígeno y pueden aumentar la respuesta. El CD4 se une a las moléculas de la clase II del MHC situadas en la superficie de las APC. El CD8 se une a las moléculas de la clase I del MHC situadas en la superficie de las APC y las células diana. Las moléculas de la clase I del MHC se expresan en todas las células nucleadas (v. más información sobre el MHC más adelante en este capítulo). Las colas citoplásmicas del CD4 y el CD8 se asocian a una



**Figura 9-5** Vías de activación de los linfocitos T. La unión del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) II-péptido al CD4 y al receptor del linfocito T (TCR) activa cascadas de quinasas y a la fosfolipasa C para activar a su vez al factor nuclear de los linfocitos T activados (NF-AT), el factor nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B), la proteína de activación 1 (AP-1) y otros factores de transcripción. APC, célula presentadora de antígeno; DAG, diacilglicerol; GTP, trifosfato de guanosina; IL-2, interleucina 2; IP<sub>3</sub>, 1,4,5-trifosfato de inositol; Lck, cinasa de tirosina de proteínas específica del linfocito; PKC, cinasa de proteínas C; PLC- $\gamma$ , fosfolipasa C  $\gamma$ ; ZAP-70, proteína asociada a zeta. (Modificado de Nairn R, Helbert M: *Immunology for medical students*, 2.ª ed., Filadelfia, 2007, Mosby.)

cinasa de tirosinas de proteínas (Lck), que potencia la activación inducida por el TCR de la célula al unirse a la APC o a la célula diana. El CD4 o el CD8 se encuentran en los linfocitos T  $\alpha/\beta$  pero no en los linfocitos T  $\gamma/\delta$ .

Las **moléculas accesorias** expresadas en el linfocito T incluyen varios receptores para proteínas situados en la superficie que interaccionan con proteínas de las APC y las células diana, lo que conduce a la activación del linfocito T, la promoción de interacciones estrechas entre las células o la facilitación de la muerte de la célula diana. Estas moléculas accesorias son las siguientes:

1. **CD45RA (linfocitos T vírgenes)** o **CD45RO (linfocitos T memoria)**, una proteína transmembrana tirosinafosfatasa (PTP)
2. **CD28** o proteína asociada al linfocito T citotóxico 4 (CTLA-4) que se une a la proteína B7 situada en las APC para producir una señal coestimuladora o inhibitoria al linfocito T
3. **CD154 (CD40L)**, que está presente en los linfocitos T activados y se une al CD40 situado en las CD, los macrófagos y los linfocitos B para promover su activación

4. **FasL**, que inicia la apoptosis en una célula diana que expresa Fas en su superficie celular.

Las **moléculas de adhesión** estrechan la interacción del linfocito T con la APC o la célula diana y también pueden promover la activación. Las moléculas de adhesión son el **antígeno asociado a la función del leucocito 1 (LFA-1)**, que interacciona con las **moléculas de adhesión intercelulares (ICAM-1, ICAM-2 e ICAM-3)** situadas en la célula diana. El **CD2** se identificó originalmente por su capacidad para unir hematíes de carnero (**receptores para el eritrocito**). El CD2 se une al LFA-3 situado en la célula diana y promueve la adhesión intercelular y la activación del linfocito T. Los **antígenos muy tardíos (VLA-4 y VLA-5)** se expresan en las células activadas de forma más tardía en la respuesta y se unen a la fibronectina en las células diana para potenciar la interacción.

Los linfocitos T expresan receptores para muchas citocinas que activan y regulan al linfocito T (tabla 9-1). Los **receptores para citocinas** activan cascadas de proteína-cinasas al unirse a la citocina, para transportar la señal al núcleo. El **receptor para la IL-2 (IL-2R)** está compuesto de tres subunidades.

**Tabla 9-1** Citocinas que modulan la función del linfocito T

| Tipo de respuesta | Fase aguda   | TH1        | TH17                         | TH2                   | Treg/Sup             |
|-------------------|--|------------|------------------------------|-----------------------|----------------------|
| Inductores        | PAMP   | IL-12      | IL-6 + TGF- $\beta$<br>IL-23 | IL-6                  | ??                   |
| Mediadores        | IL-1<br>TNF- $\alpha$<br>IL-6<br>IFN- $\alpha$<br>IFN- $\beta$<br>IL-12, IL-23 | IL-2<br>LT | IL-17                        | IL-4<br>IL-5<br>IL-10 | I-10<br>TGF- $\beta$ |

IFN, interferón; IL, interleucina; LT, linfoxina; PAMP, patrones moleculares asociados a microorganismos patógenos; Sup, supresor; TGF- $\beta$ , factor de crecimiento transformador  $\beta$ ; TH, (linfocito) T cooperador.

Las subunidades  $\beta/\gamma$  están en la mayoría de los linfocitos T (también en los linfocitos citolíticos espontáneos [NK]) y tienen una afinidad intermedia por la IL-2. La subunidad  $\alpha$  (CD25) la induce la activación celular para formar IL-2R  $\alpha/\beta/\gamma$  de afinidad alta. La unión de la IL-2 al IL-2R inicia una señal estimuladora del crecimiento en el linfocito T, y también promueve la producción de más IL-2 e IL-2R. El CD25 se expresa en las células en crecimiento activadas, incluido el subgrupo de Treg de los linfocitos T CD4 (CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>). Los **receptores para quimiocinas** distinguen diferentes linfocitos T y guían a la célula allí donde residirán en el cuerpo.

## INICIO DE LAS RESPUESTAS DEL LINFOCITO T

### Presentación del antígeno a los linfocitos T

Las CD constituyen un puente entre las respuestas innatas e inmunitarias y las citocinas que producen determinan la naturaleza de la respuesta del linfocito T. *Las CD son las únicas células presentadoras de antígeno que pueden iniciar una respuesta del linfocito T específica frente a un antígeno* (v. cuadro 9-2). Las CD tienen brazos como de pulpo con una gran superficie (dendritas), producen citocinas y tienen MHC para presentar el antígeno a los linfocitos T. Los macrófagos y los linfocitos B pueden presentar antígenos a los linfocitos T pero no pueden activar a un linfocito T virgen para iniciar una nueva respuesta inmunitaria.

La activación de una respuesta de linfocito T específica frente a un antígeno requiere una combinación de citocinas e interacciones intercelulares por medio de receptores (tabla 9-2) iniciada por la interacción del TCR con los péptidos antigénicos situados en el MHC. Las moléculas de la clase I y II del MHC proporcionan una cuna molecular al péptido. La molécula CD8 situada en los linfocitos T citolíticos o supresores se une a las moléculas de la clase I del MHC situadas en las células diana y promueve su interacción (v. fig. 9-3A). La molécula CD4 situada en los linfocitos T cooperadores o de la hipersensibilidad de tipo retardado (HTR) se une a las moléculas de la clase II del MHC situadas en las APC y promueve su interacción. Las moléculas del MHC están codificadas dentro del locus génico del MHC (fig. 9-6). El MHC contiene un grupo de genes importantes para la respuesta inmunitaria.

Las **moléculas de la clase I del MHC** se encuentran en todas las células nucleadas y son el principal determinante de lo «propio». La molécula de la clase I del MHC, también conocida como **HLA** en los seres humanos y H-2 en el ratón, consta de dos cadenas, una **cadena pesada variable** y una **cadena ligera ( $\beta_2$ -microglobulina)** (fig. 9-7). Las diferencias en la cadena pesada de la molécula de HLA entre los sujetos

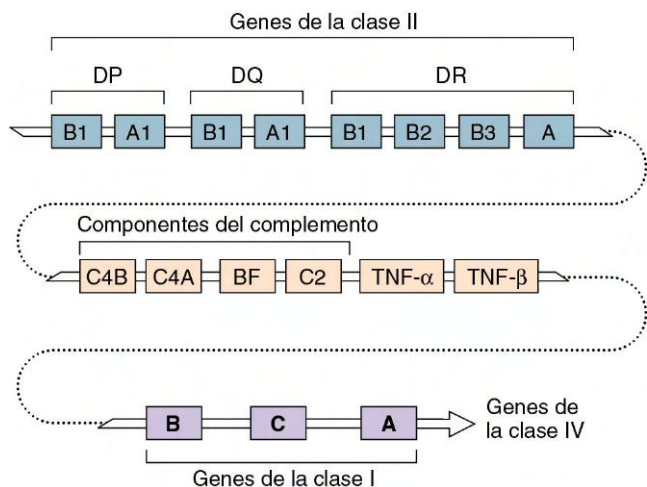
**Tabla 9-2** Respuestas de linfocitos T específicos frente al antígeno

| Activación de APC de linfocitos T vírgenes  |                          |   |
|---|--------------------------|---|
| <i>La activación del linfocito T exige las interacciones del antígeno, el correceptor y las citocinas</i>   |                          |   |
| CD  | Linfocito T CD4          | Función   |
| Complejo MHC II-péptido   | TCR/CD4                  | Especificidad por el antígeno                               |
| B7  | CD28 o CTLA4             | Activación o supresión                                      |
| IL-1  | IL-1R                    | Activación  |
| IL-6  | IL-6R                    | Supera la tolerancia inducida por el Treg                   |
| Activación del linfocito T por la APC   |                          |   |
| <i>La presentación aumentada del antígeno por las APC, la actividad antimicrobiana aumentada de los macrófagos y el cambio de clase en la producción de inmunoglobulinas por el linfocito B requiere las interacciones del antígeno, el correceptor y las citocinas</i> |                          |   |
| CD, macrófago o linfocito B   | Linfocito T CD4          | Función   |
| Complejo MHC II-péptido   | Linfocito T CD4: TCR/CD4 | Especificidad por el antígeno                               |
| B7-1, B7-2  | CD28                     | Activación del linfocito T                                  |
| CD40  | CD40L                    | Activación de otras funciones de la APC                     |
| IL-12   |                          | Activación o refuerzo de respuestas TH1                     |
| IFN- $\gamma$   |                          | Activación de macrófagos y cambio de clase en linfocito B   |
| IL-4  |                          | Funciones TH2: crecimiento y cambio de clase en linfocito B |
| IL-5  |                          | Funciones TH2: cambio de clase en linfocito B               |

APC, célula presentadora de antígeno; CD, célula dendrítica; CTL, linfocito citotóxico; IFN- $\gamma$ , interferón  $\gamma$ ; IL, interleucina; MHC II, complejo principal de histocompatibilidad II; TCR, receptor del linfocito T; TH, (linfocito) T cooperador.

(diferencias alotípicas) desencadenan la respuesta del linfocito T que impiden el trasplante de injertos (tejidos). Hay tres genes principales del HLA: **HLA-A**, **HLA-B** y **HLA-C** y otros genes del HLA secundarios. Cada célula expresa un par de proteínas HLA-A, HLA-B y HLA-C diferentes, una de cada progenitor, lo que proporciona seis hendiduras diferentes para capturar los péptidos antigénicos. *La cadena pesada de la molécula de la clase I del MHC forma una hendidura con los extremos cerrados, como el hueco de un pan de pita, que mantiene un péptido de ocho a nueve aminoácidos.* La molécula de la clase I del MHC presenta péptidos antigénicos procedentes del interior de la célula (**endógenos**) a los linfocitos T que expresan el CD8. El aumento de la expresión de las moléculas de la clase I del MHC convierte a la célula en una mejor diana para la acción del linfocito T. Algunas células (encéfalo) y algunas infecciones víricas (virus del herpes simple, citomegalovirus) reducen la expresión de antígenos del MHC I para reducir su potencial como dianas de los linfocitos T.

Las **moléculas de la clase II del MHC** se expresan normalmente en las células presentadoras de antígeno, células que interactúan con los linfocitos T CD4 (p. ej., macrófagos, CD, linfocitos B). Las moléculas de la clase II del MHC están codificadas por los locus DP, DQ y DR y, como el MHC I, también se expresan de forma codominante para producir seis moléculas diferentes. Las moléculas de la clase II del MHC son un dímero de **subunidades  $\alpha$  y  $\beta$**  (v. fig. 9-7). *Las cadenas de la molécula de la clase II del MHC forman una hendidura de unión al péptido con los extremos abiertos que se parece a un perrito caliente y mantiene un péptido de 11 a*



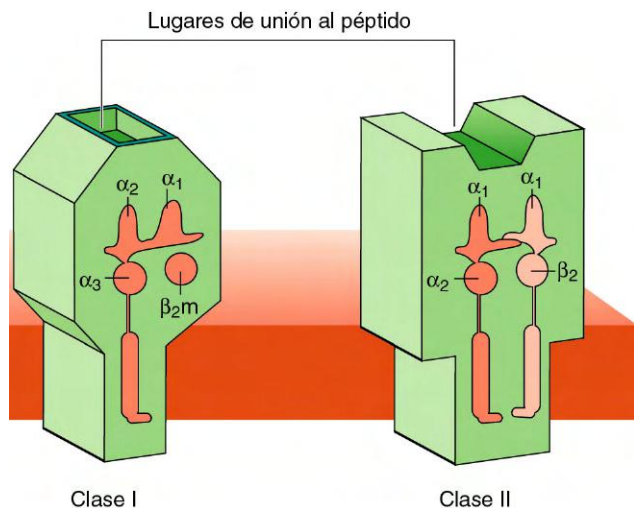
**Figura 9-6** Mapa genético del complejo principal de histocompatibilidad (MHC). Los genes de las moléculas de las clases I y II, así como de componentes del complemento y del factor de necrosis tumoral (*TNF*), están dentro del complejo genético del MHC.

12 aminoácidos. La molécula de la clase II del MHC presenta péptidos antigénicos ingeridos (**exógenos**) a los linfocitos T que expresan el CD4.

Las **moléculas CD1 del MHC** se parecen a las moléculas MHC I, tienen una cadena pesada y una cadena ligera ( $\beta_2$ -microglobulina), pero ligan glucolípidos en lugar de péptidos. Las moléculas CD1 se expresan sobre todo en las CD y presentan el antígeno al TCR situado en los linfocitos NKT ( $CD4^+ CD8^-$ ). Las moléculas CD1 son especialmente importantes para la defensa frente a infecciones por micobacterias.

### Presentación del péptido por moléculas de las clases I y II del MHC

Al contrario que los anticuerpos que pueden reconocer epítopos tridimensionales, los péptidos antigénicos del linfocito T deben ser epítopos lineales. Un antígeno de linfocito T debe ser un péptido de 8 a 12 aminoácidos con un esqueleto



**Figura 9-7** Estructura de las moléculas del complejo de histocompatibilidad de las clases I y II (MHC). Las moléculas de la clase I del MHC constan de dos subunidades, la cadena pesada y la  $\beta_2$ -microglobulina. El hueco de unión está cerrado en sus extremos y sólo puede albergar péptidos de 8 a 9 aminoácidos. Las moléculas de la clase II del MHC constan de dos subunidades,  $\alpha$  y  $\beta$ , y albergan péptidos de 11 o más aminoácidos.

hidrofóbico que se une a la base de la hendidura molecular de la molécula de las clases I o II del MHC y exponga un epítopo de linfocito T al TCR. Debido a estas limitaciones, puede haber sólo un péptido antigénico para el linfocito T en una proteína. Todas las células nucleadas procesan mediante proteólisis un grupo de proteínas intracelulares y muestran los péptidos a los linfocitos T CD8 (**vía endógena de presentación del antígeno**) para distinguir lo «propio», lo «ajeno», la expresión inadecuada de proteínas (célula tumoral) o la presencia de infecciones intracelulares, mientras que las APC procesan y presentan péptidos de proteínas fagocitadas a los linfocitos T CD4 (**vía exógena de presentación del antígeno**) (fig. 9-8). Las CD pueden cambiar estas vías (**presentación cruzada**) para presentar antígeno exógeno a los linfocitos T CD8 e iniciar respuestas antivíricas y antitumorales.

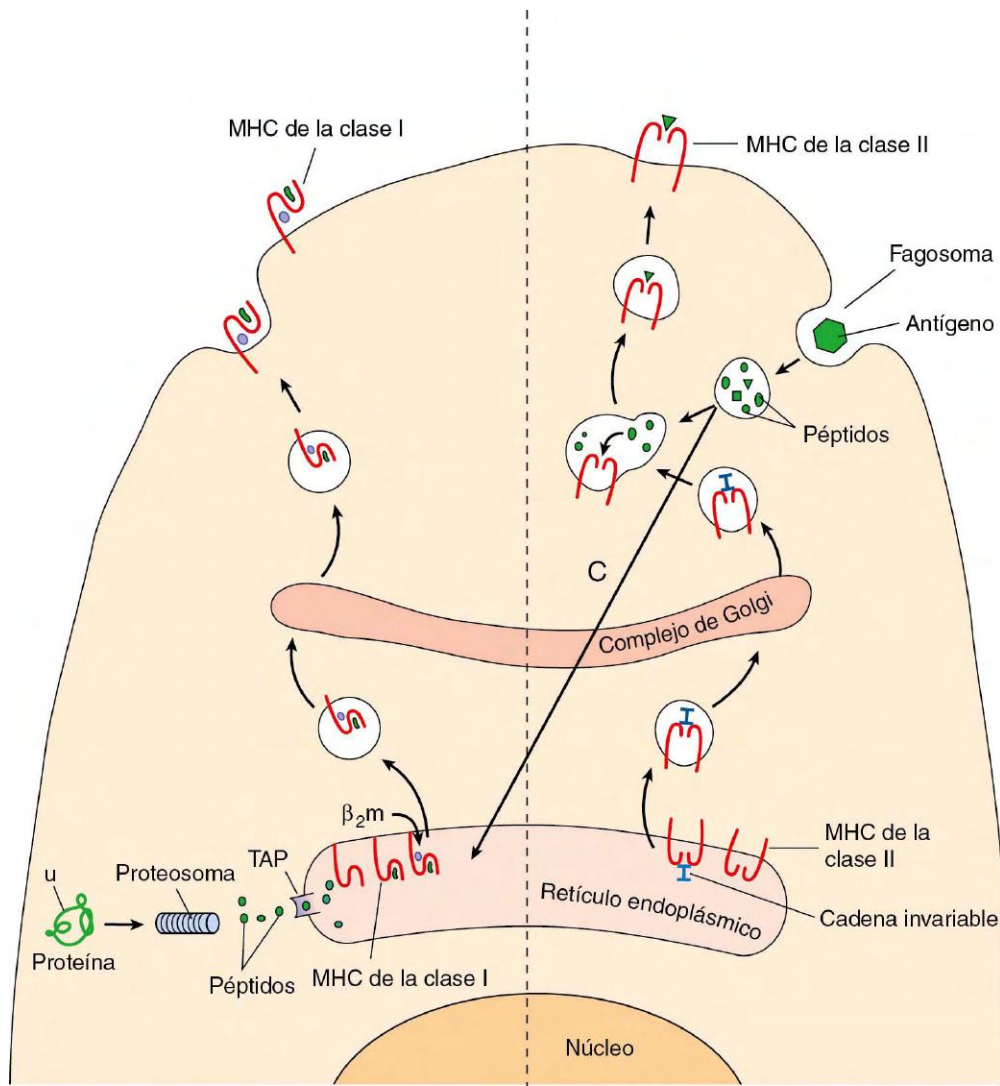
Las **moléculas de la clase I del MHC** ligan y presentan péptidos obtenidos a partir de proteínas celulares en el **proteosoma** (una máquina proteasa) en el citoplasma. Estos péptidos pasan al retículo endoplásmico (RE) por medio del **transportador asociado al procesamiento del antígeno (TAP)**. La mayoría de estos péptidos procede de proteínas mal plegadas o en exceso (basura) marcadas por la unión de la proteína **ubiquitina**. El péptido antigénico se une a la cadena pesada de la molécula de la clase I del MHC. Después la cadena pesada del MHC puede ensamblarse adecuadamente con la  $\beta_2$ -microglobulina, salir del RE y proceder a la membrana celular.

Durante una **infección vírica** se producen grandes cantidades de proteínas víricas que se degradan en péptidos y se convierten en la fuente predominante de péptidos que ocupan las moléculas de la clase I del MHC para ser presentados a los linfocitos T CD8. Las **células trasplantadas (injertos)** expresan péptidos en sus moléculas del MHC, que difieren de las del hospedador, y que por tanto pueden reconocerse como extrañas. Las **células tumorales** expresan a menudo péptidos derivados de proteínas anómalas o embrionarias, que pueden desencadenar respuestas en el hospedador porque éste no se hizo tolerante a ellas. La expresión de estos péptidos «extraños» en el MHC I en la superficie de la célula permite al linfocito T «ver» lo que está pasando dentro de la célula.

Las **moléculas de la clase II** presentan péptidos procedentes de proteínas exógenas que se adquirieron mediante macropinocitosis, pinocitosis o fagocitosis y después se degradaron en los lisosomas de las APC. La proteína de la clase II del MHC también se sintetiza en el RE, pero al contrario que el MHC I, la cadena invariante se asocia al MHC II para impedir la adquisición de un péptido. El MHC II adquiere su péptido antigénico como resultado de la convergencia de la vía de transporte vesicular (que lleva las moléculas de la clase II del MHC recién sintetizadas) y la vía de degradación lisosómica (que lleva proteínas fagocitadas y sometidas a proteólisis). Los péptidos antigénicos desplazan un péptido de la cadena invariable y se asocian a la hendidura formada en la proteína de la clase II del MHC; el complejo se traslada después a la superficie celular.

La **presentación cruzada del antígeno** la utilizan las células dendríticas para presentar antígenos a los linfocitos T CD8 vírgenes con el fin de comenzar la respuesta a los virus y las células tumorales. Tras captar el antígeno (incluidos restos de células apoptóticas) en la periferia, la proteína se degrada, sus péptidos entran en el citoplasma y pasan a través de las TAP al RE para unirse a las moléculas del MHC I.

La siguiente analogía podría ayudar a comprender la presentación del antígeno: Todas las células degradan sus

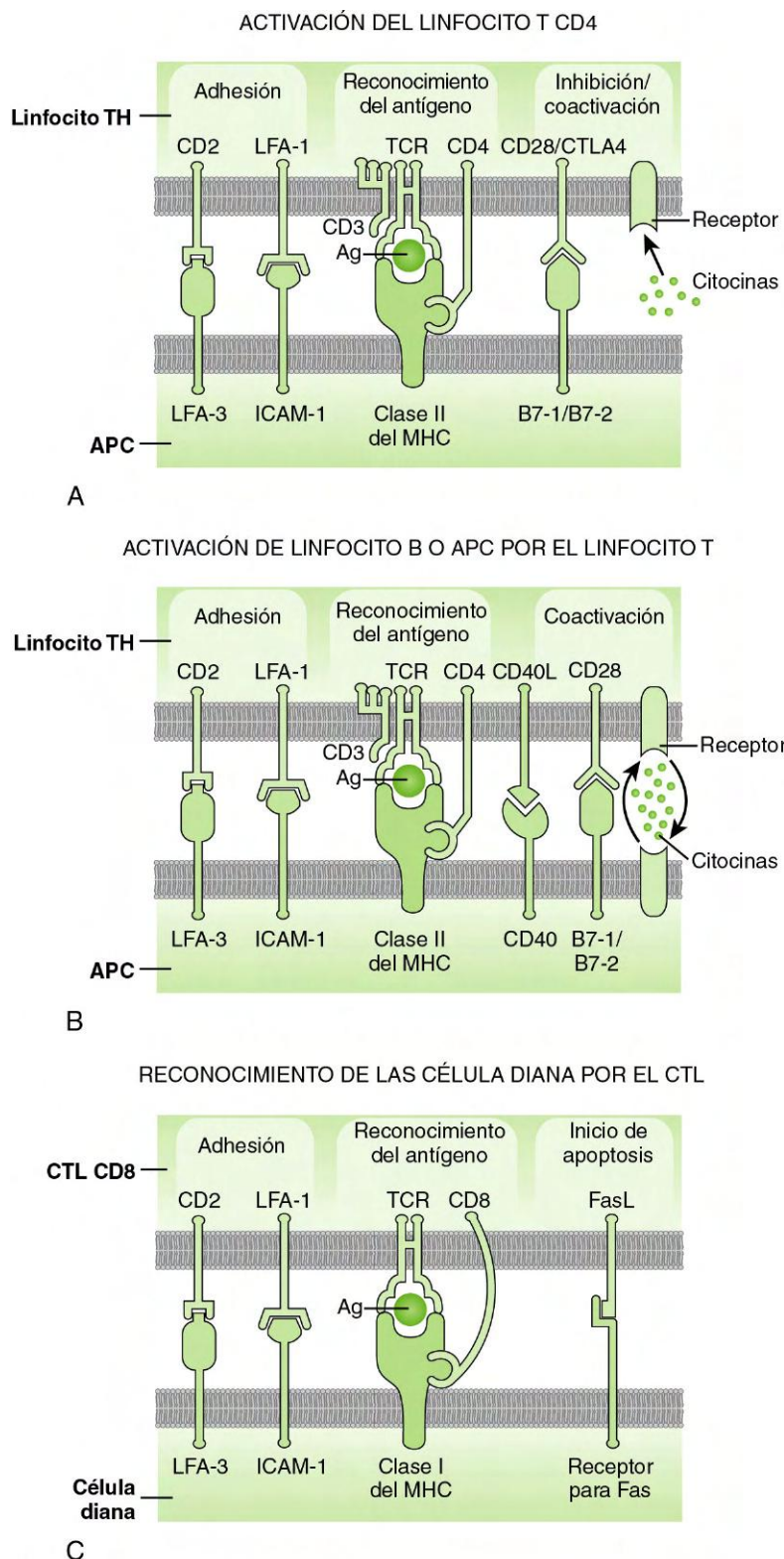


**Figura 9-8** Presentación del antígeno. **A, Endógena:** El antígeno endógeno (producido por la célula y análogo a la basura celular) es enviado mediante su unión a la ubiquitina (*u*) al proteosoma para su digestión. Los péptidos de ocho a nueve aminoácidos se transportan por medio del transportador asociado al procesamiento del antígeno (*TAP*) en el retículo endoplásmico (*RE*). El péptido se une a un surco situado en la cadena pesada de la molécula del complejo principal de histocompatibilidad (*MHC*) de la clase I y la  $\beta_2m$ -microglobulina ( $\beta_2m$ ) se une a la cadena pesada. El complejo se procesa a través del aparato de Golgi y se lleva a la superficie celular para presentarlo a los linfocitos T CD8. **B, Exógena:** Las moléculas de la clase II del MHC se ensamblan en el RE con una cadena proteínica invariable para evitar que adquieran un péptido en el RE. Son transportadas en una vesícula a través del aparato de Golgi. El antígeno exógeno (fagocitado) se degrada en los lisosomas, que después se fusionan con una vesícula que contiene las moléculas de la clase II del MHC. La cadena invariable se degrada y es desplazada por péptidos de 11 a 13 aminoácidos, que se unen a la molécula de la clase II del MHC. El complejo se lleva después a la superficie celular para presentarlo a los linfocitos T CD4. **C, Presentación cruzada:** El antígeno exógeno entra en el RE de las células dendríticas y se presenta en moléculas MHC I a los linfocitos T CD8.

proteínas «basura» y después las presentan en la superficie en cubos de basura de la clase I del MHC. Los linfocitos T CD8 que «patrullan» por el barrio no se alarman si ven en la basura los péptidos normales diarios. Un intruso vírico produciría grandes cantidades de basura de péptidos víricos (p. ej., latas de cerveza, cajas de pizza) que se mostrarían en los cubos de basura moleculares de la clase I del MHC, lo que alertaría a los linfocitos T CD8 que realizan la vigilancia. Las APC (CD, macrófagos y linfocitos B) son parecidos a basureros o trabajadores del alcantarillado; recogen la basura del vecindario o el alcantarillado linfático, lo degradan, se lo enseñan a las moléculas de la clase II del MHC y después pasan al ganglio linfático para presentar los péptidos antigénicos a los linfocitos T CD4 en la «comisaría». Los antígenos extraños alertarán a los linfocitos T CD4 para que liberen citocinas y activen una respuesta inmunitaria.

## ACTIVACIÓN DE LOS LINFOCITOS T CD4 Y SU RESPUESTA AL ANTÍGENO

La activación de las respuestas de linfocitos T vírgenes inician las CD y después las expanden otras APC. Los linfocitos T cooperadores CD4 se activan por la interacción del TCR con el péptido antigénico presentado por las moléculas de la clase II del MHC en la APC (fig. 9-9A). La interacción se ve fortalecida por la unión del CD4 a la molécula de la clase II del MHC y la unión de las proteínas de adhesión del linfocito T y la APC. Es necesaria una **señal coestimuladora** mediada por la unión de las moléculas B7 del macrófago, la célula dendrítica o el linfocito B a las moléculas CD28 del linfocito T para inducir el crecimiento del linfocito T como un mecanismo de seguridad que asegure la activación



**Figura 9-9** Las moléculas implicadas en la interacción entre los linfocitos T y las células presentadoras de antígeno (APC). **A**, Inicio de una respuesta del linfocito T CD4. El inicio de una respuesta del linfocito T CD8 es similar, pero el CD8 y el receptor del linfocito T (TCR) interaccionan con el complejo principal de histocompatibilidad (MHC) I y el péptido que alberga. **B**, La unión del linfocito T CD4 cooperador a un linfocito B, célula dendrítica o macrófago. **C**, Unión del linfocito T CD8 a la célula diana. La interacción Fas-FasL promueve la apoptosis. Las interacciones entre el receptor de superficie celular y el ligando y las de las citocinas están indicadas con la dirección de su acción. Ag, antígeno; CTLA4, linfocito T citotóxico A4; ICAM-1, molécula de adhesión intercelular 1; LFA-1, antígeno asociado a la función del leucocito 1. (De Rosenthal KS, Tan M: *Rapid reviews in microbiology and immunology*, 3.ª ed., Filadelfia, 2010, Elsevier.)

legítima. El B7 también interactúa con el CTLA4, que produce una señal inhibitoria. Las APC activadas expresan suficiente B7 para llenar todos los CTLA4 y unirse después al CD28. También son necesarias señales de las citocinas (p. ej., IL-1, IL-2, IL-6) para iniciar el crecimiento y superar la supresión reguladora de la célula. La activación adecuada del linfocito T cooperador promueve la producción de IL-2 y aumenta la expresión de IL-2R en la superficie celular, lo que potencia la capacidad de la propia célula de unirse a la IL-2 y de mantener la activación por IL-2. Una vez activada, la IL-2 mantiene el crecimiento de la célula y otras citocinas influyen en si el linfocito T cooperador madura en un linfocito cooperador TH1, TH17 o TH2 (v. siguiente apartado).

La activación parcial (interacción del TCR con péptido en el MHC) sin coestimulación lleva a la **anergia** (falta de respuesta) o a la muerte apoptótica (suicidio celular) del linfocito T. Éste es un mecanismo para 1) eliminar linfocitos T auto-reactivos en el timo y 2) promover el desarrollo de **tolerancia** frente a proteínas propias. Además, la unión del CTLA-4, en lugar del CD28, en los linfocitos T con el B7 situado en las células APC puede dar lugar a la anergia hacia el antígeno.

Una vez activados, los linfocitos T CD4 salen del ganglio linfático y entran en la sangre o se desplazan a las zonas de linfocitos B de los ganglios linfáticos y del bazo. La presentación del antígeno inicia interacciones estrechas entre el linfocito T y la APC que permiten a las moléculas CD40L y CD28 del linfocito T unirse a las moléculas CD40 y B7 de las APC. Estas interacciones estimulan la activación mutua del linfocito T y de la APC (fig. 9-9B). Esta interacción y las citocinas producidas por el linfocito T determinarán la función de los macrófagos y las CD y qué inmunoglobulina producirá el linfocito B.

### Funciones del linfocito T CD4 cooperador

Los linfocitos T CD4 promueven la expansión de la respuesta inmunitaria con citocinas promotoras del crecimiento celular y definen la naturaleza de la respuesta con otras citocinas. Los linfocitos T CD4 empiezan como un linfocito TH0 que puede evolucionar a linfocitos TH1, TH2, TH17 y otros linfocitos TH con diferentes funciones, determinado por la CD inicial y las interacciones con las citocinas. Los diferentes tipos de linfocitos TH se definen por las citocinas que secretan y así por las respuestas que inducen (fig. 9-10 y tabla 9-3; v. también fig. 9-1 y tabla 9-1).

La principal función de los **linfocitos TH0** es expandir la respuesta inmunitaria mediante la producción de citocinas que promuevan el crecimiento del linfocito y activar a las CD, incluidos la IL-2, el IFN- $\gamma$  y la IL-4. Una vez activados, los linfocitos TH1 y TH2 producen citocinas que expanden las respuestas innatas e inmunitarias (factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos [GM-CSF], factor de necrosis tumoral  $\alpha$  [TNF- $\alpha$ ] e IL-3) y citocinas que definen la respuesta (autocrina), pero inhiben el desarrollo de otros tipos de linfocitos T CD4.

La activación de las respuestas TH1 exige **IL-12** producida por las CD y los macrófagos y la presentación del antígeno a los linfocitos T CD4. Los linfocitos TH1 se caracterizan por la secreción de **IL-2**, **IFN- $\gamma$**  y **TNF- $\beta$**  (**linfotóxina [LT]**). Estas citocinas estimulan respuestas inflamatorias y la producción de una subclase específica de IgG que se une a receptores para el Fc situados en los neutrófilos y los linfocitos NK y que puede fijar el complemento. El **IFN- $\gamma$** , también conocido como **factor activador del macrófago**, refuerza las respuestas TH1 al favorecer la producción de más IL-12, lo que crea un ciclo que se mantiene a sí mismo. El TNF- $\beta$  puede activar a los neutrófilos. Los linfocitos TH1 son inhibidos por la IL-4

y la IL-10, que producen los linfocitos TH2. Los linfocitos TH1 activados también expresan el ligando **FasL**, que puede interactuar con la proteína **Fas** situada en las células diana para promover la apoptosis (muerte) de la célula diana, y la del receptor para quimiocinas CCR5 que promueve la realocalización en las zonas de infección.

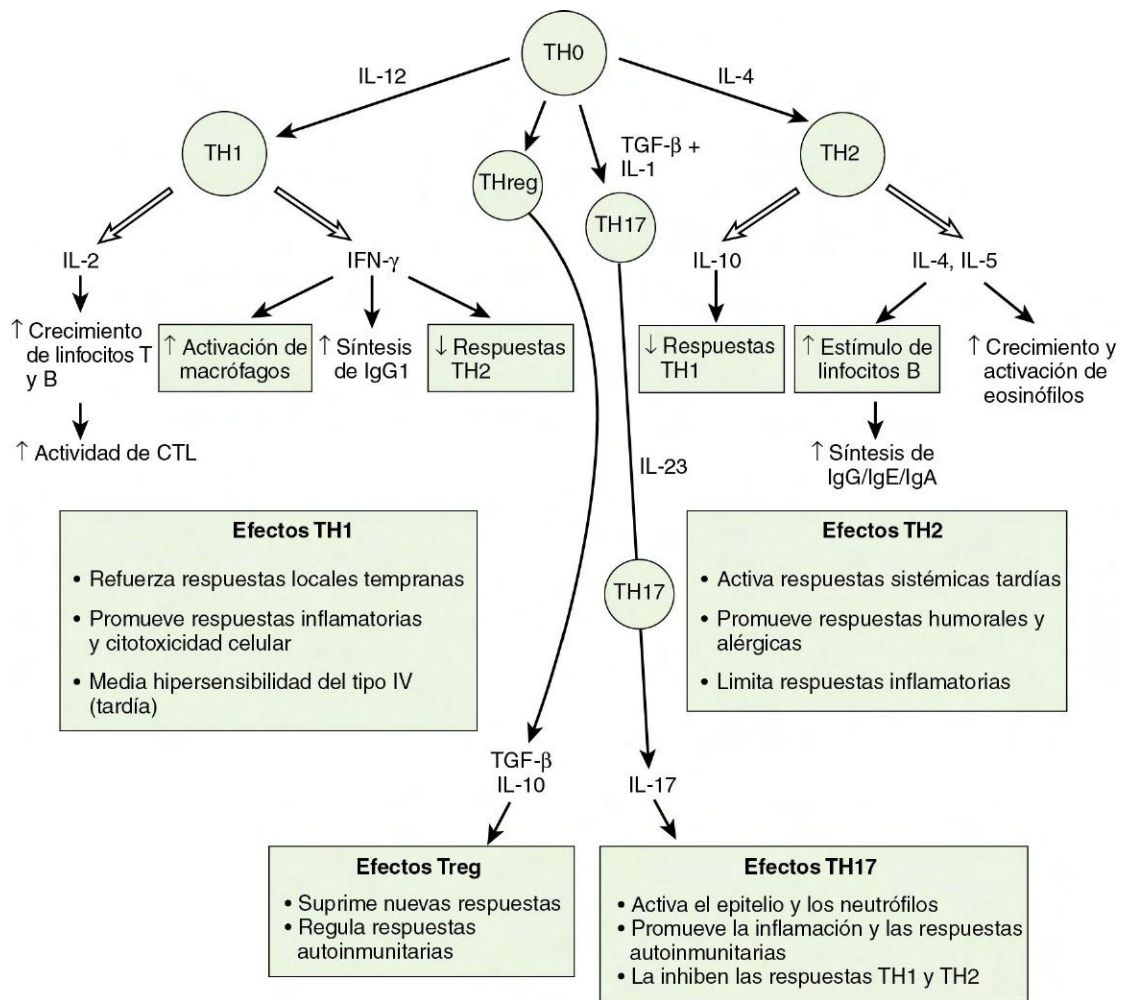
La **respuesta TH1 (1 significa temprana)** suele producirse pronto en la respuesta a una infección y activa las respuestas celulares y de anticuerpos. Las respuestas TH1 amplifican las reacciones inflamatorias locales y las reacciones de HTR al activar a los macrófagos, los linfocitos NK y los linfocitos T CD8 citotóxicos, y también expanden la respuesta inmunitaria al estimular el crecimiento de los linfocitos B y T con la IL-2. Las respuestas inflamatorias y de anticuerpos estimuladas por las respuestas TH1 son importantes para eliminar las infecciones intracelulares (p. ej., virus, bacterias y parásitos) y por hongos, pero también se asocian a enfermedades inflamatorias autoinmunitarias celulares (p. ej., esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn).

Las respuestas antibacterianas y antimicóticas iniciales están mediadas por los linfocitos **TH17**. Éstos son linfocitos T CD4 cooperadores estimulados por la IL-6 más el factor de crecimiento transformador (TGF)  $\beta$  o la IL-23 en lugar de la IL-12. La IL-23 pertenece a la familia de citocinas de la IL-12. Los linfocitos TH17 producen citocinas, como la IL-17, la IL-22, la IL-6 y el TNF- $\alpha$ , y quimiocinas proinflamatorias, que activan a los neutrófilos y promueven las respuestas inflamatorias. Las respuestas TH17 también proporcionarían protección en lugares con privilegio inmunitario, como el ojo, donde hay mucho TGF- $\beta$ . Las respuestas TH17 se asocian a enfermedades inflamatorias celulares autoinmunitarias como la artritis reumatoide.

Las **respuestas TH2 (2 significa secundaria)** se producen más tarde en respuesta a la infección y actúan a nivel sistémico mediante respuestas mediadas por anticuerpos. La respuesta TH2 se produce sin la señal IL-12/IFN- $\gamma$  de las respuestas innatas y después la IL-4 refuerza la continuación de las respuestas TH2. El IFN- $\gamma$  inhibe el desarrollo del linfocito TH2. La respuesta TH2 puede estimularse más tarde en una infección, cuando el antígeno alcanza los ganglios linfáticos y es presentado por las CD, los macrófagos y los linfocitos B. Los linfocitos B que expresan anticuerpos específicos en su superficie pueden capturar, procesar y presentar el antígeno a los linfocitos TH2 con el fin de establecer un circuito específico del antígeno, lo que estimula el crecimiento y la expansión clonal de los linfocitos T cooperadores y de los linfocitos B que reconocen el mismo antígeno. Los linfocitos TH2 liberan las citocinas IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10 que promueven las respuestas humorales (sistémicas). Estas citocinas estimulan al linfocito B para que produzca recombinaciones dentro del gen de las inmunoglobulinas para cambiar de la producción de IgM e IgD a la de subtipos específicos de IgG, IgE o IgA. Las respuestas TH2 se asocian a la producción de IgE, que es útil en las respuestas contra los helmintos pero que media la alergia. Las respuestas TH2 pueden exacerbar una infección intracelular (p. ej., *Mycobacterium leprae*, *Leishmania*) por una disminución prematura de las respuestas TH1 protectoras.

Los **linfocitos Treg que expresan CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>** son linfocitos supresores específicos frente a un antígeno. Estas células impiden el desarrollo de respuestas autoinmunitarias al producir TGF- $\beta$  e IL-10, ayudan a mantener las respuestas de los linfocitos T controladas y promueven el desarrollo de linfocitos memoria. Se han descrito otras respuestas TH, como TH9, TH22 y TFH (T cooperador folicular), y sus nombres se refieren a la principal citocina que producen o a las funciones que la citocina promueve. Los linfocitos TFH proporcionan ayuda a los linfocitos B dentro de los folículos del ganglio linfático.





**Figura 9-10** Las respuestas del linfocito T están determinadas por citocinas. Las células dendríticas inician y determinan el tipo de respuestas de linfocitos T CD4 mediante las citocinas que producen. De manera análoga, los linfocitos T les dicen a otras células qué hacer con otras citocinas. Se indican las citocinas definidoras de las respuestas. ↑, aumento; ↓, reducción; CTL, linfocito T citotóxico; IFN-γ, interferón γ; IgG/IgE/IgA, inmunoglobulina G/E/A; IL, interleucina; TGF-β, factor de crecimiento transformador β; TH, (linfocito) T cooperador. (De Rosenthal KS, Tan M: *Rapid reviews in microbiology and immunology*, 3.ª ed., Filadelfia, 2010, Elsevier.)

## LINFOCITOS T CD8

Los **linfocitos T CD8** incluyen los linfocitos T citotóxicos (CTL) y los **linfocitos supresores**. Los CTL forman parte de la respuesta TH1 y son importantes para eliminar células infectadas por virus y células tumorales. Los linfocitos T CD8 también pueden secretar citocinas del tipo TH1. Se sabe menos sobre los linfocitos supresores.

La respuesta CTL se inicia cuando los linfocitos T CD8 vírgenes en el ganglio linfático son activados por las CD presentadoras de antígeno y por citocinas producidas por los linfocitos T CD4 TH1, incluida la IL-2 (similar a la activación de los linfocitos T CD4 como en la fig. 9-9). La presentación del antígeno en el MHC I puede ser el resultado de una infección vírica o de una presentación cruzada de un antígeno adquirido en el lugar de infección o tumor por una CD. Los linfocitos

**Tabla 9-3** Citocinas producidas por los linfocitos TH1, TH2 y TH17\*

|                                       | TH17  | TH1  | TH2  |
|---------------------------------------|---|--|--|
| Descripción                           | Temprana                                    | 1 = primera = temprana = local   | 2 = segunda = tardía = sistémica   |
| Inductor                              | IL-6 + TGF-β o IL-23                        | IL-12  | IL-4   |
| Citocinas definidoras de la respuesta | IL-17, TNF-α, quimiocinas                   | IFN-γ, IL-2, LT, quimiocinas, etc.*  | IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, quimiocinas, etc.*  |
| Respuesta                             | Neutrófilos, respuesta tisular, inflamación | Celular, célula mielocítica, anticuerpo, reacciones inflamatorias, p. ej., HTR         | Humoral (anticuerpo)   |
| Dianas                                | Bacterias, hongos                           | Infecciones intracelulares víricas, bacterianas, micóticas y parasitarias, antitumoral | Microbios vehiculados por la sangre, algunos virus, algunos parásitos, la mayoría de las bacterias |
|                                       | Inhibido por IL-12                          | Inhibe TH2   | Inhibe TH1   |

GM-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos; HTR, hipersensibilidad de tipo retardado; IFN-γ, interferón γ; IL, interleucina; LT, linfoxina; TGF-β, factor de crecimiento transformador β; TH, (linfocito) T cooperador; TNF-α, factor de necrosis tumoral α.

\*Citocinas comunes TH1 y TH2: GM-CSF, IL-3 (crecimiento del leucocito).

tos T CD8 activados se dividen y diferencian en CTL maduros. Durante una provocación con un virus en un ratón, el número de CTL específicos aumentará hasta 100.000 veces. Cuando los CTL activados encuentran una célula diana, se unen fuertemente a través de interacciones del TCR con proteínas de la clase I del MHC portadoras del antígeno y moléculas de adhesión en ambas células (similar al cierre de una cremallera). Los **gránulos** que contienen moléculas tóxicas, **granzimas (esterasas)** y una proteína formadora de poros (**perforina**) se mueven hacia la zona de la interacción y liberan su contenido en el hueco (**sinapsis inmunitaria**) formado entre el linfocito T y la célula diana. La **perforina** genera agujeros en la membrana celular diana que permiten la entrada del contenido e inducen la **apoptosis (muerte celular programada)** en la célula diana. Los linfocitos T CD8 pueden iniciar también la apoptosis en las células diana a través de la interacción del **FasL situado en el linfocito T con la proteína Fas situada en la superficie de la célula diana**. FasL es un miembro de la familia de proteínas del TNF y Fas es un miembro de la familia de proteínas del receptor para el TNF. La apoptosis se caracteriza por la degradación del ADN de la célula diana en fragmentos separados de unos 200 pares de bases y la ruptura de las membranas internas. Las células se encogen en cuerpos apoptóticos, que son fagocitados fácilmente por los macrófagos y las CD. La apoptosis es un método limpio de muerte celular, al contrario que la necrosis, que lanza señales al neutrófilo que provoca mayor lesión tisular. Los linfocitos T CD4 TH1 y los linfocitos NK también expresan el FasL y pueden iniciar la apoptosis en las células diana.

Los linfocitos T supresores proporcionan una regulación específica del antígeno de los linfocitos T cooperadores por medio de citocinas inhibitorias y otros medios. Como los CTL, los linfocitos T supresores interactúan con las moléculas de la clase I del MHC.

## LINFOCITOS NKT

Los **linfocitos NKT** son como un híbrido entre los linfocitos NK y los linfocitos T. Expresan un marcador del linfocito NK, NK1.1 y un TCR  $\alpha/\beta$ . Al contrario que otros linfocitos T, el repertorio de TCR es muy limitado. Pueden expresar CD4, pero la mayoría carece de moléculas CD4 y CD8 (CD4<sup>-</sup>CD8<sup>-</sup>). El TCR de la mayoría de los linfocitos NKT reacciona con moléculas CD1, que presentan glucolípidos y glucopéptidos microbianos. Tras su activación, los linfocitos NKT liberan grandes cantidades de IL-4 e IFN- $\gamma$ . Los linfocitos NKT ayudan en las respuestas iniciales a la infección y son muy importantes para la defensa frente a infecciones micobacterianas.

## LINFOCITOS B E INMUNIDAD HUMORAL

El componente molecular primario de la respuesta inmunitaria humoral es el anticuerpo. Los linfocitos B y las células plasmáticas sintetizan moléculas de anticuerpo en respuesta a la provocación con el antígeno. Los anticuerpos proporcionan protección ante una nueva provocación de un microorganismo infeccioso, bloquean la propagación del microorganismo en la sangre y facilitan la eliminación del microorganismo infeccioso. Para conseguir estas tareas debe disponerse de un repertorio increíblemente grande de moléculas de anticuerpo que reconozcan el enorme número de microorganismos infecciosos y moléculas que desafían nuestro cuerpo. Además de la interacción específica con estructuras extrañas, las moléculas de anticuerpo también deben interactuar con sistemas y

### CUADRO 9-3

#### Acciones antimicrobianas de los anticuerpos

- Son opsoninas: promueven la ingestión y acción lítica de las células fagocíticas (IgG)
- Neutralizan (bloquean la unión de) bacterias, toxinas y virus
- Aglutinan bacterias: pueden ayudar a su eliminación
- Inmovilizan a los microorganismos móviles
- Se combinan con antígenos en la superficie microbiana y activan la cascada del complemento, lo que induce una respuesta inflamatoria y lleva fagocitos frescos y anticuerpos séricos a la zona
- Se combinan con antígenos en la superficie microbiana, activan la cascada del complemento y anclan el complejo de ataque de la membrana en el que intervienen C5b a C9

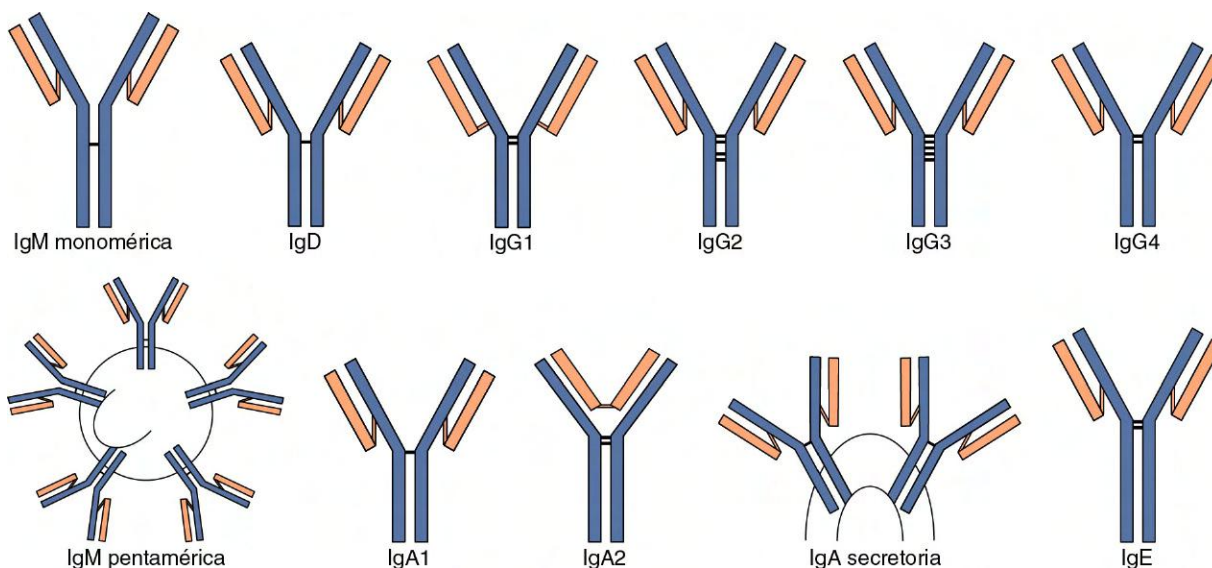
células del hospedador (p. ej., complemento, macrófagos) para promover la eliminación del antígeno y la activación de las consiguientes respuestas inmunitarias (**cuadro 9-3**). Las moléculas de anticuerpo también sirven de receptores de superficie celular que estimulan a las factorías apropiadas de anticuerpos para que crezcan y produzcan más anticuerpos en respuesta al desafío antigénico.

## TIPOS Y ESTRUCTURAS DE LAS INMUNOGLOBULINAS

Las inmunoglobulinas están compuestas por al menos dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras, un dímero de dímeros. Se subdividen en clases y subclases en función de la estructura y distinción del antígeno de sus cadenas pesadas. La IgG, la IgM y la IgA son las principales formas de anticuerpos, mientras que la IgD y la IgE suponen menos del 1% de todas las inmunoglobulinas. Las clases IgA e IgG de inmunoglobulinas se dividen a su vez en subclases en función de diferencias en la porción Fc. Hay cuatro subclases de IgG, designadas IgG1 a IgG4, y dos subclases de IgA (IgA1 e IgA2) (**fig. 9-11**).

Las moléculas de anticuerpo son moléculas en forma de Y con dos regiones estructurales importantes que median las dos principales funciones de la molécula (v. **fig. 9-11**; **tabla 9-4**). La **región variable o lugar de combinación con el antígeno** debe ser capaz de identificar e interactuar de forma específica con un epítipo situado en un antígeno. Cada sujeto produce un gran número de diferentes moléculas de anticuerpo, cada una con una región variable diferente, para reconocer el número aparentemente infinito de diversos antígenos que hay en la naturaleza. La **porción Fc** (tallo del anticuerpo Y) interacciona con los sistemas del hospedador y las células para promover la eliminación del antígeno y la activación de las consiguientes respuestas inmunitarias. La porción Fc es responsable de la fijación del complemento y de la unión de la molécula a los receptores para las inmunoglobulinas (**FcR**) de la superficie celular situados en los macrófagos, los linfocitos NK, los linfocitos T y otras células. Para la IgG y la IgA, la porción Fc interacciona con otras proteínas para promover la transferencia a través de la placenta y la mucosa, respectivamente (**tabla 9-5**). Además, cada uno de los diferentes tipos de anticuerpo puede sintetizarse con una **porción que atraviesa la membrana** con el fin de convertirse en un receptor de superficie para el antígeno.

La IgG y la IgA tienen una **región bisagra** rica en prolina que tiende a ser escindida por enzimas proteolíticas. La digestión



**Figura 9-11** Comparación de las estructuras de las clases y subclases de inmunoglobulinas en los seres humanos. La IgA y la IgM se mantienen juntas en multímeros mediante la cadena J. La IgA puede adquirir el componente secretorio para atravesar las células epiteliales.

de las moléculas de IgG con **papaína** da lugar a dos fragmentos **Fab** y un fragmento **Fc** (fig. 9-12). Cada fragmento Fab tiene una zona de unión al antígeno. La **pepsina** escinde la molécula y produce un fragmento **F(ab')<sub>2</sub>** con dos lugares de unión al antígeno y un fragmento **pFc'**.

Los diferentes tipos y partes de la inmunoglobulina pueden distinguirse también usando anticuerpos dirigidos contra diferentes porciones de la molécula. Los **isotipos** (**IgM, IgD, IgG, IgA, IgE**) se determinan con anticuerpos dirigidos contra la porción Fc de la molécula (*iso* significa lo mismo para todo el mundo). Las diferencias **alotípicas** se producen en moléculas de anticuerpo con el mismo isotipo pero que contienen secuencias de proteína que difieren entre una persona y otra (además de la región que se une al antígeno). El **idiotipo** se refiere a la secuencia de proteínas en la región variable que genera el gran número de regiones que se unen al antígeno.

A nivel molecular, cada molécula de anticuerpo está formada por cadenas pesadas y ligeras codificadas por genes separados. La unidad básica de la inmunoglobulina consiste en **dos cadenas pesadas** (**H, del inglés heavy**) y **dos ligeras** (**L, del inglés light**). La IgM y la IgA tienen multímeros de esta estructura básica. Las cadenas pesadas y ligeras de

inmunoglobulinas se unen entre sí mediante **enlaces disulfuro intercatenarios**. Hay dos tipos de cadenas ligeras (**κ** y **λ**) en las cinco clases de inmunoglobulinas, aunque sólo hay un tipo en una molécula individual. Alrededor del 60% de las moléculas de inmunoglobulinas humanas tiene cadenas ligeras κ y el 40% cadenas ligeras λ. Hay **cinco tipos de cadenas pesadas**, una para cada isotipo de anticuerpo (**IgM, μ; IgG, γ; IgD, δ; IgA, α; e IgE, ε**). Los enlaces disulfuros intracatenarios definen dominios moleculares dentro de cada cadena. Las cadenas ligeras tienen un dominio variable y uno constante. Las cadenas pesadas tienen un dominio variable y tres (IgG, IgA) o cuatro (IgM, IgE) constantes. Los dominios variables de las cadenas pesadas y ligeras interactúan para formar la zona de unión al antígeno. Los dominios constantes de cada cadena forman la porción Fc, proporcionan la estructura molecular de la inmunoglobulina y definen la interacción de la molécula de anticuerpo con los sistemas del hospedador, de ahí su función última. La cadena pesada de las diferentes moléculas de anticuerpo también puede sintetizarse con una región transmembranaria que convierte el anticuerpo en un receptor de superficie específico frente al antígeno para el linfocito B.

**Tabla 9-4** Propiedades y funciones de las inmunoglobulinas

|                          | IgM                | IgD                | IgG             | IgE             | IgA             |
|--------------------------|--------------------|--------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Cadena pesada            | μ                  | δ                  | γ               | ε               | α               |
| Subclases                |                    |                    | γ1, γ2, γ3, γ4  |                 | α1, α2          |
| Masa molecular (kDa)     | 900                | 185                | 154             | 190             | 160             |
| % Ig sérica              | 5-10               | <1                 | 75-85           | <1              | 5-15            |
| Semivida (días)          | 5                  | 2-3                | 23              | 2-3             | 6               |
| Necesidad de linfocito T | Independiente      | Independiente      | Dependiente     | Dependiente     | Dependiente     |
| Tiempo/memoria           | Temprana, primaria | Temprana, primaria | Tardía, memoria | Tardía, memoria | Tardía, memoria |
| Complemento              | ++                 | -                  | ++              | -               | -               |
| Opsonización             | ++                 | -                  | ++              | -               | -               |
| CCDA                     | ++                 | -                  | ++              | -               | -               |
| Atraviesa placenta       | -                  | -                  | ++              | -               | -               |
| Protege mucosa           | +                  | -                  | -??             | -               | +++             |
| Activa mastocito         | -                  | -                  | -               | +++             | -               |

**Tabla 9-5** Interacciones del Fc con componentes inmunitarios

| Componente inmunitario | Interacción   | Función  |
|------------------------|---|--|
| Receptor para el Fc    | Macrófagos  | Opsonización   |
|                        | Neutrófilos polimorfonucleares  | Opsonización   |
|                        | Linfocitos T  | Activación   |
|                        | Linfocitos citotóxicos espontáneos (citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos) | Muerte   |
|                        | Mastocitos para inmunoglobulina E   | Reacciones alérgicas, antiparasitarias                                       |
| Complemento            | Sistema del complemento   | Opsonización, muerte (especialmente de bacterias), activación de inflamación |

### Inmunoglobulina D

La IgD, que tiene una masa molecular de 185 kDa, supone menos del 1% de las inmunoglobulinas séricas. La IgD existe sobre todo como IgD de membrana, que sirve con la IgM de receptor para el antígeno en los primeros estadios del linfocito B para ayudar a iniciar las respuestas de anticuerpo mediante la activación del crecimiento del linfocito B. La IgD y la IgM son los únicos isotipos que pueden expresarse juntos en la misma célula.

### Inmunoglobulina M

La IgM es el primer anticuerpo producido en respuesta a la provocación antigénica y puede producirse con independencia de la ayuda del linfocito T. La IgM supone hasta entre el 5% y el 10% de todas las inmunoglobulinas en los adultos y tiene una semivida de 5 días. Es una **molécula pentamérica** con cinco unidades de inmunoglobulina unidas por enlaces disulfuro y la **cadena J**, con una masa molecular total de 900 kDa. En teoría, esta inmunoglobulina tiene 10 lugares de unión al antígeno.

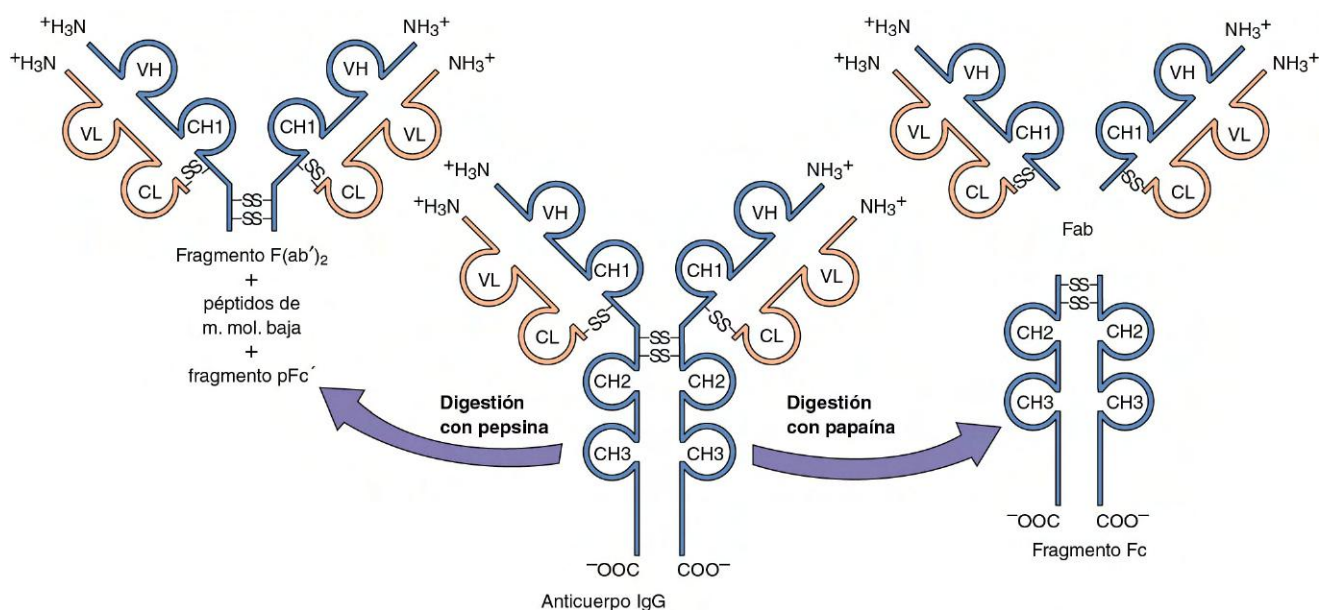
La IgM es la inmunoglobulina más eficiente para fijar (unir) el complemento. Un solo pentámero de IgM puede activar la vía clásica del complemento. La IgM monomérica se encuentra con la IgD en la superficie del linfocito B, donde sirve de receptor para el antígeno. Como la IgM es relativamente grande, permanece en la sangre y pasa difícilmente de la sangre a los tejidos. La IgM es particularmente importante para la inmunidad frente a antígenos polisacáridos situados en el exterior de los microorganismos patógenos. También promueve la fagocitosis y la bacteriolisis al activar el complemento a través de su porción Fc. La IgM también es un componente importante de los factores reumatoides (autoanticuerpos).

### Inmunoglobulina G

La IgG supone alrededor del 85% de las inmunoglobulinas en los adultos. Tiene una masa molecular de 154 kDa en función de sus dos cadenas L de 22.000 Da cada una y sus dos cadenas H de 55.000 Da cada una. Las cuatro subclases de IgG difieren en su estructura (v. fig. 9-11), concentración relativa y función. La producción de IgG requiere la ayuda del linfocito T. La IgG, como una clase de molécula de anticuerpo, tiene la semivida más larga (23 días) de las cinco clases de inmunoglobulinas, atraviesa la placenta y es el principal anticuerpo en la **respuesta anamnésica (de recuerdo)**. La IgG muestra una alta avidéz (capacidad de unión) por los antígenos, fija el complemento, estimula la quimiotaxis y actúa como opsonina para facilitar la fagocitosis.

### Inmunoglobulina A

La IgA supone entre el 5 y el 15% de las inmunoglobulinas séricas y tiene una semivida de 6 días. Tiene una masa molecular de 160 kDa y una estructura monomérica básica de cuatro cadenas. Sin embargo, puede darse en forma de monómeros, dímeros, trímeros y multímeros combinados por la cadena J (como la IgM). Además de la IgA sérica, aparece una **IgA secretoria** en las secreciones corporales que proporciona una inmunidad localizada. La producción de IgA requiere la ayuda especializada del linfocito T y un estímulo mucoso. Los adyuvantes, como la toxina del cólera o bacterias



**Figura 9-12** Digestión proteolítica de la IgG. El tratamiento con pepsina produce un fragmento dimérico  $F(ab')_2$ . El tratamiento con papaína produce fragmentos Fab monovalentes y un fragmento Fc. Los fragmentos  $F(ab')_2$  y Fab se unen al antígeno pero carecen de una región Fc funcional. La cadena pesada se muestra en azul; la cadena ligera en naranja. *m. mol.*, masa molecular.

*Salmonella* atenuadas, pueden promover una respuesta IgA. La IgA se une al **receptor para poli-Ig** situado en las células epiteliales para el transporte a través de la célula. El receptor para poli-Ig permanece unido a la IgA y éste se escinde para convertirse en el **componente secretorio** cuando se secreta la IgA secretoria desde la célula. Un adulto secreta alrededor de 2 g de IgA al día. La IgA secretoria aparece en el calostro, las secreciones intestinales y respiratorias, la saliva, las lágrimas y otras secreciones. Los sujetos con deficiencias de IgA tienen una mayor incidencia de infecciones respiratorias.

## Inmunoglobulina E

La IgE supone menos del 1% de todas las inmunoglobulinas y tiene una semivida de aproximadamente 2,5 días. La mayor parte de la IgE está unida a receptores para el Fc situados en los **mastocitos**, sobre los cuales sirve de receptor para alérgenos y antígenos de parásitos. Cuando suficiente antígeno se une a la IgE situada en el mastocito, éste libera histamina, prostaglandinas, factor activador de las plaquetas y citocinas. La IgE es importante en la protección frente a la infección por parásitos y es responsable de la **hipersensibilidad anafiláctica** (tipo 1) (reacciones alérgicas rápidas).

## INMUNOGENÉTICA

La respuesta de anticuerpos puede reconocer hasta  $10^8$  estructuras pero todavía puede amplificar y centrar de forma específica una respuesta dirigida contra un desafío específico. Los mecanismos para generar este repertorio de anticuerpos y las diferentes subclases de inmunoglobulinas están ligados a acontecimientos génicos aleatorios que acompañan el desarrollo (diferenciación) del linfocito B (fig. 9-13).

Los cromosomas humanos 2, 22 y 14 contienen los genes de las inmunoglobulinas para las cadenas  $\kappa$ ,  $\lambda$  y H, respectivamente. Las **formas en línea germinal** de estos genes constan de grupos diferentes y separados de bloques de construcción génica para las cadenas ligeras (**segmentos génicos V y J**) y pesadas (**segmentos génicos V, D y J**), que se recombinan para producir las regiones variables de las inmunoglobulinas. Estas regiones variables se recombinan entonces con los segmentos génicos de la región constante C. Para la cadena ligera  $\kappa$  hay 300 segmentos génicos V, 5 segmentos génicos J y 1 segmento génico C. El número de segmentos génicos  $\lambda$  para V y J es más limitado. Para la cadena pesada hay de 300 a 1.000 genes V, 12 genes D y 6 genes J (cadena pesada) pero sólo 9 genes C (uno para cada clase y subclase de anticuerpo [ $\mu$ ;  $\delta$ ;  $\gamma_3$ ,  $\gamma_1$ ,  $\gamma_2$  y  $\gamma_4$ ;  $\epsilon$ ;  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$ ]). Además, los segmentos génicos para los péptidos transmembranarios pueden unirse a los genes de la cadena pesada con el fin de permitir que la molécula de anticuerpo se inserte en la membrana del linfocito B como un receptor para el antígeno de activación.

La producción de la molécula final de anticuerpo en el linfocito pre-B y B requiere la recombinación génica a nivel del ácido desoxirribonucleico (ADN) y el procesamiento posterior a la traducción a nivel del ácido ribonucleico (ARN) para ensamblar el gen de inmunoglobulina y producir el ARN mensajero funcional (ARNm) (v. fig. 9-13). Cada segmento V, D y J está rodeado de secuencias de ADN que promueven la **recombinación direccional y la pérdida de las secuencias de ADN intermedias**. Cada lugar de recombinación se une entonces mediante nucleótidos insertados de forma aleatoria, lo que puede aumentar la diversidad de la secuencia o romper el gen dependiendo del número de nucleótidos insertados. La yuxtaposición de segmentos génicos V y J elegidos al azar de las cadenas ligeras y de los segmentos génicos V, D y J de las cadenas pesadas produce la región variable de las cadenas

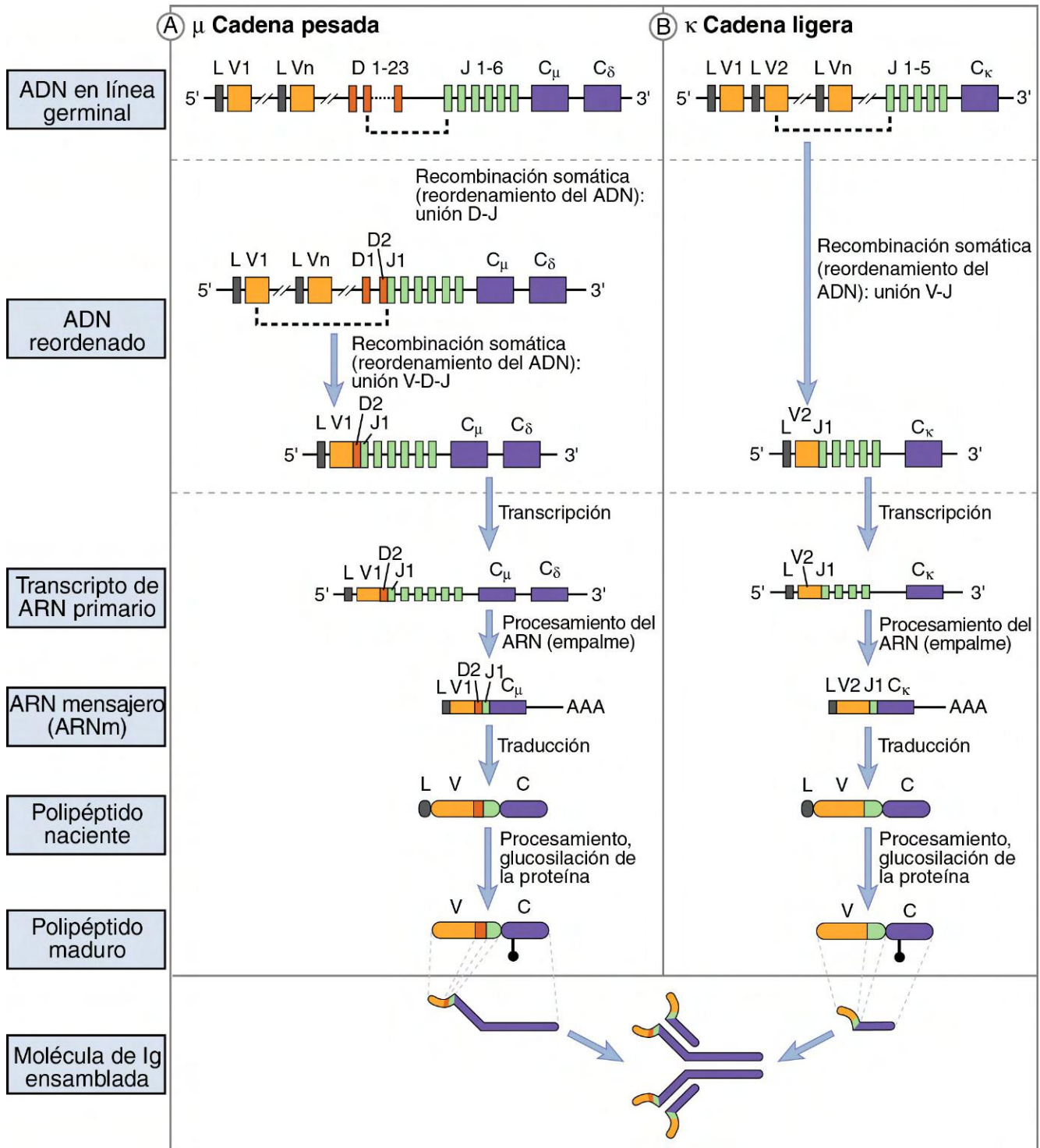
de inmunoglobulinas. Estas reacciones de recombinación son análogas al emparejamiento y cosido de patrones similares procedentes de una gran tela que luego se cortan dejando fuera las asas de tela extra intermedias. También puede tener lugar más tarde la **mutación somática** del gen de inmunoglobulinas en los linfocitos B activados en crecimiento que añade un número enorme de secuencias codificadoras para la región variable y ajusta la especificidad de la respuesta inmunitaria. Las secuencias de la región variable (VDJ) se unen por recombinación a las secuencias  $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\gamma_3$ ,  $\gamma_1$ ,  $\gamma_2$  y  $\gamma_4$ ,  $\epsilon$ ,  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$  de los segmentos génicos C para producir un gen de cadena pesada. En los linfocitos pre-B y B inmaduros se produce ARNm que contiene los segmentos génicos de la región variable conectados con las secuencias génicas C para  $\mu$  y  $\delta$ . El procesamiento del ARNm elimina  $\mu$  o  $\delta$ , como si fuera un intrón, para producir la inmunoglobulina final. El linfocito pre-B expresa IgM citoplásmica, mientras que el linfocito B expresa IgM citoplásmica, IgM de superficie e IgD de superficie. La IgM y la IgD son la única pareja de isotipos que puede expresarse en la misma célula.

El **cambio de clase** (IgM a IgG, IgE o IgA) se produce en los linfocitos B maduros en respuesta a diferentes citocinas sintetizadas por los linfocitos T cooperadores CD4 TH1 o TH2 (v. fig. 9-13). Cada uno de los segmentos génicos C, excepto  $\delta$ , está precedido de una secuencia de ADN llamada **lugar de cambio**. Después de la señal adecuada de las citocinas, el cambio por delante de la secuencia  $\mu$  se recombina con el cambio delante de las secuencias  $\gamma_3$ ,  $\gamma_1$ ,  $\gamma_2$ , o  $\gamma_4$ ,  $\epsilon$ , o  $\alpha_1$  o  $\alpha_2$ , lo que crea un asa de ADN que después se elimina. El procesamiento del transcrito de ARN da lugar al ARNm final para la proteína de cadena pesada de la inmunoglobulina. Por ejemplo, la producción de IgG1 daría lugar a la escisión del ADN que contiene los segmentos génicos C  $C_\mu$ ,  $C_\delta$  y  $C_{\gamma_3}$  para unir la región variable al segmento génico  $C_{\gamma_1}$ . **El cambio de clase cambia la función de la molécula de anticuerpo (reagente Fc) pero no cambia su especificidad (región variable)**.

Los últimos pasos en la diferenciación del linfocito B a linfocitos memoria no cambian el gen del anticuerpo. Los **linfocitos memoria** son linfocitos B reactivos frente al antígeno y de vida larga que expresan el marcador de superficie CD45RO. Los linfocitos memoria pueden activarse en respuesta al antígeno en fases posteriores para dividirse y producir entonces su anticuerpo específico. Las **células plasmáticas** son la última fase de diferenciación de los linfocitos B con un núcleo pequeño pero un citoplasma grande lleno de retículo endoplásmico. Las células plasmáticas son factorías de anticuerpos.

## RESPUESTA DE ANTICUERPOS

En los linfocitos pre-B se genera un repertorio inicial de inmunoglobulinas IgM e IgD mediante los acontecimientos génicos descritos antes. La expresión de la IgM y la IgD en la superficie celular acompaña a la diferenciación del linfocito pre-B en linfocito B. El anticuerpo de superficie actúa como un receptor para el antígeno que desencadena la activación del linfocito B por medio de sus receptores asociados de transducción de la señal, Ig- $\alpha$  (CD79a) e Ig- $\beta$  (CD79b). Una cascada de cinasas de tirosinas de proteínas, fosfolipasa C y flujos de calcio activa la transcripción y el crecimiento celular para mediar la señal activadora. Otras moléculas de superficie, como el receptor CR2 (CD21) para el complemento (C3d), amplifican la señal de activación. La combinación de estas señales desencadena el crecimiento y aumenta el número de células que producen anticuerpos frente a ese antígeno. De esta forma se seleccionan los linfocitos B que mejor reconocen los diferentes epítomos de ese antígeno para que aumente su número en un proceso llamado **expansión clonal**.

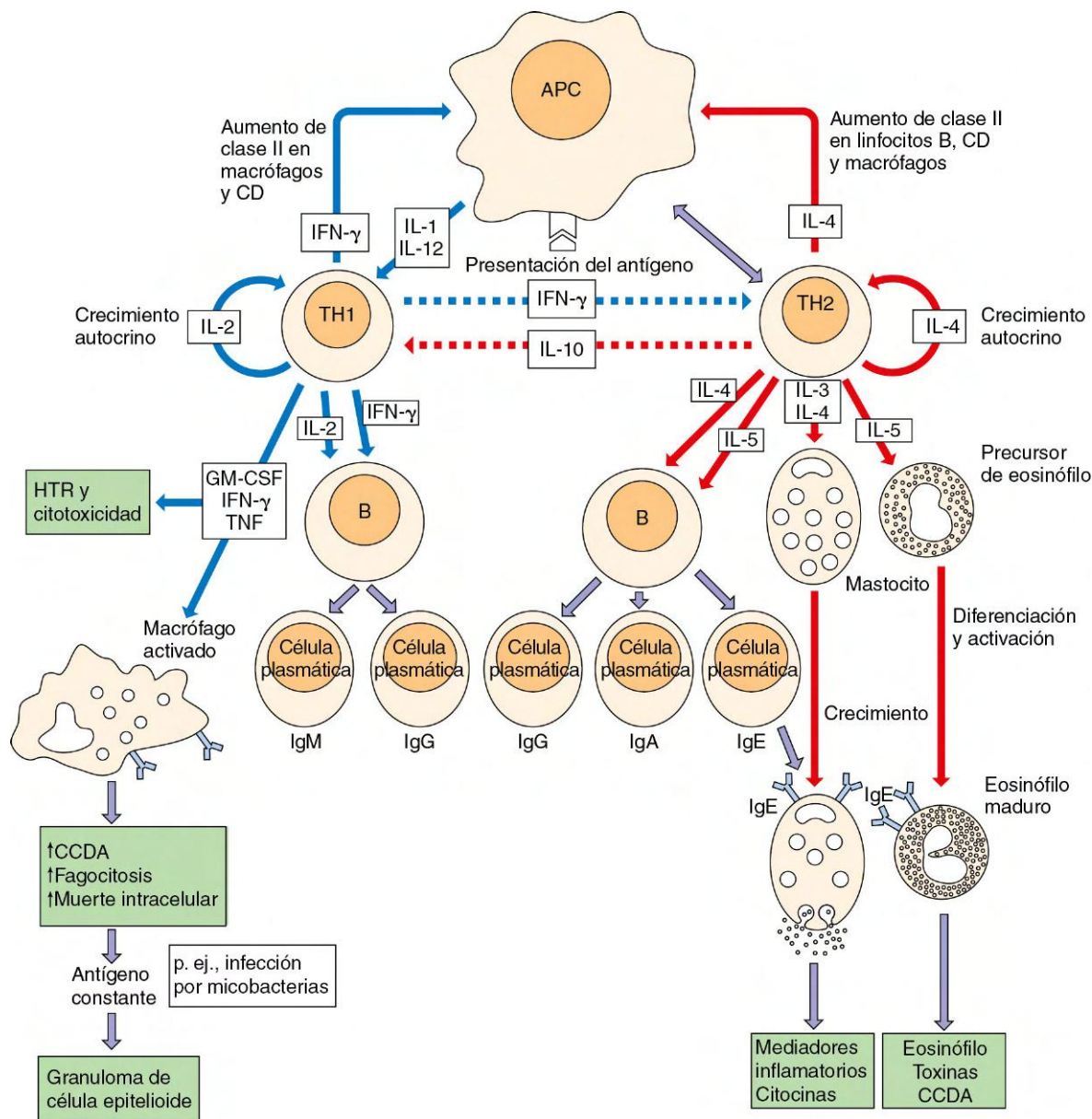


**Figura 9-13** El reordenamiento del gen de inmunoglobulina para producir IgM. El gen de inmunoglobulina en línea germinal contiene múltiples genes V, D y J que se recombinan y eliminan las secuencias intermedias y yuxtaponen las secuencias de la región variable a las secuencias de las cadenas pesadas  $\mu$ - $\delta$  durante el desarrollo del linfocito B en la médula ósea. La ayuda del linfocito T induce la diferenciación de los linfocitos B y promueve la recombinación génica y el cambio de clase de Ig. Las regiones de cambio que están delante de los genes de la región constante (incluidas las subclases IgG) permiten la unión de la región VDJ preformada con otros genes de la región constante de la cadena pesada, eliminando los genes  $\mu$ ,  $\delta$  y otros intermedios. Esto produce un gen de inmunoglobulina con la misma región VDJ (excepto por la mutación somática) pero diferentes genes  $\mu$ ,  $\delta$  y otros intermedios. El empalme del ARN mensajero (ARNm) produce el ARNm final de la IgM y la IgD.

La **expansión clonal** de los linfocitos B específicos frente al antígeno aumenta el número de factorías de anticuerpos que producen el relevante y así aumenta la fuerza de la respuesta del anticuerpo. La activación de los linfocitos B también promueve la **mutación somática de la región variable**, lo que incrementa la diversidad de las moléculas de anticuerpo dirigidas contra el antígeno específico. Se estimulan preferentemente los clones de linfocitos B que expresan el anticuerpo con la mayor fuerza de unión con el antígeno. Esto selecciona una mejor respuesta de anticuerpos.

Los **antígenos independientes de T** tienen estructuras repetitivas que pueden entrecruzar un número suficiente de anticuerpos de superficie para estimular el crecimiento de los linfocitos B específicos frente al antígeno. La unión

del componente C3d del complemento a su receptor (CR2, CD21) facilita la activación de la respuesta de anticuerpo. Por el contrario, la producción del anticuerpo frente a **antígenos dependientes de T** requiere las interacciones del linfocito B con el linfocito T cooperador por medio del CD40 (situado en el linfocito B), el CD40L (linfocito T) y la acción de las citocinas. Diferentes combinaciones de citocinas producidas por linfocitos T cooperadores inducen el cambio de clase. *Las respuestas de los linfocitos TH1 cooperadores (IFN- $\gamma$ ) promueven la producción de IgG. Las respuestas de los linfocitos T cooperadores TH2 (IL-4, IL-5, IL-6) promueven la producción de IgG, IgE e IgA. La producción de IgA la promueven especialmente la IL-5 y el TGF- $\beta$*  (fig. 9-14). Los linfocitos memoria se desarrollan con la ayuda del linfoci-



**Figura 9-14** La ayuda del linfocito T determina la naturaleza de la respuesta inmunitaria humoral. Las interacciones entre el receptor y el ligando entre los linfocitos T y los linfocitos B y las citocinas asociadas a TH1 o TH2 determinan la consiguiente respuesta. Las respuestas TH1 las inicia la interleucina (IL) 12 y las conduce el interferón  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), y promueven las respuestas celulares y la producción de la IgG (líneas continuas azules) e inhiben las respuestas TH2 (líneas discontinuas azules). La IL-4 y la IL-5 de los linfocitos TH2 promueven las respuestas humorales (líneas continuas rojas) e inhiben las respuestas TH1 (líneas discontinuas rojas). El epitelio de la mucosa promueve la producción de IgA secretoria. Los recuadros coloreados denotan resultados finales.  $\uparrow$ , aumento;  $\downarrow$ , reducción; APC, célula presentadora de antígeno; CCDA, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos; CD, células dendríticas; CTL, linfocito T citotóxico; GM-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos; HTR, hipersensibilidad de tipo retardado; TNF, factor de necrosis tumoral.

to T. La diferenciación terminal produce la última factoría de anticuerpos, la célula plasmática.

Durante una respuesta inmunitaria se producen anticuerpos contra diferentes epítomos del objeto extraño, proteína o microorganismo infeccioso. *El anticuerpo específico es una mezcla de muchas moléculas de inmunoglobulinas diferentes producidas por muchos linfocitos B diferentes (anticuerpo policlonal)*, y cada molécula de inmunoglobulina difiere en el epítomo que reconoce y en la fuerza de la interacción. Las moléculas de anticuerpo que reconocen al mismo antígeno pueden unirse con diferente fuerza (**afinidad**, unión monovalente a un epítomo; **avidez**, unión multivalente del anticuerpo al antígeno).

Los **anticuerpos monoclonales** son anticuerpos idénticos producidos por un solo clon de células o por mielomas (cánceres de células plasmáticas) o hibridomas. Los hibridomas son células clonadas en el laboratorio obtenidas de la fusión de células esplénicas productoras de anticuerpos y una célula de mieloma. En 1975, Kohler y Millstein idearon la técnica de producción de anticuerpos monoclonales a partir de hibridomas de linfocitos B. El hibridoma es inmortal y produce un solo anticuerpo (monoclonal). Esta técnica ha revolucionado el estudio de la inmunología porque permite seleccionar (clonar) las células individuales productoras de anticuerpo y su desarrollo en factorías celulares para la producción de grandes cantidades de ese anticuerpo. Se han comercializado anticuerpos monoclonales como reactivos diagnósticos y con un propósito terapéutico.

### Evolución temporal de la respuesta de anticuerpos

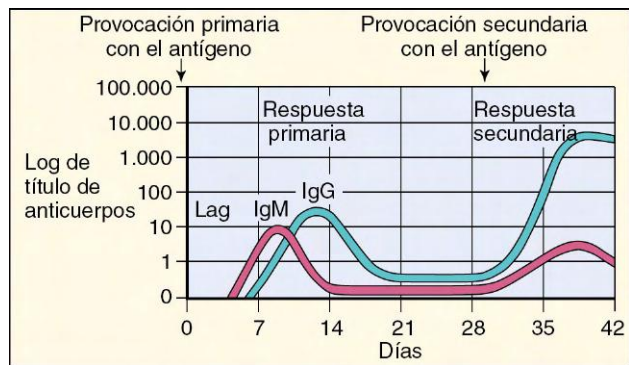
La respuesta primaria de anticuerpos se caracteriza por la producción inicial de IgM. Los anticuerpos IgM aparecen en la sangre a los 3 días a 2 semanas de la exposición a un nuevo inmunógeno. Éste es el único tipo de anticuerpo desencadenado contra los glúcidos (cápsula bacteriana). La producción de IgG, IgA o IgE requiere el desarrollo de una respuesta suficiente de linfocitos T cooperadores para promover el cambio de clase y requiere unos 8 días. El anticuerpo sérico predominante será IgG (fig. 9-15). Los primeros anticuerpos que se producen reaccionan con el antígeno residual y por tanto son eliminados con rapidez. Sin embargo, después de un lapso de tiempo, el título de anticuerpos aumenta de forma logarítmica hasta alcanzar una fase estable.

Una nueva exposición a un inmunógeno, una **respuesta secundaria**, induce una respuesta de anticuerpos reforzada (también denominada **respuesta anamnésica**). La activación de linfocitos memoria preformados da lugar a una producción mucho más rápida de anticuerpos, que dura más y alcanza un título más alto. Los anticuerpos en una respuesta secundaria son sobre todo de la clase IgG.

### PREGUNTAS

¿Qué afirmación de las siguientes es incorrecta y por qué?

1. El laboratorio estudió la presencia en un lactante de anticuerpos IgM maternos.



**Figura 9-15** Evolución temporal de las respuestas inmunitarias. La respuesta primaria se produce después de un período de espera. La respuesta IgM es la primera respuesta. La respuesta inmunitaria secundaria (respuesta anamnésica) alcanza un título elevado, dura más y consiste sobre todo en IgG.

2. Un investigador intentó utilizar fragmentos  $F(ab')_2$  marcados con fluorescencia para localizar moléculas de la clase II del MHC en la superficie celular de las células presentadoras de antígeno sin entrecruzarlas (unión de dos moléculas a la vez).
3. A un paciente se le diagnostica una infección por una cepa específica de la gripe A (A/Bangkok/1/79/H3N2) por la presencia de IgG frente a virus de la gripe en el suero tomado en la primera visita (a los 2 días del inicio de los síntomas).
4. Se considera que un paciente es incapaz de utilizar el sistema del complemento debido a una deficiencia de linfocitos T, porque esto impide promover el cambio de clase de los linfocitos B.
5. El análisis de los genes de inmunoglobulinas de los linfocitos B tomados del paciente descrito en la frase 4 no contenía secuencias génicas de regiones variables VDJ recombinadas.
6. Se considera que un paciente tiene una deficiencia de linfocitos B porque las concentraciones séricas de IgE e IgD eran indetectables a pesar de concentraciones adecuadas de IgG e IgM.

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

### BIBLIOGRAFÍA

- Abbas AK, et al: *Cellular and molecular immunology*, ed 6, Philadelphia, 2007, Saunders.
- DeFranco AL, Locksley RM, Robertson M: *Immunity: the immune response in infectious and inflammatory disease*, Sunderland, Mass, 2007, Sinauer Associates.
- Janeway CA, et al: *Immunobiology: the immune system in health and disease*, ed 6, New York, 2004, Garland Science.
- Kindt TJ, Goldsby RA, Osborne BA: *Kuby immunology*, ed 6, New York, 2007, WH Freeman.
- Kumar V, Abbas AK, Fausto N: *Robbins and Cotran pathologic basis of disease*, ed 7, Philadelphia, 2005, Saunders.
- Sompayrac L: *How the immune system works*, ed 2, Malden, Mass, 2003, Blackwell Scientific.
- Trends Immunol*: Issues contain understandable reviews on current topics in immunology.



## RESPUESTAS

---

1. Las moléculas de IgM son demasiado grandes para abandonar el plasma y no pueden atravesar la placenta.
2. Las moléculas de inmunoglobulinas nativas y de  $F(ab')_2$  son divalentes o multivalentes y pueden unirse a más de una molécula de la superficie celular, lo que las entrecruza.
3. La IgG sólo se produce unos 6 días después de una primera infección y requiere la ayuda del linfocito T. Podría haber IgG de una infección anterior. La IgM que se produce pronto en una infección como parte de una respuesta primaria es una buena indicación de una primoinfección.

4. Aunque la perforina la producen los linfocitos T y se parece al C9, el hígado y otras células, pero no los linfocitos T, sintetizan componentes del complemento, de modo que una deficiencia de linfocitos T no afectará a las concentraciones del complemento. Además, la IgM fija muy bien el complemento y se producirá sin la presencia de los linfocitos T.
5. La diferenciación en un linfocito B requiere la recombinación de la región variable VDJ, pero esto ocurre sin la ayuda del linfocito T.
6. La porción Fc del gen de la inmunoglobulina produce inmunoglobulinas en el orden de IgM, IgD, IgG, IgE e IgA. Sería improbable que no se expresara IgD y se expresaran el resto de los genes.

Los capítulos anteriores de esta sección introdujeron los diferentes actores inmunitarios y sus características. Este capítulo describe las diferentes funciones que desempeñan en la protección del hospedador frente a la infección, sus interacciones y las consecuencias inmunopatogénicas que pueden surgir como resultado de la respuesta (**cuadro 10-1**). La mayoría de las infecciones se controlan con respuestas innatas antes de que comiencen las respuestas inmunitarias, pero las respuestas inmunitarias son necesarias para resolver las infecciones más problemáticas. La importancia de cada componente de la respuesta del hospedador difiere en los distintos microorganismos infecciosos (**tabla 10-1**), y su importancia resulta obvia cuando faltan por problemas genéticos o están inhibidos por la quimioterapia, la enfermedad o la infección (p. ej., el síndrome de la inmunodeficiencia adquirida [SIDA]).

Los seres humanos tienen tres líneas básicas de protección contra la infección por los microbios que bloquean su entrada, propagación en el cuerpo y colonización inapropiada.

1. **Barreras naturales**, como la piel, las mucosas, el epitelio ciliado, el ácido gástrico y la bilis, restringen la entrada del microorganismo.
2. **Defensas inmunitarias innatas que no son específicas frente al antígeno**, como la fiebre, el interferón, el complemento, los neutrófilos, los macrófagos, las células dendríticas (CD) y los linfocitos citolíticos espontáneos (NK, *natural killer*), proporcionan respuestas locales rápidas que actúan en el sitio de la infección y pueden restringir el crecimiento y la propagación del microorganismo.
3. **Respuestas inmunitarias adaptativas específicas frente al antígeno**, tales como los anticuerpos y los linfocitos T, refuerzan las protecciones innatas y se dirigen, atacan y eliminan de forma específica a los invasores que consiguen atravesar las primeras dos defensas.

Las funciones de la barrera y las respuestas innatas son generalmente suficientes para controlar la mayoría de las infecciones antes de que se produzcan los síntomas o la enfermedad. El inicio de una respuesta inmunitaria específica nueva frente al antígeno tarda tiempo y las infecciones pueden crecer y propagarse durante este período. La inmunidad y la memoria inmunitaria desencadenadas previamente por la infección o la vacunación pueden activarse con la suficiente rapidez como para controlar la mayoría de las infecciones.

## RESPUESTAS ANTIBACTERIANAS

La **figura 10-1** ilustra la progresión de las respuestas protectoras a los ataques bacterianos. La protección se inicia con la activación local de las respuestas innatas e inflamatorias y progresa hacia las respuestas de fase aguda y específicas del antígeno a escala sistémica. La respuesta progresa de factores antibacterianos solubles (péptidos y complemento) a respuestas celulares

y después a respuestas solubles de anticuerpos. La respuesta antibacteriana del hospedador más importante es la destrucción fagocítica mediante los neutrófilos y los macrófagos. El complemento y el anticuerpo facilitan que los fagocitos absorban a los microbios y las respuestas del linfocito T CD4 TH17 y TH1 aumentan y regulan su función. En el **cuadro 10-2** se presenta un resumen de las respuestas antibacterianas.

### Inicio de la respuesta

Una vez que pasan las barreras, las superficies de las células bacterianas activan las vías alternativas o de la lectina del complemento presentes en el líquido intersticial y en el suero. El **sistema del complemento** (v. **cap. 8**) es una defensa antibacteriana importante y muy temprana. La **vía alternativa del complemento (properdina)** puede activarse con ácido teicoico, peptidoglucano y lipopolisacáridos (LPS) sin anticuerpos y, con la **proteína ligadora de manosa**, puede activar la vía de la lectina del complemento. Más adelante, cuando esté presente la inmunoglobulina (Ig) M o IgG, se activará la vía clásica del complemento. Las tres vías convergen para generar una C3-convertasa que escinde el C3 en C3a, C3b y C3d y la C5-convertasa que produce C5a. Los fragmentos «a» activan, atraen y promueven la anafilaxia incorporando neutrófilos y macrófagos en el sitio de la infección. El C3b promueve su fagocitosis como una opsonina. El complejo de ataque de la membrana (MAC) puede destruir directamente las bacterias gramnegativas y, en una extensión mucho menor, las bacterias grampositivas (el peptidoglucano grueso de la bacteria grampositiva la protege de los componentes). *Neisseria* son especialmente sensibles a la acción lítica del complemento debido a la estructura truncada del lipooligosacárido en la parte exterior de la membrana. El complemento facilita la eliminación de todas las bacterias mediante la producción de:

1. **Factores quimiotácticos (C5a)** para atraer neutrófilos y macrófagos al sitio de la infección.
2. **Anafilotoxinas (C3a, C4a y C5a)** para estimular al mastocito a liberar histamina y así aumentar la permeabilidad vascular, permitiendo el acceso al sitio de la infección.
3. **Opsoninas (C3b)**, que se unen a la bacteria y promueven su fagocitosis.
4. Un **activador del linfocito B (C3d)** que aumenta la producción de anticuerpos.

Las moléculas de la pared celular bacteriana (ácido teicoico y fragmentos de peptidoglucanos de las bacterias grampositivas y lípidos A de los LPS de las bacterias gramnegativas) también activan los **receptores para el patrón molecular asociado a microorganismos patógenos (PAMP)**, que incluyen los **receptores del tipo toll (TLR)** de la superficie celular y los receptores citoplásmicos de los peptidoglucanos: proteína del dominio de oligomerización ligador de nucleótidos (NOD) 1, NOD2 y la criopirina (**cuadro 10-3**). El **lípidos A (endotoxina)** se une al TLR4 y a otros receptores PAMP y es un fuerte activador de las CD, los macrófagos, los linfocitos B y otras células seleccionadas

(p. ej., células epiteliales y endoteliales). La fijación de estos PAMP a los receptores en las células epiteliales, los macrófagos, las células de Langerhans y las CD activa las cascadas de la cinasa que activan al inflammasoma y también promueven la producción de citocinas (incluidas **las citocinas de la fase aguda, la interleucina (IL)1, la IL-6 y el factor de necrosis tumoral [TNF]**), las respuestas protectoras y la maduración de las CD. El inflammasoma promueve la escisión de la IL-1 $\beta$  y la IL-18 para reforzar la inflamación local. Los linfocitos NK, los linfocitos NKT y los linfocitos T  $\gamma/\delta$  que residen en el tejido también responden, producen citocinas y refuerzan las respuestas celulares.

La IL-1 y el TNF- $\alpha$  aumentan la respuesta inflamatoria estimulando de forma local los cambios en el tejido, promoviendo la diapédesis de los neutrófilos y los macrófagos hacia la zona y activando a estas células y las respuestas sistémicas. La IL-1 y el TNF- $\alpha$  son pirógenos endógenos, que inducen la fiebre y también inducen la **respuesta de la fase aguda**. La inflamación, la lesión tisular, la prostaglandina E<sub>2</sub> y los interferones asociados a la infección también pueden desencadenar la respuesta de fase aguda. La respuesta de fase aguda promueve cambios que refuerzan las defensas del hospedador, y entre ellos están la fiebre, la anorexia, la somnolencia, los cambios metabólicos y la producción de proteínas. Las proteínas de fase aguda producidas y liberadas dentro del suero son la proteína C-reactiva, los componentes del complemento, las proteínas de la coagulación, las proteínas ligadoras de LPS, las proteínas de transporte, los inhibidores de proteasas y las proteínas de adherencia. La **proteína C-reactiva** forma complejos con los polisacáridos de numerosas bacterias y hongos y activa la vía del complemento, lo que facilita la eliminación de estos microorganismos a través de una mayor fagocitosis. Las proteínas de fase aguda refuerzan las defensas innatas contra la infección.

Las CD inmaduras (CDi), los macrófagos y otras células del linaje del macrófago producirán IL-23 e IL-12, además de las citocinas de fase aguda. La IL-12 activa los linfocitos NK en el sitio de la infección, que pueden producir interferón  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) para activar más a los macrófagos y las CD. La IL-12 y la IL-23 activan las respuestas inmunitarias TH1 y TH17, respectivamente, para reforzar la función de los macrófagos y los neutrófilos. Las células epiteliales también responden a los PAMP y liberan citocinas para promover las protecciones naturales.

Estas acciones inician la inflamación aguda local. La expansión de los capilares y el incremento del flujo sanguíneo llevan más sustancias antibacterianas a la zona. El aumento de la permeabilidad y la alteración de las moléculas superficiales de la estructura microvascular permiten el acceso de líquido y proteínas del plasma y atraen y facilitan la entrada de los leucocitos al sitio de la infección. Las cininas y los factores de la coagulación inducidos por el daño tisular (p. ej., factor XII [factor de Hageman], bradicinina, fibrinopéptidos) también participan en la inflamación. Estos factores aumentan la permeabilidad vascular y son quimiotácticos para los leucocitos. Los productos del metabolismo del ácido araquidónico también influyen en la inflamación. La ciclooxigenasa 2 (COX-2) y la 5-lipooxigenasa convierten el ácido araquidónico en **prostaglandinas y leucotrienos**, respectivamente, que median básicamente en todos los aspectos de la inflamación aguda. A la evolución de la inflamación le pueden seguir incrementos rápidos de las concentraciones séricas de las proteínas de fase aguda, especialmente de la proteína C-reactiva (que puede multiplicarse por mil en 24 o 48 horas) y del amiloide sérico A. Aunque estos procesos son beneficiosos, también provocan dolor, eritema, calor y edema y promueven el daño tisular. El daño tisular se debe en cierta medida al complemento y los macrófagos pero sobre todo a los neutrófilos. Cuando se desencadena a nivel sistémico, estas mismas funciones

## CUADRO 10-1

### Resumen de la respuesta inmunitaria

El drama de la respuesta del hospedador a la infección se despliega en varios actos tras un desafío infeccioso, con ciertas diferencias que dependen del villano microbiano. Los actores son las células de la respuesta innata, incluidos los neutrófilos; las células del linaje monocito-macrófago, las células dendríticas inmaduras (CDi) y las células dendríticas (CD); los linfocitos citolíticos espontáneos (NK); los linfocitos T y B de la respuesta específica frente al antígeno; y otras células. Estas células se distinguen por sus estructuras externas, sus trajes, que también definen sus papeles en la respuesta inmunitaria. El Acto 1 empieza en el lugar de la infección y en él participan las respuestas innatas. La activación del complemento libera los fragmentos «a», C3a, C4a y C5a, que atraen a los actores al lugar de la infección. Los neutrófilos y, después, los macrófagos activados, actúan directamente sobre las bacterias y la infección. Los interferones del tipo 1 limitan la replicación del virus, activan a los linfocitos NK y también facilitan el desarrollo de las posteriores respuestas de linfocitos T. Los linfocitos NK proporcionan respuestas rápidas a la infección y matan a las células infectadas por virus y a las tumorales. Los linfocitos NK vuelven en el Acto 2 para matar a las células decoradas con anticuerpos (citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos [CCDA]). Las CD establecen un puente entre las respuestas protectoras innata y específica del antígeno al producir en primer lugar citocinas para aumentar la acción y tomar después la carga adquirida por fagocitosis y pinocitosis para llevarla hasta el ganglio linfático como la única célula presentadora de antígeno (APC) que puede **iniciar** una respuesta inmunitaria. El Acto 2 comienza en el ganglio linfático, donde las CD maduras presentan el antígeno a los linfocitos T. La trama de esta historia puede reforzar las respuestas inflamatorias locales (TH17, TH1) o iniciar respuestas humorales sistémicas (TH2), dependiendo del diálogo de citocinas entre la CD y el linfocito T. Los linfocitos T desempeñan un papel central en la activación y el control (ayuda) de las respuestas inmunitarias e inflamatorias mediante la liberación de citocinas. En el Acto 3, el reparto de linfocitos T y de linfocitos B aumenta en número y se diferencia en células efectoras y plasmáticas para proporcionar respuestas inmunitarias específicas celulares y de anticuerpos frente al antígeno. Los macrófagos y los linfocitos B refinan y fortalecen la dirección de la respuesta como APC. Ciertos miembros del reparto de linfocitos B y T mantienen un perfil bajo y se convierten en células memoria capaces de repetir el drama con mayor rapidez y eficiencia en el futuro. Los actores celulares específicos, las interacciones entre receptores y ligandos que tienen lugar entre los actores y el diálogo de citocinas determinan el drama que se desplegará durante la respuesta inmunitaria.

pueden originar un shock séptico, debido en gran medida a la filtración de grandes cantidades de líquido en el tejido.

### Respuestas fagocíticas

El C3a, el C5a, los productos bacterianos (p. ej., formil-metionil-leucil-fenilalanina [f-met-leu-fe]) y las quimiocinas producidas por las células epiteliales, las células de Langerhans y otras células en la piel y el epitelio de la mucosa son poderosos factores quimiotácticos para los neutrófilos, los macrófagos y, más adelante en la respuesta, para los linfocitos. Las

**Tabla 10-1** Importancia de las defensas antimicrobianas en cada microorganismo infeccioso

|                                    | Bacterias | Bacterias intracelulares | Virus | Hongos | Parásitos             |
|------------------------------------|-----------|--------------------------|-------|--------|-----------------------|
| Complemento                        | +++       | -                        | -     | -      | -                     |
| Interferón α/β                     | -         | -                        | ++++  | -      | -                     |
| Neutrófilos                        | ++++      | -                        | +     | +++    | ++                    |
| Macrófagos                         | +++       | +++*                     | ++    | ++     | +                     |
| Linfocitos citolíticos espontáneos | -         | -                        | +++   | -      | -                     |
| TH1 CD4                            | +         | ++                       | +++   | ++     | +                     |
| TH17                               | ++        | ++                       | ++    | ++++   | +                     |
| Linfocitos T citotóxicos CD8       | -         | ++                       | ++++  | -      | -                     |
| Anticuerpos                        | +++       | +                        | ++    | ++     | ++ (IgE) <sup>†</sup> |

\*Por activación de los macrófagos.

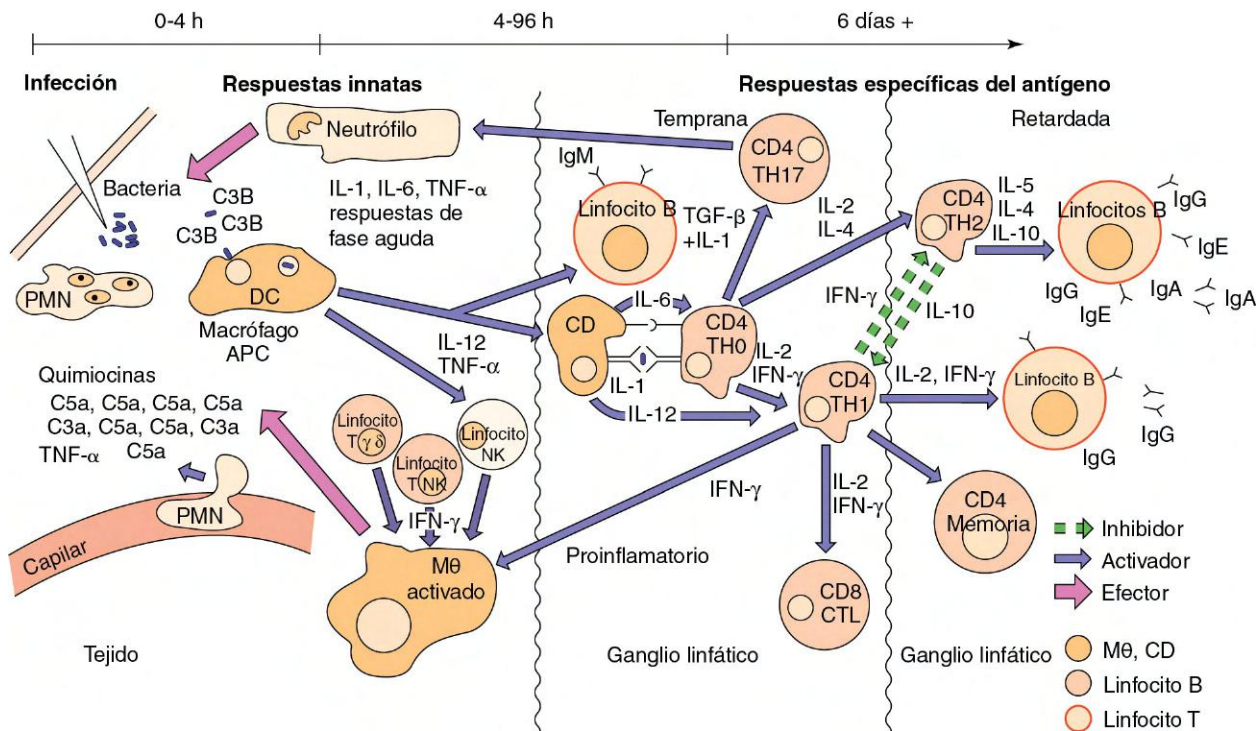
<sup>†</sup>La inmunoglobulina E y los mastocitos son especialmente importantes en las infecciones por helmintos.

quimiocinas y el factor de necrosis tumoral α (TNF-α) hacen que las células endoteliales que recubren los capilares (cerca de la inflamación) se separen y que pasen los leucocitos mediante la expresión de moléculas complementarias de adhesión («velcro» molecular) para promover la diapédesis (v. fig. 8-7). Los neutrófilos polimorfonucleares (PMN), los monocitos y en ocasiones los eosinófilos son las primeras células que llegan a la zona en respuesta a la infección; a continuación les siguen los macrófagos. El reclutamiento de cayados inmaduros de neutrófilos procedentes de la médula ósea durante la infección está indicado por una «desviación a la izquierda» en el hemograma completo. Los macrófagos y la respuesta TH17 incorporan y activan a los neutrófilos, y el IFN-γ producido por los linfocitos NK y los linfocitos T CD4 TH1 activa a las CD.

Las bacterias se unen a los neutrófilos y los macrófagos mediante receptores para los glúcidos bacterianos (lectinas [proteínas que se unen a azúcares específicos]), receptores

para la fibronectina (específicamente para *Staphylococcus aureus*) y receptores para opsoninas, incluidos el complemento (C3b), la proteína C-reactiva, la proteína ligadora de manosa y la porción Fc del anticuerpo. Los microbios se interiorizan en una vacuola fagocítica que se fusiona con los lisosomas primarios (macrófagos) o gránulos (PMN) para permitir la inactivación y la digestión del contenido de la vacuola. La destrucción fagocítica puede ser dependiente o independiente del oxígeno, según las sustancias químicas antimicrobianas producidas por los gránulos (v. fig. 8-8 y cuadro 8-5).

En el neutrófilo, el peróxido de hidrógeno y el ión superóxido producidos por la oxidasa del fosfato del dinucleótido nicotinamida adenina reducido (NADPH) y los iones hipoclorito generados por la mieloperoxidasa destruyen a los microorganismos. El óxido nítrico producido por los neutrófilos y los macrófagos activados tiene actividad antimicrobiana y es además la segunda molécula mensajera más importante



**Figura 10-1** Respuestas antibacterianas. Primero, las respuestas innatas no específicas del antígeno atraen y promueven las respuestas del neutrófilo polimorfonuclear (PMN) y el macrófago (Mθ). Las células dendríticas (CD) y el antígeno llegan al ganglio linfático para activar las respuestas inmunitarias tempranas (TH17, TH1 e IgM). Más adelante, se desarrollan las respuestas TH2 sistémicas de anticuerpos y las células memoria. **La duración de estos episodios se indica en la parte superior de la figura.** APC, células presentadoras de antígenos; CTL, linfocito T citotóxico; IFN-γ, interferón γ; IL, interleucina; TGF-β, factor de crecimiento transformador β; TH, (linfocito) T cooperador; TNF-α, factor de necrosis tumoral α.

## CUADRO 10-2

## Resumen de respuestas antibacterianas

## Complemento

Vías alternativa y de la lectina activadas por superficies bacterianas  
 Vía clásica activada más tarde por complejos anticuerpo-antígeno  
 Producción de proteínas quimiotácticas y anafilótóxicas (C3a, C5a)  
 Oponización de bacterias (C3b)  
 Promoción de la muerte de las bacterias gramnegativas  
 Activación de linfocitos B (C3d)

## Neutrófilos

Importante célula fagocítica antibacteriana  
 Muerte mediante mecanismos dependientes e independientes del oxígeno

## Células dendríticas

Producción de citocinas de fase aguda (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1); IL-23, IL-12; IFN- $\alpha$   
 Presentación del antígeno a linfocitos T CD4 y CD8  
 Inicio de respuestas inmunitarias en linfocitos T vírgenes

## Macrófagos

Importante célula fagocítica antibacteriana  
 Muerte mediante mecanismos dependientes e independientes del oxígeno  
 Producción de TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-23, IL-12  
 Activación de respuestas de fase aguda e inflamatorias  
 Presentación del antígeno a linfocito T CD4

## Linfocitos T

Respuesta de linfocito T  $\gamma/\delta$  frente a metabolitos bacterianos  
 Respuesta de linfocito T citolítico espontáneo 1 a la presentación en CD1 de glucolípidos micobacterianos  
 Respuestas TH1 CD4 importantes para las bacterias, en especial las infecciones intracelulares  
 Respuesta TH2 CD4 importante para protecciones con anticuerpos  
 La respuesta TH17 CD4 activa a los neutrófilos

## Anticuerpo

Unión a estructuras de la superficie de las bacterias (fimbrias, ácido lipoteicoico, cápsula)  
 Bloqueo de unión  
 Oponización de bacterias para fagocitosis  
 Promoción de acción del complemento  
 Promoción de eliminación de bacterias  
 Neutralización de toxinas y enzimas tóxicas

IFN- $\alpha$ , interferón  $\alpha$ ; IL, interleucina; TNF- $\alpha$ , factor de necrosis tumoral  $\alpha$ .

(como el monofosfato de adenosina cíclico [AMPC]) que aumenta las respuestas inflamatorias y de otro tipo. La **destrucción independiente del oxígeno** en los neutrófilos tiene lugar en el momento de la fusión del fagosoma con los gránulos azurófilos que contienen proteínas catiónicas (p. ej., catepsina G) y los gránulos específicos que contienen lisozima y lactoferrina. Estas proteínas destruyen a las bacterias gramnegativas interrumpiendo la integridad de su membrana celular, pero son bastante menos eficaces frente a las bacterias grampositivas, a las que se destruye sobre todo a través de mecanismos dependientes del oxígeno.

Los neutrófilos contribuyen a la inflamación de diferentes formas. Liberan prostaglandinas y leucotrienos y aumentan la permeabilidad vascular, provocan tumefacción (edema) y

## CUADRO 10-3

## Componentes bacterianos que activan respuestas protectoras

## Activación directa a través de receptores del patrón asociados a microorganismos patógenos

Lipopolisacárido (endotoxina)  
 Ácido lipoteicoico  
 Lipoarabinomanán  
 Glucolípidos y glucopéptidos  
 Polianiones  
 N-Formil péptidos (formil-metionil-leucil-fenilalanina)  
 Fragmentos de peptidoglucano

## Quimiotaxis a través de C3a, C5a y otros mecanismos

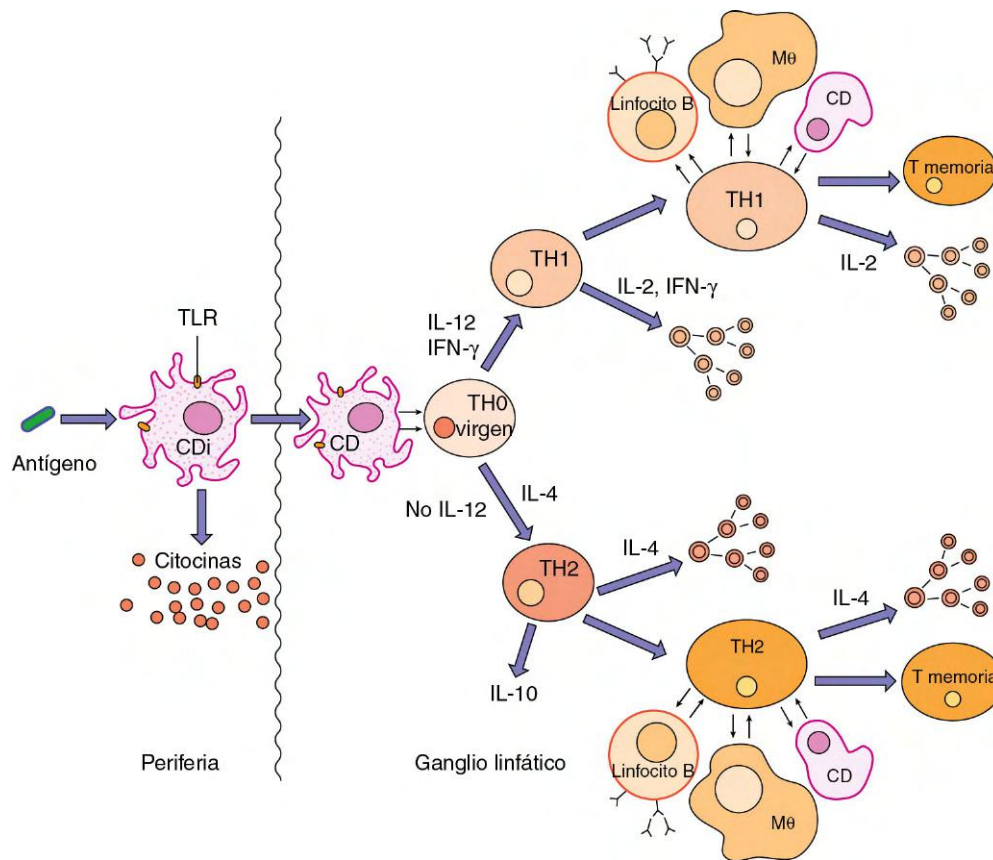
Fragmentos de peptidoglucano  
 Activación en la superficie celular de la vía alternativa del complemento

estimulan los receptores del dolor. Además, durante la fagocitosis, los gránulos pueden derramar su contenido y dañar el tejido. Los neutrófilos tienen vidas cortas y los neutrófilos muertos producen **pus**.

Al contrario que los neutrófilos, los macrófagos tienen vidas largas, pero las células tienen que activarse (enfadarse) con IFN- $\gamma$  (el mejor) para destruir los microbios fagocitados. El factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), el TNF- $\alpha$  y la linfoxina (TNF- $\beta$ ) mantienen la acción antimicrobiana. Al inicio de la infección, los linfocitos NK y NKT producen el IFN- $\gamma$  y más adelante lo producen los linfocitos T CD4. Además de los macrófagos tisulares, los **macrófagos esplénicos** son importantes para eliminar bacterias, especialmente bacterias encapsuladas, de la sangre. Los sujetos asplénicos (por motivos congénitos o quirúrgicos) son muy proclives a la neumonía, la meningitis y otras manifestaciones de la infección por *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* y otras bacterias encapsuladas.

## Respuesta específica frente al antígeno a la exposición bacteriana

Al ingerir las bacterias y después de que los componentes bacterianos estimulen los TLR, las células de Langerhans y las CDi maduran, dejan de fagocitar y se mueven hacia los ganglios linfáticos para procesar y liberar sus antígenos interiorizados y presentarlos a los linfocitos T (fig. 10-2). Los péptidos antigénicos (de más de 11 aminoácidos) producidos por las proteínas fagocitadas (vía exógena) están unidos a las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad de la clase II (MHC) y las células presentadoras de antígenos (APC) las presentan a los **linfocitos T CD4 TH0** vírgenes. Los linfocitos T CD4 se activan mediante una combinación de 1) péptido antigénico en la hendidura de la molécula del MHC II con el receptor del linfocito T para el antígeno (TCR) y con el CD4, 2) señales coestimuladoras proporcionadas por la interacción de las moléculas B7 de la CD con las moléculas CD28 de los linfocitos T y 3) IL-6 y otras citocinas producidas por la CD. Los linfocitos TH0 producen IL-2, IFN- $\gamma$  e IL-4. De forma simultánea, las moléculas bacterianas con estructuras repetitivas (p. ej., polisacáridos capsulares) interaccionan con los linfocitos B y expresan IgM e IgD en la superficie específicas frente al antígeno y activan el crecimiento de la célula y la producción de IgM. Los polisacáridos microbianos de la pared celular, especialmente el LPS y también el componente C3d del complemento, activan a los linfoci-



**Figura 10-2** Inicio y expansión de las respuestas inmunitarias específicas. Las células dendríticas inmaduras (CDi) en el sitio de la infección adquieren bacterias y restos, los componentes bacterianos activan a la célula a través de los receptores del tipo toll (TLR) y entonces las células dendríticas (CD) maduran, se mueven hacia el ganglio linfático y presentan el antígeno a los linfocitos T vírgenes para iniciar la respuesta específica frente al antígeno. Durante una respuesta secundaria o memoria, los linfocitos B, los macrófagos y las CD pueden presentar el antígeno para iniciar la respuesta. IFN- $\gamma$ , interferón  $\gamma$ ; IL, interleucina; M $\phi$ , macrófago; TH, (linfocito) T cooperador.

tos B y promueven respuestas específicas de anticuerpos IgM. Los ganglios linfáticos tumefactos indican la activación del linfocito como respuesta a la exposición antigénica.

Los linfocitos T  $\gamma/\delta$ , los linfocitos NKT y las células linfocíticas innatas (entre ellas los linfocitos NK) también proporcionan respuestas tempranas. Los **linfocitos T  $\gamma/\delta$**  en el tejido y en la sangre detectan los metabolitos amina fosforilados de algunas bacterias (*Escherichia coli*, micobacterias) pero no de otras (estreptococos, estafilococos). Las CD pueden presentar glucolípidos bacterianos para activar a los linfocitos NKT. Estos linfocitos T y las **células linfocíticas innatas** producen IFN- $\gamma$ , que activa a los macrófagos y a las CD para reforzar las reacciones inflamatorias celulares locales.

La conversión de los linfocitos TH0 en linfocitos TH17 y TH1 inicia la expansión de la respuesta del hospedador. Las citocinas de fase aguda IL-1 y TNF- $\alpha$  junto al TGF- $\beta$  promueven el desarrollo de los **linfocitos T CD4 TH17**. Los linfocitos TH17 producen IL-17 y TNF- $\alpha$  para activar las células epiteliales y los neutrófilos y promueven además la producción de péptidos antimicrobianos. Las respuestas TH17 son importantes para las respuestas antibacterianas tempranas y las respuestas antimicobacterianas. También es importante un equilibrio entre las respuestas TH17 y Treg para regular las poblaciones de la flora intestinal.

Las CD que producen IL-12 promueven las respuestas TH1. Los **linfocitos T CD4 TH1** promueven y refuerzan las respuestas inflamatorias (p. ej., activación por el IFN- $\gamma$  del macrófago) y el crecimiento de los linfocitos T y B (IL-2)

para extender la respuesta inmunitaria y 2) estimulan a los linfocitos B para que produzcan anticuerpos que ligan el complemento (IgM, IgG en el momento del cambio de clase). Estas respuestas son importantes en las fases iniciales de una defensa antibacteriana. Las respuestas TH1 también son esenciales para combatir las infecciones bacterianas intracelulares y las micobacterias, que se esconden del anticuerpo. El IFN- $\gamma$  activa los macrófagos para destruir el microbio fagocitado. La estimulación crónica de los linfocitos T CD4 TH1 mediante los macrófagos que expresan un antígeno microbiano (micobacteriano o histoplásmico) y la producción de IFN- $\gamma$  pueden transformar otros macrófagos en células epitelioides y células gigantes, que pueden rodear la infección y producir un granuloma. *Los linfocitos T CD8 no son muy importantes para la inmunidad antibacteriana.*

Las respuestas de los **linfocitos T CD4 TH2** se producen sin IL-12 en los ganglios linfáticos más distantes. Las CD también inician estas respuestas y la presentación del antígeno al linfocito B mantiene la fijación del antígeno al anticuerpo de la superficie de la célula en los linfocitos B y también promueve la absorción del antígeno, su preparación y la presentación de los péptidos antigénicos en las moléculas del MHC de la clase II al linfocito CD4 TH2. El linfocito TH2 produce IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13, lo que aumenta la producción de IgG y, dependiendo de otros factores, la producción de IgE o IgA. La respuesta TH2 también promueve la diferenciación terminal de los linfocitos B en fábricas de anticuerpos: las células plasmáticas.

Los **linfocitos T CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> reguladores (Treg)** evitan la activación falsa de los linfocitos T vírgenes, reducen las respuestas TH1 y TH2 y promueven el desarrollo de algunos linfocitos específicos frente al antígeno en linfocitos T memoria. Sólo las CD pueden invalidar el bloqueo de los Treg a la activación de los linfocitos T vírgenes.

Los **anticuerpos** son la protección principal contra las bacterias extracelulares y la reinfección, y promueven su eliminación y evitan que las bacterias se propaguen en la sangre. El anticuerpo promueve la activación del complemento, osoniza las bacterias para la fagocitosis, bloquea la adhesión bacteriana y neutraliza (inactiva) las exotoxinas (p. ej., teta-noespasmina, toxina botulínica) y otras proteínas citotóxicas producidas por las bacterias (p. ej., enzimas degradativas). La inmunización con una vacuna con exotoxinas inactivas (toxoides) es el medio de protección principal contra los efectos posiblemente mortales de las exotoxinas.

Los anticuerpos **IgM** se producen al inicio de la respuesta antibacteriana. La fijación de IgM a la bacteria activa la cascada clásica del complemento, lo que promueve la destrucción directa de las bacterias gramnegativas y las respuestas inflamatorias. La IgM suele ser el único anticuerpo que se produce contra los glúcidos capsulares. El gran tamaño de la IgM limita su capacidad de propagación dentro del tejido. Más adelante en la respuesta inmunitaria, el linfocito T cooperador promueve la diferenciación del linfocito B y el cambio de clase de la inmunoglobulina para producir IgG. Los anticuerpos **IgG** son el anticuerpo predominante, especialmente en la reexposición. Los anticuerpos IgG fijan el complemento y promueven la absorción fagocítica de las bacterias a través de los receptores para el Fc de los macrófagos. La producción de **IgA** requiere citocinas TH2 y otros factores. La IgA es el principal anticuerpo secretor y es importante para la protección de las mucosas. La IgA secretora adquiere el componente secretor que promueve la interacción y el paso de la IgA a través de las células epiteliales de la mucosa. La IgA neutraliza la fijación de las bacterias y sus toxinas en las superficies de las células epiteliales.

Una respuesta primaria específica frente al antígeno en la infección bacteriana tarda de 5 a 7 días. El movimiento de la CD al ganglio linfático puede tardar de 1 a 3 días, a lo que le sigue la activación, la expansión y la maduración de la respuesta. En la reexposición a la infección, las células plasmáticas de vida larga todavía pueden estar produciendo anticuerpos. Los linfocitos T memoria pueden responder rápidamente a la presentación del antígeno con la CD, el macrófago o el linfocito B, no sólo la CD; hay linfocitos B memoria que responden rápidamente al antígeno; y la respuesta de anticuerpos secundaria ocurre en 2 o 3 días.

### Respuestas inmunitarias intestinales

La flora intestinal interactúa constantemente y está regulada por los sistemas innato e inmunitario del tejido linfático asociado al intestino. De igual forma, la respuesta inmunitaria está determinada por sus interacciones con la flora intestinal ya que las células reguladoras limitan el desarrollo de las respuestas autoinmunitarias y de la inflamación. Las CD, las células linfocíticas innatas, los Treg, los linfocitos TH17, TH1 y otros linfocitos T y los linfocitos B de las placas de Peyer y los folículos linfáticos intestinales vigilan las bacterias que están dentro del intestino. Estas células y las epiteliales y otras células que recubren el intestino producen péptidos antimicrobianos y las células plasmáticas secretan IgA en el intestino para mantener una mezcla saludable de bacterias. Al mismo tiempo, las células reguladoras evitan que se produzcan respuestas inmunitarias nocivas o excesivas contra el contenido

del intestino. Las alteraciones de la flora microbiana o su interacción con las células innatas e inmunitarias pueden desorganizar el sistema y dar lugar a enfermedades inflamatorias intestinales. Por ejemplo, la ausencia o una mutación en el receptor NOD2 para los peptidoglucanos aumenta las posibilidades de ciertos tipos de enfermedad de Crohn.

### Inmunopatogenia bacteriana

La activación de las respuestas inflamatorias y de fase aguda puede provocar daños tisulares y sistémicos significativos. La activación de los macrófagos y las CD en el hígado, el bazo y la sangre mediante la endotoxina puede promover la liberación del TNF- $\alpha$  a la sangre, lo que provocará muchos síntomas de **septicemia**, entre ellos el fracaso hemodinámico, el shock y la muerte (v. apartado Tormenta de citocinas y [cap. 14](#)). Aunque la IL-1, la IL-6 y el TNF- $\alpha$  estimulan respuestas protectoras en una infección local, estas mismas respuestas pueden suponer una amenaza para la vida cuando se activan por una infección sistémica. El aumento del flujo sanguíneo y la filtración del líquido pueden ocasionar un shock cuando ocurren en todo el cuerpo. Los anticuerpos producidos contra antígenos bacterianos que comparten determinantes con las proteínas humanas pueden iniciar la destrucción autoinmunitaria del tejido (p. ej., los anticuerpos producidos en la glomerulonefritis postestreptocócica y en la fiebre reumática). La activación inespecífica de los linfocitos T CD4 mediante los **superantígenos** (p. ej., toxina del síndrome del shock séptico de *S. aureus*) promueve la producción de grandes cantidades de citocinas y, finalmente, la muerte de grandes cantidades de linfocitos T. La liberación repentina y masiva de citocinas («tormenta de citocinas») puede provocar un shock y un daño tisular grave (p. ej., síndrome del shock tóxico) (v. apartado Tormenta de citocinas y [cap. 14](#)).

### Evasión bacteriana de las respuestas protectoras

Los mecanismos usados por las bacterias para evadir las respuestas protectoras del hospedador se explican en el [capítulo 14](#) como factores de virulencia. Estos mecanismos son 1) la inhibición de la fagocitosis y la destrucción intracelular en el fagocito, 2) la inactivación de la función del complemento, 3) la escisión de la IgA, 4) el crecimiento intracelular (evitando el anticuerpo) y 5) el cambio en el aspecto antigénico bacteriano. Algunos microorganismos, entre ellos las micobacterias (también los géneros *Listeria* y *Brucella*), sobreviven y se multiplican dentro de los macrófagos y usan a los macrófagos como una reserva protectora o un sistema de transporte que ayuda a propagar los microorganismos a través del cuerpo. Sin embargo, los macrófagos activados por citocinas pueden destruir los microorganismos patógenos intracelulares.

## RESPUESTAS ANTIVÍRICAS

### Defensas del hospedador frente a la infección vírica

La respuesta inmunitaria es la mejor y, en la mayoría de los casos, la única forma de controlar una infección vírica ([fig. 10-3](#); [cuadro 10-4](#)). Lamentablemente, también es origen de la patogenia de muchas enfermedades víricas. Las respuestas inmunitarias humorales y celulares son importantes para la inmunidad antivírica. **El objetivo final de la respuesta inmunitaria en una infección vírica es eliminar el virus y las células del hospedador que lo albergan o replican.** Los interferones, los linfocitos NK, las respuestas CD4 TH1 y los linfocitos T citotóxicos CD8 son más importantes para las infecciones víricas que para las infecciones bacterianas. Si

no se resuelve la infección puede producirse una infección persistente o crónica o la muerte.

**Defensas innatas**

La temperatura corporal, la fiebre, los interferones, otras citocinas, el sistema mononuclear de los fagocitos y los linfocitos NK proporcionan una respuesta local rápida a la infección vírica y también activan las defensas inmunitarias específicas. A menudo las defensas inespecíficas son suficientes para controlar una infección vírica, lo que evita que aparezcan los síntomas.

La infección vírica puede inducir la liberación de citocinas (p. ej., TNF, IL-1) e interferón de las células infectadas, las CDi y los macrófagos. El ARN vírico (especialmente el ARNbc), el ADN y algunas glucoproteínas víricas son potentes activadores de los TLR, y los ácidos nucleicos víricos también pueden activar a los receptores para el patrón del microorganismo patógeno vesiculares y citoplásmicos e iniciar estas respuestas del interferón y las citocinas. Los interferones y otras citocinas desencadenan las respuestas tempranas locales y sistémicas. La inducción de la fiebre y la estimulación del sistema inmunitario son dos de estos efectos sistémicos.

La temperatura corporal y la fiebre pueden limitar la replicación o desestabilizar a algunos virus. Muchos virus son menos estables (p. ej., el virus del herpes simple) o no pueden multiplicarse (rinovirus) a 37 °C o a más temperatura.

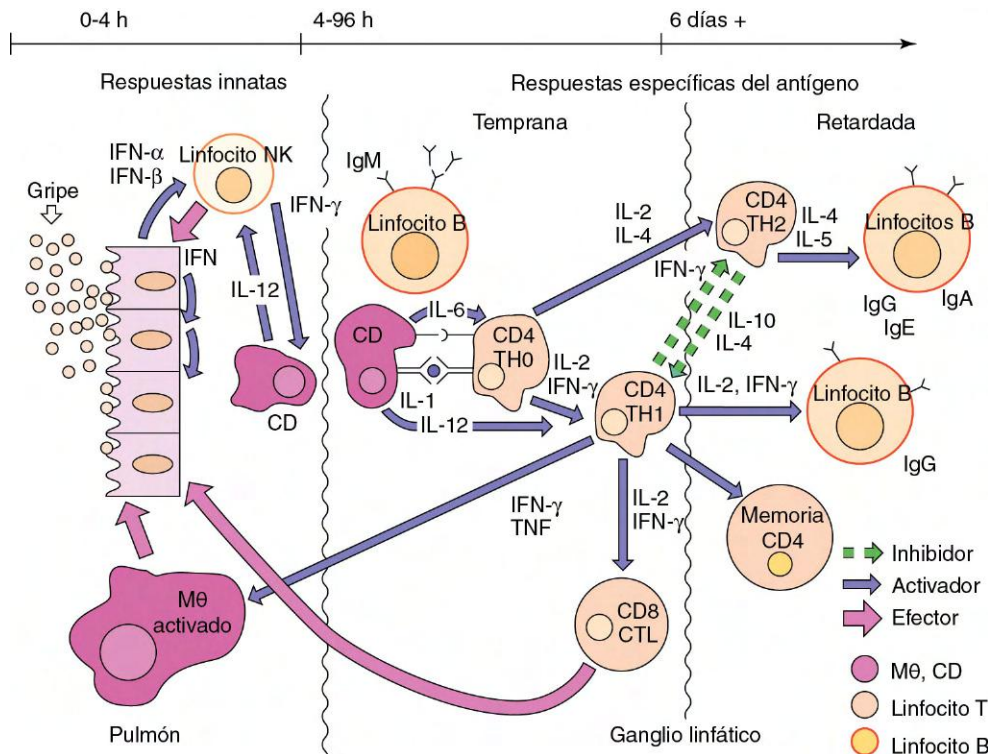
Las células del sistema fagocítico dendrítico y mononuclear fagocitan las partículas víricas y celulares de las células infectadas con virus. Los macrófagos del hígado (células de Kupffer) y del bazo filtran rápidamente muchos virus de la sangre. El anticuerpo y el complemento fijados a un virus

facilitan su absorción y depuración mediante los macrófagos (opsonización). Las CD y los macrófagos también presentan el antígeno a los linfocitos T y liberan IL-1, IL-12 e IFN-α para propagar las respuestas inmunitarias innatas e iniciar las específicas del antígeno. Las CD plasmacitoides en la sangre producen grandes cantidades de IFN-α en respuesta a la viremia. Los macrófagos activados también pueden distinguir y destruir células diana infectadas.

Los IFN-α y β y la IL-12 activan a los linfocitos NK para destruir las células infectadas por virus. La infección vírica puede reducir la expresión de los antígenos del MHC para eliminar las señales inhibitorias o puede alterar los glúcidos de las proteínas de la superficie celular para proporcionar señales citolíticas al linfocito NK.

**Interferón**

Isaacs y Lindemann describieron por primera vez el **interferón** como un factor muy potente que «interfiere con» la replicación de muchos virus diferentes. El interferón es la primera defensa activa del cuerpo contra una infección vírica, un «sistema de alerta temprano». Además de activar la defensa antivírica de la célula diana para bloquear la replicación del virus, los interferones activan la respuesta inmunitaria y aumentan el reconocimiento por los linfocitos T de la célula infectada. El interferón es una defensa muy importante contra la infección, pero también es una causa de los síntomas sistémicos asociados a muchas infecciones víricas, como el malestar general, el dolor muscular, los escalofríos y la fiebre (síntomas inespecíficos parecidos a los de la gripe), especialmente durante la viremia. El interferón de tipo I interviene además en la aparición del lupus eritematoso sistémico.



**Figura 10-3** Respuestas antivíricas. La respuesta frente a un virus (p. ej., el virus de la gripe) empieza con la producción y la acción del interferón y los linfocitos citolíticos espontáneos (NK). La activación de la inmunidad específica del antígeno se parece a la respuesta antibacteriana, excepto porque los linfocitos T citotóxicos CD8 (CTL) constituyen respuestas antivíricas importantes. **La duración de los episodios se indica en la parte superior de la figura.** IFN, interferón; IL, interleucina; M0, macrófago; TH, (linfocito) T cooperador; TNF, factor de necrosis tumoral.



Los interferones comprenden una familia de proteínas que pueden subdividirse según diversas propiedades, entre ellas el tamaño, la estabilidad, la célula de origen y el modo de acción (tabla 10-2). El IFN- $\alpha$  y el IFN- $\beta$  son interferones del tipo I que comparten muchas propiedades, entre ellas la homología estructural y el modo de acción. Los linfocitos B, las células epiteliales, los monocitos, los macrófagos y las CDi producen IFN- $\alpha$ . Las CD plasmocíticas en la sangre producen grandes cantidades en respuesta a la viremia. Los fibroblastos y otras células producen IFN- $\beta$  en respuesta a la infección vírica y a otros estímulos. El IFN- $\lambda$  (interferón lambda) es un interferón del tipo III con una actividad similar al IFN- $\alpha$  y es importante en las respuestas contra la gripe. El IFN- $\gamma$  es un interferón del tipo II, una citocina producida por los linfocitos T y los linfocitos NK activados que se produce al final de la infección. Aunque el IFN- $\gamma$  inhibe la replicación vírica, su estructura y modo de acción difieren de los de los otros interferones. Al IFN- $\gamma$  también se le conoce como **factor de activación del macrófago** y es el componente decisivo de la respuesta TH1.

*El mejor inductor de la producción de IFN- $\alpha$  e IFN- $\beta$  es el ARNbc, que se produce como intermediario en la replicación de los virus ARN o por la interacción de ARN mensajeros sentido/antisentido (ARNm) para algunos virus ADN (cuadro 10-5).* Es suficiente una molécula de ARNbc por célula para inducir la producción del interferón. La interacción de algunos virus encapsulados (p. ej., el virus del herpes simple y el virus de la inmunodeficiencia adquirida [VIH]) con las CDi puede promover la producción del IFN- $\alpha$ . También la inhibición de la síntesis de proteínas en una célula infectada por virus puede disminuir la producción de una proteína represora del gen del interferón, lo que permite la producción del interferón. Los inductores no víricos del interferón son los siguientes:

1. Microorganismos intracelulares (p. ej., micobacterias, hongos, protozoos).
2. Activadores de ciertos TLR o mitógenos (p. ej., endotoxinas, fitohemaglutinina).
3. Polinucleótidos bicatenarios (p. ej., poli I:C, poli dA:dT).
4. Polímeros de polianiones sintéticos (p. ej., polisulfatos, polifosfatos, pirano).
5. Antibióticos (p. ej., kanamicina, cicloheximida).
6. Componentes sintéticos de masa molecular baja (p. ej., tilorona, tintes de acridina).

El IFN- $\alpha$ , el IFN- $\beta$  y el IFN- $\lambda$  pueden inducirse y liberarse a las pocas horas de la infección (fig. 10-4). El interferón se fija a receptores específicos situados en las células vecinas e induce la producción de proteínas antivíricas: **el estado antivírico**. Sin embargo, estas proteínas antivíricas no se activan hasta que ligan ARNbc. Los principales efectos antivíricos del interferón los producen dos enzimas, la 2',5'-**oligoadenilato-sintetasa** (una polimerasa inusual) y la **proteína-cinasa R (PKR)** (fig. 10-5), y para la gripe también es importante la **proteína mx**. La infección vírica de la célula y la producción de ARNbc activan estas enzimas y desencadenan una cascada de episodios bioquímicos que llevan a 1) la inhibición de la síntesis de proteínas mediante la fosforilación por la PKR de un factor de inicio ribosómico importante (factor de inicio de la elongación 2- $\alpha$  [eIF-2 $\alpha$ ]) y 2) la degradación del ARNm (de modo preferente, el ARNm vírico) mediante la ribonucleasa L, activada por la 2',5'-oligoadenosina. Este proceso pone básicamente a la factoría de síntesis celular de proteínas «en huelga» y evita la replicación vírica. Hay que señalar que el interferón no bloquea directamente la replicación vírica. El estado antivírico dura de 2 a 3 días, lo

#### CUADRO 10-4

##### Resumen de respuestas antivíricas

###### Interferón

- El interferón lo inducen el ARN bicatenario, la inhibición de la síntesis de proteínas celulares o de virus con envoltura
- El interferón inicia un estado antivírico en la célula que le rodean
- El interferón bloquea la replicación local de virus
- El interferón activa respuestas antivíricas sistémicas

###### Linfocitos NK

- Los linfocitos NK se activan por el IFN- $\alpha$  y la interleucina 12 y activan a los macrófagos con IFN- $\gamma$
- Los linfocitos NK se dirigen contra las células infectadas por virus y las matan (en especial los virus con envoltura)

###### Macrófagos y CD

- Los macrófagos filtran las partículas víricas de la sangre
- Los macrófagos inactivan a las partículas de virus opsonizadas
- Las CD inmaduras producen IFN- $\alpha$  y otras citocinas
- Las CD inician y determinan la naturaleza de la respuesta de linfocitos T CD4 y CD8
- Las CD y los macrófagos presentan el antígeno a los linfocitos T CD4

###### Linfocitos T

- Los linfocitos T son esenciales para controlar las infecciones por virus con envoltura y no citolíticos
- Los linfocitos T reconocen péptidos víricos presentados por moléculas del MHC en las superficies celulares
- Los péptidos víricos antigénicos (epítopos lineales) pueden proceder de cualquier proteína del virus (p. ej., glucoproteínas, nucleoproteínas)
- Las respuestas TH1 CD4 son más importantes que las respuestas TH2
- Los linfocitos T CD8 citotóxicos responden a los complejos péptido vírico:MHC de la clase I en las superficies de la célula infectada
- Las respuestas TH2 CD4 son importantes para la maduración de la respuesta de anticuerpos
- Las respuestas TH2 CD4 pueden ser perjudiciales si limitan de forma prematura las respuestas inflamatorias y citolíticas TH1

###### Anticuerpo

- El anticuerpo neutraliza virus extracelulares:
  - Bloquea las proteínas de inserción del virus (p. ej., glucoproteínas, proteínas de la cápside)
  - Desestabiliza la estructura del virus
- El anticuerpo opsoniza el virus para la fagocitosis
- El anticuerpo promueve la muerte de la célula diana mediante la cascada del complemento y la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos
- El anticuerpo resuelve las infecciones víricas líticas
- El anticuerpo bloquea la propagación virémica al tejido diana*
- La IgM es un indicador de una infección reciente o actual
- La IgG es un arma antivírica más eficaz que la IgM
- La IgA secretoria es importante para proteger las superficies mucosas
- La resolución requiere la eliminación del virus libre (anticuerpo) y de la célula productora de virus (lisis mediada por virus o célula inmunitaria).**

CD, célula dendrítica; IFN, interferón; Ig, inmunoglobulina; MHC, complejo principal de histocompatibilidad; NK, citolítico espontáneo.

**Tabla 10-2** Propiedades básicas de los interferones humanos (IFN)

| Propiedad                          | IFN- $\alpha$                | IFN- $\beta$                   | IFN- $\gamma$               |
|------------------------------------|------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|
| Designaciones anteriores           | IFN del tipo I del leucocito | IFN del tipo I del fibroblasto | IFN del tipo II inmunitario |
| Genes                              | >20                          | 1                              | 1                           |
| Masa molecular (Da)*               | 16.000-23.000                | 23.000                         | 20.000-25.000               |
| Clonado <sup>†</sup>               | 19.000                       | 19.000                         | 16.000                      |
| Glucosilación                      | No <sup>‡</sup>              | Sí                             | Sí                          |
| Estabilidad frente a pH            | Estable <sup>‡</sup>         | Estable                        | Lábil                       |
| Activador primario                 | Virus                        | Virus                          | Respuesta inmunitaria       |
| Fuente principal                   | Epitelio, leucocitos         | Fibroblasto                    | NK o linfocito T            |
| Intrones en genes                  | No                           | No                             | Sí                          |
| Homología con IFN- $\alpha$ humano | 100%                         | 30-50%                         | <10%                        |

Datos de White DO: *Antiviral chemotherapy, interferons and vaccines*, Basilea, Suiza, 1984, Karger; y Samuel CE: Antiviral actions of interferon. Interferon regulated cellular proteins and their surprisingly selective antiviral activities, *Virology* 183:1-11, 1991.

\*Masa molecular de la forma monomérica.

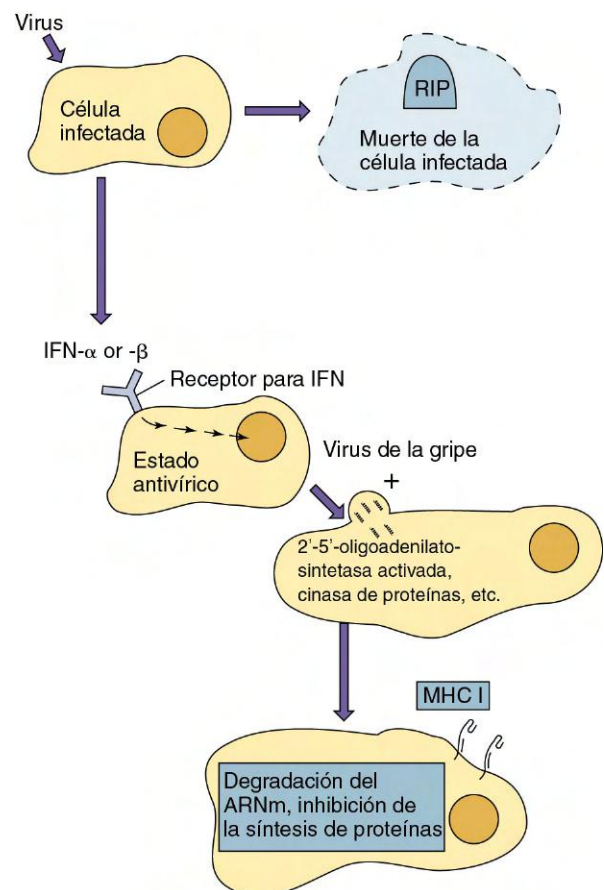
<sup>†</sup>Forma sin glucosilar, como la producida en bacterias por la técnica del ADN recombinante.

<sup>‡</sup>La mayoría de los subtipos pero no todos.

que puede ser suficiente para que la célula degrade y elimine al virus sin ser destruida.

Los interferones estimulan la inmunidad celular activando las células efectoras y aumentando el reconocimiento de células diana infectadas por virus. Los IFN de tipo I activan a los linfocitos NK y estimulan la activación de los linfocitos T CD8. *El IFN y los linfocitos NK activados proporcionan una defensa natural, local y temprana contra la infección por los virus.* El IFN- $\alpha$  y el IFN- $\beta$  aumentan la expresión de los antígenos del MHC de la clase I, lo que aumenta la capacidad de la célula de presentar al antígeno y convierte a la célula en un objetivo mejor para los linfocitos T citotóxicos (CTL). La activación de los macrófagos mediante el IFN- $\gamma$  promueve la producción de más IFN- $\alpha$  e IFN- $\beta$ , la secreción de otros modificadores de la respuesta biológica, la fagocitosis, el reclutamiento y las respuestas inflamatorias. El IFN- $\gamma$  incrementa la expresión de los antígenos del MHC de la cla-

se II en el macrófago para ayudar a promover la presentación del antígeno a los linfocitos T. El interferón también tiene efectos reguladores generalizados sobre el crecimiento celular, la síntesis de proteínas y la respuesta inmunitaria. Los tres tipos de interferón bloquean la proliferación celular en las dosis apropiadas.



**Figura 10-4** Inducción del estado antivírico por el interferón (IFN)  $\alpha$  o el IFN- $\beta$ . El interferón se produce en respuesta a la infección vírica pero no afecta a la célula infectada inicialmente. El interferón se fija al receptor de la superficie celular en otras células e induce la producción de enzimas antivíricas (estado antivírico). La infección y la producción del ARN bicatenario activa la actividad antivírica. *MHC I*, antígeno del complejo principal de histocompatibilidad del tipo 1.

#### CUADRO 10-5

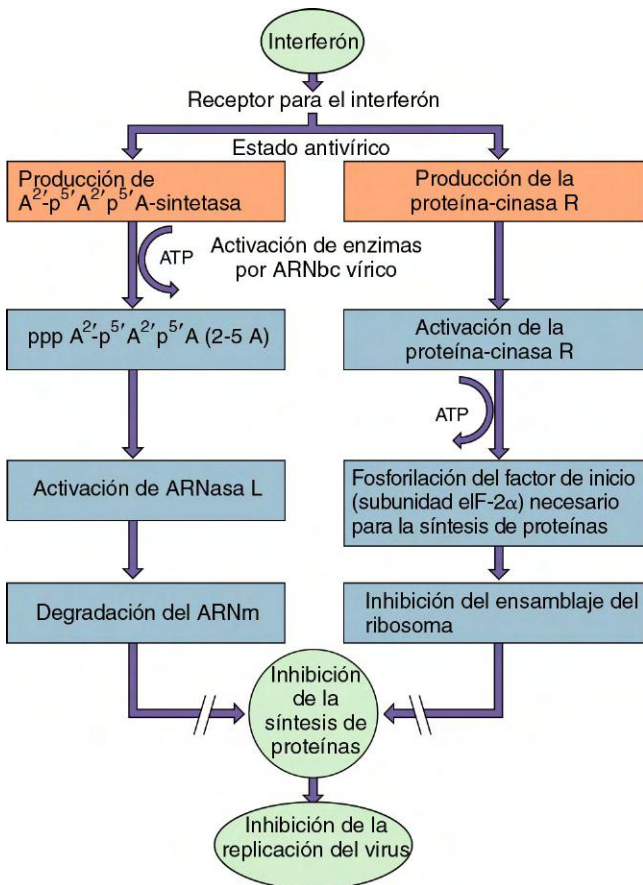
##### Interferones del tipo I

###### Inducción

Ácido ribonucleico bicatenario (durante la replicación del virus)  
Inhibición vírica de síntesis de proteínas celulares  
Interacción del virus con envoltura con la célula dendrítica plasmacitoide

###### Mecanismo de acción

La célula infectada o la célula dendrítica plasmacitoide liberan interferón  
El interferón se une a un receptor específico de la superficie celular en otra célula  
El interferón induce el «estado antivírico»:  
Síntesis de proteína-cinasa R (PKR),  
2',5'-oligoadenilato-sintetasa y ribonucleasa L  
La infección vírica de la célula activa estas enzimas  
Síntesis proteínica inhibida para bloquear la replicación del virus  
Degradación de ARNm (2',5'-oligoadenilato-sintetasa y ARNasa L)  
Inhibición de ensamblaje del ribosoma (PKR)  
Activación de respuestas antivíricas innatas e inmunitarias  
Inducción de síntomas gripales



**Figura 10-5** Las dos vías principales de inhibición por el interferón de la síntesis de proteínas víricas. En uno de los mecanismos se induce una polimerasa inusual (2'-5'-oligoadenilato-sintetasa [2-5A]) a la que activa el ARN bicatenario (*ARNbc*). La enzima activada sintetiza una cadena de adeninas inusual con un enlace 2'-5'-fosfodiéster. El oligómero activa a la ARNasa L que degrada el ARN mensajero (*ARNm*). El otro mecanismo implica la inducción de la proteína-quinasa R (PKR), que evita el ensamblaje del ribosoma al fosforilar el factor de inicio de la elongación (eIF-2 $\alpha$ ) con el fin de evitar el inicio de la síntesis de proteínas por los ARNm tapados. ATP, trifosfato de adenosina.

Se emplea interferón biotecnológico como tratamiento antivírico en algunas infecciones víricas (p. ej., el virus del papiloma humano y el de la hepatitis C). Un tratamiento eficaz requiere el uso del subtipo correcto de interferón y la pronta administración de la concentración apropiada. El IFN- $\beta$  se usa para el tratamiento de la esclerosis múltiple. Los interferones también se han usado en ensayos clínicos para tratar determinados cánceres. Sin embargo, el tratamiento con interferón provoca efectos secundarios secundarios pseudogripales, como tiritona, fiebre y astenia.

### Inmunidad específica del antígeno

Las inmunidades humoral y celular desempeñan funciones diferentes en la resolución de las infecciones víricas (p. ej., eliminando el virus del cuerpo). La inmunidad humoral (anticuerpo) actúa principalmente sobre los viriones extracelulares, mientras que la inmunidad celular (linfocitos T) se dirige a la célula que produce el virus.

### Inmunidad humoral

Prácticamente todas las proteínas víricas son extrañas para el hospedador y son inmunógenas (es decir, capaces de

desencadenar una respuesta de anticuerpos). Sin embargo, no todos los antígenos provocan inmunidad protectora.

El anticuerpo bloquea la progresión de la enfermedad a través de la **neutralización** y la **opsonización** de los virus que están fuera de las células. Las respuestas protectoras del anticuerpo se generan hacia las proteínas de las cápsides de los virus sin cubierta y las glucoproteínas de los virus con envoltura que interaccionan con los receptores de la superficie celular (proteínas víricas de anclaje). Estos anticuerpos pueden neutralizar el virus impidiendo su interacción con las células diana o desestabilizándolo, lo que iniciará su degradación. La fijación del anticuerpo a estas proteínas también opsoniza el virus, lo que estimula su adsorción y depuración mediante los macrófagos. El reconocimiento por el anticuerpo de las células infectadas también puede promover la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA) mediante los linfocitos NK. Los anticuerpos frente a otros antígenos víricos pueden ser útiles para el análisis serológico de la infección vírica.

La principal función antivírica del anticuerpo es evitar la propagación del virus extracelular a otras células. El anticuerpo es especialmente importante a la hora de limitar la propagación del virus mediante la **viremia**, al evitar que el virus alcance el tejido diana y produzca la enfermedad. El anticuerpo es más eficaz en la resolución de las infecciones citolíticas. La resolución se produce porque el virus destruye la fábrica celular y el anticuerpo elimina al virus extracelular. El anticuerpo es la defensa principal que inicia la mayoría de las vacunas.

### Inmunidad del linfocito T

La inmunidad mediada por el linfocito T promueve las respuestas inflamatorias y de anticuerpos (linfocitos T CD4 cooperadores) y destruye las células infectadas (linfocitos T citotóxicos [principalmente linfocitos T CD8]). La respuesta **CD4 TH1** es generalmente más importante que las respuestas TH2 para controlar una infección vírica, especialmente por virus no citolíticos y con envoltura. Los linfocitos T CD8 citolíticos promueven la apoptosis de las células infectadas después de que su receptor se una a un péptido vírico presentado por una proteína del MHC de la clase I. Los péptidos expresados en los antígenos del MHC de la clase I se obtienen de las proteínas víricas sintetizadas dentro de la célula infectada (vía endógena). *La proteína vírica de la que derivan estos péptidos puede no producir anticuerpos protectores* (p. ej., proteínas intracelulares o internas del virión, proteínas nucleares, proteínas mal plegadas o procesadas [desechos celulares]). Por ejemplo, la matriz y las nucleoproteínas del virus de la gripe y la proteína celular infectada 4 (ICP4) (nuclear) del virus del herpes simple son objetivos de los CTL pero no producen anticuerpos protectores. Una **sinapsis inmunitaria** formada por las interacciones del TCR y el MHC I, los correceptores y las moléculas de adhesión crea un espacio en el que se libera **perforina**, un formador de poros en la membrana parecido al complemento y las granzimas (enzimas que degradan) para inducir la apoptosis de la célula diana. La interacción de la proteína ligando de Fas de los linfocitos T CD4 o CD8 con la proteína Fas del linfocito T diana también puede promover la apoptosis. *Los CTL destruyen las células infectadas y, como resultado, eliminan la fuente de nuevos virus.*

La respuesta del linfocito T CD8 probablemente se produzca como una defensa frente a la infección vírica. La inmunidad celular es especialmente importante para resolver

las infecciones por los virus que forman sincitios (p. ej., el sarampión, el virus del herpes simple, el virus de la varicela zóster, el VIH), que pueden propagarse de una célula a otra sin exponerse al anticuerpo; y por los virus no citolíticos (p. ej., el virus de la hepatitis A y del sarampión). Los linfocitos T CD8 también interactúan con las neuronas para controlar, sin destruir, la recidiva de virus latentes (el virus del herpes simple, el virus de la varicela zóster y el virus del papiloma humano JC).

## Respuesta inmunitaria al ataque vírico

### Ataque vírico primario

Las respuestas innatas del hospedador son las primeras respuestas al ataque vírico y suelen ser suficientes para limitar la propagación vírica (v. fig. 10-3). Los **interferones del tipo I** producidos en respuesta a la mayoría de las infecciones víricas inician la protección de las células adyacentes, aumentan la presentación del antígeno al incrementar la expresión de los antígenos del MHC e inician la depuración de las células infectadas mediante la activación de los linfocitos NK y las respuestas específicas del antígeno. Los virus y los componentes víricos liberados de las células infectadas los fagocitan las **CDi**, que se activan para producir citocinas y entonces se mueven hacia los ganglios linfáticos. Los macrófagos del hígado y del bazo son especialmente importantes para eliminar los virus del torrente sanguíneo (filtros). Estas células fagocíticas degradan y procesan los antígenos víricos. Las CD presentan los fragmentos peptídicos apropiados unidos a los antígenos del MHC de la clase II a los linfocitos T CD4 y estos antígenos también pueden presentarse cruzados en las moléculas del MHC I a los linfocitos T CD8 para iniciar la respuesta. Las APC también liberan IL-1, IL-6 y TNF y, con la IL-12, promueven la activación de linfocitos T cooperadores y la producción específica de citocinas (respuesta TH1). Los interferones del tipo I y estas citocinas inducen los síntomas prodrómicos seudogripales de muchas infecciones víricas. Los linfocitos T activados se mueven hacia el lugar de la infección y las zonas de linfocitos B de los ganglios linfáticos, y los macrófagos y los linfocitos B presentan el antígeno y son estimulados por los linfocitos T.

Las respuestas frente a antígenos víricos específicos son similares a las específicas frente a antígenos bacterianos específicos, con la excepción de que el linfocito T CD8 desempeña una función más importante. La **IgM** se produce aproximadamente 3 días después de la infección. Su producción indica una infección primaria. La **IgG** y la **IgA** se producen 2 o 3 días después de la IgM. La IgA secretora se produce en respuesta a un ataque vírico de las superficies de la mucosa en los orificios naturales del cuerpo (p. ej., los ojos, la boca y los sistemas respiratorio y digestivo). Los linfocitos T **CD4** y **CD8** activados están presentes aproximadamente el mismo tiempo que la IgG sérica. Durante la infección, el número de linfocitos T CD8 específicos frente al antígeno puede aumentar de 50.000 a 100.000 veces. Los linfocitos T CD8 específicos frente al antígeno se mueven hacia el lugar de la infección y destruyen a las células infectadas por el virus. El reconocimiento y la unión a los complejos péptido-víricos MHC de la clase I promueven la destrucción apoptótica de las células diana, a través de la liberación de perforina y granzimas (para alterar la membrana celular) o de la fijación del ligando de Fas al Fas de la célula diana. La resolución de la infección tiene lugar más adelante, cuando hay suficientes anticuerpos para neutralizar toda la progenie vírica o cuando la inmunidad celular ha sido capaz de alcanzar y eliminar todas las células infectadas. Para la resolución de la mayoría

de las infecciones por virus con envoltura y no citolíticos son necesarias respuestas mediadas por TH1 que destruyan la factoría vírica y resuelvan la infección.

Las infecciones víricas del encéfalo y el ojo pueden provocar daños importantes porque estos tejidos no pueden reparar el daño tisular y son **lugares con privilegio inmunitario**. Las respuestas TH1 se suprimen para evitar la importante destrucción tisular que acompaña a la inflamación extendida. Estos lugares dependen del control innato, de citocinas, TH17 y anticuerpos para controlar la infección.

Las respuestas inmunitarias celulares y de IgG no aparecen hasta 6 u 8 días después del ataque vírico. En muchas infecciones víricas, esto es después de que las respuestas innatas hayan controlado la replicación vírica. Sin embargo, en otras infecciones víricas, este período permite al virus propagar la infección, extenderse por todo el cuerpo e infectar el tejido diana y causar la enfermedad (p. ej., encéfalo: encefalitis; hígado: hepatitis). La respuesta a la propagación de la enfermedad puede requerir una respuesta inmunitaria mayor y más intensa, lo que a menudo conlleva la inmunopatogenia y el daño tisular que provocan los síntomas de la enfermedad.

### Ataque vírico secundario

En cualquier guerra, es más fácil eliminar a un enemigo si se conoce su origen y su identidad y si puede evitarse que establezca su posición. De igual forma, en el cuerpo humano, la inmunidad anterior, establecida por una infección o vacunación previas, hace posible una movilización rápida y específica de las defensas para evitar los síntomas de la enfermedad, promueve la rápida eliminación del virus y bloquea la propagación virémica desde el lugar primario de la infección hacia el tejido diana para evitar la enfermedad. Como resultado, la mayoría de los ataques víricos secundarios son asintomáticos. El anticuerpo y los linfocitos B y los linfocitos T memoria están presentes en un hospedador inmunitario para generar una respuesta anamnésica (de refuerzo) más rápida y extensa frente al virus. La IgA secretoria se produce rápidamente para proporcionar una defensa importante frente a la nueva infección a través de los orificios naturales del cuerpo, pero sólo se produce de forma transitoria.

El hospedador, los factores víricos y de otro tipo determinan el resultado de la respuesta inmunitaria a la infección vírica. Los factores del hospedador son el trasfondo genético, el estado inmunitario, la edad y el estado de salud general del sujeto. Los factores víricos son la cepa vírica, la dosis infecciosa y la vía de entrada. El tiempo necesario para iniciar la protección inmunitaria, la extensión de la respuesta, el nivel de control de la infección y el potencial inmunopatológico (v. cap. 45) consecuencia de la infección difieren después de una infección primaria y un nuevo ataque.

## Mecanismos víricos para eludir la respuesta inmunitaria

Un factor importante en la virulencia de un virus es su capacidad para eludir la resolución inmunitaria. Los virus pueden eludir la resolución inmunitaria evadiendo la detección, impidiendo la activación o bloqueando la ejecución de la respuesta inmunitaria. En la **tabla 10-3** se presentan ejemplos específicos. Algunos virus codifican incluso proteínas especiales que suprimen la respuesta inmunitaria.

## Inmunopatogenia vírica

Los síntomas de muchas enfermedades víricas son la consecuencia de la acción de las citocinas o de respuestas

**Tabla 10-3** Ejemplos de evasión vírica de las respuestas inmunitarias

| Mecanismo                                     | Ejemplos de virus  | Acción  |
|---|--|---|
| <b>Respuesta humoral</b>                      |  |   |
| Oculto del anticuerpo                         | Virus herpes, retrovirus   | Infección latente   |
|   | Virus del herpes simple, virus de varicela zóster, paramixovirus, virus de la inmunodeficiencia humana | Infección de célula a célula (formación de sincitios)   |
| Variación antigénica                          | Lentivirus (virus de la inmunodeficiencia humana)  | Cambio génico después de infección  |
|   | Virus de la gripe  | Cambios génicos anuales (variaciones menores)<br>Cambios pandémicos (cambios principales)   |
| Secreción de antígeno bloqueante              | Virus de la hepatitis B  | Antígeno de superficie de la hepatitis B  |
| Degradación del complemento                   | Virus del herpes simple  | Glucoproteína C, que se une al C3 y promueve su degradación   |
| <b>Interferón</b>                             |  |   |
| Bloqueo de producción                         | Virus de la hepatitis B  | Inhibición de transcripción del IFN   |
|   | Virus de Epstein-Barr  | Análogo a IL-10 (BCRF-1) que bloquea la producción de IFN- $\gamma$   |
| Bloqueo de acción                             | Adenovirus   | Inhibe la expresión de MHC, VA1 bloquea la activación del ARN bicatenario de la proteína-quinasa inducida por el interferón (PKR)                             |
|   | Virus del herpes simple  | Inactiva PKR y activa fosfatasa (PP1) para revertir la inactivación del factor de inicio para la síntesis de proteínas  |
| <b>Función de célula inmunitaria</b>          |  |   |
| Afectación de la función de la CD             | Sarampión, hepatitis C   | Inducción de IFN- $\beta$ , que limita la función de la CD  |
| Afectación de la función del linfocito        | Virus del herpes simple  | Impide acción citolítica de linfocito T CD8   |
|   | Virus de la inmunodeficiencia humana   | Mata linfocitos T CD4 y altera a los macrófagos   |
|   | Virus del sarampión  | Supresión de linfocitos NK, T, y B  |
| Factores inmunodepresores                     | Virus de Epstein-Barr  | BCRF-1 (similar a IL-10) Supresión de respuesta de linfocitos TH1 CD4 cooperadores  |
| <b>Reducción de presentación del antígeno</b> |  |   |
| Expresión reducida de MHC de la clase I       | Adenovirus 12  | Inhibición de transcripción de clase I del MHC; proteína de 19 kDa (gen E3) se une a cadena pesada de clase I del MHC, lo que bloquea su paso a la superficie |
|   | Citomegalovirus  | Proteína H301 bloquea la expresión en la superficie de $\beta_2$ -microglobulina y moléculas de la clase I del MHC  |
|   | Virus del herpes simple  | ICP47 bloquea TAP, lo que impide la entrada del péptido en el RE y su unión a las moléculas de la clase I del MHC   |
| <b>Inhibición de la inflamación</b>           |  |   |
|   | Poxvirus, adenovirus   | Bloqueo de la acción de la IL-1 o del factor de necrosis tumoral  |

CD, célula dendrítica; ICP47, proteína de célula infectada 47; IFN, interferón; IL, interleucina; MHC I, complejo principal de histocompatibilidad, antígeno del tipo 1; NK, citolítico espontáneo; PMN, neutrófilo polimorfonuclear; RE, retículo endoplásmico; TAP, transportador asociado a producción de antígeno.

inmunitarias exageradas. Los síntomas seudogripales de la gripe y cualquier virus que establece una viremia (p. ej., los arbovirus) se deben al interferón y otras respuestas de citocinas inducidas por el virus. Las interacciones del anticuerpo con grandes cantidades de antígeno vírico en la sangre, como ocurre con la infección por el virus de la hepatitis B, pueden dar lugar a enfermedades por inmunocomplejos. El exantema del sarampión, el daño tisular extenso del encéfalo asociado a la encefalitis por el virus del herpes simple (-*itis* significa «inflamación») y el daño tisular y los síntomas de la hepatitis son el resultado de las respuestas inmunitarias celulares. Las respuestas más intensas de los linfocitos NK y los linfocitos T en los adultos exacerbaban algunas enfermedades que son benignas en los niños, como la del virus de la varicela zóster, la mononucleosis infecciosa por el virus de Epstein-Barr y la infección por el virus de la hepatitis B. La falta de este tipo de respuesta en los niños les hace propensos a la infección crónica por el virus de la hepatitis B, porque la respuesta es insuficiente para destruir las células infectadas y resolver la infección. Las infecciones víricas también pueden ser el desencadenante inicial de la activación que permite al sistema inmunitario

responder a sus propios antígenos y provoca las enfermedades autoinmunitarias.

## RESPUESTAS INMUNITARIAS ESPECÍFICAS CONTRA LOS HONGOS

Las respuestas protectoras primarias a la infección por hongos se inician mediante la unión de glúcidos micóticos de la pared celular a los TLR y a la lectina de tipo I y las llevan a cabo los **neutrófilos, los macrófagos y los péptidos antimicrobianos** producidos por los neutrófilos, las células epiteliales y otras células. Las **respuestas TH17 y TH1** del linfocito T CD4 estimulan las respuestas de neutrófilos y macrófagos. Los pacientes con deficiencias de neutrófilos o de estas respuestas mediadas por los linfocitos T CD4 (p. ej., pacientes con SIDA) son más proclives a estas infecciones micóticas (oportunistas). Las defensinas y otros péptidos catiónicos pueden ser importantes en algunas infecciones micóticas (p. ej., mucormicosis, aspergillus) y el óxido nítrico puede serlo frente a *Cryptococcus* y otros hongos. El anticuerpo, como opsonina, puede facilitar la eliminación de los hongos.

## RESPUESTAS INMUNITARIAS ESPECÍFICAS CONTRA LOS PARÁSITOS

Es difícil generalizar sobre los mecanismos de la inmunidad antiparasitaria porque hay muchos parásitos diferentes que tienen formas diferentes y residen en distintas localizaciones tisulares durante sus ciclos vitales (tabla 10-4). La estimulación de los linfocitos T CD4 TH1, TH17, CD8 y las respuestas del macrófago son importantes en las infecciones intracelulares y las respuestas de anticuerpos TH2 son importantes en los parásitos extracelulares de la sangre y los líquidos. La acción de la IgE, el eosinófilo y el mastocito es especialmente importante para eliminar las infecciones por helmintos (cestodos y nematodos). La eficacia en el control de la infección puede depender de la respuesta que se ha iniciado en el hospedador. La dominancia de una respuesta TH2 frente a las infecciones por *Leishmania* da lugar a la inhibición de la activación TH1 de los macrófagos, a la incapacidad de eliminar los parásitos intracelulares y a un mal resultado. Esta observación proporcionó la base para descubrir que las respuestas TH1 y TH2 están separadas y son antagonistas. Los parásitos han desarrollado mecanismos sofisticados para evitar la eliminación inmunitaria y suelen crear infecciones crónicas.

Los macrófagos fagocitan a los parásitos extracelulares, como *Trypanosoma cruzi*, *Toxoplasma gondii* y el género *Leishmania*. El anticuerpo puede facilitar la absorción (opsoniza) de los parásitos. La destrucción de los parásitos ocurre después de que el IFN- $\gamma$  (producido por los linfocitos NK, los linfocitos T  $\gamma/\delta$  o los linfocitos CD4 TH1) o el TNF- $\alpha$  (producido por otros macrófagos) activen el macrófago y se produzca la inducción de los mecanismos de destrucción que dependen del oxígeno (peróxido, superóxido, óxido nítrico). Los parásitos pueden replicarse en el macrófago y esconderse de la siguiente detección inmunitaria a menos que las respuestas TH1 activen al macrófago.

La producción de TH1 del IFN- $\gamma$  y la activación de los macrófagos también son esenciales para la defensa contra los protozoos intracelulares y para el desarrollo de los granulomas alrededor de los huevos de *Schistosoma mansoni* y los helmintos en el hígado. El granuloma, formado por

capas de células inflamatorias, protege al hígado de las toxinas producidas por los huevos. Sin embargo, el granuloma también provoca fibrosis, lo que interrumpe la irrigación sanguínea venosa hacia el hígado y provoca hipertensión y cirrosis.

Los neutrófilos fagocitan y destruyen los parásitos extracelulares a través de mecanismos que dependen del oxígeno y de otros que no dependen de él. Los eosinófilos localizados cerca de los parásitos, se fijan a la IgG o la IgE de la superficie de las larvas o los gusanos (p. ej., helmintos, *S. mansoni* y *Trichinella spiralis*), se desgranulan fundiendo sus gránulos intracelulares con las membranas plasmáticas y liberan la proteína principal básica al espacio intercelular. La proteína principal básica es tóxica para los parásitos.

En las infecciones por helmintos, son muy importantes las citocinas producidas por las células epiteliales y los linfocitos T CD4 TH2 que estimulan la producción de IgE y activan a los mastocitos (fig. 10-6). La IgE unida a los receptores para el Fc en los mastocitos dirige a las células hacia los antígenos del parásito infectante. En la luz del intestino, la unión del antígeno y el entrecruzado de la IgE en la superficie del mastocito estimulan la liberación de histamina y de sustancias tóxicas para el parásito y promueven la secreción de moco para cubrir y promover la expulsión del gusano.

El anticuerpo IgG también desempeña una función importante en la inmunidad antiparasitaria, como opsonina y como activador del complemento en la superficie del parásito.

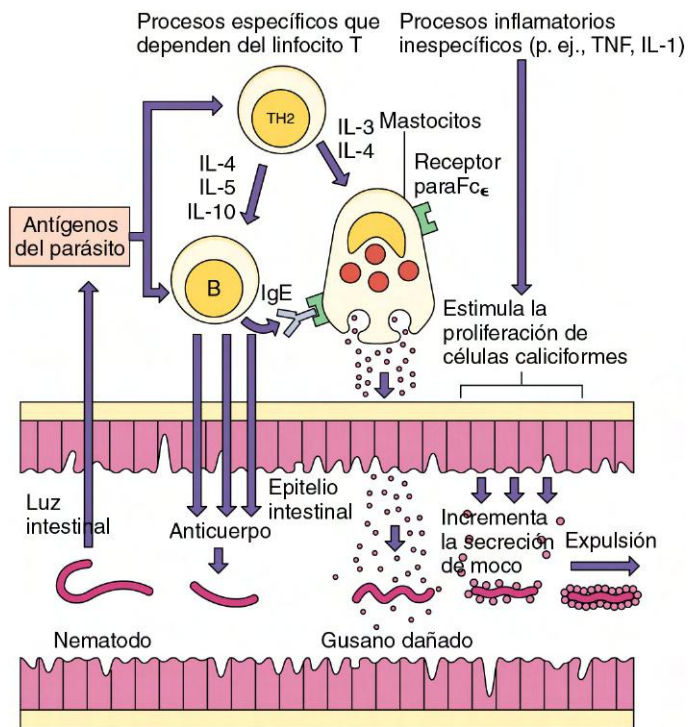
El paludismo supone un reto interesante para la respuesta inmunitaria. Los anticuerpos protectores se dirigen hacia las proteínas de anclaje y otras proteínas de la superficie, pero éstas son diferentes en cada uno de los estados del desarrollo del parásito. Las respuestas TH1 y los CTL pueden ser importantes durante las fases hepáticas de la infección. En el eritrocito, el parásito se esconde del anticuerpo y los CTL no pueden reconocerlo, pero puede estimular las respuestas de linfocitos NK y linfocitos NKT. Las citocinas, especialmente el TNF- $\alpha$ , producidas por estas células promueven la protección pero también lesiones inmunopatogénicas. Los inmunocomplejos que contienen componentes palúdicos y restos celulares liberados de la lisis del eritrocito pueden

**Tabla 10-4** Ejemplos de respuestas inmunitarias antiparasitarias

| Parásito                    | Hábitat                             | Principal mecanismo efector del hospedador                     | Método de evitación  |
|-----------------------------|-------------------------------------|--|--|
| <i>Trypanosoma brucei</i>   | Torrente sanguíneo                  | Anticuerpo + complemento                                       | Variación antigénica   |
| Género <i>Plasmodium</i>    | Hepatocito, célula sanguínea        | Anticuerpo, citocinas (TH1)                                    | Intracelular, variación antigénica   |
| <i>Toxoplasma gondii</i>    | Macrófago                           | Metabolitos del O <sub>2</sub> , NO, enzimas lisosómicas (TH1) | Inhibición de fusión con lisosomas   |
| <i>Trypanosoma cruzi</i>    | Muchas células                      | Metabolitos del O <sub>2</sub> , NO, enzimas lisosómicas (TH1) | Escape al citoplasma, con lo que evita ser digerido en el lisosoma   |
| Género <i>Leishmania</i>    | Macrófago                           | Metabolitos del O <sub>2</sub> , NO, enzimas lisosómicas (TH1) | Afectación de estallido de O <sub>2</sub> y depuración de productos; evita la digestión                              |
| <i>Trichinella spiralis</i> | Intestino, sangre, músculo          | Células mielocíticas, anticuerpo + complemento (TH2)           | Enquistamiento en el músculo   |
| <i>Schistosoma mansoni</i>  | Piel, sangre, pulmones, vena portal | Células mielocíticas, anticuerpo + complemento (TH2)           | Adquisición de antígenos del hospedador, bloqueo por anticuerpo; antígenos solubles e inmunocomplejos; antioxidantes |
| <i>Wuchereria bancrofti</i> | Sistema linfático                   | Células mielocíticas, anticuerpo + complemento (TH2)           | Cutícula extracelular gruesa; antioxidantes  |
| Helmintos                   | Intestino                           | IgE  | Cutícula extracelular  |

Adaptada de Roitt y cols: *Immunology*, 4.ª ed., St. Louis, 1996, Mosby.  
IgE, inmunoglobulina E; NO, óxido nítrico; TH, (linfocito) T cooperador.

\*El anticuerpo es el más importante para los microorganismos patógenos extracelulares. La inmunidad celular (respuesta TH1) es la más importante para los microorganismos patógenos intracelulares.



**Figura 10-6** Eliminación de los nematodos del intestino. Las respuestas TH2 son importantes para estimular la producción de anticuerpos. El anticuerpo puede dañar al gusano. La inmunoglobulina E (IgE) se asocia a los mastocitos, la liberación de histamina y las sustancias tóxicas. El incremento en la secreción de moco también promueve la expulsión. *IL*, interleucina; *TNF*, factor de necrosis tumoral. (De Roitt *Immunology*, 4.ª ed., St. Louis, 1996, Mosby.)

obstruir los capilares pequeños y activar las reacciones de hipersensibilidad del tipo II (v. después) y promover el daño tisular inflamatorio.

### Evasión de los mecanismos inmunitarios por los parásitos

Los parásitos de los animales han desarrollado unos mecanismos extraordinarios para establecer infecciones crónicas en el hospedador vertebrado (v. [tabla 10-4](#)). Estos mecanismos son el crecimiento intracelular, la inactivación de la acción lítica de los fagocitos, la liberación del antígeno bloqueante (p. ej., *Trypanosoma brucei*, *Plasmodium falciparum*) y el desarrollo de quistes (p. ej., protozoos: *Entamoeba histolytica*; helmintos: *T. spiralis*) para limitar el acceso de la respuesta inmunitaria. Los tripanosomas africanos pueden reordenar los genes de su antígeno superficial (glucoproteína superficial variable) y por tanto cambiar su apariencia antigénica. Los esquistosomas pueden cubrirse a sí mismos con antígenos del hospedador, entre ellos las moléculas del MHC.

## OTRAS RESPUESTAS INMUNITARIAS

Los linfocitos T intervienen principalmente en las **respuestas antitumorales** y en el **rechazo de los trasplantes tisulares**. Los linfocitos T citotóxicos CD8 reconocen y destruyen tumores que expresan péptidos de proteínas embrionarias, proteínas mutadas u otras proteínas de moléculas del MHC de la clase I (vía endógena de presentación de péptidos). Las células tumorales pueden expresar de modo inapropiado estas proteínas y puede que las respuestas inmunitarias del hospedador no

las toleren. Además, el tratamiento en el laboratorio con IL-2 genera linfocitos citotóxicos activados por linfocina (LAK) y linfocitos NK que se dirigen contra las células tumorales, y los macrófagos activados por el IFN- $\gamma$  («enfadados») también pueden distinguir y destruir las células tumorales.

El rechazo por el linfocito T de los **aloinjertos** empleados para los trasplantes tisulares está desencadenado por el reconocimiento de los péptidos extraños expresados por los antígenos extraños del MHC de la clase I. Además del rechazo por el hospedador del tejido trasplantado, las células del donante de una transfusión sanguínea o un trasplante tisular pueden reaccionar contra el nuevo hospedador en una **respuesta de injerto contra hospedador**. Una prueba de laboratorio de la activación y crecimiento de los linfocitos T en una respuesta de este tipo es la **reacción de mezcla de linfocitos**. La activación suele medirse en forma de síntesis de ADN.

## INMUNOPATOGENIA

### Respuestas de hipersensibilidad

Una vez activada, la respuesta inmunitaria algunas veces es difícil de controlar y provoca daño tisular. Las reacciones de hipersensibilidad son responsables de muchos de los síntomas asociados a las infecciones microbianas, especialmente las infecciones víricas. Las reacciones de hipersensibilidad les ocurren a las personas que ya han establecido la inmunidad frente al antígeno. *El mediador y la evolución temporal* distinguen principalmente los cuatro tipos de respuestas de hipersensibilidad ([tabla 10-5](#)).

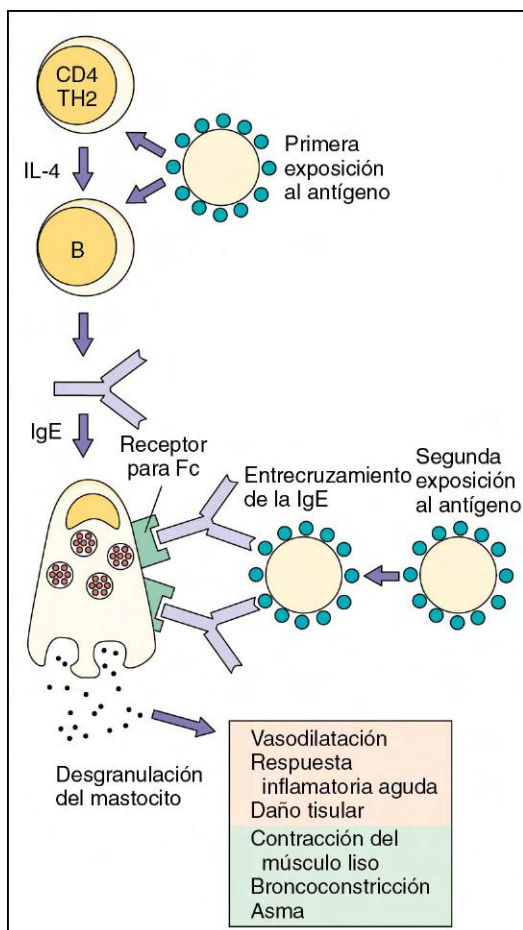
La hipersensibilidad del tipo I está provocada por la **IgE** y se asocia a las **reacciones alérgicas, atópicas y anafilácticas** ([fig. 10-7](#)). Las reacciones alérgicas mediadas por la IgE son reacciones de inicio rápido. La IgE se une a los receptores para el Fc en los mastocitos y convierte a la superficie celular en receptora para los antígenos (**alérgenos**). El entrecruzamiento de diversas moléculas de IgE en la superficie celular por un alérgeno (p. ej., polen) desencadena la desgranulación, lo que libera **sustancias quimiotácticas** (citocinas, leucotrienos) para atraer eosinófilos, neutrófilos y células mononucleares; **activadores** (histamina, factor activador de las plaquetas, triptasa, cininogenasa) para promover la vasodilatación y el edema; y **espasmógenos** (histamina, prostaglandina D<sub>2</sub>, leucotrienos) que afectan directamente al músculo liso bronquial y promueven la secreción de moco. La desensibilización (vacunas de la alergia) produce IgG que se une al alérgeno y evita que el alérgeno se una a la IgE. Después de 8 a 12 horas se produce una reacción tardía debida a la infiltración de los eosinófilos y los linfocitos T CD4 y al refuerzo citocínico de la inflamación.

La **hipersensibilidad del tipo II** está provocada por la  **fijación del anticuerpo** a las moléculas de la superficie celular y la siguiente activación de las **respuestas citotóxicas por la vía clásica de la cascada del complemento o por mecanismos celulares** ([fig. 10-8](#)). Estas reacciones ocurren tan sólo 8 horas después de un trasplante de tejido o de sangre o como parte de una enfermedad crónica. Algunos ejemplos de estas reacciones son la anemia hemolítica autoinmunitaria y el síndrome de Goodpasture (daño de la membrana basal del pulmón y el riñón). Otro ejemplo es la enfermedad hemolítica de los recién nacidos (niños azules), que está provocada por la reacción del anticuerpo materno generado durante la primera gestación contra los factores Rh de los eritrocitos fetales de un segundo lactante (incompatibilidad Rh). La activación del anticuerpo contra el receptor o la inhibición de las funciones efectoras también se consideran respuestas del

**Tabla 10-5** Reacciones de hipersensibilidad

| Tipo de reacción | Tiempo de comienzo                     | Características clave   | Efectos beneficiosos  | Efectos patológicos   |
|------------------|--|---|---|---|
| Tipo I           | <30 min                                | Desencadenado por antígeno soluble, liberación de mediadores vasoactivos dependiente de IgE   | Respuestas antiparasitarias y neutralización de toxina                                  | Alergias localizadas (p. ej., fiebre del heno, asma)<br>Anafilaxia sistémica  |
| Tipo II          | <8 h                                   | Anticuerpo unido a célula que promueve citotoxicidad mediada por C y CCDA   | Lisis directa y fagocitosis de bacterias extracelulares y otros microbios sensibles     | Dstrucción de eritrocitos (p. ej., reacción transfusional, enfermedad Rh)<br>Daño tisular específico de órgano en algunas enfermedades autoinmunitarias (p. ej., síndrome de Goodpasture) |
| Tipo III         | <8 h                                   | Complejos antígeno-anticuerpo solubles activan el C   | Reacción inflamatoria aguda en lugar de microorganismos extracelulares y su eliminación | Reacción de Arthus (localizada)<br>Enfermedad del suero y reacciones a fármacos (generalizada)<br>Enfermedades autoinmunitarias sistémicas  |
| Tipo IV          | 24-72 h (aguda)<br>>1 semana (crónica) | El antígeno soluble presentado a los linfocitos T CD4 por el MHC II lleva a la liberación de citocinas TH1 y la activación de los macrófagos y los linfocitos T citotóxicos | Protección contra la infección por hongos, bacterias intracelulares y virus             | Aguda: dermatitis de contacto, prueba cutánea de la tuberculosis<br>Crónica: formación de granuloma, rechazo de injerto   |

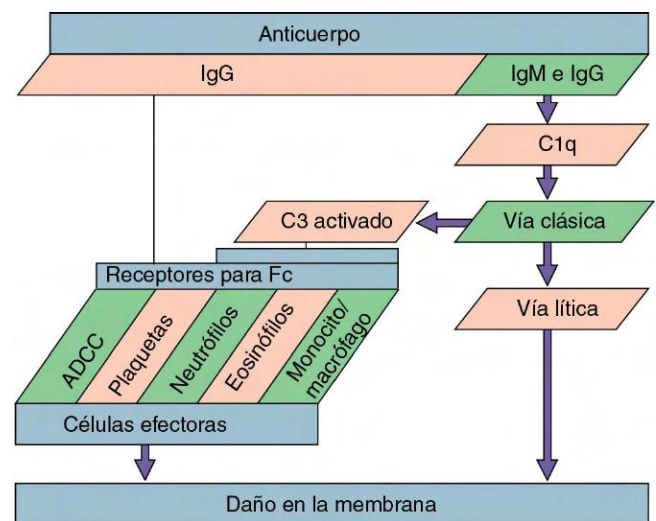
CCDA, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos; MHC, complejo principal de histocompatibilidad; TH, (linfocito) T cooperador.



**Figura 10-7** Hipersensibilidad del tipo I: reacciones atópicas y anafilácticas mediadas por la inmunoglobulina E (IgE). La IgE producida en respuesta al ataque inicial se fija a los receptores para la Fc situados en los mastocitos y los basófilos. El alérgeno fijado a la IgE de la superficie celular promueve la liberación de histamina y prostaglandinas de los gránulos que producen los síntomas. Son ejemplos la fiebre del heno, el asma, la alergia a la penicilina y la reacción a las picaduras de abeja. IL, interleucina; TH, (linfocito) T cooperador.

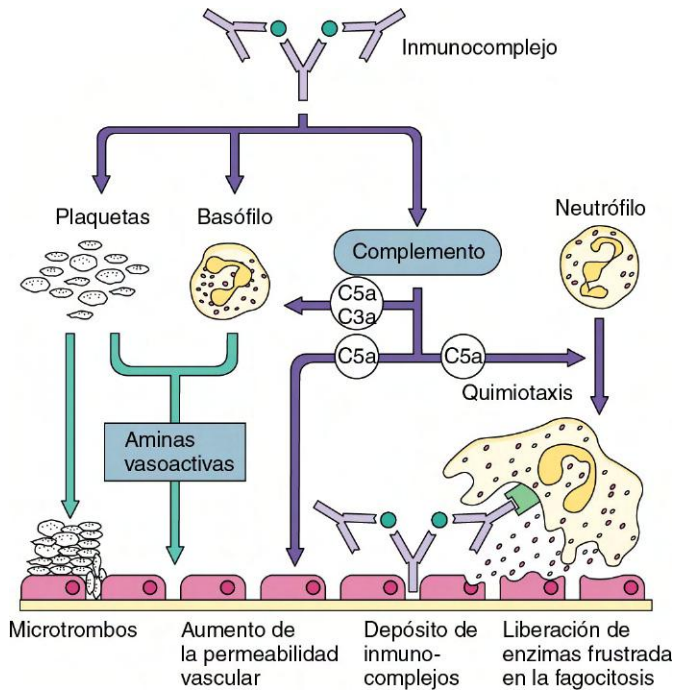
tipo II. La miastenia grave se debe a anticuerpos contra los receptores de la acetilcolina en las neuronas, la enfermedad de Graves se produce por la estimulación por el anticuerpo del receptor para la tirotrópina (TSH), mientras que algunas formas de diabetes pueden producirse porque los anticuerpos bloquean el receptor para la insulina.

Las respuestas de hipersensibilidad del tipo III se producen por la activación del complemento por los inmunocomplejos (fig. 10-9). En presencia de una abundancia de antígeno soluble en el torrente sanguíneo, se forman complejos antígeno-anticuerpo grandes, que se quedan atrapados en los capilares (especialmente en el riñón) y entonces inician la cascada del complemento por la vía clásica. La activación de la cascada del complemento inicia las reacciones inflamatorias. Las enfermedades por inmunocomplejos pueden estar provocadas



**Figura 10-8** Hipersensibilidad del tipo II: mediada por anticuerpos y complemento. La activación del complemento promueve el daño celular directo a través de la cascada del complemento y la activación de las células efectoras. Son ejemplos el síndrome de Goodpasture, la respuesta al factor Rh en los recién nacidos y las endocrinopatías inmunitarias. CCDA, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos; Ig, inmunoglobulina.





**Figura 10-9** Hipersensibilidad del tipo III: depósito de inmunocomplejos. Los inmunocomplejos pueden quedar atrapados en el riñón y en cualquier parte del cuerpo, activar el complemento y provocar otras respuestas dañinas. Son ejemplos la enfermedad del suero, la nefritis asociada a la infección crónica por el virus de la hepatitis B y la reacción de Arthus.

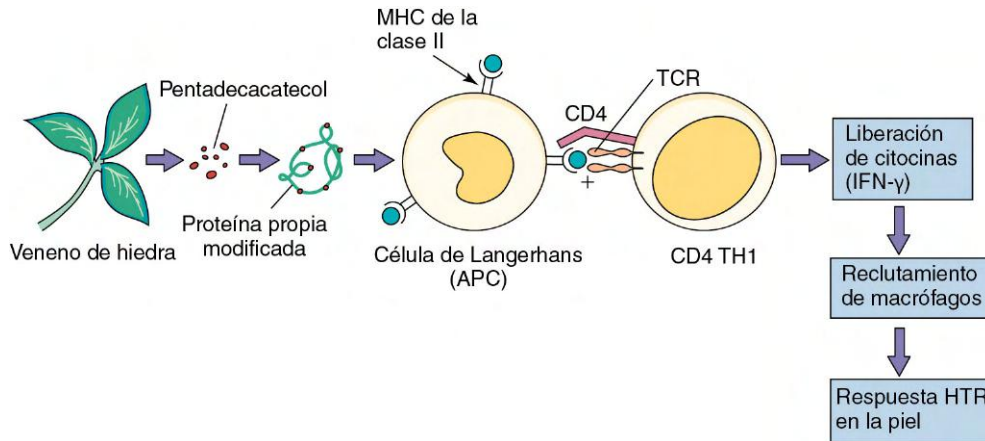
por infecciones persistentes (p. ej., hepatitis B, paludismo, endocarditis infecciosa estafilocócica), autoinmunidad (p. ej., artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico) o inhalación persistente del antígeno (p. ej., antígenos de mohos, plantas o mamíferos). Por ejemplo, la hepatitis B produce grandes cantidades de antígeno de superficie de la hepatitis B, que puede promover la formación de los inmunocomplejos que dan lugar a la glomerulonefritis. Pueden inducirse reacciones de hipersensibilidad del tipo III en personas sensibilizadas previamente mediante la inyección intradérmica de un antígeno para provocar la **reacción de Arthus**, una reacción cutánea caracterizada por eritema y edema. La enfermedad del suero,

la alveolitis extrínseca alérgica (una reacción a la inhalación del antígeno micótico) y la glomerulonefritis se producen por reacciones de hipersensibilidad del tipo III.

Las respuestas de **hipersensibilidad del tipo IV** son respuestas inflamatorias de **hipersensibilidad de tipo retardado (HTR) mediadas por TH1** (fig. 10-10 y tabla 10-6). Generalmente se tarda de 24 a 48 horas en presentar el antígeno a los **linfocitos T CD4 circulantes**, para entonces moverse hasta el lugar y **activar a los macrófagos** para inducir la respuesta. Aunque es esencial para el control de las infecciones micóticas y las bacterias intracelulares (p. ej., micobacterias), la HTR también es responsable de la **dermatitis de contacto** (p. ej., cosméticos, níquel) y de la respuesta a la hiedra venenosa. La inyección intradérmica del **antígeno de la tuberculina** (derivado purificado proteínico) produce como respuesta un edema duro que alcanza su punto máximo a las 48 o 72 horas de la inyección y es indicativa de la exposición anterior a *Mycobacterium tuberculosis* (fig. 10-11). Los **granulomas** se forman en respuesta a la estimulación continua por el crecimiento intracelular de *M. tuberculosis*. Estas estructuras están formadas por células epitelioides creadas a partir de los macrófagos activados de forma crónica, células epitelioides fusionadas (células gigantes multinucleadas) rodeadas por linfocitos y fibrosis provocada por el depósito de colágeno procedente de los fibroblastos. Los granulomas restringen la propagación de *M. tuberculosis* siempre que los linfocitos T CD4 puedan proporcionar IFN- $\gamma$ . La hipersensibilidad granulomatosa ocurre en la tuberculosis, la lepra, la esquistosomiasis, la sarcoidosis y la enfermedad de Crohn.

**Tormenta de citocinas**

La septicemia; el síndrome de shock mediado por toxinas (p. ej., inducido por la toxina del síndrome del shock tóxico de *Staphylococcus*); algunas infecciones víricas, como el síndrome respiratorio agudo grave (SRAG) y la gripe; y la enfermedad de injerto contra hospedador inducen una potente estimulación de las respuestas innata e inmunitaria, lo que produce cantidades excesivas de citocinas que alteran la fisiología corporal. Las consecuencias son una alteración regulatoria multiorgánica, el exantema, la fiebre y el shock. Los superantígenos se unen a los TCR y a las moléculas del MHC II en las células presentadoras de antígenos para



**Figura 10-10** Hipersensibilidad del tipo IV: hipersensibilidad de tipo retardado (HTR) mediada por linfocitos T CD4 (TH1). En este caso, las proteínas propias modificadas por sustancias químicas se procesan y presentan a los linfocitos T CD4, que liberan citocinas (entre ellas el interferón  $\gamma$  [IFN- $\gamma$ ]) que promueven la inflamación. Otros ejemplos de HTR son la respuesta a la tuberculina (prueba con derivado proteínico purificado) y la reacción a los metales, como el níquel. APC, célula presentadora de antígeno; TCR, receptor del linfocito T.

**Tabla 10-6** Características importantes de los cuatro tipos de reacciones de hipersensibilidad retardada

| Tipo          | Tiempo de la reacción | Aspecto clínico                                 | Aspecto histológico   | Antígeno  |
|---------------|-----------------------|---|---|---|
| Jones-Mote    | 24 h                  | Tumefacción cutánea                             | Basófilos, linfocitos, células mononucleares  | Antígeno intradérmico: ovoalbúmina  |
| Contacto      | 48 h                  | Eczema  | Células mononucleares, edema, epidermis elevada   | Epidérmico: níquel, goma, hiedra venenosa   |
| Tuberculina   | 48 h                  | Induración local y tumefacción con o sin fiebre | Células mononucleares, linfocitos y monocitos, macrófagos reducidos                         | Dérmico: tuberculina, micobacterias y leishmanias   |
| Granulomatosa | 4 semanas             | Induración cutánea                              | Granuloma de células epiteloides, células gigantes, macrófagos, fibrosis con o sin necrosis | Antígeno o complejos antígeno-anticuerpo persistentes en macrófagos o «no inmunitario» (p. ej., polvo de talco) |

activar a más del 20% de los linfocitos T. Esto desencadena una liberación descontrolada de citocinas que producen los macrófagos y los linfocitos T hasta que los linfocitos T mueren por apoptosis. Las bacterias, las endotoxinas o los virus en la sangre pueden promover la producción de grandes cantidades de citocinas en la fase aguda e interferones del tipo I en las CD plasmacitoides, y ciertos virus son activadores muy potentes del interferón y de la producción de citocinas. Durante las tormentas de citocinas se producen grandes cantidades de TNF- $\alpha$ . El TNF- $\alpha$  puede promover procesos inflamatorios, como el incremento de la fuga vascular y la activación de los neutrófilos, que pueden ser beneficiosos a nivel local pero, a nivel sistémico, ocasionarán fiebre, tiritona, dolor, estimulación de las vías de la coagulación, elevación de las enzimas hepáticas, pérdida de apetito, aumento del metabolismo, pérdida de peso y posiblemente el shock.

## RESPUESTAS AUTOINMUNITARIAS

Normalmente una persona se hace tolerante a sus propios antígenos durante el desarrollo de los linfocitos T y los linfocitos B y gracias a los linfocitos Treg. Sin embargo, la disregulación de la respuesta inmunitaria puede iniciarse por reactividad cruzada con antígenos microbianos (p. ej., la infección por estreptococos del grupo A, la fiebre reumática), la activación policlonal de los linfocitos inducida por tumores o infecciones (p. ej., el paludismo, la infección por el virus

de Epstein-Barr), la producción excesiva de citocinas (p. ej., interferones del tipo I y lupus eritematoso sistémico) o una predisposición génica a la expresión de péptidos autoantigénicos (asociación al MHC) o la falta de tolerancia frente a antígenos específicos.

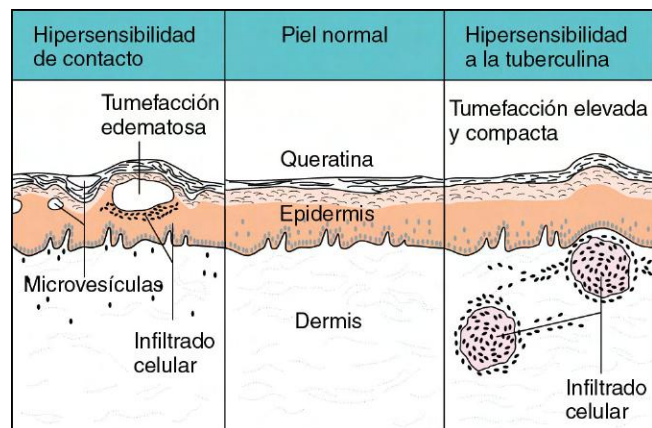
Las enfermedades autoinmunitarias se producen por la presencia de autoanticuerpos, de linfocitos T activados y de reacciones de hipersensibilidad. Las personas con ciertos antígenos del MHC tienen un riesgo mayor de sufrir respuestas autoinmunitarias (p. ej., HLA-B27: artritis reumatoide juvenil, espondilitis anquilosante). Una vez iniciadas, se establece un ciclo entre las células presentadoras de antígenos y los linfocitos T, que producen citocinas para promover la inflamación y el daño tisular y más antígenos propios. Las respuestas TH17 son responsables de la artritis reumatoide y otras enfermedades.

## INMUNODEFICIENCIA

La inmunodeficiencia puede producirse por deficiencias génicas, inanición, inmunodepresión inducida por fármacos (p. ej., tratamientos con esteroides, quimioterapia oncológica, supresión quimioterapéutica del rechazo de un injerto tisular), cáncer (especialmente de células inmunitarias) o enfermedades (p. ej., SIDA) y ocurre de forma natural en los recién nacidos y en las mujeres embarazadas. Las deficiencias en las respuestas protectoras específicas ponen al paciente en riesgo alto de sufrir una enfermedad grave provocada por microorganismos infecciosos que deberían controlarse con esa respuesta (tabla 10-7). Estos «experimentos naturales» ilustran la importancia de las respuestas específicas en el control de las infecciones específicas.

### Inmunodepresión

El tratamiento inmunodepresor es importante para reducir las respuestas inflamatorias o inmunitarias excesivas o para evitar el rechazo de los trasplantes tisulares en los linfocitos T. El tratamiento aborda los síntomas, el activador o el mediador de la respuesta. El ácido acetilsalicílico y los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se dirigen contra la ciclooxigenasa que genera las prostaglandinas inflamatorias (p. ej., PGD<sub>2</sub>) y el dolor. Otros **tratamientos antiinflamatorios** se dirigen contra la producción y la acción del TNF- $\alpha$ , la IL-12 y la IL-1. Los corticoides evitan su producción por los macrófagos y pueden ser tóxicos para los linfocitos T. Las formas solubles del receptor para el TNF- $\alpha$  y el anticuerpo contra el TNF- $\alpha$  pueden usarse para bloquear la unión del TNF- $\alpha$  a su ligando y evitar su acción. Los anticuerpos contra otras citocinas, las proteínas de adhesión en los linfocitos T o las células presentadoras de antígenos y los antagonistas



**Figura 10-11** Respuestas de hipersensibilidad de contacto y a la tuberculina. Estas respuestas del tipo IV son celulares pero difieren en el sitio de la infiltración celular y en los síntomas. La hipersensibilidad de contacto se produce en la epidermis y da lugar a la formación de ampollas; la hipersensibilidad a la tuberculina ocurre en la dermis y se caracteriza por edema.

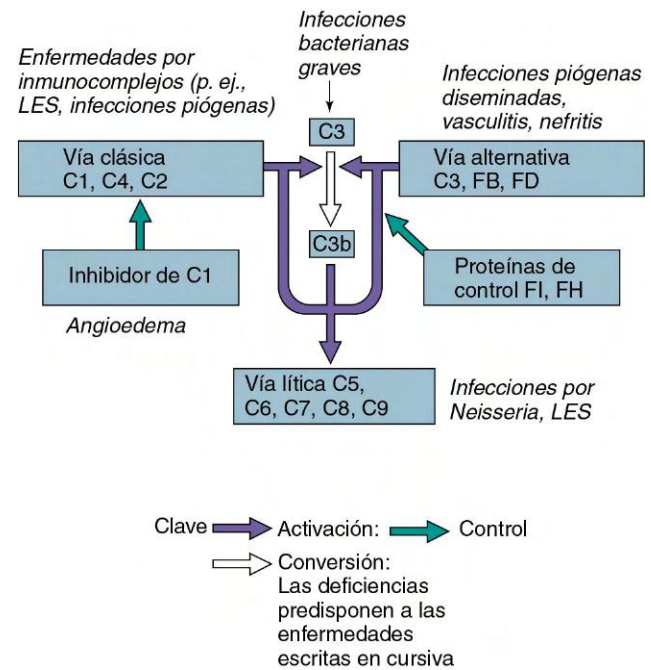
**Tabla 10-7** Infecciones asociadas a defectos de las respuestas inmunitarias

| Defecto  | Microorganismo patógeno  |
|--|--|
| Inducción por medios físicos (p. ej., quemaduras, traumatismos)  | <i>Pseudomonas aeruginosa</i><br><i>Staphylococcus aureus</i><br><i>Staphylococcus epidermidis</i><br><i>Streptococcus pyogenes</i><br>Género <i>Aspergillus</i><br>Género <i>Candida</i>  |
| Esplenectomía  | Bacterias encapsuladas y hongos  |
| Defectos de granulocito y monocito en movimiento, fagocitosis o actividad citolítica o reducción del número de células (neutropenia) | <i>S. aureus</i><br><i>S. pyogenes</i><br><i>Haemophilus influenzae</i><br>Bacilos gramnegativos<br><i>Escherichia coli</i><br>Género <i>Klebsiella</i><br><i>P. aeruginosa</i><br>Género <i>Nocardia</i><br>Género <i>Aspergillus</i><br>Género <i>Candida</i>  |
| Componentes individuales del sistema del complemento   | <i>S. aureus</i><br><i>Streptococcus pneumoniae</i><br>Género <i>Pseudomonas</i><br>Género <i>Proteus</i><br>Género <i>Neisseria</i>   |
| Linfocitos T   | Citomegalovirus<br>Virus del herpes simple<br>Virus del herpes zóster<br>Virus herpes humano 8<br><i>Listeria monocytogenes</i><br>Género <i>Mycobacterium</i><br>Género <i>Nocardia</i><br>Género <i>Aspergillus</i><br>Género <i>Candida</i><br><i>Cryptococcus neoformans</i><br><i>Histoplasma capsulatum</i><br><i>Pneumocystis jirovecii</i><br><i>Strongyloides stercoralis</i> |
| Linfocitos B   | Enterovirus<br><i>S. aureus</i><br>Género <i>Streptococcus</i><br><i>H. influenzae</i><br><i>Neisseria meningitidis</i><br><i>E. coli</i><br><i>Giardia lamblia</i><br><i>P. jirovecii</i>   |
| Inmunodeficiencia combinada  | Véanse los microorganismos patógenos presentados en defectos de linfocitos T y B   |

del CD28 pueden bloquear la activación del linfocito T de las respuestas inflamatorias, contra el tejido injertado y otros tipos de respuestas. El **tratamiento inmunodepresor para los trasplantes** inhibe generalmente la acción o provoca la lisis de los linfocitos T. La ciclosporina, el tacrolimús (FK-506) y la rapamicina evitan la activación de los linfocitos T (v. fig. 9-5). Los anticuerpos contra el ligando del CD40 y la IL-2 evitan la activación de los linfocitos T, mientras que el anti-CD3 promueve la lisis de los linfocitos T para suprimir las respuestas del linfocito T. Los tratamientos contra el TNF- $\alpha$  incrementan el riesgo de enfermedad por *M. tuberculosis* y los anticuerpos contra la molécula de adhesión celular integrina  $\alpha 4$  incrementan el riesgo de reactivar la enfermedad por el virus JC (leucoencefalopatía multifocal progresiva).

### Deficiencias hereditarias del complemento e infección microbiana

Las deficiencias hereditarias de C1q, C1r, C1s, C4 y C2 se asocian a defectos en la activación de la vía clásica del complemento que llevan a una mayor predisposición a las

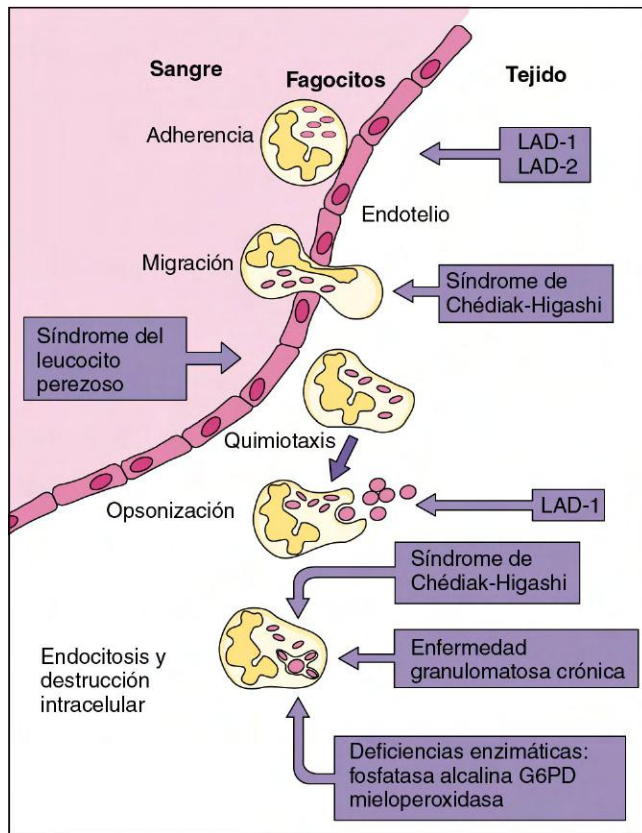


**Figura 10-12** Consecuencias de las deficiencias en las vías del complemento. El factor B se une al C3b en las superficies celulares y la serina-proteasa D del plasma escinde y activa a B-C3b como parte de la vía alternativa. Los factores FI y FH limitan la activación inapropiada del complemento. El FH se une al C3b y evita su activación y es un cofactor para el FI. El FI es una serina-proteasa que escinde el C3b y el C4b. *LES*, lupus eritematoso sistémico.

infecciones por estafilococos y estreptococos piógenos (que producen pus) (fig. 10-12). Los linfocitos T  $\gamma/\delta$  no controlan a estas bacterias. Una **deficiencia de C3** da lugar a un defecto en la activación de las vías clásica y alternativa, lo que también produce una incidencia mayor de infecciones piógenas. Los **defectos de la properdina** afectan a la activación de la vía alternativa, lo que también origina un incremento de la predisposición a las infecciones piógenas. Finalmente, las **deficiencias de C5 a C9** se asocian a una destrucción celular defectuosa, lo que incrementa la predisposición a las infecciones diseminadas por especies de *Neisseria*.

### Defectos en la acción fagocítica

Las personas con fagocitos defectuosos son más propensas a las infecciones bacterianas pero no a las infecciones por virus o protozoos (fig. 10-13). La relevancia clínica de la destrucción dependiente del oxígeno se demuestra en la **enfermedad granulomatosa crónica** de los niños que no tienen enzimas, como la NADPH-oxidasa, para producir aniones superóxido. Aunque la fagocitosis es normal, estos niños tienen alterada su capacidad de oxidar el NADPH y destruir las bacterias a través de la vía oxidativa. En pacientes con el **síndrome de Chédiak-Higashi**, los gránulos de los neutrófilos se fusionan cuando las células son inmaduras en la médula ósea. Así, los neutrófilos de estos pacientes pueden fagocitar a las bacterias pero su capacidad para destruirlas ha disminuido en gran medida. Se forman granulomas alrededor del fagocito infectado para controlar la infección. Las **personas asplénicas** tienen riesgo de infección por microorganismos encapsulados porque les falta el mecanismo de filtración de los macrófagos del bazo. En la figura 10-13 se muestran otras deficiencias.



**Figura 10-13** Consecuencias de la disfunción de los fagocitos. *G6PD*, glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa; *LAD-1*, deficiencia de adhesión del leucocito 1.

### Deficiencias en las respuestas inmunitarias específicas frente a antígenos

Las personas que carecen de la función del linfocito T son propensas a las **infecciones oportunistas** por 1) virus, especialmente los virus con envoltura y no citolíticos y las recurrencias de virus que determinan infecciones latentes; 2) bacterias extracelulares; 3) hongos; y 4) algunos parásitos. Las deficiencias de linfocitos T también pueden evitar la maduración de las respuestas del linfocito B frente al anticuerpo. Las deficiencias del linfocito T pueden originarse por trastornos genéticos (p. ej., síndrome de inmunodeficiencia ligado al cromosoma X, enfermedad de Duncan, síndrome de DiGeorge) (tabla 10-8), una infección (p. ej., VIH y SIDA), quimioterapia oncológica o tratamiento inmunosupresor para trasplantes tisulares.

La respuesta de linfocitos T de los **recién nacidos** es deficiente pero se complementa con la IgG materna. Las respuestas TH1 insuficientes y el déficit de IFN- $\gamma$  hacen que tengan un riesgo alto de infecciones por virus herpes. De igual forma, las respuestas inflamatorias e inmunitarias celulares menos pronunciadas de los **niños** disminuyen la gravedad (en comparación con los adultos) del herpes (p. ej., mononucleosis infecciosa, varicela) y de las infecciones por el virus de la hepatitis B, pero también incrementan la posibilidad de establecer una infección crónica por el virus de la hepatitis B debido a su resolución incompleta. El embarazo también induce medidas inmunodepresoras para evitar el rechazo del feto (un tejido extraño).

Las **deficiencias del linfocito B** pueden dar lugar a que no se produzcan anticuerpos (hipogammaglobulinemia), que no se produzca el cambio de clase o no puedan producirse subclases específicas de anticuerpos. Las personas con deficiencias en la producción de anticuerpos son muy propensas a las **infecciones bacterianas**. La deficiencia de IgA, que ocurre en 1 de 700 personas de raza blanca, da lugar a una propensión mayor a las **infecciones respiratorias**.

**Tabla 10-8** Inmunodeficiencias de linfocitos

| Trastorno                                 | N.º de linfocitos T | Función de linfocitos T | N.º de linfocitos B | Anticuerpos séricos      | Incidenia       |
|---|---------------------|-------------------------|---------------------|--------------------------|-----------------|
| ALX, síndrome de Bruton                   | ✓                   | ✓                       | ↓↓                  | ↓                        | Infrecuente     |
| Deficiencia de RAG1 o RAG2                | ↓↓                  | ↓↓                      | ↓↓                  | Ninguno                  | Infrecuente     |
| IDCG-X                                    | ↓↓                  | ↓                       | ✓                   | ↓                        | Infrecuente     |
| LPX, síndrome de Duncan                   | ✓                   | ↓                       | ✓                   | ✓ o ↓                    | Infrecuente     |
| Hiper-IgM ligado al X (mutación de CD40L) | ✓                   | ↓                       | ✓                   | IgM↑↑ No IgG, IgE ni IgA | Infrecuente     |
| Síndrome de Wiskott-Aldrich               | ✓                   | ↓                       | ✓                   | ↓                        | Infrecuente     |
| IDCG: deficiencia de ADA o PNP            | ↓↓                  | ↓↓                      | ↓                   | ↓                        | Muy infrecuente |
| Deficiencia de HLA                        | ↓                   | ↓                       | ✓                   | Mala respuesta a Ag      | Muy infrecuente |
| Ataxia telangiectasia                     | ↓                   | ↓                       | ✓                   | IgE↓, IgA↓, IgG2↓        | Poco frecuente  |
| Síndrome de DiGeorge                      | ↓↓                  | ↓                       | ✓                   | IgG↓, IgE↓, IgA↓         | Muy infrecuente |
| Deficiencia de IgA                        | ✓                   | ✓                       | ✓                   | IgA↓                     | Frecuente       |

Modificada de Brostoff J, Male DK: *Clinical immunology: an illustrated outline*, St. Louis, 1994, Mosby.

✓, normal; ↑, aumentado; ↓, reducido o defectuoso; ADA, adenosina-desaminasa; Ag, antígeno; ALX, agammaglobulinemia ligada al X; HLA, antígeno leucocítico humano; IDCG-X, inmunodeficiencia combinada grave ligada al X; Ig, inmunoglobulina; LPX, (síndrome) linfoproliferativo ligado al X; PNP, nucleósido purina-fosforilasa; RAG, gen activador de la recombinación.

\*Incidenia aproximada: muy infrecuente = < 10<sup>-6</sup>; infrecuente = 10<sup>-5</sup> a 10<sup>-6</sup>; frecuente = 10<sup>-2</sup> a 10<sup>-3</sup>.

## PREGUNTAS

1. Describa los tipos de respuestas inmunitarias que generarían los diferentes tipos de vacunas. Considere la vía de procesamiento y presentación de los antígenos y las células y citocinas implicadas en cada respuesta.
  - a. Toxide tetánico: inyección intramuscular de la proteína toxina tetánica inactivada con calor y fijada con formol
  - b. Vacuna contra la poliomielitis inactivada: inyección intramuscular del virus de la poliomielitis inactivado por medios químicos incapaz de replicarse
  - c. Vacuna contra el virus del sarampión vivo atenuado: inyección intramuscular del virus que se replica en las células y expresa el antígeno en las células y en las superficies celulares
2. Reproduzca (p. ej., escriba en otro papel) la siguiente tabla y rellene las columnas adecuadas:

| Enfermedad por inmunodeficiencia              | Defecto inmunitario | Propensión a infecciones específicas |
|---|---------------------|--------------------------------------|
| Síndrome de Chédiak-Higashi                   |                     |                                      |
| Enfermedad granulomatosa crónica              |                     |                                      |
| Déficit del complemento C5                    |                     |                                      |
| Déficit del complemento C3                    |                     |                                      |
| Déficit del complemento C1                    |                     |                                      |
| Déficit del complemento C6, C7, C8 o C9       |                     |                                      |
| Deficiencia de IgA                            |                     |                                      |
| Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X      |                     |                                      |
| Déficit de linfocitos T ligado al cromosoma X |                     |                                      |
| SIDA  |                     |                                      |
| Síndrome de DiGeorge                          |                     |                                      |

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

### BIBLIOGRAFÍA

- Abbas AK, et al: *Cellular and molecular immunology*, ed 6, Philadelphia, 2007, WB Saunders.
- Alcami A, Koszinowski UH: Viral mechanisms of immune evasion, *Trends Microbiol* 8:410-418, 2000.
- DeFranco AL, Locksley RM, Robertson M: *Immunity: the immune response in infectious and inflammatory disease*, Sunderland, Mass, 2007, Sinauer Associates.
- Janeway CA, et al: *Immunobiology: the immune system in health and disease*, ed 6, New York, 2004, Garland Science.
- Kindt TJ, Goldsby RA, Osborne BA: *Kuby immunology*, ed 6, New York, 2007, WH Freeman.

- Kumar V, Abbas AK, Fausto N: *Robbins and Cotran pathologic basis of disease*, ed 7, Philadelphia, 2005, Elsevier.
- Male D: *Immunology*, ed 4, London, 2004, Elsevier.
- Mims C, et al: *Medical microbiology*, ed 3, London, 2004, Elsevier.
- Novak R: *Crash course immunology*, Philadelphia, 2006, Mosby.
- Rosenthal KS: Are microbial symptoms "self-inflicted"? The consequences of immunopathology, *Infect Dis Clin Pract* 13:306-310, 2005.
- Rosenthal KS: Vaccines make good immune theater: immunization as described in a three-act play, *Infect Dis Clin Pract* 14:35-45, 2006.
- Rosenthal KS, Wilkinson JG: Flow cytometry and immunospeak, *Infect Dis Clin Pract* 15:183-191, 2007.
- Sompayrac L: *How the immune system works*, ed 2, Malden, Mass, 2003, Blackwell Scientific.
- Trends Immunol*: Issues contain understandable reviews on current topics in immunology.

## RESPUESTAS

- 1 a. Se generará una respuesta TH2, que es predominantemente una respuesta de anticuerpos, con la inyección intravenosa rápida de la proteína toxoide tetánico presentada de forma «antinatural». El linfocito llevará el antígeno a los ganglios linfáticos, donde las CD presentarán la proteína a los linfocitos T CD4. Los linfocitos T CD4 formarán IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10 y presentarán el antígeno a los linfocitos B para promover el cambio de clase a la producción de anticuerpo relacionada con TH2. La memoria no será eficiente.
- b. La vacuna contra la poliomielitis inactivada dará lugar a una respuesta similar a la de la vacuna del toxoide tetánico.
- c. Al principio se generará una respuesta TH1 frente a las células infectadas por el virus atenuado, que progresará

de forma natural a respuestas TH2 y memoria. El virus del sarampión activará respuestas del IFN- $\alpha$ , seguidas de respuestas de linfocitos NK y de linfocitos NKT. Los linfocitos NK y los linfocitos NKT producirán pequeñas cantidades de IFN- $\gamma$ . Las CD se activarán, procesarán las proteínas del virus del sarampión y presentarán el antígeno a los linfocitos T CD4 y CD8 mientras producen IL-12 para promover la generación de más IFN- $\gamma$  en esos linfocitos T. La producción de IL-2 por los linfocitos T CD4 promoverá el crecimiento de los linfocitos T y los linfocitos B, entre ellos los linfocitos T CD8. El IFN- $\gamma$  también promoverá un cambio de clase en los linfocitos B de la producción de IgM a IgG. Más adelante, la respuesta incluirá una respuesta TH2 con la maduración de la respuesta IgG. A largo plazo también se producirán células memoria.

2

| Enfermedad por inmunodeficiencia              | Defecto inmunitario  | Propensión a infecciones específicas   |
|---|--|--|
| Síndrome de Chédiak-Higashi                   | Alteración en la liberación del contenido de los lisosomas al fagosoma, destrucción retardada de las bacterias fagocitadas | Infecciones piógenas ( <i>Staphylococcus</i> y <i>Streptococcus</i> )  |
| Enfermedad granulomatosa crónica              | Incapacidad para generar peróxido de hidrógeno que destruya las bacterias fagocitadas                                      | Infecciones recidivantes por bacterias gramnegativas y grampositivas, especialmente <i>S. aureus</i> y <i>P. aeruginosa</i>  |
| Déficit del complemento C5                    | Disminución de la quimiotaxis y destrucción bacteriana   | Infecciones bacterianas  |
| Déficit del complemento C3                    | Inhibición de la cascada del complemento. C3 es el punto central de las vías clásica y de la properdina                    | <i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i> y otras infecciones por grampositivos   |
| Déficit del complemento C1                    | Inhibición de la vía clásica   | Infecciones bacterianas  |
| Déficit del complemento C6, C7, C8 o C9       | Incapacidad para formar el complejo de ataque de la membrana   | Infecciones por <i>Neisseria</i>   |
| Deficiencia de IgA                            | Linfocito B defectuoso; producción insuficiente de citocinas; mutación en cadenas J o secretorias                          | Infecciones respiratorias y digestivas   |
| Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X      | Déficit de CD40 (trastorno del linfocito T cooperador); maduración defectuosa del prelinfocito B                           | Infecciones bacterianas y de otro tipo. No puede realizar el cambio de clase de inmunoglobulina                              |
| Déficit de linfocitos T ligado al cromosoma X | Receptor defectuoso compartido por las citocinas IL-2, IL-7, IL-4, IL-9, IL-15 o de las señales enviadas por el receptor   | Bacterias intracelulares, virus (especialmente herpes, JC), hongos. No pueden realizar el cambio de clase de inmunoglobulina |
| SIDA  | El VIH destruye al linfocito T CD4   | Bacterias intracelulares, virus (especialmente herpes, JC), hongos y algunos parásitos                                       |
| Síndrome de DiGeorge                          | Maduración del linfocito T   | Bacterias intracelulares, virus (especialmente herpes, JC), hongos. No pueden realizar el cambio de clase de inmunoglobulina |

Independientemente de si aparece como reacción a la vacunación o a un tratamiento, la inmunidad puede prevenir o disminuir los síntomas graves de enfermedad al **inhibir la propagación** de una bacteria, una toxina bacteriana, un virus u otro microbio hacia el órgano diana o bien al actuar con rapidez en el foco de infección. Las respuestas inmunitarias de memoria activadas cuando se expone un individuo inmunizado son más rápidas e intensas que en los individuos no inmunizados. Al igual que la inmunidad individual, la vacunación de una población disminuye el número de personas sensibles (**inmunidad de la comunidad**) y detiene la propagación del agente infeccioso. En el ámbito nacional o internacional, los programas de vacunación han conseguido los siguientes objetivos:

1. Protección de grupos de la población de los síntomas de tos ferina, difteria, tétanos y rabia.
2. Protección y control de la propagación del sarampión, parotiditis, rubéola e infección por el virus varicela-zóster, *Haemophilus influenzae B* (Hib) y *Streptococcus pneumoniae*.
3. Eliminación de la poliomielitis por virus de tipo salvaje en la mayor parte del mundo, así como de la viruela en todo el mundo.

Junto a los programas de vacunación, también pueden tomarse medidas para prevenir la enfermedad al limitar la exposición de los individuos sanos a sujetos infectados (**cuarentena**) y eliminar el origen de la infección (p. ej., purificación del agua) o el modo de contagio del agente infeccioso (p. ej., erradicación de mosquitos). La viruela constituye un buen ejemplo de una infección controlada a través de estos métodos. Desde 1977, la viruela natural se ha eliminado gracias al éxito de un programa de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el que se combinaron la vacunación y la cuarentena. La poliomielitis y el sarampión también son objetivos a eliminar.

Sin embargo, aún aparecen casos de enfermedades prevenibles con vacunas en los países en los que los programas de vacunación 1) no existen o son excesivamente caros (países en vías de desarrollo y 2) no reciben una atención adecuada (p. ej., EE.UU.). Un ejemplo es el sarampión, el cual produce 2.000.000 de muertes anuales en el mundo como consecuencia del primer motivo y se observa con una frecuencia cada vez mayor en EE.UU. como consecuencia del segundo.

## TIPOS DE VACUNACIÓN

La **vacunación pasiva** consiste en la inyección de anticuerpos purificados o de suero con anticuerpos para tratar o conferir una protección rápida y temporal a un sujeto. Los recién nacidos reciben inmunidad pasiva natural a partir de las inmunoglobulinas maternas que atraviesan la placenta o se encuentran en la leche.

La **vacunación activa** es la que aparece cuando se estimula la aparición de una respuesta inmunitaria a la exposición a

un inmunógeno, sea la exposición a un agente infeccioso (**vacunación natural**) o mediante una exposición forzada a microorganismos o a sus antígenos con **vacunas**. En una exposición posterior al agente virulento se activa la aparición de una respuesta inmunitaria secundaria más rápida y eficaz de protección de la persona expuesta o bien se generan anticuerpos que inhiben su propagación o actuación.

### Vacunación pasiva

La vacunación pasiva se puede utilizar con los siguientes objetivos:

1. Prevención de la aparición de enfermedad tras una exposición conocida (p. ej., pinchazo con una aguja con sangre contaminada por el virus de la hepatitis B [VHB]).
2. Mejora de los síntomas de una enfermedad progresiva.
3. Protección de pacientes con inmunodeficiencias.
4. Inhibición de la acción de las toxinas bacterianas y prevención de las enfermedades que producen (es decir, como tratamiento).

En la actualidad se dispone de preparados de inmunoglobulinas séricas obtenidas a partir de seres humanos o de animales (p. ej., el caballo) seropositivos que se utilizan como profilaxis de diversas enfermedades bacterianas y víricas (tabla 11-1). La globulina sérica humana se prepara a partir de mezclas de plasma y contiene el repertorio normal de anticuerpos de un adulto. Sin embargo, también existen preparaciones especiales de globulinas con un título elevado de anticuerpos contra el virus de la hepatitis B (HBIG), el virus de la varicela-zóster (VZIG), el virus de la rabia (RIG) y el del tétanos (TIG). La inmunoglobulina humana es siempre preferible a la de origen animal, puesto que se asocia a un menor riesgo de aparición de una reacción de hipersensibilidad (enfermedad del suero).

Por otra parte, se están desarrollando preparados de anticuerpos monoclonales con el fin de conferir protección frente a diversos patógenos y enfermedades. También se están estudiando anticuerpos monoclonales capaces de inhibir los mecanismos patógenos asociados a la infección, como la adhesión de los neutrófilos y el shock séptico.

### Vacunación activa

El término *vacuna* procede del virus de la viruela vacuna, un miembro menos virulento de la familia de los poxvirus que se utilizó para vacunar a las personas contra la viruela. Las vacunas clásicas se pueden dividir en dos grupos en función de la aparición de infección en la persona receptora (**vacunas atenuadas**, como la del virus de la vacuna bovina) o la ausencia de esta infección (**vacunas muertas-inactivadas-de subunidades**) (fig. 11-1). Las **vacunas de ácido desoxirribonucleico (ADN)** representan un nuevo método de vacunación en el que se inyecta ADN plasmídico en el músculo o la piel, el cual es captado por las células dendríticas, las células musculares o los macrófagos que expresan el gen como el inmunógeno de una infección natural. La vacunación con ADN estimula

**Tabla 11-1** Inmunoglobulinas disponibles para la profilaxis tras la exposición\*

| Enfermedad                | Origen                       |
|---------------------------|------------------------------|
| Hepatitis A               | Humana                       |
| Hepatitis B               | Humana                       |
| Sarampión                 | Humana                       |
| Rabia                     | Humana <sup>†</sup>          |
| Varicela, varicela-zóster | Humana <sup>†</sup>          |
| Citomegalovirus           | Humana                       |
| Tétanos                   | Humana <sup>†</sup> , equina |
| Botulismo                 | Equina                       |
| Difteria                  | Equina                       |

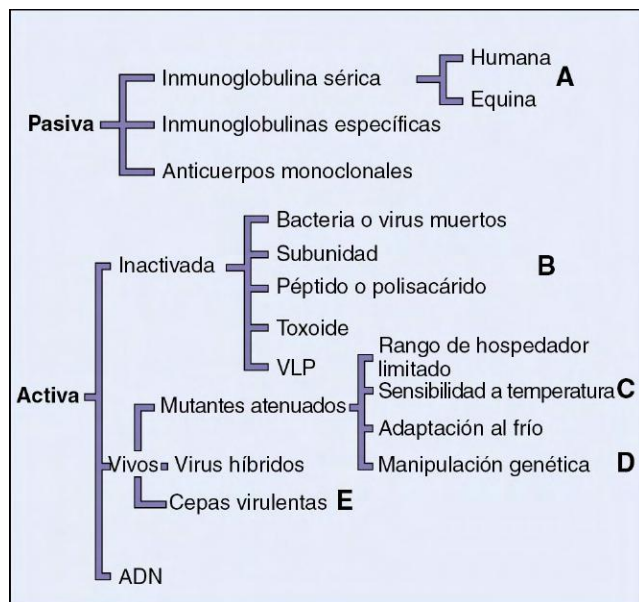
\*También se dispone de inmunoglobulinas para otros microorganismos.

<sup>†</sup>Se dispone de títulos altos de anticuerpos específicos, que constituyen el tratamiento preferido.

las respuestas inmunitarias mediadas por linfocitos T, que se pueden reforzar con antígeno para inducir una respuesta de anticuerpos maduros.

### Vacunas inactivadas

Las vacunas inactivadas emplean una gran cantidad de antígeno para conseguir una respuesta humoral protectora que no se asocie al riesgo de aparición de una infección por el patógeno. Las vacunas inactivadas se pueden obtener mediante la inactivación química (p. ej., formol) o térmica de las bacterias, las toxinas bacterianas o los virus, o bien mediante la purificación o síntesis de los componentes o las subunidades de los microorganismos infecciosos. Las vacunas de microorganismos



**Figura 11-1** Tipos de vacunación. Pueden administrarse anticuerpos para inhibir la acción de un agente infeccioso (vacunación pasiva), o bien puede aparecer una respuesta inmunitaria secundaria a una infección natural o a la vacunación (vacunación activa). Se muestran las diferentes formas de vacunación pasiva y activa. **A**, Cuando no se disponga de anticuerpos humanos, se pueden utilizar anticuerpos de origen equino. **B**, La vacuna puede estar formada por componentes purificados del agente infeccioso o bien desarrollarse a través de técnicas de ingeniería genética (partículas similares a virus [VLP]). **C**, Vacuna seleccionada tras el paso a alta o baja temperatura por animales, huevos embrionados o cultivos celulares. **D**, Eliminación, inserción, reorganización y otros mutantes de laboratorio. **E**, Vacuna formada por un virus de una especie diferente, si bien comparte un antígeno común con el virus humano.

**Tabla 11-2** Ventajas y desventajas de las vacunas de virus vivos e inactivados

| Propiedad                                | Vacuna de virus vivos        | Vacuna de virus inactivados    |
|--|------------------------------|--------------------------------|
| Vía de administración                    | Natural* o inyección         | Inyección                      |
| Dosis de virus, coste                    | Bajos                        | Elevados                       |
| Número de dosis, carga                   | Una <sup>†</sup> , baja      | Múltiples, alta                |
| Necesidad de adyuvante                   | No                           | Sí <sup>†</sup>                |
| Duración de la inmunidad                 | Largo plazo                  | Corto plazo                    |
| Respuesta de anticuerpos                 | IgG, IgA <sup>‡</sup>        | IgG                            |
| Respuesta de inmunidad celular           | Buena                        | Mala                           |
| Termoestabilidad en las zonas tropicales | Sí <sup>¶</sup>              | No                             |
| Interferencia <sup>¶</sup>               | Ocasional                    | Ninguna                        |
| Efectos secundarios                      | Síntomas leves ocasionales** | En ocasiones dolor en el brazo |
| Reversión a virulencia                   | Muy pocas veces              | No                             |

De White DO, Fenner FJ: *Medical virology*, 3.ª ed., Nueva York, 1986, Academic. Ig, inmunoglobulina.

\*Oral o respiratoria (en ciertos casos).

<sup>†</sup>A veces es preciso administrar una sola dosis de recuerdo después de 6-10 años (fiebre amarilla, sarampión, rubéola).

<sup>‡</sup>No obstante, el alumbre empleado habitualmente carece de eficacia.

<sup>§</sup>IgA, si se administra por vía oral o por vía respiratoria. La vacuna oral de la poliomielitis puede impedir que se replique en el intestino el poliovirus tipo salvaje.

<sup>¶</sup>Para la conservación son útiles el cloruro magnésico y otros estabilizantes, así como el almacenamiento en frío.

<sup>¶</sup>La interferencia de otros virus o enfermedades puede impedir una infección e inmunidad suficientes.

\*\*Especialmente rubéola y sarampión.

inactivados suelen generar respuestas de anticuerpos (respuestas TH2) y respuestas de inmunidad celular limitadas.

Estas vacunas se suelen administrar con un **adyuvante**, que refuerza su inmunogenicidad al fomentar la captación por las células dendríticas (DC) y los macrófagos o estimularlos. Muchos adyuvantes estimulan a los receptores del tipo *toll* para que activen a estas células presentadoras de antígenos. La mayor parte de las vacunas se precipitan sobre alumbre para inducir la liberación lenta del antígeno y su captación por las DC y los macrófagos. El MF59 (escualeno microfluidificado en una emulsión de aceite y agua) y el monofosforil lípido A (MPL) son adyuvantes empleados en algunas vacunas más recientes. Los adyuvantes experimentales son emulsiones, partículas parecidas a virus, liposomas (complejos lipídicos definidos), componentes de la pared de la célula bacteriana, jaulas moleculares para el antígeno, surfactantes poliméricos y formas atenuadas de la toxina del cólera y la linfotoxina de *Escherichia coli*. Estas últimas moléculas son potentes adyuvantes para los anticuerpos secretores (inmunoglobulina A [IgA]) tras la vacunación intranasal u oral.

Se emplean vacunas inactivadas en mayor medida que atenuadas para conferir protección frente a la mayoría de las bacterias y los virus en los que no es posible llevar a cabo el proceso de atenuación, pueden originar una infección recurrente o presentan un potencial oncogénico. En general, las vacunas inactivadas son seguras, salvo en aquellas personas que presentan reacciones alérgicas a los componentes de la vacuna. Por ejemplo, muchas vacunas antiviricas son producidas en huevos y, por tanto, no pueden administrarse a las personas alérgicas a este alimento. Los inconvenientes de las vacunas inactivadas se enumeran a continuación y se comparan con las vacunas atenuadas en la [tabla 11-2](#):

1. Habitualmente no consiguen una inmunidad de por vida.



**Tabla 11-3** Vacunas antibacterianas\*

| Bacteria (enfermedad)  | Componentes de la vacuna   | Personas que deben recibir las vacunaciones  |
|--|--|--|
| <i>Corynebacterium diphtheriae</i> (difteria)                        | Toxoide  | Niños y adultos  |
| <i>Clostridium tetani</i> (tétanos)                                  | Toxoide  | Niños y adultos  |
| <i>Bordetella pertussis</i> (tos ferina)                             | Acelular   | Niños y adolescentes   |
| <i>Haemophilus influenzae</i> B (Hib)                                | Conjugado polisacárido capsular-proteína                           | Niños  |
| <i>Neisseria meningitidis</i> A y C (enfermedad meningocócica)       | Conjugado polisacárido capsular-proteína, polisacárido capsular    | Personas de alto riesgo (p. ej., con asplenia), viajeros a zonas endémicas (p. ej., militares), niños  |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> (enfermedad neumocócica; meningitis) | Polisacáridos capsulares; conjugado polisacárido capsular-proteína | Niños, personas de alto riesgo (p. ej., con asplenia), ancianos  |
| <i>Vibrio cholerae</i> (cólera)                                      | Células muertas  | Viajeros con riesgo de exposición  |
| <i>Salmonella typhi</i> (fiebre tifoidea)                            | Células muertas, polisacárido                                      | Viajeros con riesgo de exposición, contactos domésticos, trabajadores en contacto con aguas residuales |
| <i>Bacillus anthracis</i> (carbunco)                                 | Células muertas  | Manipuladores de pieles importadas, militares  |
| <i>Yersinia pestis</i> (peste)                                       | Células muertas  | Veterinarios, personas en contacto con animales  |
| <i>Francisella tularensis</i> (tularemia)                            | Células vivas atenuadas  | Personas en contacto con animales residentes en zonas endémicas  |
| <i>Coxiella burnetii</i> (fiebre Q)                                  | Inactivada   | Personas en contacto con ovejas, personal de laboratorio que manipule <i>C. burnetii</i>               |
| <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (tuberculosis)                     | Bacilo de Calmette-Guérin atenuado ( <i>Mycobacterium bovis</i> )  | No recomendada en EE.UU.   |

\*Enumeradas según la frecuencia de utilización.

2. La inmunidad puede ser solamente humoral (TH2) sin participación del componente celular.
3. La vacuna no provoca una respuesta local de IgA.
4. Es preciso administrar dosis de recuerdo.
5. Se deben utilizar dosis mayores.

Se distinguen tres tipos principales de vacunas bacterianas inactivadas: **toxoides** (toxinas inactivadas), con bacterias **inactivadas (muertas)** y con la **cápsula o las subunidades proteicas** de las bacterias. En la **tabla 11-3** se muestran las vacunas bacterianas disponibles en la actualidad. La mayor parte de las vacunas antibacterianas protegen frente a la acción patógena de las toxinas.

Existen vacunas víricas inactivadas de los virus de la **poliomielitis**, la **hepatitis A**, la **gripe** y la **rabia**. La vacuna de Salk frente a la poliomielitis (**vacuna de la poliomielitis inactivada [VPI]**) se prepara mediante la inactivación de los viriones con formol. Antiguamente, la vacuna contra la rabia se preparaba mediante la inactivación con formol de neuronas infectadas de conejo o de embriones infectados de pato. Sin embargo, hoy en día se fabrica mediante la inactivación química de viriones en cultivos de células diploides humanas. Debido a la lenta evolución de la rabia, la vacuna se puede administrar inmediatamente después de la exposición de una persona al virus y aún puede provocar una respuesta humoral protectora.

Una **vacuna de subunidades** consta de los componentes bacterianos o víricos que suscitan una respuesta inmunitaria protectora. Las estructuras de superficie de las bacterias y las proteínas de fijación de los virus (cápside o glucoproteínas) provocan la aparición de anticuerpos protectores. Asimismo, las vacunas de subunidades pueden incluir antígenos de linfocitos T. Es posible aislar el componente inmunógeno de la bacteria, el virus o las células infectadas por el virus por medio de métodos bioquímicos, aunque también se puede preparar la vacuna por ingeniería genética mediante la expresión de genes víricos clonados en bacterias o células eucarióticas. Por ejemplo, en un principio la vacuna de subunidades del VHB se preparó a partir del antígeno de superficie obtenido del suero de portadores crónicos del virus. En este momento la vacuna frente al VHB se obtiene de una levadura portadora del gen de HBsAg. El antígeno se purifica, se trata por medio de métodos químicos y se absorbe en alumbre para poder ser utilizado en la vacuna. Las proteínas de la subunidad

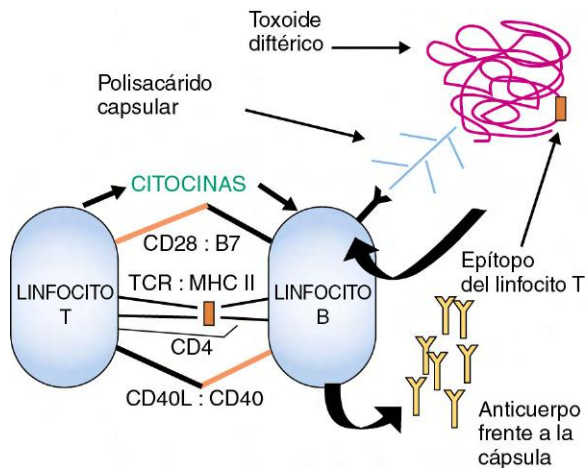
empleadas para las vacunas del VHB y el virus del papiloma humano (VPH) forman partículas parecidas a los virus (**VLP**, del inglés *virus-like particles*), que son más inmunógenas que las proteínas individuales.

La vacuna de la gripe inactivada está constituida por una mezcla de cepas de virus cultivadas en huevos embrionados y posteriormente inactivada o por sus subunidades proteicas (hemaglutinina y neuraminidasa). Se están desarrollando vacunas derivadas de células en cultivo tisular y fabricadas mediante ingeniería genética. La vacuna se prepara cada año para conseguir protección frente a las cepas del virus que se espera amenacen a la población al año siguiente.

Las vacunas contra *H. influenzae B*, *Neisseria meningitidis*, *Salmonella typhi* y *S. pneumoniae* (23 cepas) se preparan a partir de polisacáridos capsulares. No obstante, habitualmente los polisacáridos poseen un escaso poder inmunógeno (antígenos independientes de linfocitos T). La vacuna antimeningocócica contiene los polisacáridos de los cuatro principales serotipos de la bacteria (A, C, Y y W-135). La vacuna antineumocócica contiene polisacáridos procedentes de 23 serotipos. La inmunogenicidad de los polisacáridos se refuerza al combinarlos con un portador proteico (vacuna conjugada) (p. ej., toxoide diftérico, proteína de membrana externa de *N. meningitidis* o proteína de *Corynebacterium diphtheriae*) (fig. 11-2). Se ha autorizado la administración a lactantes y niños del complejo formado por el polisacárido de *H. influenzae B* (Hib) y el complejo portador del toxoide diftérico. Se ha desarrollado una vacuna conjugada «neumocócica» de *S. pneumoniae* en la que un polisacárido procedente de las trece cepas con mayor prevalencia en EE.UU. se ha unido a una forma no tóxica de la toxina diftérica. Esta vacuna se puede administrar tanto a lactantes como a niños pequeños. Las restantes vacunas de polisacáridos tienen un menor poder inmunógeno y se deben administrar solamente a niños mayores de 2 años.

### Vacunas vivas atenuadas

Las vacunas vivas atenuadas se preparan con microorganismos dotados de una escasa capacidad para provocar enfermedad (p. ej., microorganismos **avirulentos** o **atenuados**). Las vacunas atenuadas son especialmente útiles para conferir protección frente a las infecciones causadas por virus con



**Figura 11-2** Vacunas conjugadas de polisacáridos capsulares. Los polisacáridos capsulares son poco inmunógenos, no inducen la colaboración de los linfocitos T y sólo inducen IgM sin memoria. Los polisacáridos de la cápsula conjugados con una proteína (p. ej., toxoide de la difteria) se unen a la IgM contra el polisacárido de la superficie del linfocito B; este complejo se interioriza, se procesa y a continuación se presenta un péptido unido al complejo principal de histocompatibilidad II (*MHC II*) a los linfocitos T CD4. Los linfocitos T se activan, producen citocinas e inducen el cambio de clase de las inmunoglobulinas para generar el linfocito B con el polisacárido específico. Los linfocitos B se pueden activar, sintetizar IgG y aparecerán linfocitos memoria. *TCR*, receptor del linfocito T.

envoltura, cuya resolución requiere la participación de las respuestas inmunitarias de los linfocitos T. La inmunización conseguida mediante una vacuna atenuada remedia la infección natural en la medida en que la respuesta inmunitaria progresa a través de la aparición de una respuesta TH1, seguida de una respuesta TH2 y, finalmente, de respuestas inmunitarias humoral, celular y de memoria. La inmunidad así adquirida suele persistir de por vida y, según la vía de administración utilizada, puede incluso simular la respuesta inmunitaria normal observada tras la exposición al agente infeccioso. Sin embargo, las vacunas atenuadas presentan los tres problemas enumerados a continuación:

1. El virus vacunal puede resultar aún peligroso en personas inmunodeprimidas o mujeres embarazadas que carecen de los recursos inmunológicos suficientes para resolver incluso una infección vírica «débil».
2. La vacuna puede convertirse en una forma vírica virulenta.
3. Es preciso mantener la viabilidad de la vacuna.

Entre las vacunas atenuadas bacterianas figuran la vacuna oral contra la fiebre tifoidea, cepa atenuada (Ty21a) de *S. typhi*; la vacuna BCG de la tuberculosis, bacilo de Calmette-Guérin (BCG), una cepa atenuada de *Mycobacterium bovis*; y la vacuna atenuada de la tularemia. En ocasiones es necesario contar con una combinación de las respuestas humoral y celular provocadas por la administración de vacunas atenuadas frente a las bacterias de desarrollo intracelular. En EE.UU. no se utiliza la vacuna BCG porque la vacunación no es siempre protectora y las personas vacunadas con ella muestran una falsa reacción positiva a la prueba del derivado proteico purificado (PPD, del inglés *purified protein derivative*), la cual representa la prueba de cribado empleada en dicho país para controlar la tuberculosis.

Las vacunas de virus atenuados están formadas por cepas menos virulentas (**atenuadas**) del virus de tipo salvaje, virus pertenecientes a otras especies con las que comparten determinantes antigénicos (vacuna para la viruela, rotavirus bovinos) o virus no virulentos obtenidos mediante técnicas

**Tabla 11-4** Vacunas frente a virus\*

| Virus                           | Componentes de la vacuna   | Personas que deben recibir las vacunaciones   |
|---------------------------------|--|---|
| Poliomielitis                   | Inactivada (vacuna de la poliomiélitis inactivada, vacuna de Salk) | Niños   |
|                                 | Atenuada (vacuna oral de la poliomiélitis, vacuna de Sabin)        | Niños   |
| Sarampión                       | Atenuada   | Niños   |
| Parotiditis                     | Atenuada   | Niños   |
| Rubéola                         | Atenuada   | Niños   |
| Varicela-zóster                 | Atenuada   | Niños   |
| Rotavirus                       | Híbridos bovino-humano<br>Atenuada                                 | Lactantes   |
| Virus del papiloma humano (VPH) | VLP  | Mujeres de 9-26 años  |
| Gripe                           | Inactivada   | Niños, adultos, en especial personal médico y ancianos  |
|                                 | Atenuada (pulverizador nasal)                                      | 2-50 años   |
| Hepatitis B                     | Subunidades (VLP)  | Recién nacidos, personal sanitario, grupos de alto riesgo (p. ej., sujetos promiscuos, adictos a drogas por vía parenteral) |
| Hepatitis A                     | Inactivada   | Niños, educadores, viajeros a zonas endémicas, indios americanos nativos y habitantes de Alaska                             |
| Adenovirus                      | Atenuada   | Militares   |
| Fiebre amarilla                 | Atenuada   | Viajeros con riesgo de exposición, militares  |
| Rabia                           | Inactivada   | Cualquier persona expuesta al virus<br>Preexposición: veterinarios, personas en contacto con animales                       |
| Viruela                         | Virus atenuado de la vacuna  | Protección frente a ataques bioterroristas, militares   |
| Encefalitis japonesa            | Inactivada   | Viajeros con riesgo de exposición   |

VLP, partícula similar a virus.

\*Enumeradas según la frecuencia de utilización.

de ingeniería genética (v. fig. 11-1). Los virus de tipo salvaje se atenuan al crecer en huevos embrionados o en cultivos celulares a temperaturas no fisiológicas (25-34 °C) y protegidos de las presiones selectivas de la respuesta inmunitaria del organismo hospedador. En estas condiciones, se **selecciona** o permite el crecimiento de cepas víricas (mutantes) portadoras de alguna de las siguientes características: 1) menor virulencia, puesto que crecen con dificultad a 37 °C (**cepas sensibles a la temperatura** [p. ej., vacuna del sarampión] y cepas adaptadas al frío [vacuna de la gripe]); 2) ausencia de replicación correcta en cualquier tipo celular humano (**mutantes con rango de hospedador**); 3) imposibilidad de evitar el control inmunológico, o 4) capacidad de replicación en un foco «benigno», pero no de diseminación, fijación ni replicación en el tejido diana afectado normalmente por la enfermedad (p. ej., la vacuna de la poliomiélitis se replica en

el tubo digestivo, pero no alcanza ni infecta a las neuronas). En la [tabla 11-4](#) se muestran ejemplos de vacunas con virus vivos atenuados.

La primera vacuna (viruela) fue desarrollada por Edward Jenner. La idea de la vacuna le sobrevino cuando observó que el virus de la enfermedad llamada «vacuna» (un virus virulento de otra especie que comparte determinantes antigénicos con el virus de la viruela) provocaba la aparición en el ser humano de una infección benigna, tras lo cual confería una inmunidad protectora frente a la viruela. De forma análoga, una mezcla de rotavirus humanos y bovinos recombinados es la base de una de las actuales vacunas, que se administra para proteger a los lactantes frente al rotavirus humano.

En los años cincuenta, Albert Sabin desarrolló la primera **vacuna oral contra la poliomieltitis (VOP)** a partir de virus atenuados. La vacuna formada por virus atenuados se obtiene mediante múltiples pasos de los tres tipos de poliovirus en células de riñón de mono. En la cepa de la vacuna de tipo 1 se acumulan, al menos, 57 mutaciones. Cuando esta vacuna se administra por vía oral, se secreta IgA en el intestino y aparece IgG en el suero, lo que confiere protección a lo largo de toda la vía de infección normal del virus de tipo salvaje. Se trata de una vacuna económica, de administración sencilla y relativamente estable y puede propagarse a los contactos de los sujetos vacunados. Los programas eficaces de vacunación han llevado a la eliminación de la poliomieltitis provocada por el virus de tipo salvaje en la mayor parte del mundo. La VPI se usa en la mayor parte del mundo en el programa de vacunación infantil habitual debido al riesgo de aparición de poliomieltitis inducida por la administración de la VPO (v. [fig. 11-2](#)).

Las vacunas del VHB y del VPH se fabrican mediante técnicas genéticas y se cultivan en levaduras. Las proteínas de unión del virus, el antígeno de superficie del VHB y la proteína L del VPH forman proteínas similares al virus. Al limitar la propagación de estos virus, estas vacunas también evitan los cánceres asociados (carcinoma de cuello uterino: VPH; carcinoma hepatocelular primario: VHB).

Por otra parte, se han desarrollado **vacunas de virus atenuados contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola** (las cuales se administran de manera conjunta en la llamada «vacuna triple vírica»), así como frente a la **varicela-zóster** y, recientemente, contra la **gripe**. La protección frente a estas infecciones exige el despliegue de una potente respuesta inmunitaria celular, por lo que la vacuna se administra después del año de edad, es decir, en un momento lo bastante tardío para evitar la interferencia con los anticuerpos maternos y en el que la inmunidad celular es suficientemente madura. Una vacuna del sarampión elaborada a partir de virus muertos obtuvo resultados insatisfactorios puesto que proporcionaba una inmunidad incompleta que inducía síntomas de mayor gravedad (sarampión atípico) con posterioridad a la exposición al virus del sarampión de tipo salvaje que los asociados a la infección natural.

La primera vacuna de virus atenuados contra el sarampión estaba formada por la cepa Edmonston B y fue desarrollada por Enders y cols. Este virus se cultivó ampliamente de forma seriada a 35 °C en células renales humanas, células amnióticas humanas y células de embrión de pollo. Las cepas vacunales utilizadas actualmente son de Moraten (en EE.UU.) y de Schwarz (en otros países), y se obtuvieron tras el paso de la cepa Edmonston B por embriones de pollo a 32 °C.

De igual modo, los virus de la vacuna contra la parotiditis (cepa de Jeryl Lynn) y de la vacuna contra la rubéola (cepa Wistar RA 27/3) se atenuaron a través de múltiples pases del virus por cultivos celulares. La vacuna de la varicela-zóster emplea la cepa Oka, un virus atenuado. La vacuna frente a varicela-zóster se administra junto con la vacuna triple vírica

o se puede administrar una versión más potente en adultos para la prevención del zóster.

La vacuna contra la gripe trivalente se administra por vía nasal con un pulverizador y está adaptada al frío a 25 °C. A diferencia de la vacuna inactivada utilizada anteriormente, esta nueva preparación suscita respuestas celulares T y B junto a inmunidad mucosa. Esta vacuna sólo puede administrarse a sujetos de 2 a 49 años.

## Futuro de la vacunación

Actualmente se están utilizando técnicas de biología molecular con el propósito de desarrollar nuevas vacunas. Se pueden crear nuevas vacunas atenuadas mediante la introducción por ingeniería genética de mutaciones capaces de inactivar o producir la eliminación de un gen virulento en lugar de lograr una atenuación aleatoria del virus a través de múltiples pases por cultivos tisulares. Los genes de agentes infecciosos no susceptibles de atenuación se pueden introducir en virus seguros (p. ej., virus de la viruela vacuna, poxvirus del canario, adenovirus atenuados) para generar **vacunas de virus híbridos**. Este método ofrece resultados prometedores respecto a la consecución de una vacuna polivalente con actividad frente a numerosos agentes en un vector único, seguro, económico y relativamente estable. Durante la infección, la vacuna de virus híbridos no necesita finalizar un ciclo de replicación, sino tan sólo promover la expresión del gen insertado con el fin de desencadenar una respuesta inmunitaria a los antígenos. Estos sistemas vectoriales del virus de la viruela vacuna, el virus del canario y el adenovirus se han utilizado ya en diversas vacunas híbridas experimentales. Una vacuna del virus de la inmunodeficiencia humano (VIH) seguida de dos vacunas de recuerdo con la glucoproteína 120 del VIH mostró resultados prometedores pero modestos. Se utiliza una vacuna basada en el virus de la viruela vacuna para inmunizar a animales salvajes contra la rabia. Se han considerado otros virus como vectores.

Se están desarrollando **vacunas de subunidades** obtenidas por técnicas de ingeniería genética mediante la clonación de genes que codifican proteínas inmunógenas en vectores bacterianos y eucarióticos. Las principales dificultades para el desarrollo de este tipo de vacunas son 1) la identificación de la subunidad o del inmunógeno peptídico adecuados que proporcionarán la respuesta de anticuerpos protectores y la respuesta deseada de linfocitos T, y 2) lograr presentar el antígeno en su conformación correcta. Una vez identificado, es posible aislar, clonar y expresar el gen en bacterias o levaduras para poder así producir grandes cantidades de estas proteínas. Se han clonado la proteína de envoltura gp120 del VIH, la hemaglutinina del virus de la gripe, el antígeno G del virus de la rabia y la glucoproteína D del virus del herpes simple, y se han producido sus proteínas en células bacterianas o eucariotas para su aplicación (o potencial aplicación) como vacunas de subunidades.

Las **vacunas de subunidades peptídicas** contienen *epítotos específicos* de proteínas microbianas que ocasionan la aparición de anticuerpos neutralizables o incluso una respuesta de los linfocitos T. Para producir este tipo de respuesta, el péptido debe contener las secuencias que se unen a las proteínas MHC I o MHC II (complejo principal de histocompatibilidad de las clases I o II) en las DC para su presentación y reconocimiento por linfocitos T con el fin de suscitara una respuesta inmunitaria. Por otra parte, la inmunogenicidad del péptido se puede reforzar a través de su unión por un enlace covalente a una proteína portadora (p. ej., toxoide tetánico o hemocianina de lapa californiana (*Megathura crenulata* [KLH])), a un ligando para un receptor del tipo *toll* (p. ej., flagelina) o a un péptido inmunológico capaz de presentar de manera específica el epítoto para obtener la respuesta inmunitaria más apropiada. Sin

duda, en el futuro se desarrollarán mejores vacunas conforme se vayan conociendo en mayor medida los mecanismos de presentación de antígenos y la interacción de antígenos específicos con los receptores de linfocitos T.

Se están estudiando **adyuvantes** destinados a potenciar la inmunogenicidad y orientar la respuesta de las vacunas a una respuesta de tipo TH1 o TH2. Entre ellos figuran algunos activadores de receptores del tipo *toll*, como los oligodesoxinucleótidos de CpG, los derivados del lípido A del lipopolisacárido, citocinas y liposomas, nanopartículas, etc. El uso de MF59 en una nueva vacuna frente a la gripe (no disponible aún en EE.UU.) permite reducir la cantidad de antígeno necesaria para inducir inmunidad protectora.

Las **vacunas de ADN** pueden resultar ventajosas en la vacunación contra agentes infecciosos que requieren la participación de las respuestas humoral y de los linfocitos T, pero que no se pueden incluir en vacunas vivas atenuadas. Este método se basa en la clonación del gen de una proteína que provoca respuestas protectoras en un plásmido que permita la expresión de la misma en células eucarióticas. Se inyecta el ADN desnudo en el músculo o la piel del receptor de la vacuna, tras lo cual las células captan el ADN y se expresa el gen clonado para producir la proteína y presentarla al sistema inmunitario para suscitar respuestas TH1 y TH2. Las vacunas de ADN suelen requerir un refuerzo con proteínas antigénicas para producir anticuerpos.

Se ha utilizado un nuevo abordaje, denominado *vacunología inversa*, para desarrollar una vacuna frente a *N. meningitidis* B. Basándose en las propiedades proteínicas predichas a partir de la secuencia génica se estudió la capacidad de miles de proteínas de conferir protección frente a la infección con el fin de identificar proteínas candidatas. Con la aparición de ésta y otras nuevas tecnologías, debería ser posible obtener vacunas contra agentes infecciosos como *Streptococcus mutans* (para prevenir la caries dental), los virus del herpes, el VIH y parásitos como *Plasmodium falciparum* (paludismo) y *Leishmania*. De hecho, una vez identificado el inmunógeno protector adecuado y logrado el aislamiento del gen que lo codifica, debería ser posible obtener una vacuna contra prácticamente cualquier agente infeccioso.

## PROGRAMAS DE VACUNACIÓN

Un programa de vacunación eficaz puede ahorrar millones de dólares en asistencia sanitaria. Un programa de este tipo no ofrece tan sólo protección a cada una de las personas vacunadas frente a la infección y la aparición de enfermedad, sino que también reduce el número de personas susceptibles en la población general, con lo que en definitiva se previene la propagación del agente infeccioso en ella. Aunque la vacunación puede constituir el método más adecuado para proteger

### CUADRO 11-1

#### Propiedades para considerar a un microorganismo buen candidato para el desarrollo de una vacuna

- Los microorganismos causan enfermedades significativas
- El microorganismo se encuentra en forma de un solo serotipo
- Los anticuerpos bloquean la infección o la propagación sistémica
- El microorganismo no posee potencial oncogénico
- La vacuna es termoestable, por lo que puede transportarse a las zonas endémicas

### CUADRO 11-2

#### Problemas relacionados con la utilización de las vacunas

- En ocasiones, las vacunas de virus atenuados pueden convertirse en formas virulentas
- La interferencia con otros microorganismos puede evitar la infección producida por una vacuna de virus atenuados (p. ej., la rubéola impide la replicación del virus de la poliomielitis)
- La administración de una vacuna de virus atenuados a un individuo inmunodeprimido puede poner en riesgo su vida
- Pueden aparecer efectos vacunales secundarios, como reacciones alérgicas y de hipersensibilidad al antígeno, al material no microbiano de la vacuna y a posibles contaminantes (p. ej., huevos)
- El desarrollo de la vacuna es muy arriesgado y muy caro
- La información errónea respecto a la seguridad da lugar a un desarrollo insuficiente de vacunas importantes
- Es difícil controlar mediante vacunación las infecciones producidas por microorganismos que tienen numerosos serotipos

a las personas frente a una infección, no se pueden desarrollar vacunas frente a todos los agentes infecciosos, ya que se trata de un proceso laborioso y caro. En el [cuadro 11-1](#) se muestran las consideraciones que hay que tener en cuenta en la elección de un candidato para desarrollar un programa vacunal.

La viruela natural se eliminó gracias a un programa de vacunación eficaz, puesto que el virus era un buen candidato para ese programa; el virus existía en forma de un solo serotipo, las personas infectadas siempre presentaban síntomas y la vacuna era relativamente benigna y estable. Sin embargo, su eliminación fue el resultado de la colaboración concertada por parte de la OMS y centros sanitarios de todo el mundo. Por otra parte, el rinovirus constituye un ejemplo de un candidato poco adecuado para el desarrollo de una vacuna puesto que la enfermedad vírica no es grave y el número de serotipos es excesivamente alto para que la vacunación tenga éxito. En el [cuadro 11-2](#) se presentan los problemas junto a diversos aspectos prácticos relacionados con el desarrollo de una vacuna.

Desde el punto de vista de cada sujeto, la vacuna ideal debería conferir una inmunidad segura y de por vida frente a la infección y no asociarse a la aparición de efectos secundarios graves. Los factores que influyen en el éxito de un programa de vacunación engloban no sólo la composición de la vacuna, sino también la cronología, el lugar y las condiciones de administración. La información errónea sobre la seguridad de las vacunas ha impedido que se vacunara a algunos sujetos, lo que les ha colocado en situación de riesgo de sufrir enfermedades.

En la [figura 11-3](#) se muestran las pautas de vacunación recomendadas en la población pediátrica. Cada año el *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades elabora tablas con los calendarios vacunales recomendados para niños, adolescentes, adultos y casos especiales. Las **vacunaciones de recuerdo** con vacunas inactivadas y la vacuna frente al sarampión con virus vivos atenuados se necesitan en fases posteriores de la vida. Las mujeres menores de 26 años deberían vacunarse frente al VPH y los estudiantes de secundaria deberían vacunarse frente al meningococo o recibir una dosis de recuerdo. Los adultos deben recibir las vacunas contra *S. pneumoniae* (neumococo), el virus de la

| Vacuna ▼                             | Edad ► | 0 meses | 1 mes | 2 meses | 4 meses | 6 meses       | 12 meses       | 15 meses | 18 meses | 19-23 meses   | 2-3 años | 4-6 años |
|--------------------------------------|--------|---------|-------|---------|---------|---------------|----------------|----------|----------|---------------|----------|----------|
| Hepatitis B                          | HepB   |         | HepB  |         |         | HepB          |                |          |          |               |          |          |
| Rotavirus                            |        |         |       | Rota    | Rota    | Rota          |                |          |          |               |          |          |
| Difteria, tétanos, tos ferina        |        |         |       | DTaP    | DTaP    | DTaP          |                | DTaP     |          |               |          | DTaP     |
| <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b |        |         |       | Hib     | Hib     | Hib           | Hib            |          |          |               |          |          |
| Neumocócica                          |        |         |       | PCV     | PCV     | PCV           | PCV            |          |          |               | PPV      |          |
| Poliovirus inactivado                |        |         |       | PVI     | PVI     | PVI           |                |          |          |               |          | PVI      |
| Gripe                                |        |         |       |         |         | Gripe (anual) |                |          |          |               |          |          |
| Sarampión, parotiditis, rubéola      |        |         |       |         |         |               | SPR            |          |          |               |          | SPR      |
| Varicela                             |        |         |       |         |         |               | Varicela       |          |          |               |          | Varicela |
| Hepatitis A                          |        |         |       |         |         |               | HepA (2 dosis) |          |          | Serie de HepA |          |          |
| Meningocócica                        |        |         |       |         |         |               | MCV4           |          |          |               |          |          |

 Intervalos de edades recomendadas  Algunos grupos de riesgo

**Figura 11-3** Programa de vacunación recomendado por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Las vacunas se enumeran a las edades a las que se recomienda habitualmente su administración. Las barras indican el intervalo de edades aceptables para la vacunación. *DTaP*, difteria, tétanos y tos ferina acelular; *HepA*, hepatitis A; *HepB*, hepatitis B; *Hib*, *Haemophilus influenzae* tipo b; *MCV4*, meningocócica tetravalente conjugada; *PCV*, neumocócica conjugada; *PVI*, poliovirus inactivado; *Rota*, rotavirus; *SRP*, sarampión, rubéola y parotiditis; *VPN*, polisacárido neumocócico. (Tomado de Centers for Disease Control and Prevention Advisory Committee on Immunization Practices: *Recommended immunization schedule for persons aged 0 through 6 years-United States, 2012* (PDF). [www.cdc.gov/vaccines/recs/schedules/downloads/child/0-6yrs-schedule-pr.pdf](http://www.cdc.gov/vaccines/recs/schedules/downloads/child/0-6yrs-schedule-pr.pdf). Consultado el 25 de mayo de 2012.)

gripe, el virus de la rabia, el VHB y otras enfermedades, en función de la ocupación laboral, el tipo de viajes que deban realizar y otros factores de riesgo que puedan incrementar su susceptibilidad frente a agentes infecciosos específicos. Estas vacunas se comentan más en detalle en capítulos posteriores al hablar de la enfermedad concreta que previenen.

## PREGUNTAS

1. ¿Por qué se utiliza una vacuna de virus inactivados, y no de virus atenuados, frente a las siguientes enfermedades: rabia, gripe, tétanos, VHB, Hib, difteria, poliomielitis y tos ferina?
2. El tétanos se trata mediante vacunación pasiva y se previene mediante vacunación activa. Compare la naturaleza y la función de cada una de estas terapias.
3. Mientras la vacuna de virus inactivados de la poliomielitis se administra por vía intramuscular, la vacuna de virus atenuados de la poliomielitis se administra por vía oral. ¿En qué difieren la evolución de la respuesta inmunitaria y las inmunoglobulinas producidas como respuesta a cada vacuna? En una persona vacunada con cada una de estas vacunas, ¿qué paso de la infección por poliovirus se inhibe?
4. ¿Por qué no se han desarrollado programas de vacunación a gran escala para las infecciones por rinovirus, virus del herpes simple y virus sincitial respiratorio?
5. Describa los efectos beneficiosos a nivel de salud pública y personal que justifican el desarrollo de los siguientes programas de vacunación: sarampión, parotiditis, rubéola, poliomielitis, viruela, tétanos y tos ferina.

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

## BIBLIOGRAFÍA

Advisory Committee on Immunization Practices: *Statements* (website). [www.cdc.gov/vaccines/recs/acip/default.htm](http://www.cdc.gov/vaccines/recs/acip/default.htm). Accessed February 28, 2012.

Centers for Disease Control and Prevention: *Vaccines & immunizations* (website). <http://www.cdc.gov/vaccines/default.htm>. Accessed May 25, 2012.

Centers for Disease Control Prevention, In Atkinson W, Wolfe S, Hamborsky J, editors: *Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases (the pink book)*, ed 12, Washington, DC, 2011, Public Health Foundation.

Centers for Disease Control and Prevention: *Manual for the surveillance of vaccine-preventable diseases*, ed 4, 2008-2009; ed 5, 2011 (website). [www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/index.html](http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/index.html). Accessed February 28, 2012.

Immunization Action Coalition: *Vaccine information for the public and health professionals: vaccine-preventable disease photos* (website). [www.vaccineinformation.org/photos/index.asp](http://www.vaccineinformation.org/photos/index.asp). Accessed February 28, 2012.

Immunization Action Coalition: *Vaccination information statements* (website). [www.immunize.org/vis](http://www.immunize.org/vis). Accessed February 28, 2012.

National Foundation for Infectious Diseases: *Fact sheets* (website). <http://www.nfid.org/publications/factsheets>. Accessed May 25, 2012.

National Institute of Allergy and Infectious Diseases: *Vaccines* (website). [www.niaid.nih.gov/topics/vaccines/Pages/Default.aspx](http://www.niaid.nih.gov/topics/vaccines/Pages/Default.aspx). Accessed May 25, 2012.

Plotkin SA, Orenstein WA: *Vaccines*, ed 5, Philadelphia, 2005, WB Saunders.

Rosenthal KS: Vaccines make good immune theater: immunization as described in a three-act play, *Infect Dis Clin Pract* 14:35-45, 2006.

Rosenthal KS, Zimmerman DH: Vaccines: all things considered, *Clin Vaccine Immunol* 13:821-829, 2006.

World Health Organization: *Immunization service delivery* (website). [www.who.int/vaccines-diseases/index.html](http://www.who.int/vaccines-diseases/index.html). Accessed February 28, 2012.

Página deliberadamente en blanco

## RESPUESTAS

1. Las vacunas de virus inactivados se utilizan cuando no pueden generarse vacunas de virus atenuados con seguridad o cuando una respuesta de anticuerpos es suficiente para aportar protección. Aunque predominan las vacunas de virus inactivados, ahora se ha aprobado una vacuna de virus vivos contra la gripe.

2. El tratamiento mediante inmunización pasiva con anticuerpos es como tratar la infección con un fármaco que bloquee la acción de la toxina del tétanos; es inmediata pero sólo dura unos 2 meses, hasta que se elimina el anticuerpo del sistema. La inmunización activa establece células que producen una respuesta inmunitaria que dura más y es más fuerte pero tarda tiempo en establecerse.

3. La vacuna del virus inactivado de la poliomiелitis desencadena una respuesta de anticuerpos (TH2) predominante. Este anticuerpo no evita la infección pero es suficiente para bloquear la progresión de un virus de la poliomiелitis en el torrente sanguíneo desde donde alcanzará su tejido diana (músculo y encéfalo) y por ello evita la enfermedad.

La vacuna oral infecta al sujeto con mutantes atenuados de los tres tipos de poliovirus para iniciar una respuesta natural frente a cada virus, incluida la respuesta IgA secretoria. El desarrollo de células memoria es más fuerte y permanente.

4. No se han desarrollado vacunas frente a estos microbios por las siguientes razones:

Rinovirus: demasiados serotipos; otros virus causan una enfermedad similar; y la enfermedad no pone la vida en peligro.

Virus del herpes simple: la protección requiere inmunidad por anticuerpos y celular pero debe bloquear la diseminación desde el lugar inicial de infección hasta la neurona y el virus puede estar oculto al anticuerpo en ese momento (otras vacunas sólo deben bloquear la propagación virémica).

Virus sincitial respiratorio: debe desencadenar inmunidad de anticuerpos y celular; el virus puede propagarse de una célula a otra y escapar del control del anticuerpo; aunque hay un número limitado de cepas, múltiples virus pueden causar una enfermedad similar.

5. Estos microorganismos producen una morbilidad y mortalidad significativas en el sujeto afectado. Hay un número limitado de serotipos en estos microorganismos y pueden obtenerse vacunas estables, seguras y relativamente baratas.

El sarampión y la viruela son enfermedades mortales importantes que sólo tienen un serotipo del virus. Además, la viruela siempre produce una enfermedad visible, lo que permite llevar a cabo una cuarentena que facilite un programa de vacunación.

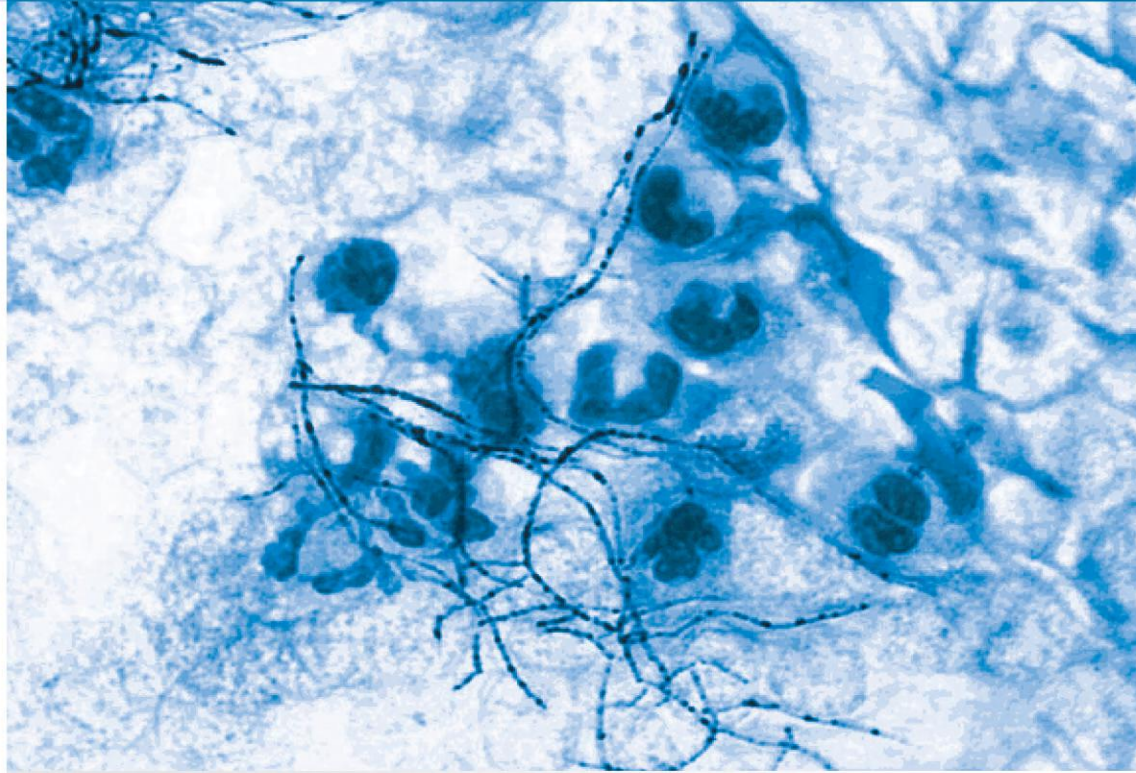
La parotiditis es problemática pero no suele poner en peligro la vida, aunque hay sólo un serotipo y se ha obtenido una vacuna eficaz de virus vivos que puede administrarse con las vacunas del sarampión y de la rubéola.

La vacuna de la rubéola se desarrolló para reducir las enfermedades congénitas. De nuevo, sólo hay un serotipo.

La vacuna del tétanos es un toxoide que desencadena anticuerpos que impiden la acción de la toxina. El tétanos es una enfermedad frecuente peligrosa para la vida.

La vacuna de la tos ferina acelular impide esta infección mortal de los niños pequeños. El aumento del inicio de esta enfermedad en adolescentes y adultos ha llevado al establecimiento de una dosis de recuerdo.

# SECCIÓN 4



## **Bacteriología**



Página deliberadamente en blanco

Las bacterias, que son las células más pequeñas, sólo se pueden visualizar con ayuda de un microscopio. Las bacterias de menor tamaño (*Chlamydia* y *Rickettsia*) miden sólo 0,1-0,2  $\mu\text{m}$  de diámetro, mientras que las bacterias más grandes pueden alcanzar varias micras de longitud. Una especie recientemente descrita es cientos de veces mayor que las células bacterianas promedio y se puede ver a simple vista. Sin embargo, la mayoría de las especies miden aproximadamente 1  $\mu\text{m}$  de diámetro y sólo se visualizan con el microscopio óptico, cuya resolución es 0,2  $\mu\text{m}$ . En comparación, las células de las plantas y los animales son mucho más grandes, y oscilan entre 0,7  $\mu\text{m}$  (el diámetro de un eritrocito) y varios metros (la longitud de algunas células nerviosas).

## DIFERENCIAS ENTRE EUCARIOTAS Y PROCARIOTAS

Las células de los animales, las plantas y los hongos son **eucariotas** (palabra de origen griego que significa «núcleo verdadero»), mientras que las bacterias, las **archaea** y las algas azul-verdosas son miembros de las **procariotas** (del griego «núcleo primitivo»). Las archaea (arqueobacterias) se asemejan a las bacterias en muchos aspectos pero representan un dominio único desde las bacterias y eucariotas. Además de carecer de núcleo y organelas, el cromosoma bacteriano se distingue del humano en varios aspectos. El cromosoma de una bacteria típica, como *Escherichia coli*, es una molécula única circular con dos cadenas de ácido desoxirribonucleico (ADN), que contiene aproximadamente unos 5 millones de pares de bases (o 5.000 pares de kilobases [kb]) y tiene una longitud aproximada de 1,3 mm (es decir, casi 1.000 veces el diámetro de la célula). Los cromosomas bacterianos más pequeños son los de los micoplasmas, que miden aproximadamente la cuarta parte de este valor. En comparación, los seres humanos tienen dos copias de 23 cromosomas, lo que representa unos  $2,9 \times 10^9$  pares de bases y 990 mm de longitud. Las bacterias emplean un ribosoma de menor tamaño, el ribosoma 70S, y en la mayor parte de las bacterias existe una pared celular constituida por peptidoglucanos que rodea a modo de entramado las membranas para protegerlas del entorno. Las bacterias pueden sobrevivir y, en algunos casos, crecer en entornos hostiles, en los que la presión osmótica en el exterior de la célula es tan baja que la mayor parte de las células eucariotas se lisarían, con temperaturas extremas (tanto cálidas como frías), en ambientes secos y en presencia de fuentes de energía muy diluidas y diversas. Las bacterias han sufrido cambios en la estructura y función para adaptarse a estas condiciones. La [figura 12-1](#) muestra éstas y otras características distintivas, que se resumen también en la [tabla 12-1](#). Varias de estas diferencias son la base para la acción de los antimicrobianos.

## CLASIFICACIÓN BACTERIANA

Las bacterias se pueden clasificar según su aspecto macroscópico y microscópico, por el crecimiento y las propiedades

metabólicas características, por su antigenicidad y, por último, por su genotipo.

### Distinción macroscópica y microscópica

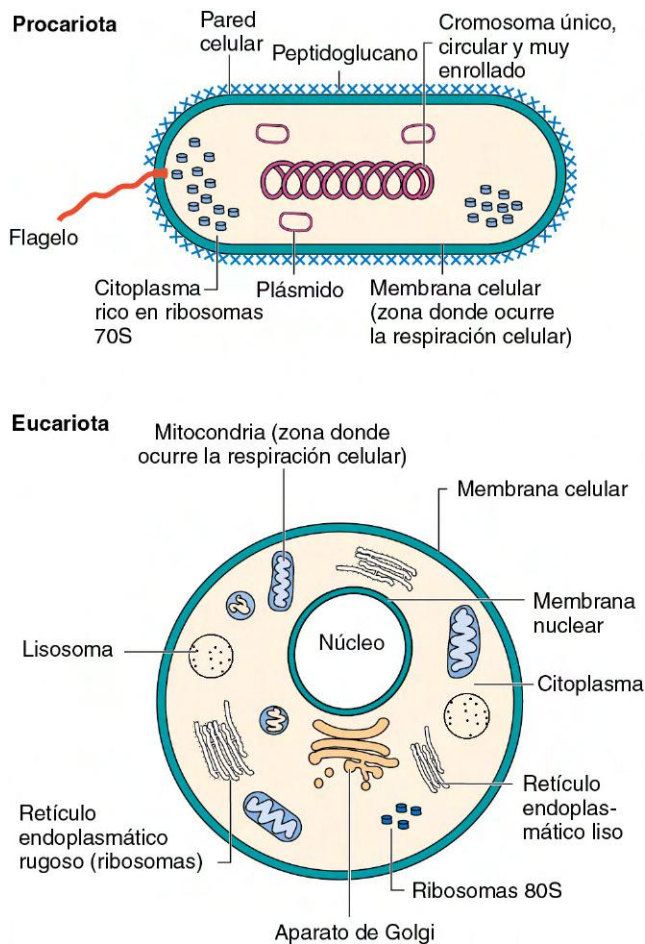
La distinción inicial entre las bacterias se puede realizar en función de las características de crecimiento en distintos nutrientes y medios de cultivo selectivos. Las bacterias crecen en colonias y cada una de ellas equivaldría a una ciudad con un millón de organismos o más. La suma de sus características condiciona los rasgos que definen a una colonia, como su color, tamaño, forma u olor. La capacidad de resistir frente a determinados antibióticos, de fermentar azúcares específicos (p. ej., la lactosa que permite distinguir *E. coli* de *Salmonella*), de lisar los eritrocitos (capacidad hemolítica) o de hidrolizar los lípidos (p. ej., la lipasa de los clostridios) se puede determinar también mediante el uso de los medios de cultivo adecuados.

El aspecto microscópico, incluido el tamaño, la forma y la configuración de los gérmenes (cocos, bacilos, curvos, espirales), y la capacidad de captar la tinción de Gram (grampositivos o gramnegativos) son el principal modo de distinguir las bacterias. Una bacteria esférica, como *Staphylococcus*, es un coco, mientras que una bacteria en forma de bastón, como *E. coli*, es un bacilo; el treponema que adopta una forma serpenteante es un espirilo. Además, *Nocardia* y *Actinomyces* tienen un aspecto filamentosos ramificado similar a estos hongos. Algunas bacterias forman agregados, como los cúmulos a modo de racimos de uvas de *Staphylococcus aureus* o los diplococos (dos células juntas) que se observan en las especies de *Neisseria* o *Streptococcus*.

La **tinción de Gram** es una prueba rápida, potente y sencilla que permite al clínico distinguir entre dos clases fundamentales de bacterias, establecer un diagnóstico inicial e iniciar el tratamiento basándose en las diferencias inherentes entre las bacterias ([fig. 12-2](#)). Las bacterias se fijan con calor o se dejan secar sobre el porta, se tiñen con **violeta cristal** ([fig. 12-3](#)), que es un colorante que se precipita con **yodo**, y después se elimina el exceso de colorante y el no ligado lavando el porta con un **decolorante** cuya base es la acetona y con agua. Se añade después un contraste, la **safranina**, para teñir las células decoloradas. Este proceso se realiza en menos de 10 minutos.

Las **bacterias grampositivas** se tiñen de **morado** porque el colorante queda atrapado en una gruesa capa de peptidoglucanos a modo de malla entrelazada, que rodea a la célula. Las **bacterias gramnegativas** tienen una capa de peptidoglucanos más delgada, que no retiene el violeta cristal, de forma que las células se tiñen con la safranina empleada como contraste y se ven rojas ([fig. 12-4](#)). Se puede establecer la regla nemotécnica: «**púrpura es positivo**».

Dada la degradación de los peptidoglucanos, la tinción de Gram no se considera fiable para bacterias que están sin nutrientes (es decir, cultivos antiguos o en fase estacionaria) o que han sido tratadas con antibióticos. Las bacterias que no se pueden clasificar en función del resultado con el Gram incluyen las micobacterias, que tienen una cubierta externa de tipo



**Figura 12-1** Principales características de los procariotas y los eucariotas.

céreo y que se distinguen bien con la tinción de ácido-alcohol resistencia, y los micoplasmas, que no tienen peptidoglucanos.

### Diferencia metabólica, antigénica y genética

El siguiente nivel de la clasificación depende de las características metabólicas de las bacterias, incluidas la necesidad de

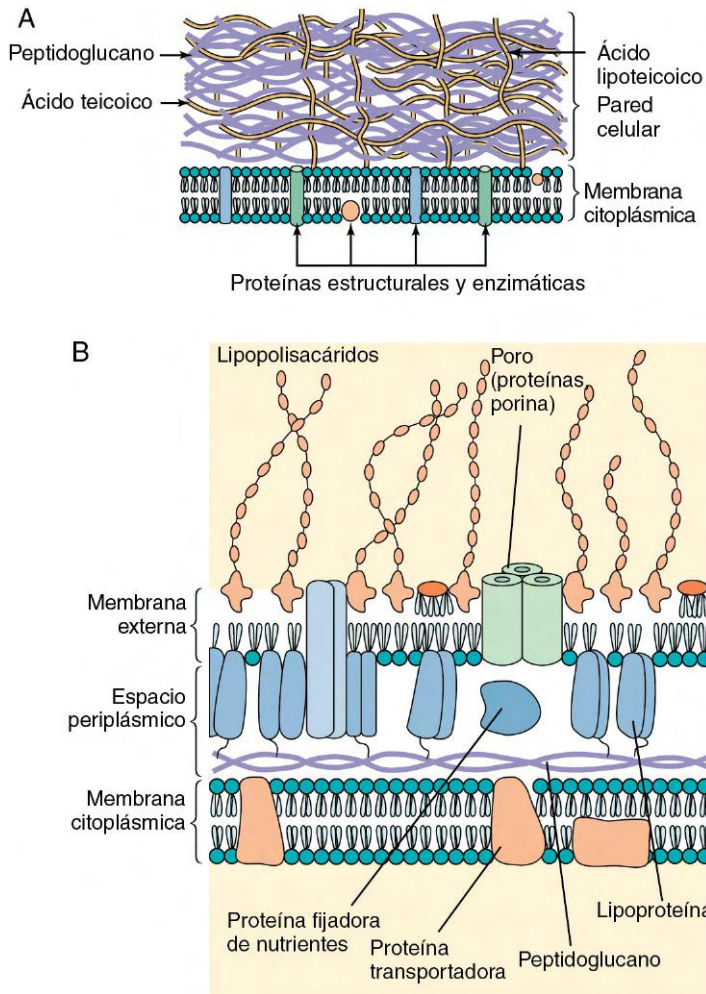
un entorno aerobio o anaerobio, la exigencia de nutrientes específicos (p. ej., la capacidad de fermentar hidratos de carbono específicos o emplear distintos compuestos como fuentes de carbonos para el crecimiento) y la producción de productos metabólicos característicos (ácidos, alcoholes) y enzimas específicas (p. ej., catalasas de los estafilococos). Se han desarrollado técnicas automatizadas para distinguir entre las bacterias entéricas y de otro tipo, que analizan el crecimiento en distintos medios de cultivo y sus productos microbianos y adjudican un biotipo numérico a cada bacteria.

Una cepa concreta de bacterias se puede distinguir mediante el uso de anticuerpos que detectan antígenos característicos en la misma (**serotipado**). Estas pruebas serológicas se pueden emplear también para identificar organismos difíciles (*Treponema pallidum*, el germen responsable de la sífilis) o demasiado peligrosos (p. ej., *Francisella*, el germen responsable de la tularemia) para cultivarlos en el laboratorio, que se asocian a un síndrome patológico específico (p. ej., el serotipo O157:H7 de *E. coli* responsable de la colitis hemorrágica) o que se deben identificar con gran rapidez (p. ej., *Streptococcus pyogenes*, responsable de la faringitis estreptocócica). El serotipado se emplea también para subdividir a las bacterias por debajo del nivel de la especie con fines epidemiológicos.

El método más exacto para clasificar a las bacterias es el análisis de su material genético. Los nuevos métodos distinguen las bacterias mediante la detección de secuencias del ADN características específicas. Entre estas técnicas se incluyen la **hibridación del ADN**, la **amplificación mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR)** y otras técnicas relacionadas, que se describen en el **capítulo 5**. Estas técnicas genéticas no necesitan gérmenes vivos o en crecimiento y se pueden emplear para la detección e identificación rápida de gérmenes de crecimiento lento, como micobacterias y hongos, o para el análisis de muestras patológicas, incluso de cepas muy virulentas. Ahora se dispone de esta tecnología para el análisis rápido de las secuencias de ácidos nucleicos de segmentos específicos dentro de todo el cromosoma de la bacteria. La aplicación más frecuente de esta técnica es el análisis de secuencias de ADN ribosómico para detectar las secuencias muy conservadas que distinguen a una familia o género y las secuencias altamente variables que caracterizan a la especie o subespecie. También se han empleado para definir la relación evolutiva entre los gérmenes e identificar

**Tabla 12-1** Principales características de los eucariotas y los procariotas

| Características                          | Eucariotas  | Procariotas   |
|--|---|---|
| Principales grupos                       | Algas, hongos, protozoos, plantas, animales             | Bacterias   |
| Tamaño (aproximado)                      | > 5 $\mu\text{m}$                                       | 0,5-3 $\mu\text{m}$   |
| <b>Estructuras del núcleo</b>            |   |   |
| Núcleo                                   | Membrana nuclear clásica                                | Sin membrana nuclear  |
| Cromosomas                               | Cadenas de ADN. Genoma diploide                         | ADN único y circular. Genoma haploide                                       |
| <b>Estructuras del citoplasma</b>        |   |   |
| Mitocondrias                             | Presentes   | Ausentes  |
| Aparato de Golgi                         | Presente  | Ausente   |
| Reticulo endoplasmático                  | Presente  | Ausente   |
| Ribosomas (coeficiente de sedimentación) | 80S (60S + 40S)   | 70S (50S + 30S)   |
| Membrana citoplásmica                    | Contiene esteroides                                     | No contiene esteroides  |
| Pared celular                            | Presente en los hongos; ausente en los demás eucariotas | Es una estructura compleja formada por proteínas, lípidos y peptidoglucanos |
| Reproducción                             | Sexual y asexual  | Asexual (fisión binaria)  |
| Movimiento                               | Flagelos complejos, si existen                          | Flagelos simples, si existen  |
| Respiración                              | Vía mitocondrial  | A través de la membrana citoplásmica  |



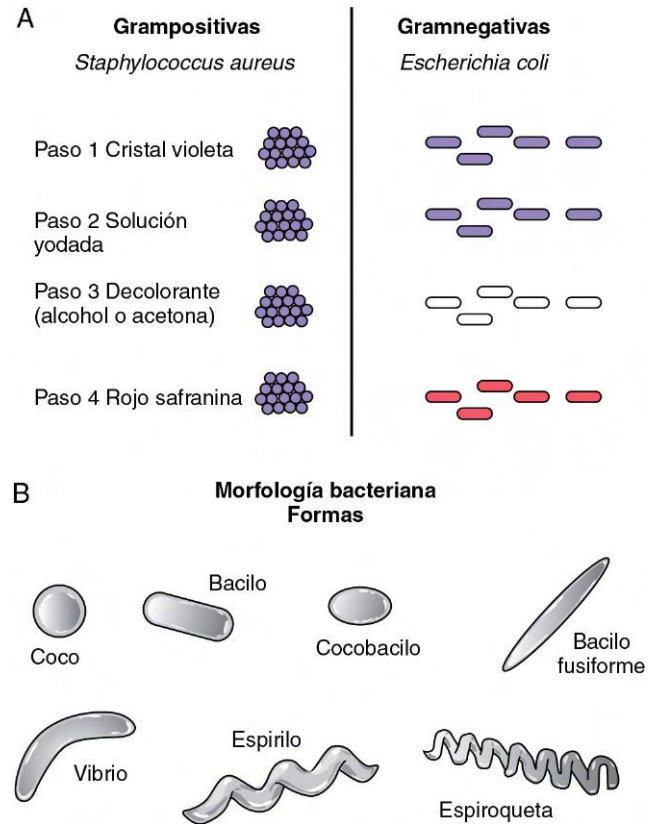
**Figura 12-2** Comparación de la pared celular de las bacterias grampositivas y gramnegativas. **A**, Una bacteria grampositiva posee una gruesa capa de peptidoglucano que contiene ácidos teicoico y lipoteicoico. **B**, Una bacteria gramnegativa posee una capa de peptidoglucanos delgada y una membrana externa que contiene lipopolisacáridos, fosfolípidos y proteínas. El espacio periplásmico existente entre la membrana citoplásmica y la membrana externa contiene las proteínas de transporte, degradación y síntesis de la pared celular. La membrana externa está unida a la membrana citoplásmica en unos puntos de adhesión; asimismo, está fija al peptidoglucano por enlaces de lipoproteínas.

aquellos que resulta difícil o imposible cultivar. Se han empleado diversos métodos adicionales, sobre todo para clasificar subespecies de microorganismos para la investigación epidemiológica, como el análisis de plásmidos, el ribotipado y el análisis de los fragmentos de ADN cromosómico. En estos últimos años se han simplificado los aspectos técnicos de estos métodos, hasta el punto de que la mayor parte de los laboratorios clínicos emplean variaciones de los mismos en su práctica diaria.

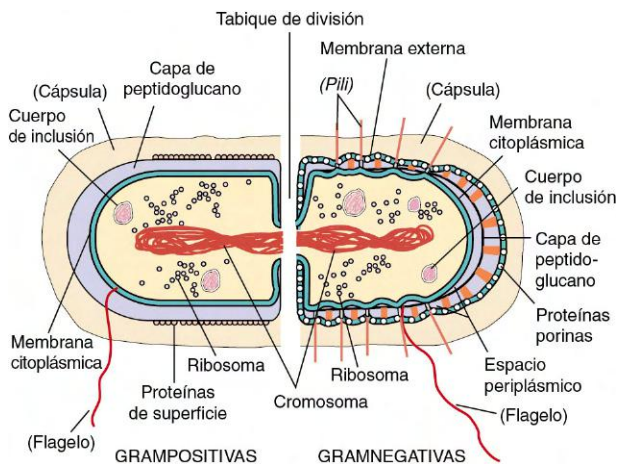
## ESTRUCTURA BACTERIANA

### Estructuras citoplásmicas

El citoplasma de la célula bacteriana contiene ADN cromosómico, ARN mensajero (ARNm), ribosomas, proteínas y metabolitos (v. fig. 12-4). A diferencia del cromosoma de los eucariotas, el **cromosoma bacteriano** se compone de una única molécula circular de doble cadena que no está contenida en un núcleo, sino en una zona definida conocida como



**Figura 12-3** Morfología de las bacterias según la tinción de Gram. **A**, En las bacterias grampositivas, el cristal violeta de la tinción de Gram es fijado por la solución yodada y atrapado en la gruesa capa de peptidoglucano. El decolorante se disemina por la membrana externa gramnegativa y elimina el cristal violeta de la capa delgada del peptidoglucano. Las bacterias gramnegativas se visualizan mediante el colorante de contraste rojo. **B**, Morfología de las bacterias.



**Figura 12-4** Bacterias grampositivas y gramnegativas. Una bacteria grampositiva posee una capa gruesa de peptidoglucano (que rellena el espacio de color morado) (*izquierda*). Una bacteria gramnegativa posee una capa delgada de peptidoglucano (*línea negra sencilla*) y una membrana externa (*derecha*). Las estructuras cuyo nombre aparece entre paréntesis no se encuentran en todas las bacterias. Durante el proceso de división celular, la membrana y el peptidoglucano crecen para formar un tabique divisorio que separará a las células hijas.

**Tabla 12-2** Estructuras de la membrana bacteriana

| Estructura                     | Constituyentes químicos  | Funciones   |
|--------------------------------|--|---|
| Membrana plasmática            | Fosfolípidos, proteínas y enzimas  | Contención, generación de energía, potencial de membrana y transporte                                 |
| <b>Pared celular</b>           |  |   |
| <i>Bacteria grampositivas</i>  |  |   |
| Peptidoglucano                 | Cadenas de glucanos de GlcNAc y MurNAc entrecruzados por un puente peptídico | Forma y estructura celular; protección frente al ambiente y destrucción por el complemento            |
| Ácido teicoico                 | Polirribitol fosfato o glicerol fosfato unido al peptidoglucano              | Refuerza la pared celular; secuestro del ion calcio; activador de protecciones innatas del hospedador |
| Ácido lipoteicoico             | Ácido teicoico unido a lípido  |   |
| <i>Bacterias gramnegativas</i> |  |   |
| Peptidoglucano                 | Versión más delgada de la que se encuentra en las bacterias grampositivas    | Forma y estructura celulares  |
| Espacio periplásmico           |  | Enzimas implicadas en el transporte, la degradación y la síntesis                                     |
| <b>Membrana externa</b>        |  |   |
| Proteínas                      | Canal de porina  | Estructura celular; protección frente al ambiente del hospedador                                      |
|                                | Dispositivos secretores (tipos I, II, III, IV)                               | Penetración de pequeñas moléculas hidrófilas; restringe algunos antibióticos                          |
| LPS                            | Lipoproteína   | Penetra y libera proteínas a través de las membranas, incluidos factores de virulencia                |
|                                | Lípido A, polisacárido de la región central, antígeno O                      | Unión de la membrana externa al peptidoglucano  |
| Fosfolípidos                   | Con ácidos grasos saturados  | Estructura de la membrana externa; potente activador de respuestas innatas del hospedador             |
| <b>Otras estructuras</b>       |  |   |
| Cápsula                        | Polisacáridos (disacáridos y trisacáridos) y polipéptidos                    | Antifagocítica  |
| Biopelícula                    | Polisacáridos  | Protección de la colonia frente al ambiente, antimicrobianos y respuesta del hospedador               |
| <i>Pili</i>                    | Pilina, adhesinas  | Adherencia, <i>pili</i> sexuales  |
| Flagelo                        | Proteínas motoras, flagelina   | Movimiento, quimiotaxia   |
| Proteínas                      | Proteína M de estreptococos (por ejemplo)                                    | Varias  |

GlcNAc, *N*-acetilglucosamina; LPS, lipopolisacárido; MurNAc, ácido *N*-acetilmurámico.

**nucleoide.** Asimismo, este cromosoma carece de histonas que mantengan la conformación del ADN y éste no forma nucleosomas. La célula también puede poseer **plásmidos**, unas moléculas extracromosómicas circulares más cortas de ADN. Los plásmidos, aunque por regla general no son esenciales para la supervivencia de la célula, le proporcionan a menudo una ventaja selectiva: muchos de ellos confieren resistencia frente a uno o más antibióticos.

La ausencia de membrana nuclear simplifica las necesidades y los mecanismos de control de la síntesis de proteínas. La falta de esta membrana nuclear conlleva el acoplamiento de los procesos de transcripción y de traducción; en otras palabras, los ribosomas se fijan al ARNm y fabrican proteínas a medida que se está sintetizando el ARNm aún unido al ADN.

El **ribosoma bacteriano** consta de dos subunidades de 30S y 50S que forman un ribosoma 70S. Este ribosoma es distinto del ribosoma 80S (subunidades 40S y 60S) de los eucariotas. Las proteínas y el ARN del ribosoma bacteriano son muy distintos de los observados en los ribosomas de los eucariotas y constituyen un señalado objetivo de los fármacos antibacterianos.

La **membrana citoplásmica** posee una estructura lipídica de doble capa semejante a la observada en las membranas de los eucariotas, pero no contiene esteroides (p. ej., colesterol); una excepción a esta regla son los micoplasmas. La membrana citoplásmica lleva a cabo muchas de las funciones atribuibles a los orgánulos de los eucariotas. Entre estas tareas destacan el transporte y la producción de energía, que normalmente se realizan en las mitocondrias. Además, la membrana contiene unas proteínas de transporte que permiten la captación de metabolitos y la liberación de otras sustancias, así como

bombas de iones (para mantener un potencial de membrana) y enzimas. La cara interna de la membrana se encuentra tapizada de filamentos proteicos tipo actina, los cuales participan en la determinación de la forma de la bacteria y el lugar de formación del tabique en la división celular. Estos filamentos determinan la forma helicoidal de los treponemas.

### Pared celular

Las bacterias grampositivas se diferencian de las gramnegativas en la estructura de la pared celular (tabla 12-2) y en sus componentes y sus funciones (tabla 12-3). Los componentes de la pared celular también son exclusivos de las bacterias, y su estructura repetitiva se une a receptores de tipo *toll* de las células humanas para desencadenar respuestas protectoras innatas. Las diferencias importantes en las características de la membrana se describen en la tabla 12-4. Las membranas citoplásmicas de la mayor parte de los procariotas están rodeadas de unas rígidas capas de **peptidoglucano (mureína)**, salvo en los organismos *Archaea* (que contienen pseudoglucanos o pseudomureínas relacionadas con el peptidoglucano), los micoplasmas (que carecen de pared celular) y las clamidias (que no tienen peptidoglucano). El peptidoglucano es el elemento que proporciona rigidez, por lo que también determina la forma de cada célula bacteriana. Las bacterias gramnegativas están envueltas además por membranas externas.

### Bacterias grampositivas

Una bacteria grampositiva posee una *pared celular gruesa que consta de varias capas y está formada principalmente por peptidoglucano* (150 a 500 Å) que rodea la membrana citoplásmica (fig. 12-5). El peptidoglucano es un exoesqueleto en forma de

**Tabla 12-3** Funciones de la envoltura bacteriana

| Función   | Componente   |
|---|--|
| <b>Estructura</b>   |  |
| Rigidez   | Todos  |
| Envoltura de las estructuras internas                       | Todos  |
| <b>Funciones bacterianas</b>                                |  |
| Barrera de permeabilidad                                    | Membrana externa o membrana plasmática                                 |
| Captación metabólica  | Membranas y porinas, permeasas y proteínas de transporte periplásmicas |
| Producción de energía                                       | Membrana plasmática  |
| Motilidad   | Flagelos   |
| Apareamiento  | <i>Pili</i>  |
| <b>Interacción en el órgano del hospedador</b>              |  |
| Adhesión a las células del hospedador                       | <i>Pili</i> , proteínas, ácido teicoico                                |
| Identificación inmunológica por el hospedador               | Todas las estructuras externas y peptidoglucano                        |
| Defensa contra las protecciones inmunitarias del hospedador |  |
| Anticuerpo  | Proteína M   |
| Fagocitosis   | Cápsula  |
| Complemento   | Peptidoglucano de grampositivos  |
| <b>Importancia médica</b>                                   |  |
| Dianas antibióticas   | Síntesis de peptidoglucano, membrana externa                           |
| Resistencia a antibióticos                                  | Barrera de la membrana externa   |

mallá con una función semejante a la del exoesqueleto de los insectos. Sin embargo, y a diferencia de esta última estructura, el peptidoglucano de la célula es lo suficientemente poroso como para permitir la difusión de los metabolitos a la membrana plasmática. Un nuevo modelo para los peptidoglucanos sugiere que el glucano se extiende desde la membrana plasmática a modo de púas unidas entre ellas por cortas cadenas peptídicas. El **peptidoglucano es un elemento clave** para la estructura, la replicación y la supervivencia de la célula en las condiciones normalmente hostiles en las que proliferan las bacterias.

El peptidoglucano puede degradarse mediante el tratamiento con **lisozima**. La lisozima es una enzima presente en la mucosidad y las lágrimas del ser humano que también producen las bacterias y otros microorganismos. Esta enzima es capaz de desdoblar el esqueleto de glucano del peptidoglucano. Sin el peptidoglucano, la bacteria sucumbe a las grandes diferencias de presión osmótica existentes a uno y a otro lado de la membrana citoplásmica y experimenta un fenómeno de lisis. La eliminación de la pared celular produce un **protoplasto**, el cual experimenta un proceso de lisis a no ser que se establezca osmóticamente.

La célula grampositiva puede poseer también otros componentes, como las proteínas, los ácidos teicoicos y lipoteicoicos, y polisacáridos complejos (generalmente denominados **polisacáridos C**). La proteína M de los estreptococos y la proteína R de los estafilococos se asocian al peptidoglucano. Los **ácidos teicoicos** son unos polímeros hidrosolubles de fosfatos de poliál que están unidos al peptidoglucano mediante enlaces covalentes y son fundamentales para la viabilidad celular. Los **ácidos lipoteicoicos** poseen un ácido graso y se encuentran unidos a la membrana citoplásmica. Estas moléculas son antígenos de superficie frecuentes que diferencian los serotipos bacterianos y favorecen la fijación a otras bacterias y a receptores específicos localizados en la superficie de las células de los mamíferos (adherencia).

**Tabla 12-4** Características de la membrana de las bacterias grampositivas y gramnegativas

| Características                           | Grampositivas     | Gramnegativas    |
|---|-------------------|------------------|
| Membrana externa                          | –                 | +                |
| Pared celular                             | Gruesa            | Delgada          |
| Lipopolisacárido                          | –                 | +                |
| Endotoxina                                | –                 | +                |
| Ácido teicoico                            | Presente a menudo | –                |
| Esporulación                              | En algunas cepas  | –                |
| Cápsula                                   | Presente a veces  | Presente a veces |
| Lisozima                                  | Sensible          | Resistente       |
| Actividad antibacteriana de la penicilina | Más susceptible   | Más resistente   |
| Producción de exotoxina                   | Algunas cepas     | Algunas cepas    |

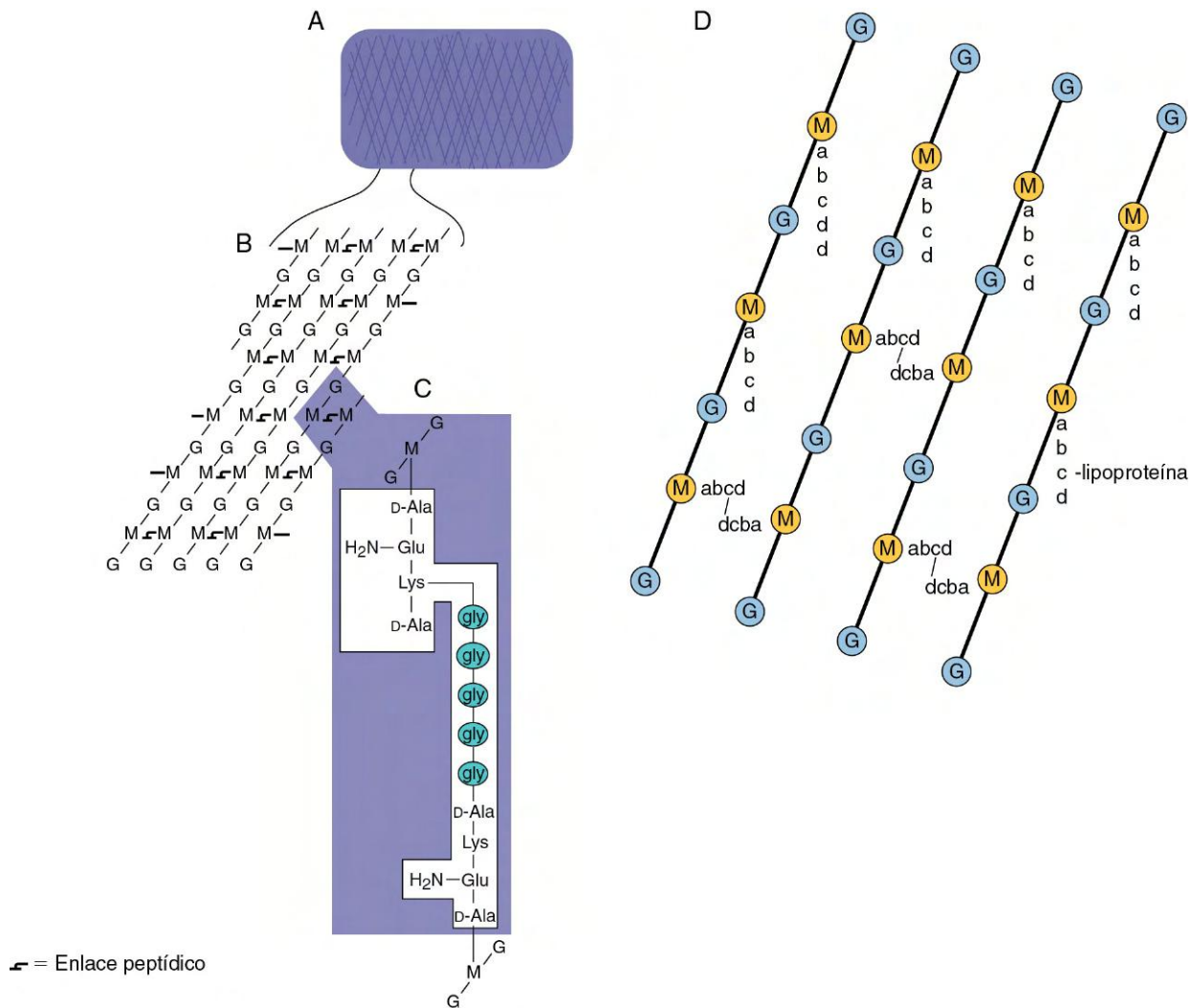
Los ácidos teicoicos constituyen unos señalados factores de virulencia. Los ácidos lipoteicoicos son expulsados hacia el medio circundante y al medio intercelular del organismo hospedador y, aunque débiles, son capaces de desencadenar respuestas inmunitarias del hospedador semejantes a las de las endotoxinas.

### Bacterias gramnegativas

Las paredes celulares gramnegativas son más complejas (tanto desde el punto de vista estructural como químico) que las de las células grampositivas (v. [fig. 12-2](#)). Desde el punto de vista estructural, una pared celular gramnegativa contiene dos capas situadas en el exterior de la membrana citoplásmica. Inmediatamente por fuera de la membrana citoplásmica se encuentra una *delgada capa de peptidoglucano* que representa tan sólo entre un 5% y un 10% del peso de la pared celular. Además, la pared celular gramnegativa *no contiene ácidos teicoicos ni lipoteicoicos*. En la parte externa de la capa de peptidoglucano se halla la **membrana externa**, la cual es exclusiva de las bacterias gramnegativas. La zona comprendida entre la superficie externa de la membrana citoplásmica y la superficie interna de la membrana externa se conoce como **espacio periplásmico**. Este espacio es un compartimento que contiene diversas enzimas hidrolíticas importantes para la degradación y metabolización por la célula de las macromoléculas de gran tamaño. Habitualmente, estas enzimas son proteasas, fosfatasa, lipasas, nucleasas y enzimas metabolizadoras de carbohidratos. En el caso de las especies bacterianas gramnegativas patógenas, muchos de los factores de virulencia líticos (p. ej., colagenasas, hialuronidasas, proteasas y  $\beta$ -lactamasa) se encuentran en el espacio periplásmico.

La pared celular de los gramnegativos está atravesada también por distintos sistemas de transporte, que incluyen los dispositivos de secreción de tipos I, II, III, IV y V. Estos sistemas de transporte aportan mecanismos para la captación y liberación de distintos metabolitos y otros compuestos. La producción de dispositivos de secreción puede ser inducida durante la infección y contribuir a la virulencia del microbio al transportar moléculas que facilitan la adherencia bacteriana o la proliferación intracelular. El dispositivo de secreción III es un factor de virulencia fundamental en algunas bacterias con una estructura compleja que cruza las membranas interna y externa y puede actuar a modo de jeringa para inyectar proteínas dentro de otras células.

Tal como se ha mencionado anteriormente, las membranas externas (v. [fig. 12-2](#)) son características de las bacterias gramnegativas. La membrana externa forma una especie de



**Figura 12-5** Estructura general del peptidoglucano de la pared celular. **A**, El peptidoglucano forma una especie de malla alrededor de la célula. **B**, La malla de peptidoglucano está formada por un polímero de polisacárido cruzado por puentes peptídicos. **C**, Los péptidos están entrecruzados a través de un puente peptídico existente entre la D-alanina (D-Ala) terminal de una cadena y una lisina (Lys) (o bien otro aminoácido de tipo diamino) de otra cadena. En *Staphylococcus aureus*, un puente de pentaglicina (gly) se encarga de ampliar el entrecruzamiento (v. figura). **D**, Representación de la estructura del peptidoglucano de *Escherichia coli*. El ácido diaminopimélico (el aminoácido tipo diamino que se encuentra en la tercera posición del péptido) está unido directamente a la alanina terminal de otra cadena (de este modo se consigue el entrecruzamiento del peptidoglucano). La lipoproteína ancla la membrana externa al peptidoglucano. G, N-acetilglucosamina; Glu, ácido D-glutámico; gly, glicina; M, ácido N-acetilmurámico. (**A-C**, Modificadas de Talaro K, Talaro A: *Foundations in microbiology*, 2.ª ed., Dubuque, Iowa, 1996, William C Brown. **D**, Modificada de Joklik KJ y cols.: *Zinsser microbiology*, Norwalk, Conn, 1988, Appleton & Lange.)

saco de lona rígido alrededor de la bacteria. La membrana externa mantiene la estructura bacteriana y constituye una barrera impermeable a moléculas de gran tamaño (p. ej., proteínas como la lisozima) y moléculas hidrófobas (p. ej., algunos antimicrobianos). También ofrece protección frente a condiciones ambientales adversas (p. ej., el sistema digestivo del organismo hospedador, un factor importante en los microorganismos de *Enterobacteriaceae*). La membrana externa posee una configuración asimétrica y es una bicapa lipídica que difiere de cualquier otra membrana biológica por la estructura de su zona externa. La zona interna de esta membrana externa contiene los fosfolípidos que normalmente aparecen en las membranas bacterianas. Sin embargo, la zona externa está formada fundamentalmente por lipopolisacárido (LPS). Con excepción de las moléculas de LPS presentes en el proceso de síntesis, la zona externa de la membrana externa es la única localización donde aparecen moléculas de LPS.

El LPS también es conocido como **endotoxina** y constituye un potente estimulador de las respuestas inmunitarias. Los LPS se desprenden de la bacteria hacia el medio de cultivo y el hospedador. Los LPS activan los linfocitos B e inducen la liberación de interleucina 1, interleucina 6, factor de necrosis tumoral y otros factores por parte de los macrófagos, las células dendríticas y otras células. Los LPS ocasionan fiebre y pueden provocar shock. La **reacción de Schwartzman** (coagulación intravascular diseminada) tiene lugar tras la liberación de grandes cantidades de endotoxinas a la circulación. Las bacterias de tipo *Neisseria* liberan grandes cantidades de una molécula relacionada, el **lipooligosacárido (LOS)**, lo que determina fiebre y síntomas graves.

Aunque la gama de proteínas presentes en las membranas externas de los gramnegativos es limitada, algunas de ellas se encuentran a una concentración elevada, con lo que el contenido proteico total es superior al que existe en la membrana



citoplásmica. Muchas de estas proteínas atraviesan toda la bicapa lipídica, por lo que se habla de proteínas transmembranarias. Un grupo de ellas recibe el nombre de **porinas** puesto que forman poros que **permiten la difusión a través de la membrana de moléculas hidrófilas de menos de 700 Da de peso**. *El canal de la porina permite el paso de metabolitos y antimicrobianos hidrófilos de pequeño tamaño*. Igualmente, la membrana externa contiene proteínas estructurales y moléculas receptoras para los bacteriófagos y otros ligandos y componentes del sistema de transporte y secreción.

La membrana externa se conecta a la membrana citoplásmica a través de unas zonas de adhesión y, por otra parte, se une al peptidoglucano por medio de una **lipoproteína**. Esta lipoproteína se une al peptidoglucano por un enlace covalente y también se ancla a la membrana externa. Las zonas de adhesión proporcionan una vía membranosa para el paso de los componentes recién sintetizados de la membrana externa hacia ésta.

La membrana externa se mantiene mediante enlaces catiónicos divalentes ( $Mg^{+2}$  y  $Ca^{+2}$ ) formados entre los fosfatos de las moléculas de LPS y por interacciones hidrófobas entre el LPS y las proteínas existentes. Estas interacciones producen una membrana rígida y fuerte que puede verse afectada por la acción de antibióticos (p. ej., polimixina) o mediante la eliminación de los iones de magnesio y calcio (quelación con ácido etilendiamino-tetraacético [EDTA] o tetraciclina). La alteración de la membrana externa debilita a la bacteria y favorece el paso de moléculas hidrófobas de gran tamaño. La adición de lisozima a células con una membrana externa alterada produce unos **esferoplastos** que, al igual que los protoplastos, son sensibles a los cambios osmóticos.

### Estructuras externas

Algunas bacterias (grampositivas o gramnegativas) se encuentran rodeadas por unas capas laxas de proteínas o polisacáridos denominadas **cápsulas**. En los casos en que la adhesión es muy débil y el grosor o la densidad no son uniformes, se habla de **capa de limo** (*slime layer*). Las cápsulas y la capa de limo se conocen también como **glucocálix**. Una excepción a esta regla es *Bacillus anthracis*, que produce una cápsula polipeptídica. Aunque la cápsula apenas es visible al microscopio, puede visualizarse por la exclusión de partículas de tinta china.

Aunque las cápsulas y las capas de limo son innecesarias para el crecimiento de las bacterias, revisten una gran importancia para su supervivencia en el organismo hospedador. *La cápsula es poco antigénica y es antifagocítica; además, constituye un factor de virulencia significativo* (p. ej., *Streptococcus pneumoniae*). La cápsula puede actuar también como barrera frente a moléculas hidrófobas tóxicas (p. ej., detergentes), así como facilitar la **adherencia** a otras bacterias o a las superficies de los tejidos del hospedador. En el caso de *Streptococcus mutans*, las cápsulas de dextrano y levano posibilitan su fijación y adhesión al esmalte dental. Durante el cultivo *in vitro* pueden aparecer cepas bacterianas que carecen de una cápsula en ausencia de la presión del organismo hospedador y son, por tanto, menos virulentas. Algunas bacterias (p. ej., *Pseudomonas aeruginosa*, *S. aureus*) producen una **biopelícula** polisacárida cuando hay un número suficiente de bacterias (quórum) y en determinadas condiciones que favorece el crecimiento, con lo que se establece una comunidad bacteriana y protege a sus miembros de la acción de los antibióticos y las defensas del organismo hospedador. Otra biopelícula es la placa dental causada por *S. mutans*.

Los **flagelos** son unos propulsores en forma de cuerda que están formados por unas subunidades proteicas enrolladas helicoidalmente (**flagelina**); asimismo, se unen a las membranas de las bacterias mediante unas estructuras (gancho y cuerpo basal) y se impulsan por el potencial de membrana. Las especies bacterianas pueden tener uno o varios flagelos en su superficie, los cuales pueden anclarse en diferentes partes de la célula. Los flagelos están compuestos de un motor de proteínas activado por adenosina trifosfato (ATP) conectado con un propulsor en forma de látigo compuesto de múltiples subunidades de **flagelina**. Los flagelos proporcionan motilidad a las bacterias y permiten que la célula se dirija hacia los nutrientes y evite las sustancias tóxicas (**quimiotaxis**). Las bacterias se acercan a sus nutrientes nadando en línea recta para girar luego bruscamente y continuar en una nueva dirección. Este período de desplazamiento aumenta a medida que se incrementa la concentración de la sustancia quimioatrayente. La dirección del giro flagelar determina si las bacterias continúan nadando o bien giran. Los flagelos portan también factores antigénicos y determinantes de la cepa bacteriana y constituyen un ligando para el receptor de tipo *toll* 5 para activar las protecciones innatas del hospedador.

Las **fimbrias** (**pili**) («orlas» en latín) son unas estructuras piliformes que se localizan en la parte externa de las bacterias y están formadas por unas subunidades proteicas (**pilina**). Las fimbrias se diferencian morfológicamente de los flagelos por su menor diámetro (3-8 nm frente a 15-20 nm) y carecer de una estructura helicoidal. Por regla general, a lo largo de toda la superficie de la célula bacteriana existen varios centenares de fimbrias dispuestas de forma uniforme. Su tamaño puede ser de hasta 15-20  $\mu m$  o muchas veces el tamaño de la célula.

Las fimbrias favorecen la adhesión a otras bacterias o al organismo hospedador (sus nombres alternativos son *adhesinas*, *lectinas*, *evasinas* y *agresinas*). Como factor de adherencia (**adhesina**), las fimbrias constituyen un importante determinante de virulencia en la colonización e infección del aparato urinario por *E. coli*, al igual que en la infección por *Neisseria gonorrhoeae* y otras bacterias. Los extremos de las fimbrias pueden contener también unas proteínas (lectinas) que se fijan a azúcares específicos (p. ej., manosa). Los **pili F** (**pili sexuales**) se unen a otras bacterias y configuran una estructura tubuliforme para la transferencia horizontal de grandes segmentos de los cromosomas bacterianos. Estos **pili** están codificados por un plásmido (F).

### Excepciones bacterianas

Las **micobacterias** poseen una capa de peptidoglucano (con una estructura ligeramente distinta), que está entrelazado y unido mediante un enlace covalente a un polímero de arabinogalactano, y rodeado de una capa lipídica ceriforme de ácido micólico (ácidos grasos tipo  $\beta$ -hidroxi con ramificaciones  $\alpha$  y de alto peso molecular), factor de agregación de micobacterias (*cord*) (glucolípido de trehalosa y dos ácidos micólicos), waxD (glucolípido de 15 a 20 ácidos micólicos y azúcar) y sulfolípidos (v. fig. 25-1). Estas bacterias se definen como **ácido-alcohol resistentes**. La capa lipídica es antifagocítica y responsable de la virulencia de estas bacterias. Igualmente, los microorganismos pertenecientes a los géneros *Corynebacterium* y *Nocardia* producen ácidos micólicos. También las **clamidias** y los **micoplasmas** carecen de una pared celular de peptidoglucano y los micoplasmas incorporan en sus membranas moléculas de esteroides procedentes del organismo hospedador.



## ESTRUCTURA Y BIOSÍNTESIS DE LOS PRINCIPALES COMPONENTES DE LA PARED CELULAR BACTERIANA

Los componentes de la pared celular son estructuras grandes que están formadas por polímeros de subunidades. Este tipo de estructura facilita su síntesis. Del mismo modo que los astronautas fabrican en el espacio una estación espacial, las bacterias han de enfrentarse a diversos problemas durante el proceso de conexión de los componentes de su pared celular. La síntesis de peptidoglucano, LPS, ácidos teicoicos y la cápsula tiene lugar en el exterior de la bacteria en un espacio alejado de la maquinaria de síntesis y las fuentes de energía del citoplasma situado en el seno de un ambiente inhóspito. Tanto en el caso de la estación espacial como en las bacterias, las subunidades y los precursores prefabricados que formarán la estructura final se ensamblan en el interior en un proceso «industrial», se unen a una estructura y a continuación son transportados a la superficie y conectados a la estructura preexistente. En las bacterias, el transportador molecular semejante a una cinta es un gran fosfolípido hidrófobo denominado **bactoprenol** (**undecaprenol**, [isoprenoide C<sub>55</sub>]). Para disponer de la potencia necesaria y poder efectuar las reacciones de conexión que ocurren fuera de la célula, los precursores prefabricados deben estar también activados por enlaces de alta energía (p. ej., fosfatos) u otros medios. En las bacterias gramnegativas, los componentes de la membrana externa pueden llegar a ésta a través de las zonas de adhesión.

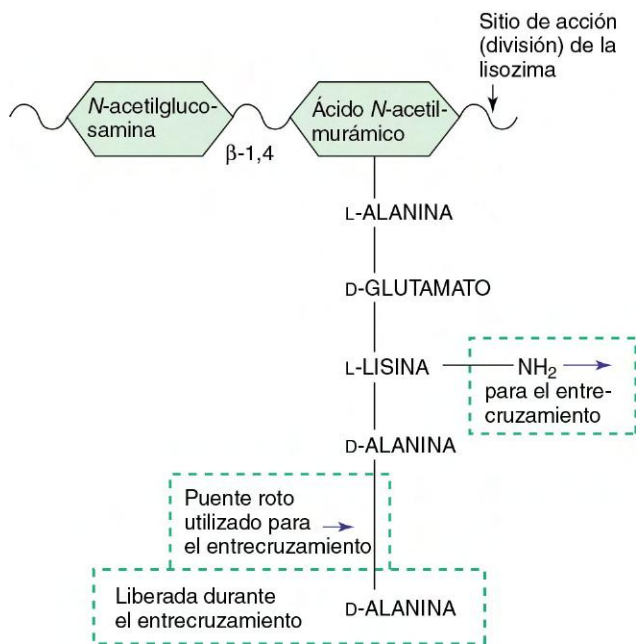
### Peptidoglucano (mucopéptido, mureína)

El peptidoglucano es una malla rígida formada por cadenas lineales de polisacáridos (semejantes a una cerda) que están unidas a través de péptidos. A su vez, el polisacárido se compone de disacáridos repetidos de **N-acetilglucosamina** (GlcNAc, NAG, G) y **ácido N-acetilmurámico** (MurNAc, NAM, M) (figs. 12-6; v. fig. 12-5).

Al MurNAc se encuentra unido un tetrapéptido. Este péptido es poco habitual, puesto que contiene aminoácidos tanto en forma D como en forma L (en la naturaleza normalmente no existen aminoácidos en forma D) y, además, se produce mediante la acción de enzimas en lugar de por intervención del ribosoma. Los dos primeros aminoácidos unidos al ácido MurNAc pueden variar en distintos microorganismos.

Los aminoácidos tipo diamino que figuran en tercera posición son esenciales para el entrecruzamiento de las cadenas de peptidoglucano. Como ejemplos de aminoácidos tipo diamino pueden citarse la lisina y los ácidos diaminopimélico y diamino-butírico. El entrecruzamiento con el péptido se forma entre la amina libre del aminoácido tipo diamino y la D-alanina situada en la cuarta posición de otra cadena. Las bacterias de la especie *S. aureus* y otras bacterias grampositivas introducen un puente (p. ej., glicina pentapéptido) entre estos aminoácidos con el fin de aumentar la longitud del entrecruzamiento. La forma precursora del péptido posee una D-alanina adicional que se libera durante la formación del entrecruzamiento.

En las bacterias grampositivas, el peptidoglucano forma múltiples capas y presenta, a menudo, una conformación tridimensional que origina una pared celular muy fuerte y rígida. Por el contrario, los peptidoglucanos de la pared celular de las bacterias gramnegativas sólo tienen el espesor de una molécula (capa). La rigidez de la malla de peptidoglucano depende del número de entrecruzamientos y de su longitud.



**Figura 12-6** Precursor del peptidoglucano. El peptidoglucano se elabora a partir de unidades prefabricadas que contienen un pentapéptido unido al ácido *N*-acetilmurámico. El pentapéptido contiene una unidad *D*-alanina-*D*-alanina en posición terminal. Este dipéptido es necesario para el entrecruzamiento del peptidoglucano y constituye la base de acción de los antibióticos  $\beta$ -lactámicos y de la vancomicina. Se indica el enlace disacárido  $\beta$ -1,4 desdoblado por la lisozima.

En la [figura 12-6](#) se muestra el lugar donde la **lisozima** escinde el glucano del peptidoglucano.

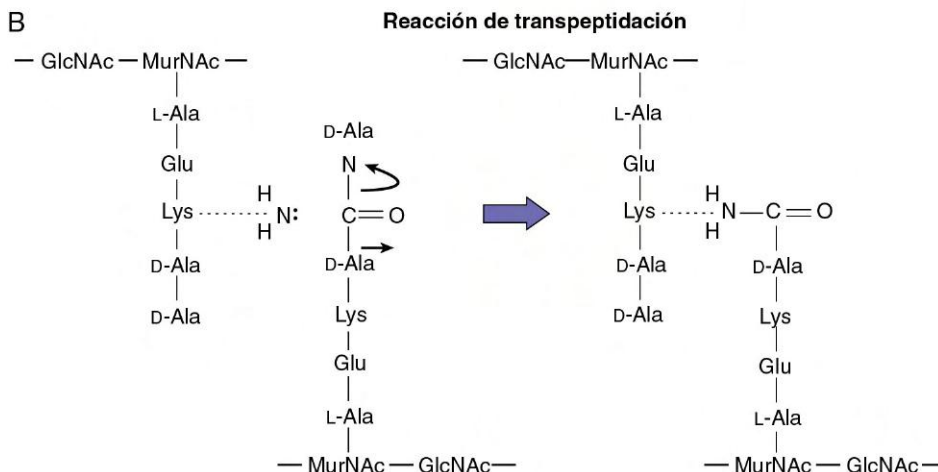
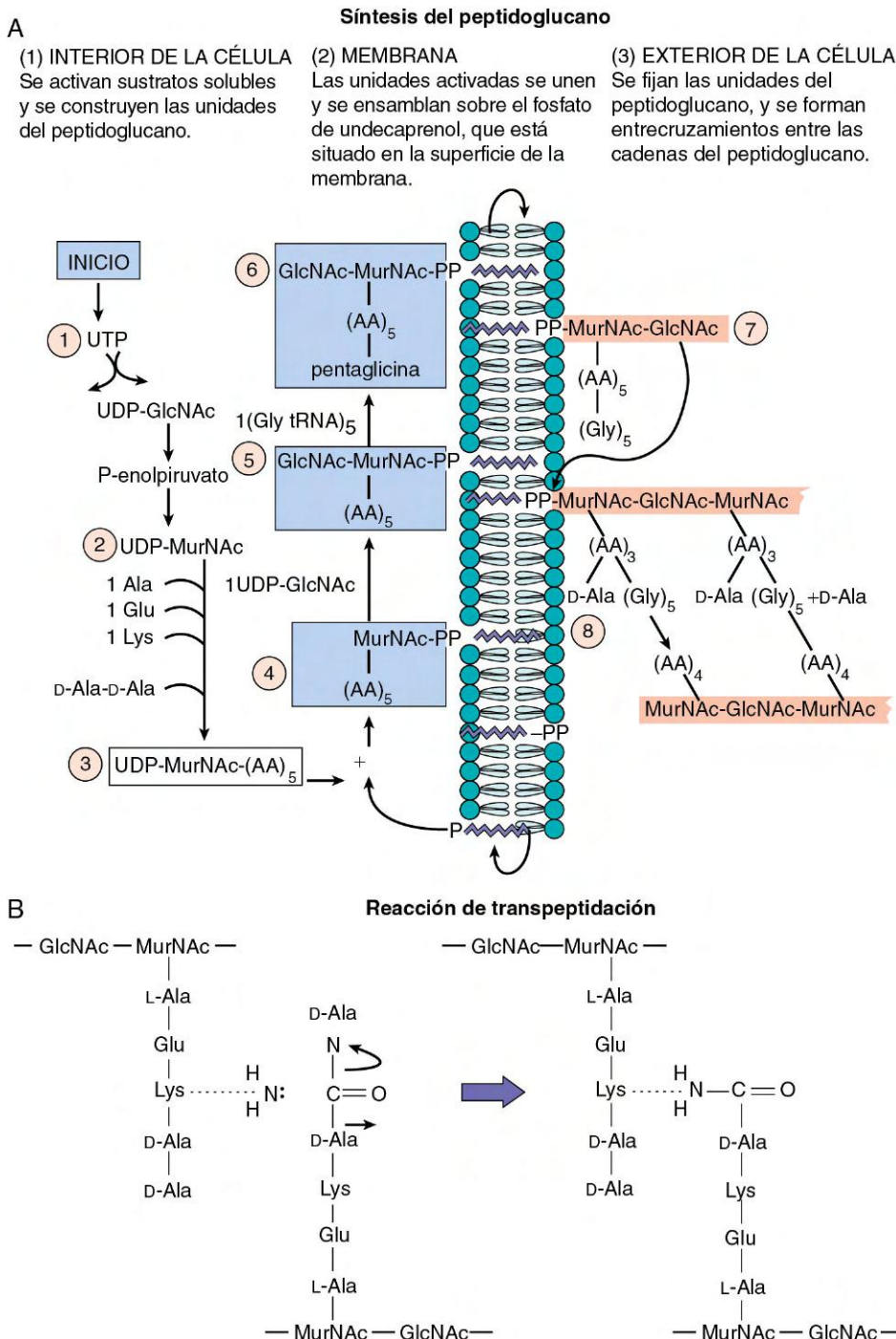
### Síntesis del peptidoglucano

La síntesis del peptidoglucano consta de cuatro fases ([fig. 12-7](#)). En primer lugar, en el interior de la célula se sintetizan y activan los precursores. La glucosamina se convierte en MurNAc a través de un proceso enzimático; a continuación éste es activado energéticamente mediante una reacción con trifosfato de uridina (UTP) para formar difosfato de uridina-ácido *N*-acetilmurámico (UDP-MurNAc). A continuación, el precursor pentapéptido UDP-MurNAc se ensambla a través de una serie de pasos enzimáticos.

En la segunda fase, el pentapéptido UDP-MurNAc se une mediante un enlace pirofosfato a la «cinta transportadora» de **bactoprenol** en la membrana citoplásmica y se libera monofosfato de uridina (UMP). Se añade entonces GlcNAc para dar lugar al disacárido que formará el peptidoglucano. Algunas bacterias (como *S. aureus*) añaden una pentaglicina u otra cadena al aminoácido tipo diamino en la posición tercera de la cadena peptídica con el fin de aumentar la longitud del entrecruzamiento.

En la tercera fase, la molécula de **bactoprenol** traslada al exterior de la célula el precursor del péptido-disacárido.

En la última fase, se extiende el peptidoglucano en la superficie externa de la membrana plasmática. El disacárido GlcNAc-MurNAc se une a una cadena polipeptídica mediante la acción de unas enzimas conocidas como **transglucosilasas** que utilizan como fuente de energía para la reacción un enlace pirofosfato formado entre el disacárido y el **bactoprenol**. El pirofosfato de **bactoprenol** se transforma de nuevo en fosfato de **bactoprenol** y se recicla. La **bacitracina** bloquea el reciclado. Las cadenas de péptidos procedentes de cadenas adyacentes de glucanos se entrecruzan entre sí mediante el intercambio de un puente peptídico (**transpeptidación**) entre



**Figura 12-7** Síntesis del peptidoglucano. **A**, La síntesis del peptidoglucano ocurre en cuatro fases: 1) El peptidoglucano se sintetiza a partir de unas unidades prefabricadas que se producen y activan para la unión y el transporte en el interior de la célula. 2) En la membrana, las unidades se unen a la cinta transportadora de fosfato de undecaprenol, con lo que se finaliza su proceso de fabricación. 3) La unidad es trasladada al exterior de la célula, y 4) la unidad se une a la cadena de polisacárido y, asimismo, se entrecruza con el péptido para dar por finalizada su construcción. *Staphylococcus aureus* utiliza un enlace pentaglicina en los enlaces cruzados. Una construcción de este tipo puede compararse al montaje de una estación espacial de unidades prefabricadas. **B**, La reacción de entrecruzamiento es una transpeptidación. *Escherichia coli* utiliza un enlace cruzado directo entre D-alanina y lisina. Un enlace peptídico (producido en el interior de la célula) es canjeado por otro (en el exterior de la célula) con liberación de D-alanina. Las enzimas que catalizan la reacción se denominan *D-alanina, D-alanina-transpeptidasa-carboxipeptidasas*. Estas enzimas son los objetivos de los antibióticos β-lactámicos, por lo que también se denominan proteínas de unión a la penicilina. AA<sub>5</sub>, pentapéptido con D-alanina-D-alanina; AA<sub>4</sub>, tetrapéptido con D-alanina terminal; AA<sub>3</sub>, tripéptido; Gly<sub>5</sub>, glicina pentapéptido; Glu, glutamato; Lys, lisina; MurNAc-PP, ácido N-acetilmurámico difosfato; ARNt, ácido ribonucleico de transferencia; UDP-GlcNAc, uridina difosfato N-acetilglucosamina; UTP, uridina trifosfato.

la amina libre del aminoácido situada en la tercera posición del pentapéptido (p. ej., lisina) o la *N*-terminal de la cadena de pentaglicina unida, por un lado, y la *D*-alanina que está en la posición cuarta de la otra cadena peptídica, por otro lado, con lo que se libera la *D*-alanina terminal del precursor. Este paso no exige la presencia de energía, dado que se compensa con los enlaces peptídicos.

La reacción de entrecruzamiento es catalizada por **transpeptidasas** ligadas a la membrana. Unas enzimas afines, las ***D*-carboxipeptidasas**, se encargan de eliminar las *D*-alaninas terminales extra con el objeto de limitar el grado de entrecruzamiento. Las transpeptidasas y las carboxipeptidasas se denominan **proteínas de unión a la penicilina (PBP)**, puesto que constituyen los objetivos de la penicilina y otros antibióticos  $\beta$ -lactámicos. Cuando se unen a estas enzimas, la *penicilina* y los **antibióticos  $\beta$ -lactámicos** afines se asemejan a la conformación del «estado de transición» del sustrato *D*-Ala-*D*-Ala cuando están unidos a estas enzimas. La **vancomicina** se une a la estructura *D*-Ala-*D*-Ala para bloquear estas reacciones. Para la extensión del peptidoglucano se utilizan diferentes proteínas de unión a la penicilina que crean un tabique para la división celular y modelan la estructura en malla del peptidoglucano (forma de la célula). La extensión y el entrecruzamiento de los peptidoglucanos son necesarios para el crecimiento y la división celular.

El peptidoglucano está sometido a unos procesos de síntesis y degradación constantes. Las **autolisinas**, como la lisozima, son importantes en la determinación de la forma de la bacteria. La inhibición de la síntesis o el entrecruzamiento del peptidoglucano no detiene a las autolisinas, sino que su acción debilita la malla y la estructura bacteriana hasta ocasionar la lisis y la muerte celulares. La síntesis de nuevo peptidoglucano no tiene lugar durante la fase de agotamiento de nutrientes, lo que ocasiona su debilitamiento y, en consecuencia, la disminución de la fiabilidad de la tinción de Gram.

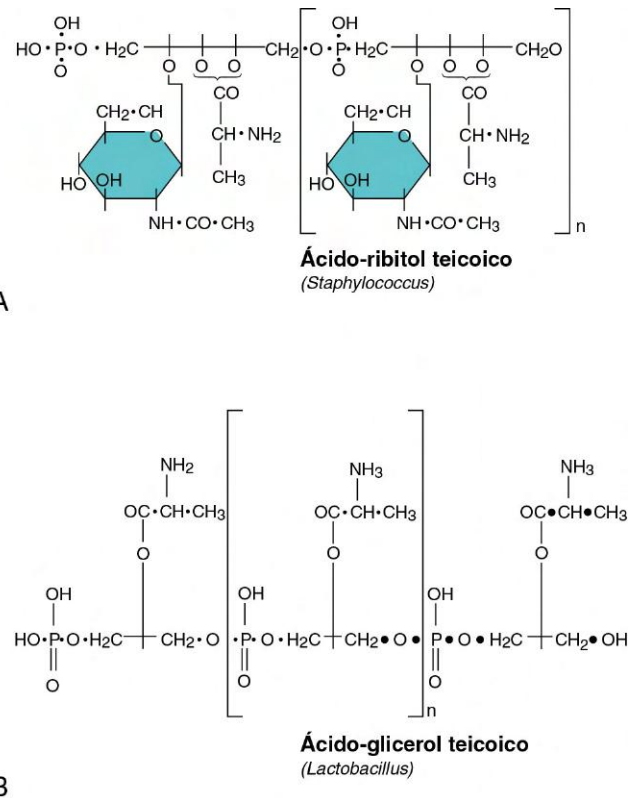
En medicina es fundamental conocer el proceso de biosíntesis del peptidoglucano, puesto que este tipo de reacciones son exclusivas de las células bacterianas y, por tanto, pueden ser inhibidas con escasos o nulos efectos adversos para las células del organismo hospedador (el ser humano). Como se ha mencionado anteriormente, diversos antibióticos actúan sobre uno o más pasos de esta vía (v. *cap. 17*).

## Ácidos teicoicos

Los **ácidos teicoicos** y **lipoteicoicos** son polímeros de ribosa o glicerol modificados químicamente y unidos por grupos fosfato (fig. 12-8). A los grupos hidroxilo del glicerol o de la ribosa pueden unirse azúcares, colina o *D*-alanina, los cuales actúan como determinantes antigénicos. Estas moléculas se diferencian mediante la utilización de anticuerpos y pueden determinar el serotipo bacteriano. El ácido lipoteicoico posee un ácido graso que está unido a la membrana. El ácido teicoico se elabora a partir de unos ladrillos usando el bacterioprofenol de forma parecida a los peptidoglucanos. El ácido teicoico y algunas **proteínas de superficie** (p. ej., la proteína A de *S. aureus*) son secretados de las células para después unirse enzimáticamente al grupo *N*-terminal del péptido del peptidoglucano.

## Lipopolisacárido

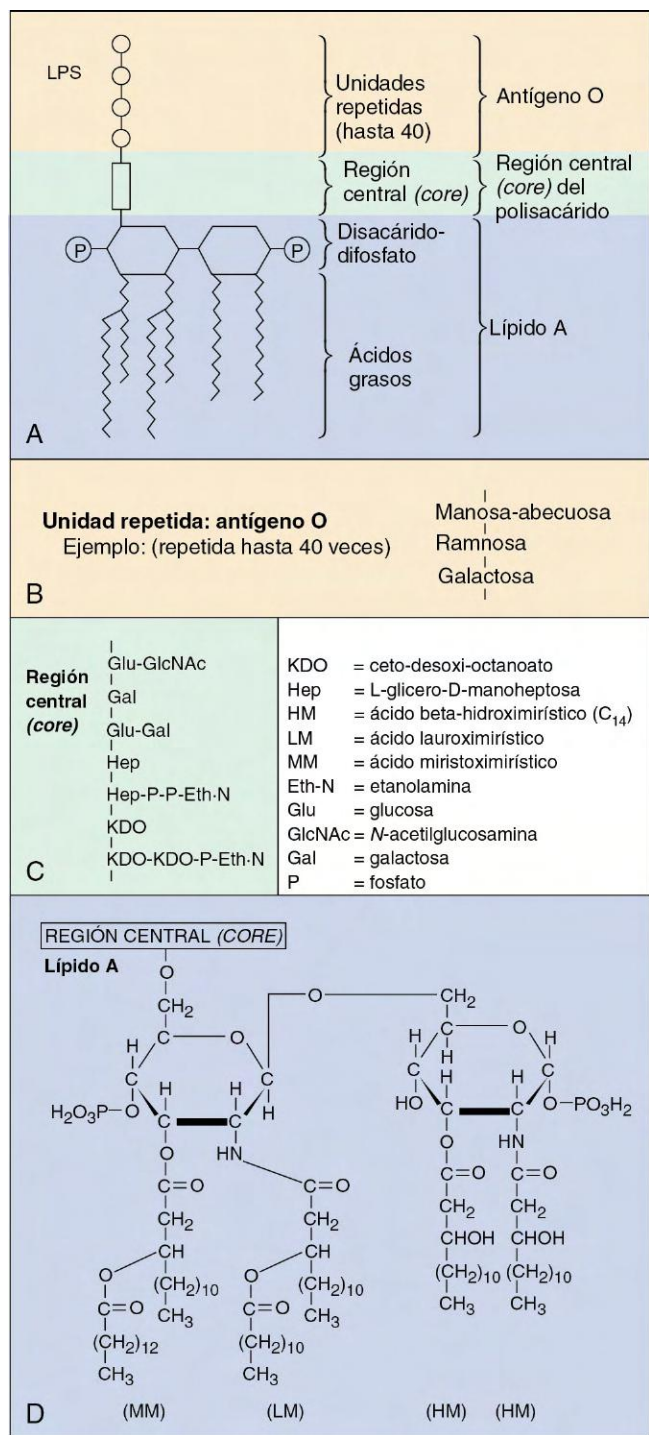
El **lipopolisacárido (LPS; endotoxina)** está formado por tres regiones estructurales: lípido A, región central del polisacárido (región central rugosa) y antígeno O (fig. 12-9). El lípido A constituye un componente básico del lipopolisacárido que es esencial para la viabilidad de la bacteria. El lípido A es el responsable de la actividad endotóxica del LPS. Posee un es-



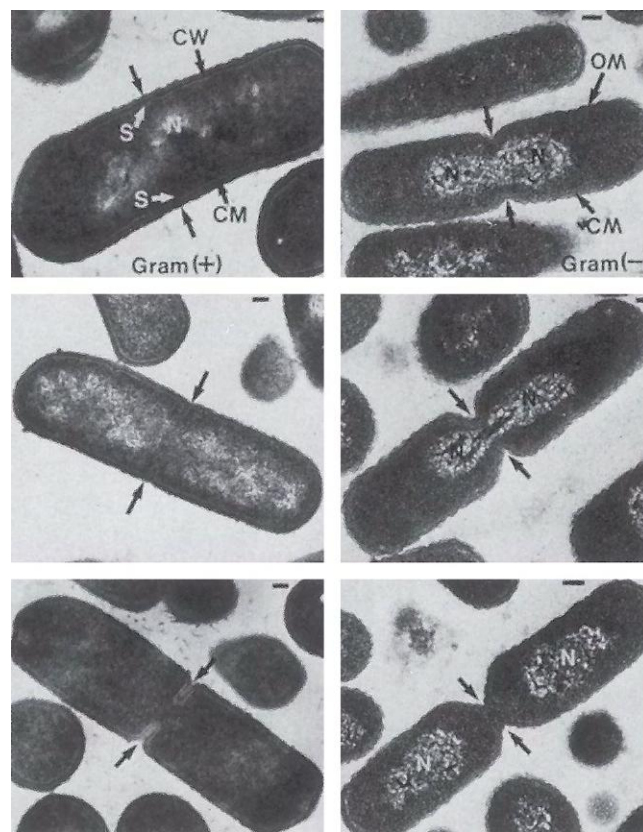
**Figura 12-8** Ácido teicoico. El ácido teicoico es un polímero de ribitol modificado químicamente (**A**) o bien de glicerol fosfato (**B**). La naturaleza de la modificación (p. ej., azúcares, aminoácidos) puede definir el serotipo de la bacteria. El ácido teicoico puede estar unido mediante un enlace covalente al peptidoglucano. El ácido lipoteicoico está anclado a la membrana citoplásmica mediante un enlace covalente con un ácido graso.

queleto de tipo disacárido glucosamina fosforilado con ácidos grasos para fijar la estructura a la membrana externa. Los fosfatos conectan las unidades de LPS formando agregados. Así, una cadena de azúcares se une al esqueleto disacárido y se extiende hacia el exterior de la bacteria. La región central (*core*) del lipopolisacárido es un lipopolisacárido ramificado formado por un número de azúcares comprendido entre 9 y 12. La mayor parte de esta región central también es clave para la estructura del lipopolisacárido y la viabilidad de la bacteria. La región central contiene un azúcar poco frecuente, 2-ceto-3-desoxi-octanoato (KDO), y se fosforila. Los cationes divalentes unen los fosfatos de los LPS y el núcleo para reforzar la membrana externa. El antígeno O está unido a la región central y se proyecta hacia el exterior de la bacteria. Se trata de un largo lipopolisacárido lineal formado por 50 a 100 unidades de sacáridos (de 4 a 7 moléculas de azúcar por unidad). El **LOS**, presente en las especies pertenecientes al género *Neisseria*, carece de la porción de antígeno O del LPS y se desprende con facilidad de la célula bacteriana. Este antígeno O más corto consigue que *Neisseria* sea más susceptible al control mediado por el complemento del hospedador.

La estructura del LPS se utiliza en la clasificación de las bacterias. La estructura básica del lípido A es idéntica en las bacterias afines y, por otra parte, es semejante en todas las bacterias gramnegativas de la familia Enterobacteriaceae. La región central es idéntica en cada especie bacteriana. El antígeno O diferencia los serotipos (cepas) de una especie bacteriana determinada. Por ejemplo, el serotipo O157:H7 (antígeno O:flagelina) se emplea para



**Figura 12-9** El lipopolisacárido (LPS) de la cobertura celular gramnegativa. **A**, Segmento de la molécula que muestra la disposición de los principales componentes. Cada molécula de LPS posee un lípido A, una región central del polisacárido y numerosas unidades de antígeno O. **B**, Unidad de repetición típica de antígeno O en *Salmonella typhimurium*. **C**, Región central (core) del polisacárido. **D**, Estructura del lípido A de *S. typhimurium*. (Modificada de Brooks GF, Butel JS, Ornston LN: *Jawetz, Melnick, and Alden's medical microbiology*, 19.<sup>a</sup> ed., Norwalk, Conn, 1991 Appleton & Lange.)



**Figura 12-10** Fotografías al microscopio electrónico de la división celular de bacterias grampositivas (*Bacillus subtilis*) (izquierda) y de la división celular de bacterias gramnegativas (*Escherichia coli*) (derecha). Progresión de la división celular. MC, membrana citoplásmica; ME, membrana externa; N, nucleóide; PC, pared celular; S, tabique (septo). Barra = 0,2 μm. (De Slots J, Taubman MA: *Contemporary Oral Biology and Immunology*, St. Louis, 1992, Mosby.)

transfieren a una cadena de antígeno O en fase de formación. Una vez formada, la cadena de antígeno O se transfiere a la estructura de la región central del lípido A. A través de las zonas de adhesión, la molécula de LPS se desplaza hacia la superficie exterior de la membrana externa.

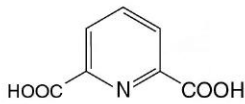
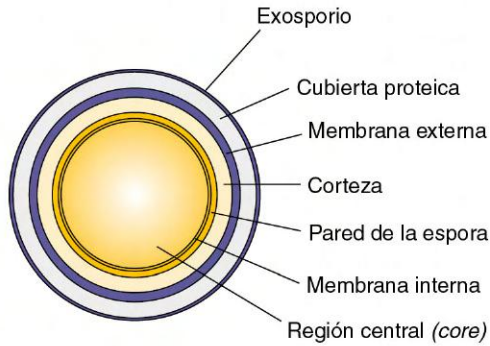
## DIVISIÓN CELULAR

La replicación del cromosoma bacteriano desencadena también el inicio de la división celular (fig. 12-10). La producción de dos células hijas exige el crecimiento y la ampliación de los componentes de la pared celular, seguidos de la formación de un tabique (pared cruzada) que dividirá las bacterias hijas en dos células. Este tabique se compone de dos membranas separadas por dos capas de peptidoglucano. La formación del tabique se inicia en la zona media de la célula, en un punto definido por la presencia de complejos proteicos unidos a un anillo proteico filamentosos que tapiza el interior de la membrana citoplásmica. El tabique crece a partir de zonas opuestas hacia el centro de la célula y provoca la separación de las células hijas. Este proceso requiere la presencia de unas transpeptidasas especiales (PBP) y otras enzimas. En los estreptococos, estas zonas de crecimiento forman un ángulo de 180°, lo que ocasiona un crecimiento lineal de cadenas de bacterias. En cambio, la zona de crecimiento se dispone en un ángulo de 90° en los estafilococos. Una separación incompleta del tabique puede hacer que las bacterias permanezcan unidas y formen cadenas (p. ej., estreptococos) o racimos (p. ej., estafilococos).

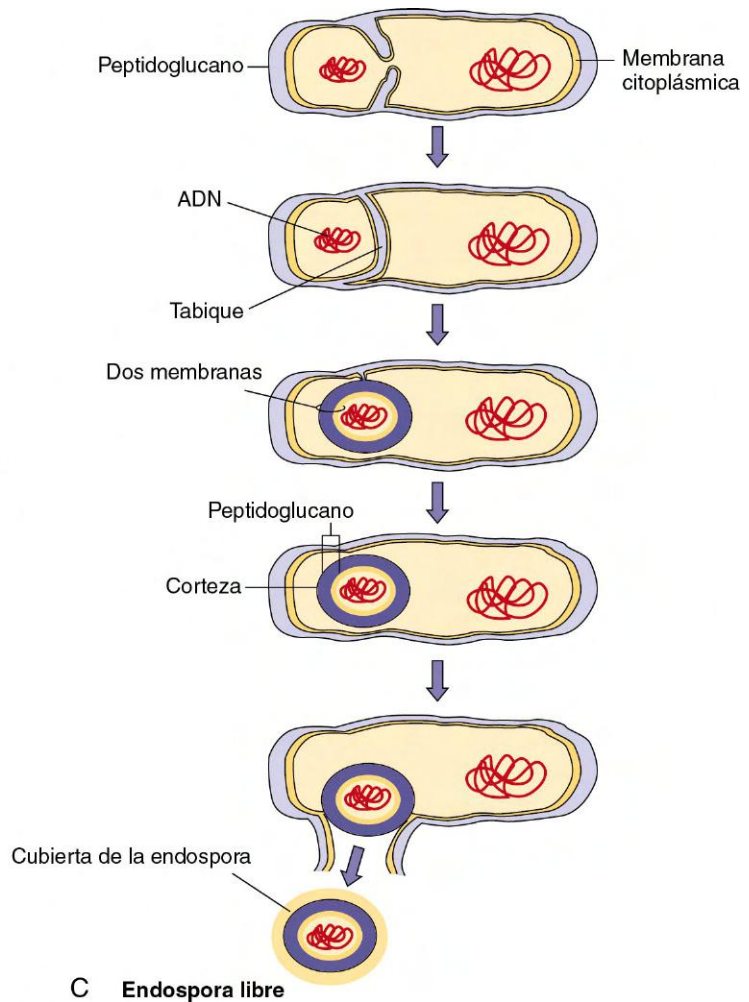
identificar cepas de *E. coli* que producen el síndrome hemolítico-urémico.

El lípido A y la región central son sintetizadas de forma secuencial en la superficie interna de la membrana citoplásmica por diversas enzimas. Las unidades repetidas de antígeno O se unen a una molécula de bactoprenol y a continuación se

### A Estructura de la spora (esquema)



### B Ácido dipicolínico



### C Endospora libre

**Figura 12-11** A, Estructura de una spora. B, Las concentraciones elevadas de ácido dipicolínico en la spora se ligan al calcio y estabilizan el contenido. C, Esporogénesis, el proceso de la formación de endosporas.

## ESPORAS

Algunas bacterias grampositivas, pero no las gramnegativas, pertenecientes a géneros como *Bacillus* (p. ej., *Bacillus anthracis*) y *Clostridium* (p. ej., *Clostridium tetani* o *botulinum*) (bacterias de suelos) son capaces de formar esporas. En condiciones ambientales adversas, como la desaparición de un nutriente, estas bacterias pueden pasar de un estado vegetativo a un estado de latencia o de spora. La localización de la spora en el interior de la célula constituye una característica de cada bacteria que puede facilitar su identificación.

La spora es una estructura deshidratada formada por múltiples capas que protege a la bacteria y le permite vivir en un «estado de latencia» (fig. 12-11). La spora contiene una copia completa del cromosoma bacteriano, las concentraciones mínimas imprescindibles de sus ribosomas y proteínas esenciales y una elevada concentración de calcio unido a ácido dipicolínico. Asimismo, la spora posee una membrana interna, dos capas de peptidoglucano y una capa proteica semejante a la queratina externa. En el examen al microscopio óptico, la spora aparece como una estructura refringente (brillante). La estructura de la spora protege el ADN del genoma bacteriano del calor intenso, la irradiación y la acción de la mayoría de enzimas y sustancias químicas. De hecho, las esporas bacterianas son tan resistentes a los factores ambientales que pueden mantener su viabilidad

durante siglos. Asimismo, las esporas son difíciles de descontaminar mediante los desinfectantes convencionales.

El agotamiento de nutrientes específicos (p. ej., alanina) en el medio de crecimiento desencadena una cascada de procesos genéticos (comparable a un proceso de diferenciación) que ocasiona la producción de una spora. Los ARN mensajeros de la spora comienzan a transcribirse al tiempo que otros ARNm dejan de hacerlo. Asimismo, se produce ácido dipicolínico y con frecuencia se eliminan antibióticos y toxinas. Tras la duplicación del cromosoma, una copia de ADN y los contenidos citoplásmicos (región central o core) son rodeados por la membrana citoplásmica, el peptidoglucano y la membrana del tabique. De este modo, el ADN queda recubierto por las dos capas de membrana y el peptidoglucano que normalmente dividiría a la célula. Estas dos capas están rodeadas por la corteza, formada por una capa delgada interna de peptidoglucano rígido entrecruzado que rodea una membrana (que acostumbra a ser la membrana citoplásmica) y por una laxa capa externa de peptidoglucano. La corteza se rodea de una dura capa proteica semejante a la queratina que protege a la spora. La duración del proceso es de 6 a 8 horas.

La germinación o transformación de las esporas en el estado vegetativo se estimula por la alteración de la continuidad de la capa externa debido a factores mecánicos, el pH, el calor u otros parámetros; asimismo, requiere la presencia de agua y un nutriente desencadenante (p. ej., alanina). El proceso

dura aproximadamente 90 minutos. Cuando ha empezado el proceso de germinación, la espora capta agua, se hincha, pierde sus capas y produce una nueva célula vegetativa que es idéntica a la célula original, con lo que finaliza todo el ciclo. Asimismo, una vez se ha iniciado la germinación y se ha deteriorado la envoltura, la espora se debilita, se hace vulnerable y se puede inactivar de forma semejante a cualquier otra bacteria.

## PREGUNTAS

1. ¿Cómo influye en la infección bacteriana y el tratamiento cada una de las diferencias existentes entre los procariotas y los eucariotas? (V. fig. 12-1.)
2. ¿Cómo influyen en las manifestaciones clínicas las diferencias existentes entre la pared celular de las bacterias grampositivas y gramnegativas en su detección y en el tratamiento?
3. Enumere los componentes de la pared celular que contribuyen a la virulencia de las bacterias protegiéndolas de las respuestas inmunitarias. Enumere los componentes que contribuyen a la virulencia ocasionando la aparición de respuestas tóxicas en el ser humano (el organismo hospedador).
4. Cuando se inhibe la síntesis de peptidoglucano, ¿qué procesos ocasionan la muerte de las bacterias? Enumere los precursores que aparecerían en el interior de la bacteria si se inhibiese el reciclado del bactoprenol mediante penicilina, vancomicina o bacitracina.
5. ¿Por qué las esporas son más resistentes a los factores ambientales?
6. En el laboratorio se desearía eliminar de forma selectiva las bacterias grampositivas de una mezcla de bacterias grampositivas y gramnegativas. ¿Cuál de los siguientes procedimientos sería el más adecuado y por qué o por qué no?
  - a. Tratamiento con ácido etilendiamino-tetraacético (un quelante catiónico divalente).
  - b. Tratamiento con un detergente suave.
  - c. Tratamiento con lisozima.
  - d. Tratamiento con transpeptidasa.
  - e. Tratamiento con ampicilina (un antibiótico  $\beta$ -lactámico hidrófilo).

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es).

## BIBLIOGRAFÍA

- Bower S, Rosenthal KS: Bacterial cell walls: the armor, artillery and Achilles heel, *Infect Dis Clin Pract* 14:309-317, 2006.
- Daniel RA, Errington J: Control of cell morphogenesis in bacteria: two distinct ways to make a rod-shaped cell, *Cell* 113:767-776, 2003.
- Lutkenhaus J: The regulation of bacterial cell division: a time and place for it, *Curr Opin Microbiol* 1:210-215, 1998.
- Meroueh SO, et al: Three-dimensional structure of the bacterial cell wall peptidoglycan, *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:4404-4409, 2006.
- Nanninga N: Morphogenesis of *Escherichia coli*, *Microbiol Mol Biol Rev* 62:110-129, 1998.
- Talaro K: *Foundations in microbiology*, ed 6, New York, 2008, McGraw-Hill.
- Willey J, Sherwood L, Woolverton C: *Prescott/Harley/Klein's microbiology*, ed 7, New York, 2007, McGraw-Hill.



## RESPUESTAS

1. **Tamaño:** El menor tamaño de los procariotas los permite introducirse en espacios más pequeños. Significa también que las células tienen un cromosoma más pequeño.

**Estructuras nucleares:** La ausencia de una membrana nuclear permite la replicación, transcripción y traducción cromosómicas del cromosoma en conjunto. La inhibición de cualquiera de ellos afecta en gran medida a los otros.

**Cromosomas:** El cromosoma bacteriano es un genoma único circular. Como cromosoma circular, las topoisomerasas son muy importantes para aliviar el estrés ejercido sobre la estructura y para mantener su función. Como resultado, estas enzimas son objetivos excelentes para los fármacos antibacterianos (p. ej., quinolonas). Tener solamente una copia de cada gen (genoma haploide) en vez de un genoma diploide significa que una única mutación inactiva una función porque no hay «copia de seguridad».

**Estructuras citoplásmicas:** Los procariotas carecen de organelas, pero este hecho no tiene un gran efecto sobre la infección bacteriana y su tratamiento.

**Ribosomas:** El ribosoma 70S (50S + 30S) proporciona una diana excelente a los fármacos antibacterianos porque difiere muy significativamente del ribosoma 80S de los eucariotas.

**Membrana citoplásmica:** La membrana procariótica contiene diferentes fosfolípidos, lo que la hace sensible a la acción de la polimixina. La membrana bacteriana mantiene también un potencial de membrana para accionar la síntesis de ATP y otras funciones.

**Pared celular:** La pared de la célula bacteriana es una estructura compleja que contiene proteínas, lípidos y peptidoglucanos, característica única de las bacterias. La pared celular proporciona una fuerza suficiente frente al choque osmótico, lo que permite que las bacterias puedan existir en agua destilada. Contiene estructuras que promueven interacciones con tejidos y células diana para promover y definir los tipos de infecciones y enfermedades causadas por las bacterias; las enzimas que sintetizan estas estructuras son suficientemente singulares como para ser unas dianas excelentes para los fármacos antibacterianos (p. ej.,  $\beta$ -lactámicos, vancomicina, bacitracina). Los *pili* son muy importantes para facilitar la adhesión, lo que permite que las bacterias se unan y mantengan su localización en el cuerpo (p. ej., en la vejiga urinaria).

2. El grosor de la membrana de los organismos grampositivos facilita su identificación por la tinción de Gram al atrapar el colorante, mientras que el peptidoglucano de los organismos gramnegativos tiene el grosor de solamente una capa y el colorante se va durante el procedimiento, lo que requiere el empleo de un colorante de contraste. El LPS presente en la membrana externa es el activador más potente de las funciones innatas e inmunitarias de la célula hospedadora de cualquier otro componente de la pared celular y puede inducir fiebre y sepsis. Las bacterias gramnegativas tienen una mayor probabilidad de inducir fiebre y sepsis. La presencia de la membrana externa de las bacterias gramnegativas proporciona

una barrera singular al complemento, a la permeabilidad de moléculas de gran tamaño e hidrófobas y previene el acceso al peptidoglucano y otras estructuras bacterianas internas, incluidos los fármacos antibacterianos.

3. Protección frente a las respuestas inmunitarias:

- El peptidoglucano previene y el antígeno O del LPS limita el acceso del complejo de ataque a la membrana del complemento desde la superficie de la membrana.
- La cápsula protege frente a anticuerpos, complemento y la fagocitosis.
- Las proteínas pueden inhibir funciones específicas (p. ej., la proteína A de *Staphylococcus* se une a la porción Fc de la IgM; la proteína M de *Streptococcus* es antifagocítica).

Respuestas tóxicas:

- El LPS, que contiene actividad endotoxínica y es un potente activador del receptor de tipo *toll* y de otros receptores.
- El ácido teicoico, el peptidoglucano y otros componentes de la pared celular son activadores más débiles de los receptores de tipo *toll*.

4. La inhibición de la síntesis del peptidoglucano inhibe la producción de la pared celular y la proliferación de las bacterias. El peptidoglucano está siendo continuamente degradado, reconstruido y remodelado. La inhibición de la síntesis de peptidoglucano no previene estos procesos y, por tanto, el peptidoglucano EN UNA CÉLULA EN CRECIMIENTO continúa degradándose, se vuelve más débil y promueve la lisis de la célula.

Con la inhibición de la síntesis de peptidoglucano por fármacos antibacterianos  $\beta$ -lactámicos, vancomicina o bacitracina, el NAG-NAM-pentapéptido (el precursor con una D-ala-D-ala terminal) se acumula en el citoplasma porque la cadena no se extiende ( $\beta$ -lactámicos, vancomicina) o por estar inhibido el sistema de translocación del bactoprenol.

5. Las esporas son más resistentes porque no están creciendo; están desecadas y cubiertas por multitud de capas de un material similar al peptidoglucano y de un recubrimiento proteico similar a la queratina.

6. a. El compuesto EDTA desestructura las membranas externas de los organismos gramnegativos pero tiene un mínimo efecto sobre las bacterias grampositivas.

b. Un detergente suave afecta a las bacterias grampositivas en mayor medida que a las bacterias gramnegativas porque la membrana externa de éstas proporciona una cierta protección.

c. La lisozima degrada el peptidoglucano de las bacterias grampositivas, haciendo que se lisen en agua, mientras que la membrana externa de las bacterias gramnegativas plantea una barrera que constituye una protección frente a la lisozima.

d. La transpeptidasa no tiene efecto sobre las bacterias.

e. La ampicilina inhibe la síntesis del peptidoglucano de las bacterias grampositivas y gramnegativas porque puede pasar a través de los canales de porina de la membrana externa de las bacterias gramnegativas.

# Metabolismo y genética de las bacterias

## METABOLISMO BACTERIANO

### Necesidades metabólicas

El crecimiento bacteriano requiere una fuente de energía y la materia prima necesaria para fabricar las proteínas, las estructuras y las membranas que conforman la maquinaria estructural y bioquímica de la célula. Las bacterias deben obtener o sintetizar los aminoácidos, los carbohidratos y los lípidos utilizados para fabricar las unidades («bloques») que constituyen las células.

Las necesidades mínimas para el crecimiento son una fuente de carbono y nitrógeno, una fuente de energía, agua y diversos iones. Los elementos esenciales son los componentes de las proteínas, lípidos y ácidos nucleicos (C, O, H, N, S, P), iones importantes (K, Na, Mg, Ca, Cl) y componentes de las enzimas (Fe, Zn, Mn, Mo, Se, Co, Cu, Ni). El hierro es tan importante que muchas bacterias secretan proteínas especiales (sideróforos) para concentrarlo a partir de soluciones diluidas, y nuestros cuerpos secuestran el hierro para reducir su disponibilidad como método de protección.

Aunque el oxígeno (gas  $O_2$ ) es esencial para el ser humano, en realidad constituye una sustancia tóxica para muchas bacterias. Algunos microorganismos (p. ej., *Clostridium perfringens*, causante de gangrena gaseosa) no pueden crecer en presencia de oxígeno. Este tipo de bacterias son conocidas como **anaerobias estrictas**. En cambio, otras bacterias (p. ej., *Mycobacterium tuberculosis*, agente etiológico de la tuberculosis) requieren la presencia de oxígeno molecular para su crecimiento y, en consecuencia, se denominan **aerobias estrictas**. Sin embargo, la mayor parte de las bacterias puede crecer tanto en presencia como en ausencia de oxígeno, en cuyo caso reciben el nombre de **anaerobias facultativas**. Las bacterias aerobias producen las enzimas superóxido dismutasa y catalasa, que pueden detoxificar el peróxido de hidrógeno y los radicales superóxido, que son los productos tóxicos del metabolismo aerobio.

Las necesidades nutricionales y los metabolitos producidos pueden utilizarse también como método de clasificación de las diferentes bacterias. Algunas bacterias, como determinadas cepas de *Escherichia coli* (un elemento de la flora intestinal), pueden sintetizar todos los aminoácidos, nucleótidos, lípidos y carbohidratos necesarios para el crecimiento y la división, mientras que las necesidades para el crecimiento del germen responsable de la sífilis, *Treponema pallidum*, son tan complejas que todavía no se ha conseguido desarrollar un medio de cultivo para permitir su crecimiento en el laboratorio. Las bacterias que dependen exclusivamente de sustancias químicas inorgánicas y de una fuente de carbono ( $CO_2$ ) para producir energía se denominan autótrofas (litótrofas), mientras que las bacterias y las células animales que requieren fuentes de carbono orgánico se conocen como heterótrofas (organótrofas). Los laboratorios de microbiología clínica diferencian a las bacterias por su capacidad de proliferar en fuentes de carbono específicas (p. ej., la lactosa) y por sus productos metabólicos finales (p. ej., etanol, ácido láctico, ácido succínico).

### Metabolismo, energía y biosíntesis

Para sobrevivir, todas las células precisan de un aporte constante de energía. Esta energía, habitualmente en forma de trifosfato de adenosina (ATP), se obtiene a partir de la degradación controlada de diversos sustratos orgánicos (carbohidratos, lípidos y proteínas). Este proceso de degradación de los sustratos y de su conversión en energía utilizable se conoce como **catabolismo**. La energía así obtenida puede emplearse luego en la síntesis de los componentes celulares (paredes celulares, proteínas, ácidos grasos y ácidos nucleicos), proceso que recibe el nombre de **anabolismo**. El conjunto de estos dos procesos, que están muy interrelacionados e integrados, se conoce como **metabolismo intermedio**.

Por regla general, el proceso metabólico comienza en el ambiente celular externo con la hidrólisis de grandes macromoléculas por parte de enzimas específicas (fig. 13-1). Las moléculas de menor tamaño así obtenidas (monosacáridos, péptidos cortos y ácidos grasos) son transportadas luego a través de las membranas celulares hacia el interior del citoplasma por medio de unos mecanismos de transporte (activos o pasivos) específicos de cada metabolito. Estos mecanismos pueden utilizar un transportador (*carrier*) específico o bien proteínas de transporte de membrana con el fin de concentrar metabolitos a partir del medio extracelular. Los metabolitos se transforman en un producto intermedio universal, el **ácido pirúvico**, a través de una o más rutas. A partir del ácido pirúvico, los carbonos se pueden destinar a la producción de energía o bien a la síntesis de nuevos carbohidratos, aminoácidos, lípidos y ácidos nucleicos.

### Metabolismo de la glucosa

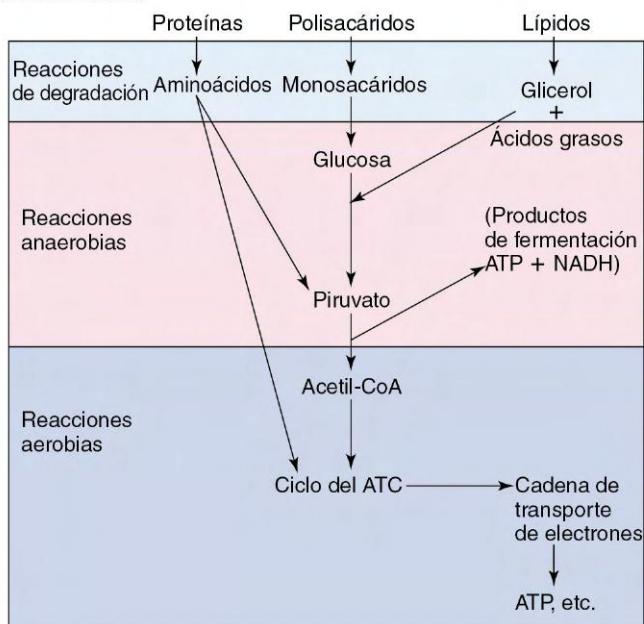
En un intento de simplificación, en este apartado se presenta una visión general de las rutas metabólicas mediante las cuales se metaboliza la glucosa, el hidrato de carbono por excelencia, para la producción de energía u otros sustratos utilizables. En lugar de liberar toda la energía de la molécula en forma de calor (de manera semejante a la combustión), las bacterias degradan la glucosa en pasos independientes para poder captar la energía así producida en formas utilizables. *Las bacterias producen energía a partir de la glucosa* a través de (enumerados por orden creciente de eficiencia): fermentación, respiración anaerobia (en ambos casos en ausencia de oxígeno) o respiración aerobia. La respiración aerobia logra convertir los seis átomos de carbono de la glucosa en  $CO_2$  y agua ( $H_2O$ ) además de energía, mientras que los metabolitos finales de la fermentación son compuestos de dos y tres átomos de carbono. Se remite al lector interesado en una descripción más detallada del metabolismo a un libro de texto de bioquímica.

### Ruta de Embden-Meyerhof-Parnas

Para el catabolismo de la glucosa, las bacterias utilizan tres rutas metabólicas principales. La más frecuente es la llamada **ruta glucolítica** o ruta de Embden-Meyerhof-Parnas (EMP) (fig. 13-2) para la conversión de la glucosa en piruvato. Estas reacciones, que ocurren en condiciones tanto **aerobias**



**CATABOLISMO**



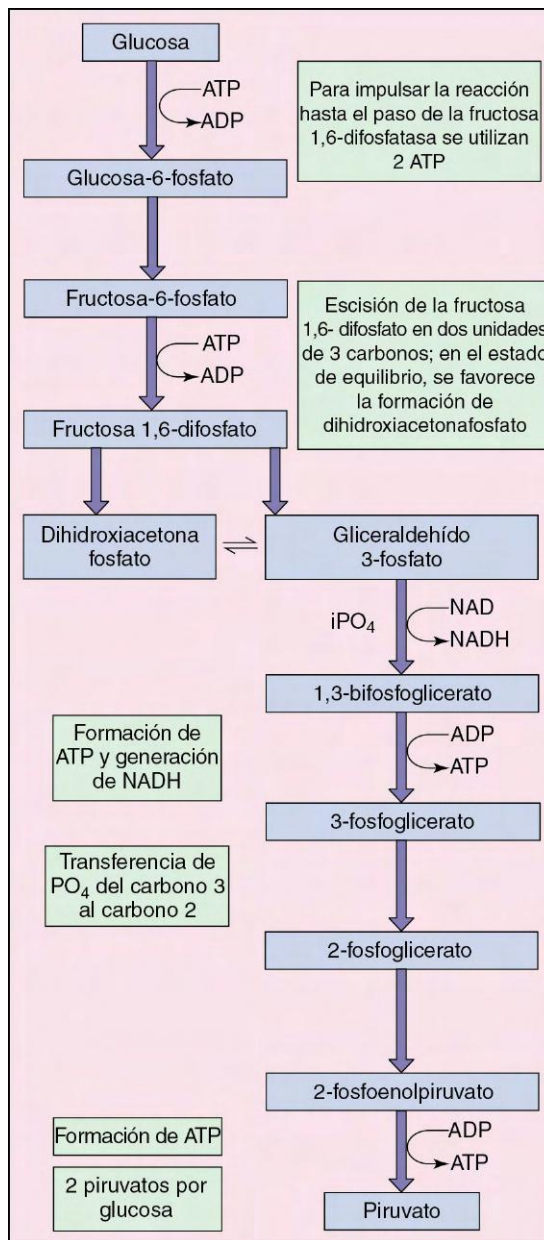
**Figura 13-1** El catabolismo de las proteínas, los polisacáridos y los lípidos produce glucosa, piruvato o productos intermedios del ciclo del ácido tricarboxílico (ATC) y, finalmente, energía en forma de trifosfato de adenosina (ATP) o de la forma reducida de la nicotinamida-adenina dinucleótido (NADH). CoA, coenzima A.

como **anaerobias**, comienzan con la activación de la glucosa para formar glucosa-6-fosfato. Esta reacción, así como la tercera reacción de la ruta (en la que la fructosa-6-fosfato se convierte en fructosa-1,6-difosfato) requiere la utilización de 1 mol de ATP por mol de glucosa y representa la inversión inicial de los depósitos de energía celulares.

Durante la glucólisis, la energía se produce de dos formas diferentes: química y electroquímica. En la primera, para generar ATP a partir del difosfato de adenosina (ADP) y bajo la dirección de la enzima apropiada (una **cinasa**), se utiliza el grupo fosfato de alta energía de uno de los productos intermedios de la ruta metabólica. Este tipo de reacción, denominada **fosforilación a nivel de sustrato**, tiene lugar en dos puntos diferentes de la ruta glucolítica (en la conversión del 3-fosfoglicerol-fosfato en 3-fosfoglicerato y en la conversión del ácido 2-fosfoenolpirúvico en piruvato).

Esta vía produce cuatro moléculas de ATP por cada molécula de glucosa. Sin embargo, se consumen dos moléculas de ATP en las reacciones iniciales, por lo que la conversión glucolítica de la glucosa en dos moléculas de ácido pirúvico se traduce en la producción neta de dos moléculas de ATP, dos moléculas de **nicotinamida-adenina dinucleótido (NADH) reducida** y dos moléculas de piruvato. A continuación la NADH puede convertirse en ATP en presencia de oxígeno y tras una serie de reacciones de oxidación.

En ausencia de oxígeno, el principal medio de producción de energía radica en la fosforilación a nivel de sustrato. Según la especie bacteriana y en un proceso conocido como **fermentación**, el ácido pirúvico producido por glucólisis es convertido posteriormente en diversos productos metabólicos finales. Muchas bacterias se identifican según estos productos metabólicos finales del proceso de fermentación (fig. 13-3). En mayor medida que el oxígeno, estas moléculas orgánicas son utilizadas como aceptores de electrones para reciclar la forma reducida NADH (producida durante la glucólisis) en la forma no reducida NAD. En las levaduras, el metabolismo

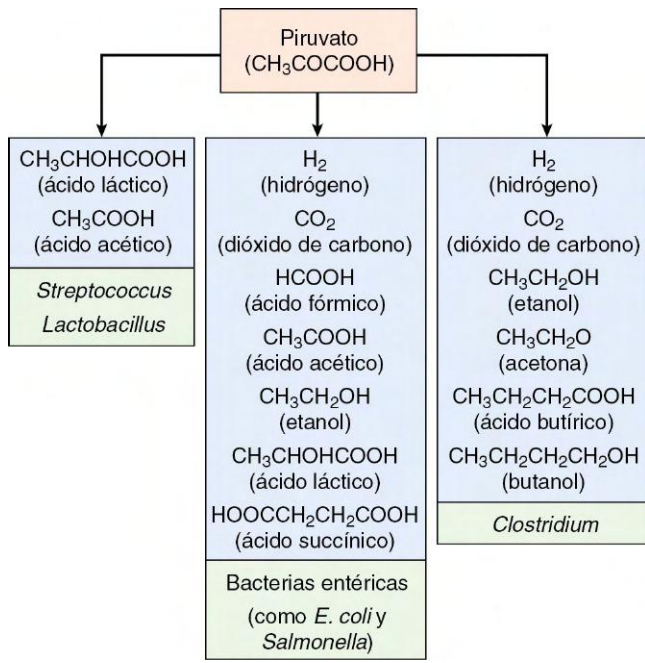


**Figura 13-2** La ruta glucolítica de Embden-Meyerhof-Parnas provoca la conversión de glucosa en piruvato. ADP, difosfato de adenosina; ATP, trifosfato de adenosina;  $iPO_4$ , fosfato inorgánico; NAD, nicotinamida-adenina dinucleótido; NADH, forma reducida de NAD.

fermentativo ocasiona la conversión del piruvato en etanol y  $CO_2$ . En cambio, la fermentación alcohólica es infrecuente en las bacterias, en las que es más frecuente la conversión de ácido pirúvico en ácido láctico en un solo paso. Este proceso es responsable de la transformación de la leche en yogur y del repollo en chucrut. Otras bacterias utilizan rutas de fermentación más complejas, con formación de ácidos, alcoholes y, a menudo, gases (muchos de los cuales presentan un olor desagradable). Estos productos proporcionan, asimismo, sabor a diversos quesos y vinos y olores a infecciones de heridas y de otros tipos.

**Ciclo del ácido tricarboxílico**

En presencia de oxígeno, el ácido pirúvico producido a partir de la glucólisis y el metabolismo de otros sustratos puede ser oxidado por completo (combustión controlada) hasta  $H_2O$  y

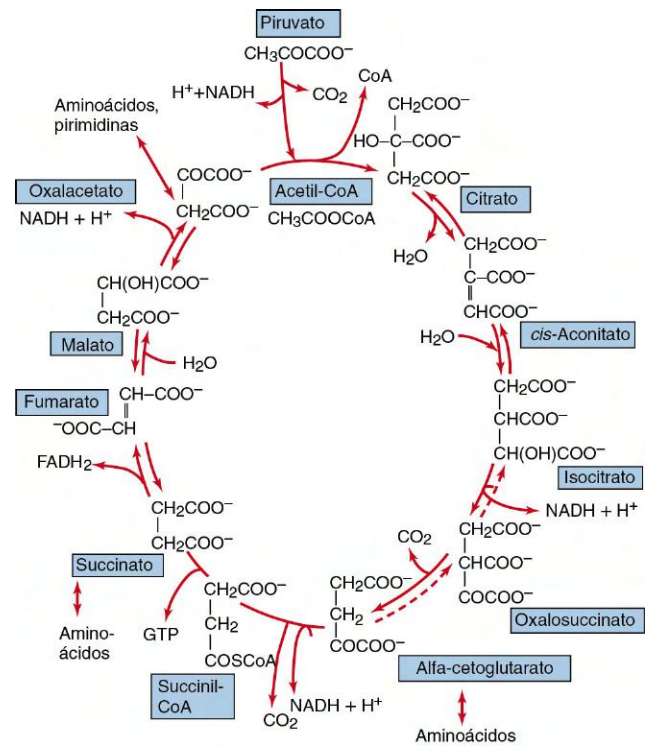


**Figura 13-3** La fermentación del piruvato por diferentes microorganismos produce la aparición de distintos productos metabólicos finales. El laboratorio utiliza estas rutas y productos metabólicos finales para diferenciar las distintas bacterias.

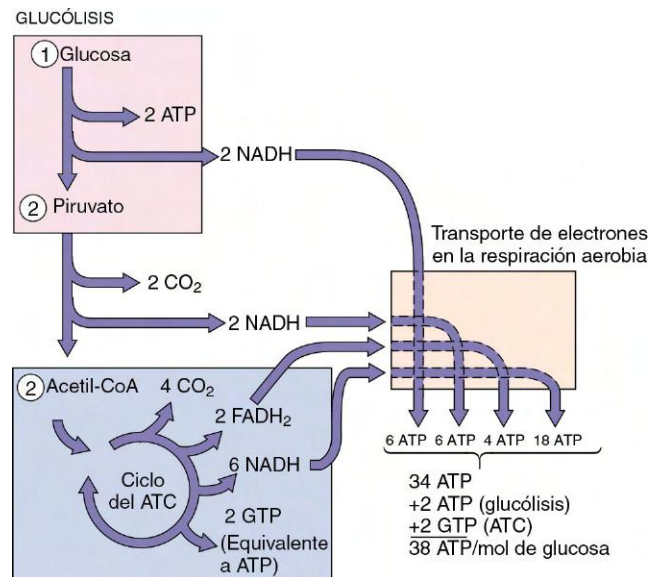
CO<sub>2</sub> a través del llamado ciclo del ácido tricarboxílico (ATC) (fig. 13-4), mediante el cual se produce energía adicional. El proceso comienza con una descarboxilación oxidativa (con liberación de CO<sub>2</sub>) del piruvato, el cual se convierte en un producto metabólico altamente energético, el acetilcoenzima A (acetil-CoA); esta reacción también produce NADH. Los otros dos carbonos procedentes del piruvato entran a continuación en el ciclo del ATC en forma de acetil-CoA por condensación con oxalacetato y se forma una molécula de citrato de seis átomos de carbono. En una serie escalonada de reacciones de tipo oxidativo, el citrato se convierte de nuevo en oxalacetato, con la producción teórica por cada molécula de piruvato de 2 moles de CO<sub>2</sub>, 3 moles de NADH, 1 mol de flavina-adenina-dinucleótido (FADH<sub>2</sub>) y 1 mol de trifosfato de guanosa (GPT).

El ciclo del ATC permite al organismo generar una cantidad mucho mayor de energía por mol de glucosa que la que se conseguiría exclusivamente a partir de la glucólisis por sí sola. Además del GTP (un equivalente del ATP) producido por la fosforilación a nivel de sustrato, las moléculas de NADH y FADH<sub>2</sub> generan ATP a partir de la cadena de transporte de electrones. En esta cadena, los electrones transportados por NADH (o por FADH<sub>2</sub>) pasan de forma gradual a través de una serie de pares de donantes-aceptores, con la producción final de oxígeno (**respiración aerobia**) u otro aceptor terminal de electrones (nitrato, sulfato, CO<sub>2</sub>, ión férrico) (**respiración anaerobia**).

Los microorganismos anaerobios son menos eficientes que los aerobios para la producción de energía. La fermentación, en la que no interviene la cadena de transporte de electrones ni un ciclo completo de ATC, produce solamente dos moléculas de ATP por molécula de glucosa, mientras que el metabolismo aerobio puede generar 19 veces más energía (38 moléculas de ATP) con el mismo sustrato inicial (y resulta mucho menos olorosa) (fig. 13-5). La respiración anaerobia utiliza moléculas orgánicas como aceptores de electrones, lo que produce menos ATP por cada NADH que la respiración aerobia.



**Figura 13-4** El ciclo del ácido tricarboxílico es de tipo anfibólico. También se muestran los precursores de la síntesis de aminoácidos y los nucleótidos. CoA, coenzima A; FADH<sub>2</sub>, forma reducida del flavina adenina dinucleótido; GTP, trifosfato de guanosa; NADH, forma reducida de nicotinamida-adenina dinucleótido.



**Figura 13-5** Metabolismo aerobio de la glucosa. La máxima cantidad teórica de trifosfato de adenosina (ATP) que se puede obtener a partir de una molécula de glucosa es 38, aunque el rendimiento real depende del germen y de otras condiciones. ATC, ácido tricarboxílico; FADH<sub>2</sub>, forma reducida del flavina adenina dinucleótido; GTP, trifosfato de guanosa; NADH, forma reducida de nicotinamida-adenina dinucleótido.



Además de una generación eficiente de ATP a partir de la glucosa (y también de otros carbohidratos), el ciclo del ATC constituye un medio por el cual los carbonos procedentes de los **lípidos** (en forma de acetyl-CoA) pueden desviarse hacia la producción de energía o la generación de precursores biosintéticos. De manera semejante, el ciclo incluye diversas etapas a las que se pueden incorporar **aminoácidos desaminados** (v. fig. 13-4). Por ejemplo, mientras que la desaminación del ácido glutámico da lugar a  $\alpha$ -cetoglutarato, la desaminación del ácido aspártico origina oxalacetato (ambos son metabolitos intermedios del ciclo del ATC). Por tanto, el ciclo del ATC posee las siguientes funciones:

1. Es el principal mecanismo de generación de ATP.
2. Actúa como ruta metabólica final común para la oxidación completa de aminoácidos, ácidos grasos y carbohidratos.
3. Proporciona productos metabólicos intermedios clave (p. ej.,  $\alpha$ -cetoglutarato, piruvato, oxalacetato) para la síntesis final de aminoácidos, lípidos, purinas y pirimidinas.

Las últimas dos funciones convierten al ciclo del ATC en un **ciclo anfibólico** (es decir, un ciclo que puede actuar en las funciones anabólicas y catabólicas de la célula).

### Ruta de las pentosas fosfato

La ruta metabólica final del metabolismo de la glucosa que se estudia aquí recibe el nombre de **ruta de las pentosas fosfato** o **ruta de las hexosas monofosfato**. La función de esta ruta metabólica consiste en proporcionar precursores así como poder reductor en forma de nucleótido de nicotinamida y adenina fosfato (forma reducida) (**NADPH**) que se utilizará en la biosíntesis. En la primera mitad de la ruta, la glucosa se transforma en ribulosa-5-fosfato (con consumo de 1 mol de ATP y generación de 2 moles de NADPH por mol de glucosa). A continuación, la ribulosa-5-fosfato se convierte en ribosa-5-fosfato (un precursor de la biosíntesis de nucleótidos) o alternativamente puede convertirse en xilulosa-5-fosfato. En las restantes reacciones de esta ruta se utilizan varias enzimas, conocidas como **transcetolasas** y **transaldolasas**, para generar diversos tipos de azúcares, que a su vez pueden funcionar como precursores de la biosíntesis o desviarse de nuevo a la ruta glucolítica para generar energía.

## LOS GENES BACTERIANOS Y SU EXPRESIÓN

El genoma bacteriano es todo el conjunto de genes que tiene la bacteria, tanto en su cromosoma como en sus elementos genéticos extracromosómicos, si existen. Los genes son secuencias de nucleótidos con una función biológica y entre ellos se encuentran los genes estructurales relacionados con las proteínas (**cistrones**, que son genes codificadores), los genes del ácido ribonucleico (ARN) y los sitios de reconocimiento y unión de otras moléculas (promotores y operadores). Cada genoma contiene muchos **operones**, que están constituidos por **genes**. Los genes pueden ser agrupados también en islotes, como los **islotes de patogenicidad**, que comparten funciones o que coordinan su control.

Las bacterias suelen tener sólo una copia de sus cromosomas (es decir, son **haploides**), mientras que los eucariotas suelen tener dos copias distintas de cada cromosoma (son, por consiguiente, diploides). Con sólo un cromosoma, la alteración de un gen bacteriano (mutación) tendrá un efecto más evidente sobre la célula. Además, la estructura del cromosoma bacteriano se mantiene por las poliaminas, como espermina y espermidina, más que por las histonas.

Las bacterias también pueden contener **elementos genéticos extracromosómicos** como **plásmidos** y **bacteriófagos** (virus bacterianos). Estos elementos son independientes del cromosoma bacteriano y en la mayor parte de los casos se pueden transmitir de una célula a otra.

### Transcripción

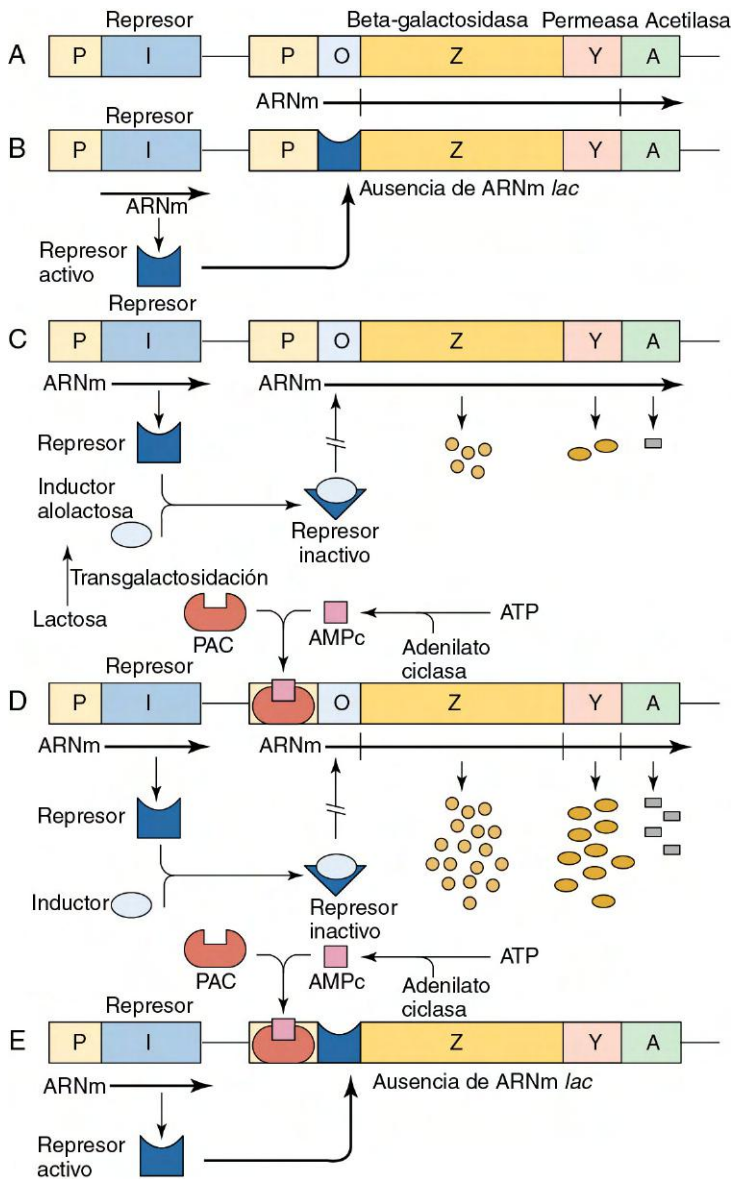
La información existente en la memoria genética del ácido desoxirribonucleico (ADN) se transcribe en una molécula de un **ARN mensajero (ARNm)** para su posterior traducción en proteínas. La síntesis del ARNm ocurre por medio de una **ARN-polimerasa dependiente del ADN**. El proceso comienza cuando el **factor sigma** reconoce una secuencia específica de nucleótidos en el ADN (el **promotor**) y se une firmemente a ella. Las secuencias promotoras se disponen inmediatamente por delante del comienzo de la secuencia de ADN que realmente codifica una proteína. Los factores sigma se fijan a estos promotores con el objeto de proporcionar un punto de acoplamiento a la **ARN-polimerasa**. Asimismo, algunas bacterias codifican varios factores sigma para permitir la transcripción de un grupo de genes en condiciones especiales, como **shock** térmico, inanición, metabolismo especial del nitrógeno o esporulación.

Tras la unión de la polimerasa a una secuencia adecuada del ADN, se inicia la síntesis del ARN mediante la adición secuencial de los ribonucleótidos complementarios a aquella molécula. La ARN-polimerasa se disocia del ADN (un proceso que está mediado por «señales» existentes en el interior del ADN) cuando se ha transcrito la totalidad de un gen o un grupo de ellos (**operón**). La ARN-polimerasa dependiente del ADN es inhibida por la rifampicina, un antibiótico utilizado a menudo en el tratamiento de la tuberculosis. Igualmente, a partir del ADN se transcribe el **ARN de transferencia (ARNt)**, el cual se utiliza en la síntesis de las proteínas, y el **ARN ribosómico (ARNr)**, el cual forma parte de los ribosomas.

Los **promotores** y **operadores** controlan la expresión de un gen determinando qué secuencias se transcriben en el ARNm. Los **operones** son grupos de uno o más genes estructurales expresados a partir de un promotor concreto y que terminan en un terminator de la transcripción. Por tanto, todos los genes que codifican las enzimas implicadas en una vía concreta se pueden regular de forma coordinada. Los operones con muchos genes estructurales se llaman **policistronicos**. El operón *E. coli lac* contiene todos los genes necesarios para el metabolismo de la lactosa y también los mecanismos de control para detener (en presencia de glucosa) o poner en marcha (en presencia de inductores o galactosa) estos genes exclusivamente cuando se necesitan. El operón *lac* incluye una secuencia represora, otra promotora y genes estructurales para la enzima  $\beta$ -galactosidasa, para una permeasa y para una acetilasa (fig. 13-6). El operón *lac* se analiza más adelante en este mismo capítulo.

### Traducción

La traducción es el proceso por el cual el **código genético** en forma de ARNm se convierte (traduce) en una secuencia de aminoácidos, el producto proteico. El lenguaje y los signos de puntuación del código genético para cada aminoácido vienen condicionados por un conjunto de tres nucleótidos, que se denomina **codón**. Existen 64 combinaciones de codones distintas, que codifican los 20 aminoácidos, además de los codones de inicio y terminación. Algunos de los aminoácidos se codifican mediante más de un codón. Este fenómeno se denomina **degeneración del código genético** y puede actuar



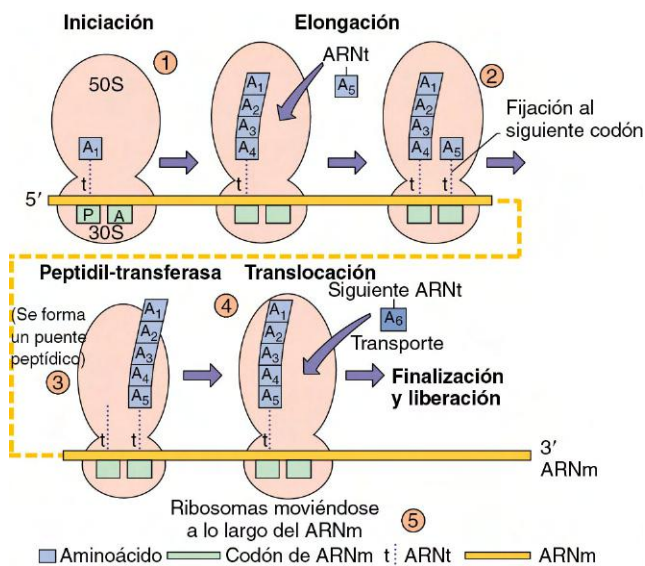
**Figura 13-6** **A**, El operón de la lactosa se transcribe en forma de ARN mensajero (*ARNm*) policistrónico a partir del promotor (*P*), y se traduce en tres proteínas: β-galactosidasa (*Z*), permeasa (*Y*) y acetilasa (*A*). El gen codifica la proteína represora. **B**, El operón de la lactosa no se transcribe en ausencia de un inductor de la alolactosa, puesto que el represor compite con la ARN polimerasa en el *locus* del operador (*O*). **C**, A causa de un cambio de conformación del represor (que forma un complejo con el inductor), aquél no reconoce al operador. Por tanto, el operón *lac* se transcribe débilmente. **D**, En presencia de lactosa como fuente de carbono, *Escherichia coli* puede crecer en un medio pobre. Tanto el inductor como el complejo PAC-AMPC están unidos al promotor, que se encuentra totalmente «activado», y se transcribe y traduce un gran número de moléculas de ARNm *lac*. **E**, El crecimiento de *E. coli* en un medio pobre sin lactosa conducirá a la unión del complejo PAC-AMPC a la región del promotor, así como la unión del represor activo a la secuencia del operador, puesto que no existe ningún inductor disponible. El resultado será que el operón *lac* no experimentará la transcripción. *AMPc*, monofosfato cíclico de adenosina; *ATP*, trifosfato de adenosina; *PAC*, proteína activa del gen catabolito.

para proteger a la célula de los efectos de mutaciones leves del ADN o el ARNm. Cada molécula de ARNt contiene una secuencia de tres nucleótidos que es complementaria de una de las secuencias del codón. Esta secuencia de ARNt se conoce como **anticodón**, y permite el apareamiento de bases y la unión al codón presente en el ARNm. En el extremo opuesto del ARNt se encuentra unido el aminoácido que corresponde a cada pareja específica codón-anticodón.

El proceso de síntesis de proteínas (fig. 13-7) comienza con la fijación de la subunidad ribosómica 30S y un ARNt iniciador especial de la formil-metionina (fMet) al codón de iniciación metionina (AUG) para formar el llamado **complejo de iniciación**. A continuación, la subunidad ribosómica 50S se fija al complejo para iniciar así la síntesis del ARNm. El ribosoma contiene dos zonas para la fijación del ARNt, el **lugar A (aminoacilo)** y el **lugar P (peptidilo)**, cada uno de los cuales permite el emparejamiento de bases del ARNt fijado y la secuencia del codón del ARNm. El ARNt correspondiente al segundo codón ocupa el lugar A. El grupo amino del aminoácido unido al lugar A forma un puente peptídico con el grupo carboxilo del aminoácido que se encuentra en el

lugar P, en una reacción conocida como **transpeptidación**, y el ARNt vacío en el lugar P (ARNt no cargado) se separa del ribosoma. A continuación, el ribosoma avanza exactamente tres nucleótidos en la molécula de ARNm, con lo que se transfiere el ARNt al nuevo péptido unido al lugar P y coloca el siguiente codón en el lugar A. Un ARNt cargado se acerca al lugar A, y el proceso comienza de nuevo. La traducción continúa hasta que el codón nuevo del lugar A corresponde a uno de los codones de terminación (para el cual no existe ningún ARNt correspondiente). En ese momento, la nueva proteína se libera al citoplasma y el complejo de traducción se desmonta o el ribosoma se desplaza hasta el siguiente codón de iniciación para comenzar la formación de una nueva proteína. La capacidad de desplazamiento a lo largo de la molécula de ARNm para formar una nueva proteína caracteriza al ribosoma 70S de las bacterianas, pero no al ribosoma 80S de los eucariotas. La restricción eucariótica tiene implicaciones en la síntesis de proteínas de algunos virus.

El proceso de síntesis de proteínas por el ribosoma 70S constituye un objetivo importante de la acción de los agentes antimicrobianos. Así, tanto los aminoglucósidos (p. ej.,



**Figura 13-7** Síntesis de las proteínas bacterianas. 1, La unión de la subunidad 30S al ARNm mensajero (ARNm) con la formil metionina-ARN de transferencia (fmet-ARNt) situada en el codón de iniciación AUG permite el ensamblaje del ribosoma 70S. El fmet-ARNt se une al sitio peptídico (P). 2, El siguiente ARNt se acopla al codón correspondiente en el sitio A y «acepta» la cadena peptídica en formación. 3 y 4, Antes de la translocación al sitio peptídico. 5, El proceso se repite hasta llegar a un codón de terminación en el que la proteína se libera.

estreptomina y gentamicina) como las tetraciclinas se unen a la subunidad menor del ribosoma y provocan una inhibición de la función normal de éste. De manera semejante, los antibióticos del grupo de los macrólidos (p. ej., eritromicina) y lincosamidas (p. ej., clindamicina) actúan uniéndose a la subunidad mayor del ribosoma. Igualmente, los péptidos formil metionina (p. ej., fmet-leu-fen) atraen neutrófilos al sitio de infección.

### Control de la expresión génica

Las bacterias han desarrollado mecanismos para adaptarse con rapidez y eficiencia a los cambios y estímulos ambientales, lo que les permite coordinar y regular la expresión de los genes para las estructuras con múltiples componentes o las enzimas de una o más vías metabólicas. Por ejemplo, el cambio de temperatura podría indicar la entrada al hospedador humano e indicar la necesidad de un cambio global del metabolismo y la regulación al alza de algunos genes importantes para el parasitismo o la virulencia. Muchos genes bacterianos se controlan a múltiples niveles y por distintos métodos.

Se puede conseguir un cambio coordinado en la expresión de muchos genes, como se necesita para la esporulación, usando un **factor sigma** distinto para la ARN polimerasa. Esto modificaría la especificidad de la ARN polimerasa y permitiría la síntesis del ARNm para los genes necesarios, al tiempo que evitaría genes innecesarios. Las bacterias pueden producir más de seis factores sigma distintos para conseguir una regulación global de la respuesta al estrés, el shock, el ayuno o para coordinar la producción de estructuras complicadas, como los flagelos.

La coordinación de un gran número de procesos de forma global también se puede conseguir a través de pequeños activadores moleculares, como el monofosfato cíclico de adenosina (AMPc). El aumento de las concentraciones de AMPc indica una baja concentración de glucosa y la necesidad de utilizar vías metabólicas alternativas. De modo similar, en un proceso denominado **quorum sensing** (percepción de

quórum), cuando hay un número suficiente de bacterias que producen una molécula pequeña específica, se desconectan los genes de virulencia y otros. El estímulo para la producción de la biopelícula en las especies de *Pseudomonas* es una concentración crítica de *N*-acil homoserina lactona (AHL) que se produce cuando existe un número suficiente de bacterias (hay quórum). La activación de la producción de toxinas y la conducta más virulenta de *Staphylococcus aureus* se asocian al aumento de la concentración de un péptido cíclico.

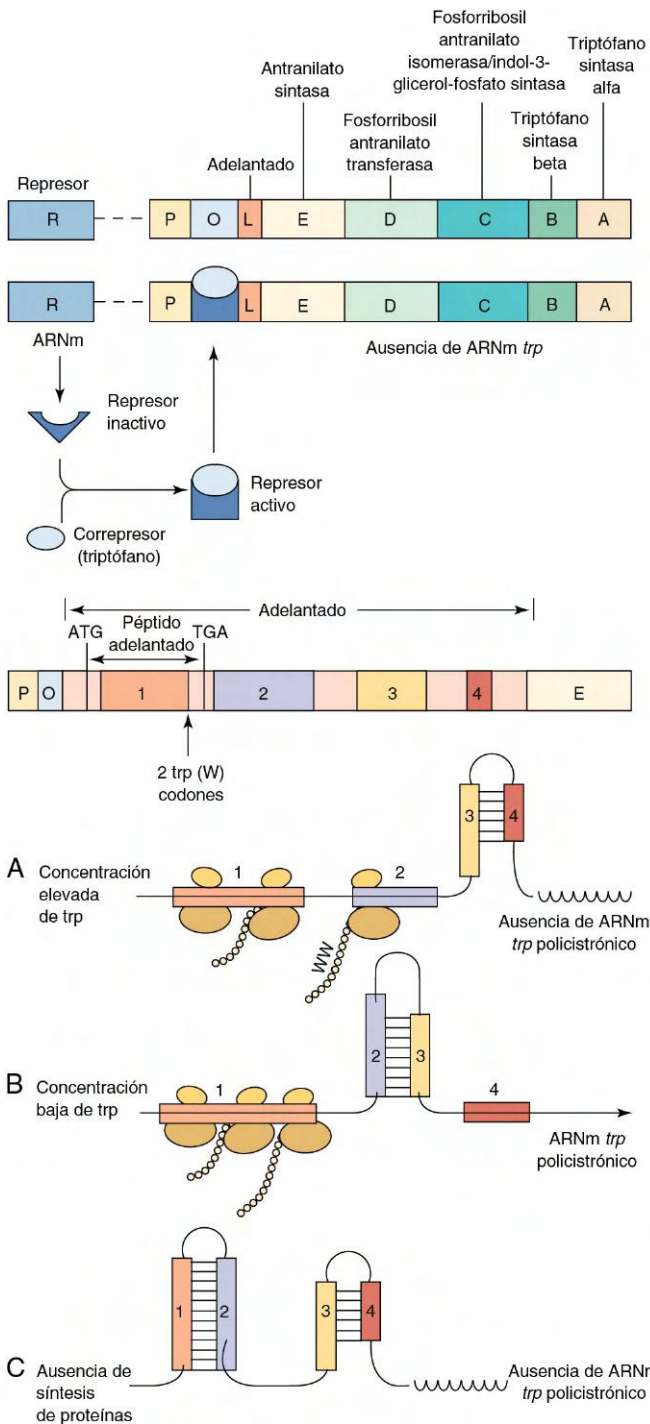
Para coordinar la expresión de un grupo más limitado de genes, como los implicados en un proceso metabólico específico, los genes para las enzimas necesarias se organizan en un **operón**. El operón se encuentra bajo control de una secuencia de ADN promotora o represora, que puede activar o desactivar la expresión de un gen o grupo de genes para coordinar la producción de las enzimas necesarias y permitir a las bacterias reaccionar frente a los cambios en las concentraciones de nutrientes. Los genes responsables de algunos mecanismos de la virulencia se organizan en un **islole de patogenicidad** que está bajo el control de un solo promotor, lo que permite su expresión exclusivamente en condiciones apropiadas (para las bacterias). Los muchos componentes de los sistemas de secreción de tipo III de *E. coli*, *Salmonella* o *Yersinia* se agrupan dentro de un islole de patogenicidad.

La transcripción también se puede regular mediante el proceso de traducción. A diferencia de lo que sucede en los eucariotas, en los procariotas la ausencia de una membrana nuclear permite la unión del ribosoma al ARNm conforme se transcribe a partir del ADN. La posición y la velocidad de desplazamiento del ribosoma a lo largo del ARNm pueden modificar la presencia de bucles en el ARNm y la capacidad de la polimerasa de transcribir el ARNm nuevo. Esto permite controlar la expresión génica tanto a nivel de la transcripción como de la traducción.

El inicio de la transcripción puede estar sometido a unos mecanismos de control positivo o negativo. Los genes sometidos a un **control negativo** se expresan a menos que una **proteína represora** los desconecte. Esta proteína impide la expresión del gen al unirse a una secuencia específica del ADN, el denominado **operador**, lo que impide que la polimerasa de ARN inicie la transcripción en el promotor. Por el contrario, los genes cuya expresión se encuentra sometida a un **control positivo** tan sólo se transcriben en presencia de una proteína reguladora activa denominada **apoinductor**. El apoinductor se une a una secuencia específica del ADN y colabora con la ARN polimerasa en los pasos iniciales mediante un mecanismo desconocido.

Los operones pueden ser **inducibles** o **represibles**. La introducción de un sustrato (**inductor**) en el medio de crecimiento puede inducir un aumento de la expresión por parte del operón de las enzimas necesarias para el metabolismo de dicho compuesto. La acumulación de los productos finales (**correpresores**) de una ruta puede «señalar» la necesidad de desconectarla o reprimirla mediante una disminución de la síntesis de sus enzimas.

El operón de la lactosa (*lac*), encargado de la degradación de este hidrato de carbono, es un operón inducible que se encuentra sometido a una regulación tanto positiva como negativa (v. fig. 13-6). Normalmente, la bacteria utiliza glucosa y no lactosa. En ausencia de lactosa, la proteína represora se fija a la secuencia del operador y el operón queda reprimido, con lo que se impide la función normal de la ARN polimerasa. Sin embargo, la adición de lactosa invierte esta represión en ausencia de glucosa. La expresión completa del operón *lac* también exige la presencia de un mecanismo de control positivo mediado por proteínas. En *E. coli*, cuando



**Figura 13-8** Regulación del operón del triptófano (*trp*). **A**, El operón *trp* codifica las cinco enzimas necesarias para la biosíntesis del triptófano. Este operón se encuentra sometido a un doble control. **B**, La conformación de la proteína represora inactiva cambia tras la unión con el triptófano correspondiente. El represor activo resultante (*R*) se une luego al operador (*O*), bloqueando así cualquier posible transcripción del ARNm *trp* por la ARN polimerasa. **C**, El operón *trp* se encuentra también bajo el control de un mecanismo de atenuación-antiterminación. A la derecha de los genes estructurales se encuentran el promotor (*P*), el operador y un adelantado (*L*), que pueden transcribirse en un péptido corto con dos triptófanos en la proximidad del extremo distal (*W*). El ARNm adelantado posee cuatro repeticiones (1, 2, 3 y 4), que pueden aparearse de distinta forma según la disponibilidad de triptófano, lo que ocasiona una interrupción precoz de la transcripción del operón *trp* o su transcripción completa. En presencia de una elevada concentración de triptófano, las regiones 3 y 4 del ARNm adelantado pueden aparearse y formar una horquilla terminadora, en cuyo caso no ocurre la transcripción del operón *trp*. Sin embargo, en presencia de una cantidad escasa o nula de triptófano, los ribosomas se atascan en la región 1 cuando traducen el péptido adelantado debido al tándem de codones de triptófano. A continuación, pueden aparearse las regiones 2 y 3, formando la horquilla antiterminación y ocasionando la transcripción de los genes *trp*. Finalmente, se pueden aparear las regiones 1:2 y 3:4 del ARNm adelantado libre, ocasionando de este modo una interrupción de la transcripción antes de la aparición del primer gen estructural *trpE*. A, adenina; G, guanina; T, timina.

síntesis debe estar regulada. A nivel de ADN, el aumento de la concentración intracelular de triptófano activa la proteína represora para inhibir el proceso de transcripción. Respecto a la síntesis de proteínas, la traducción rápida de un «péptido de prueba» al comienzo del ARNm en presencia de triptófano permite la formación de un asa bicatenaria en el ARN, lo cual pone fin al proceso de transcripción. Este asa se forma también cuando no tiene lugar la síntesis de proteínas, una situación que tampoco requeriría la síntesis de triptófano. Ambos mecanismos regulan la síntesis de triptófano a nivel del ARNm en un proceso denominado **atenuación** en el que se registra una interrupción prematura de la síntesis del ARNm.

La expresión de los componentes de los mecanismos de virulencia también se regula de forma coordinada a partir de un operón. Algunos estímulos sencillos, como la temperatura, la osmolaridad, el pH, la disponibilidad de nutrientes o la concentración de algunas moléculas pequeñas específicas, como el hierro o el oxígeno, pueden activar o desactivar la transcripción de un solo gen o grupo de genes. Los genes que codifican la capacidad invasiva de *Salmonella* dentro de un islote de patogenicidad se activan ante una osmolaridad elevada y una concentración de oxígeno baja, condiciones ambas que se producen en el tubo digestivo o en una vesícula endosómica en el interior de un macrófago. *E. coli* percibe que ha abandonado el intestino del hospedador por el descenso de la temperatura e inactiva sus genes de adherencia. Unas concentraciones bajas de hierro pueden activar la expresión de hemolisina en *E. coli* o la toxina diftérica en *Corynebacterium diphtheriae*, posiblemente para destruir las células y conseguir hierro. Ya se han comentado los mecanismos de *quorum sensing* para los factores de virulencia de *S. aureus* y la producción de la biopelícula en las especies de *Pseudomonas*. En la **figura 13-9** se presenta un ejemplo de control coordinado de los genes de virulencia de *S. aureus* atendiendo a la velocidad de crecimiento, la disponibilidad de metabolitos y la presencia de quórum.

## Replicación del ADN

La replicación del cromosoma bacteriano se desencadena por una cascada de sucesos relacionados con la velocidad de crecimiento de la célula. La replicación del ADN bacteriano se

disminuye la concentración de glucosa en la célula, aumenta el AMPc para favorecer el consumo de otros azúcares para el metabolismo. La unión de AMPc a una proteína denominada **proteína activadora de genes por catabolito (PAC)** permite la unión a una secuencia específica de ADN presente en el promotor. El complejo PAC-AMPc favorece la unión de la ARN polimerasa al promotor, con lo que se traduce en un incremento de la frecuencia de inicio de la transcripción.

El operón del triptófano (**operón *trp***) contiene los genes estructurales necesarios para la biosíntesis de este aminoácido y se halla sometido a unos mecanismos de control dobles de la transcripción (**fig. 13-8**). Aunque el triptófano es esencial para la síntesis de proteínas, su presencia en concentraciones excesivas puede resultar tóxica para la célula, por lo que su



inicia en una secuencia específica del cromosoma denominada *oriC*. Aparte de otras enzimas, el proceso de replicación exige la participación de una enzima (**helicasa**) capaz de desenrollar el ADN y exponerlo, otra enzima (**primasa**) capaz de sintetizar los cebadores que inician el proceso y una enzima o enzimas (**ADN polimerasas dependientes de ADN**) que únicamente sintetizan una copia del ADN en presencia de una secuencia cebadora a la que añadir nucleótidos y tan sólo trabajan en dirección 5' a 3'.

El ADN nuevo se sintetiza de forma **semiconservadora** y utilizando como plantillas ambas cadenas del ADN de la célula progenitora. La síntesis del nuevo ADN tiene lugar en una **horquilla de crecimiento** y sigue un curso **bidireccional**. Mientras una de las cadenas (cadena adelantada o *leading strand*) se copia de manera continua en la dirección 5'-3', la otra cadena (cadena rezagada o *lagging strand*) ha de sintetizarse en forma de numerosas piezas de ADN a partir de cebadores de ARN (fragmentos de Okazaki). A medida que se expone su estructura, el ADN de la cadena rezagada ha de extenderse en la dirección 5'-3'. A continuación, la enzima ADN ligasa se encarga de unir las piezas (fig. 13-10). Para mantener el alto grado de precisión que exige el proceso de replicación, las ADN polimerasas poseen unas «funciones de corrección» (*proofreading functions*) que permiten a la enzima confirmar que se ha insertado el nucleótido correcto y corregir así los posibles errores que pudieran cometerse. Durante la fase logarítmica de crecimiento en un medio rico, pueden tener lugar numerosos «inicios» del proceso de replicación cromosómica antes de que tenga lugar la división celular. Este proceso genera una serie de nidos de burbujas en los cromosomas hijos, cada uno de los cuales contiene su propio par de horquillas de crecimiento para efectuar la síntesis de una nueva molécula de ADN. La polimerasa se desplaza a lo largo de la cadena de ADN e incorpora en cada posición el nucleótido (complementario) adecuado. La replicación finaliza cuando las dos horquillas de replicación se encuentran a 180° desde el origen. El proceso de replicación del ADN impone una enorme fuerza de torsión sobre la molécula circular de ADN cromosómico, la cual se contrarresta por la acción de las **topoisomerasas** (p. ej., girasa) que superenrollan el ADN. Las topoisomerasas son enzimas clave para las bacterias y constituyen el objetivo de los antibióticos del grupo de las quinolonas.

## Crecimiento bacteriano

La replicación bacteriana es un proceso coordinado durante el cual se producen dos células hijas idénticas. Su crecimiento exige la presencia de suficientes metabolitos para permitir la síntesis de los componentes bacterianos y, especialmente, de los nucleótidos destinados a la síntesis del ADN. Al igual que pasa con una cuenta atrás en el *Kennedy Space Center*, para que se inicie un proceso de replicación debe producirse una cascada de distintos episodios reguladores (la síntesis de ARN y proteínas clave). *Sin embargo, y una vez iniciada, la síntesis del ADN debe llegar hasta el final, aun en el caso de desaparición de los nutrientes del medio.*

La replicación cromosómica se inicia en la membrana y cada cromosoma hijo se ancla a una porción diferente de la misma. Los procesos de formación de la membrana bacteriana, síntesis de peptidoglucano y división celular se llevan a cabo de forma coordinada. A medida que crece la membrana bacteriana, los cromosomas hijos se separan. El comienzo de la replicación cromosómica también inicia el proceso de división celular, la cual se puede visualizar por el comienzo de la formación del tabique que separará a las dos células hijas (fig. 13-11; v. también cap. 12). Pueden ponerse en marcha

nuevos episodios de iniciación incluso antes de que haya terminado la replicación cromosómica y la división celular.

El agotamiento de metabolitos (inanición) o la aparición de productos metabólicos tóxicos (p. ej., alcohol) desencadena la producción de **alarmonas** químicas, las cuales provocan la interrupción de la síntesis, aunque los procesos degradativos continúan su curso. La síntesis de ADN prosigue hasta completar la formación de todos los cromosomas y a pesar del efecto perjudicial que ello pudiera tener sobre la célula. Los ribosomas se desintegran para formar precursores de desoxirribonucleótidos, el peptidoglucano y las proteínas se degradan, y la célula se contrae. Puede comenzar la formación del tabique, aunque es posible que la célula no se divida por lo que morirá un gran número de células. En ciertas especies, algunas señales de este tipo pueden iniciar un proceso de **esporulación** (v. cap. 12).

## Dinámica poblacional

Cuando se añaden bacterias a un medio de cultivo nuevo, antes de empezar a dividirse ha de transcurrir un cierto tiempo de adaptación al nuevo ambiente (fig. 13-12). Este intervalo se conoce como **fase de latencia** del crecimiento. Durante la llamada **fase logarítmica (log) o exponencial**, las bacterias se dividen con un **tiempo de duplicación** característico de la cepa y determinado por las condiciones imperantes. El número de bacterias aumenta a razón de  $2^n$ , donde  $n$  representa el número de generaciones (duplicación del número de bacterias). Finalmente, los metabolitos del cultivo se agotan o bien aparece en su seno alguna sustancia tóxica; en ese momento, las bacterias interrumpen su crecimiento y pasan a la llamada **fase estacionaria**.

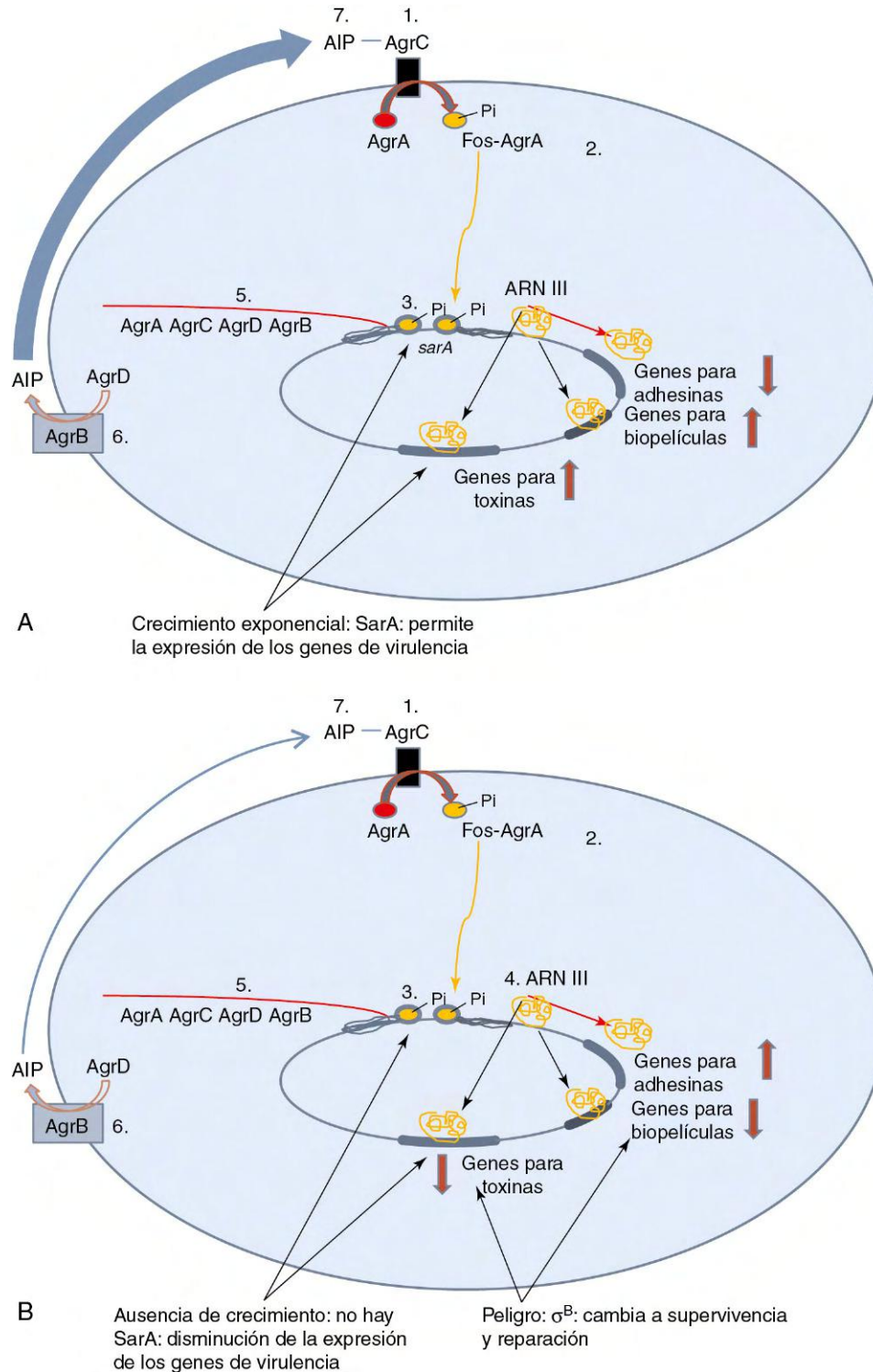
## GENÉTICA BACTERIANA

### Mutación, reparación y recombinación

Es importante que el ADN se replique de forma precisa para que las bacterias sobrevivan, pero se producen errores y alteraciones accidentales del ADN. Las bacterias tienen sistemas de reparación del ADN eficientes, pero aún se siguen produciendo mutaciones y alteraciones en el ADN. La mayor parte de estas mutaciones tienen escaso efecto sobre las bacterias o resultan negativas, pero algunas mutaciones pueden proporcionar una ventaja selectiva para la supervivencia de las bacterias cuando se ven amenazadas por el entorno, el hospedador o el tratamiento.

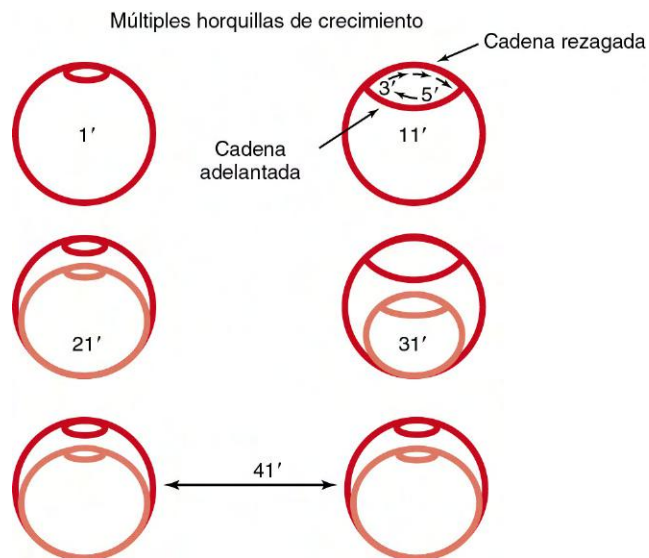
### Mutaciones y sus consecuencias

Una mutación se define como cualquier modificación de la secuencia de bases del ADN. Un cambio de una sola base puede ocasionar una **transición**, en la que una purina es sustituida por otra purina o una pirimidina es reemplazada por otra pirimidina. También puede aparecer una **transversión**, en la que una purina es sustituida por una pirimidina o viceversa. Una **mutación silenciosa** es una modificación del ADN que no provoca cambios en la secuencia de aminoácidos de la proteína codificada. Este tipo de mutación se debe a que un aminoácido puede estar codificado en más de un codón. Aunque una **mutación de sentido erróneo (missense)** es aquella que comporta la inserción de un aminoácido diferente en la proteína; sin embargo, cuando el nuevo aminoácido posee unas propiedades semejantes (p. ej., una valina que sustituye a una alanina) puede tratarse de una **mutación conservadora**. Una **mutación sin sentido (nonsense)** es aquella en la que se sustituye un codón que codifica a un aminoácido por un codón de interrupción (p. ej., TAG [timidina-adenina-guanina]),

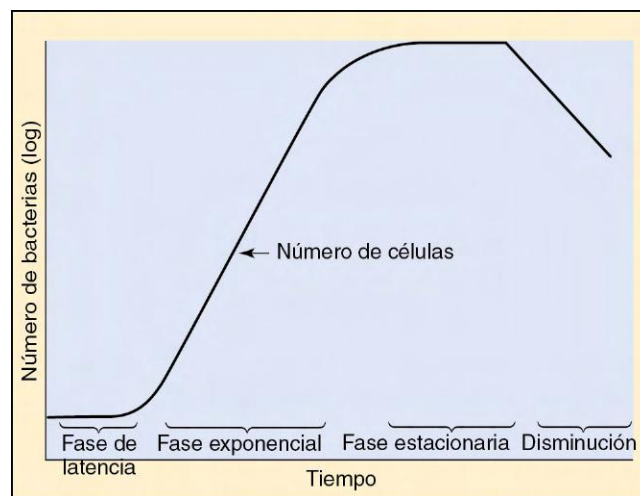


**Figura 13-9** Control de los genes de virulencia en *Staphylococcus aureus*. *S. aureus* conecta con factores de virulencia cuando se halla en la fase exponencial y cuando las cifras alcanzan un quórum. Se producen toxina y proteasa para destruir las células hospedadoras y abastecer a la colonia con alimento, y la colonia produce una biopelícula protectora. El grosor de la pared celular y los factores de adhesión son menos importantes en el interior de la colonia y quedan reprimidos. El *quorum sensing* está mediado y autoinducido por las proteínas **Agr (A-D)**. **A**, 1, El péptido autoinductor (**AIP**) se une a AgrC. 2, **AgrC** es un receptor que fosforila **AgrA**. 3, **AgrA fosforilada** activa el promotor para el operón *agr* y el promotor para un ARN regulador denominado **ARNIII**. 4, El ARNIII contiene la secuencia de ARN de la  $\delta$ -hemolisina de 26 aminoácidos. Además, el ARNIII activa la toxina y otros genes de virulencia al tiempo que disminuye la expresión de los genes de adhesión y de síntesis de la pared celular. 5, **AgrD** interactúa con **AgrB**, en la membrana, para convertirse en AIP. Mientras las bacterias se hallan en la fase de crecimiento exponencial producen **SarA**, que se une también y activa los promotores para los genes *agr* y *RNAIII*. **B**, Cuando hay problemas metabólicos y peligro, disminuye la producción de SarA y se produce un nuevo factor sigma,  $\sigma^B$ , para disminuir la producción de estos factores de virulencia y el factor  $\sigma^B$  conecta los mecanismos de reparación de ADN y celular. Las flechas rojas de gran tamaño indican aumentos o disminuciones en la expresión.





**Figura 13-10** Replicación del ADN bacteriano. La síntesis de ADN *de novo* se produce en horquillas de crecimiento y avanza en ambas direcciones. La síntesis de ADN tiene lugar de manera continua en sentido 5' a 3' (cadena adelantada) o en fragmentos (cadena rezagada). Suponiendo que cada ciclo de replicación requiera 40 minutos, así como un nuevo inicio cada 20 minutos, el inicio de la síntesis de ADN se produce con anterioridad a la división celular. En unas células pueden iniciarse múltiples horquillas de crecimiento antes de que haya ocurrido la formación completa del tabique y la división celular. Las células hijas nacen «embarazadas».

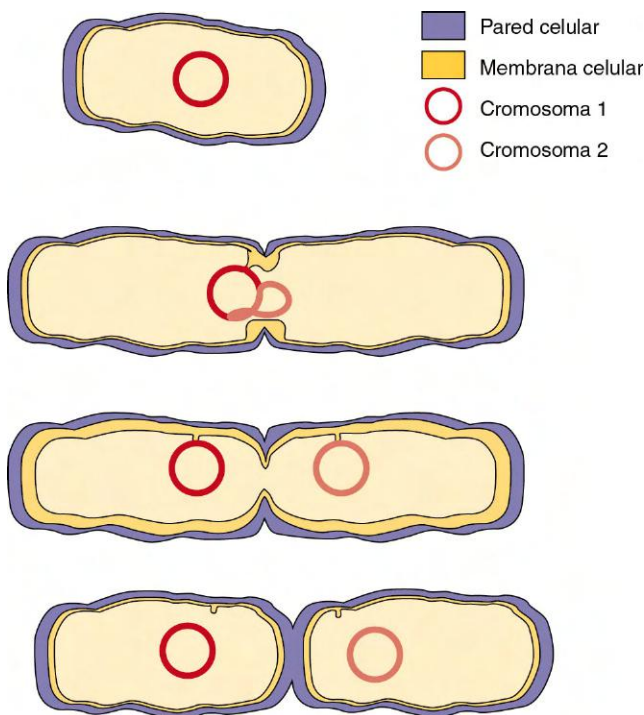


**Figura 13-12** Fases del crecimiento bacteriano a partir de un inóculo de células en fase estacionaria.

lo que provoca que el ribosoma pierda el ARNm y finalice prematuramente la producción de la proteína. Las **mutaciones condicionales**, como las **mutaciones sensibles a la temperatura**, pueden deberse a mutaciones conservadoras que modifican la estructura o la función de una proteína importante cuando la temperatura es elevada.

Se pueden observar modificaciones más notables cuando la mutación afecta a un gran número de bases. Una pequeña deleción o inserción *que no ocurra en múltiplos de tres* produce una **mutación de desfase de lectura (frameshift mutation)** que altera el sistema de lectura y habitualmente ocasiona la aparición de un «péptido absurdo» y la interrupción prematura de la proteína. Las **mutaciones nulas**, que destruyen completamente la función del gen, aparecen cuando se registra una extensa inserción o deleción o una acusada reorganización de la estructura cromosómica. La inserción de largas secuencias de ADN (muchos miles de pares de bases) por recombinación, transposición o técnicas de ingeniería genética puede producir mutaciones nulas por separación de las partes de un gen e inactivación del mismo.

En la naturaleza se produce un gran número de mutaciones de forma espontánea (p. ej., debido a errores de la polimerasa); sin embargo, las mutaciones también pueden ser consecuencia de agentes físicos o químicos. Entre los agentes físicos utilizados para inducir la aparición de mutaciones en las bacterias figuran los siguientes: el calor, que provoca una desaminación de los nucleótidos; la luz ultravioleta, que origina la formación de dímeros de pirimidina, y la radiación ionizante (p. ej., rayos X), que produce radicales hidroxilo hiperreactivos capaces de abrir la estructura anular de una base o bien de generar roturas monocatenarias o bicatenarias en el ADN. Las sustancias químicas de tipo mutagénico pueden agruparse en tres clases. Los **análogos de nucleótidos** producen apareamientos erróneos y frecuentes errores en la replicación del ADN. Por ejemplo, la incorporación de 5-bromouracilo en la molécula de ADN en lugar de timidina permite su apareamiento con guanina en lugar de adenina, de forma que sustituye un par T-A por un par G-C. Los **mutágenos de desfase de lectura**, como algunas moléculas policíclicas planas (bromuro de etidio, derivados de la acridina), se insertan (o intercalan) entre las bases a medida que se enfrentan una a otra en la doble hélice del ADN. El aumento



**Figura 13-11** División de la célula bacteriana. La replicación requiere una extensión de la pared celular, así como la replicación del cromosoma y la formación de un tabique. La fijación del ADN a la membrana arrastra a cada cadena hija hacia el interior de una nueva célula.

en el espacio existente entre los sucesivos pares de bases comporta la adición o supresión de una única base y ocasiona la aparición de frecuentes errores durante la replicación del ADN. Las **sustancias químicas reactivas frente al ADN** actúan directamente sobre éste y modifican la estructura química de la base. Entre estas sustancias químicas destacan el ácido nitroso ( $\text{HNO}_2$ ) y los agentes alquilantes (p. ej., nitroso-guanidina y etil-metano-sulfonato), de los que se sabe que añaden grupos metilo o etilo a los anillos de las bases del ADN. Las bases modificadas pueden aparearse de forma anormal o bien no aparearse. Esta alteración puede provocar la eliminación de la base del esqueleto del ADN.

### Mecanismos de reparación del ADN

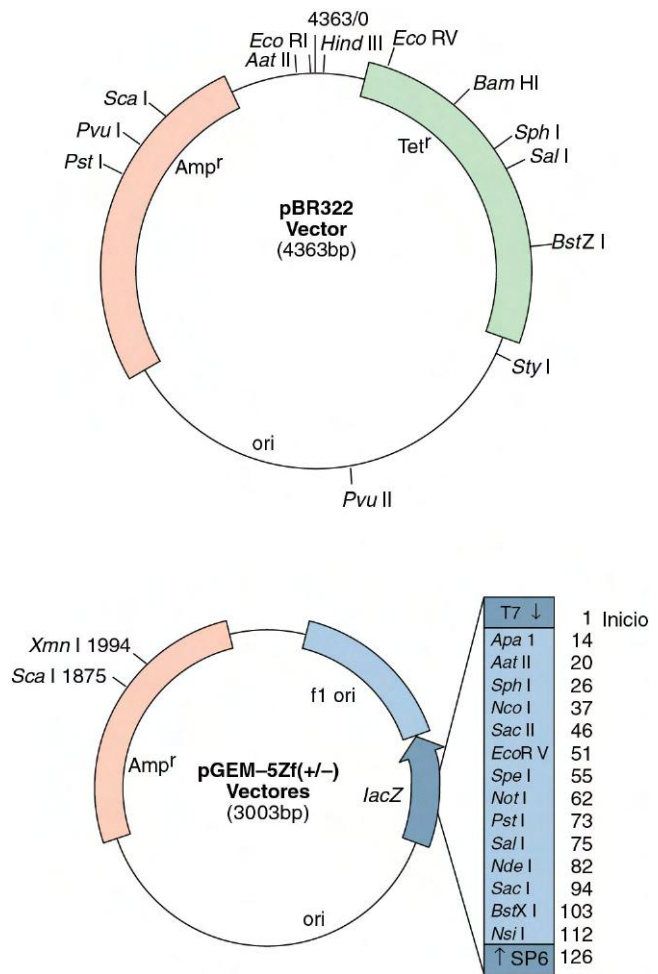
Con el propósito de minimizar los daños al ADN, las células bacterianas han desarrollado diversos mecanismos de reparación. Estos mecanismos de reparación se pueden dividir en cinco grupos:

1. La **reparación directa del ADN** consiste en la eliminación enzimática del daño (p. ej., dímeros de pirimidina y bases alquiladas).
2. La **reparación por escisión** se basa en la eliminación del segmento de ADN que contiene las lesiones, seguida de la síntesis de una nueva hebra de ADN. Existen dos tipos de mecanismos de reparación por escisión: generalizada y especializada.
3. La **reparación posreplicación o por recombinación** consiste en la recuperación de la información que falta mediante procesos de recombinación genética cuando están dañadas ambas hebras de ADN.
4. La llamada **respuesta SOS** se caracteriza por la inducción de numerosos genes (aproximadamente 15) tras la aparición de daño al ADN, o bien por la interrupción de su replicación.
5. La **reparación propensa a error (error-prone repair)** es el último recurso con que cuenta la célula bacteriana antes de morir. Se utiliza para rellenar los espacios con una secuencia aleatoria cuando no se dispone de una plantilla de ADN que pueda orientar con precisión el proceso de reparación.

### Intercambio génico en los procariontas

Muchas bacterias, especialmente numerosas especies patógenas, utilizan su ADN de forma promiscua. El intercambio de ADN entre células permite el intercambio de genes y características entre ellas, lo que ocasiona la aparición de cepas bacterianas nuevas. Este intercambio puede resultar ventajoso para el receptor, especialmente cuando el ADN codifica mecanismos de resistencia a los antibióticos. El ADN transferido puede integrarse en el cromosoma del receptor o bien mantenerse de manera estable en forma de elemento extracromosómico (**plásmido**) o como un virus bacteriano (**bacteriófago**) y se transmite a las bacterias hijas como una unidad dotada de capacidad autónoma de replicación.

Los **plásmidos** son pequeños elementos genéticos cuya replicación es independiente del cromosoma bacteriano. La mayor parte de los plásmidos son moléculas circulares bicatenarias de ADN con un número variable de pares de bases (de 1.500 a 400.000). Sin embargo, *Borrelia burgdorferi*, el agente etiológico de la enfermedad de Lyme, y la bacteria afín *Borrelia hermsii* presentan una característica peculiar en el grupo de las eubacterias: la presencia de plásmidos lineales. Al igual que el ADN cromosómico bacteriano, estos plásmidos se pueden replicar de forma autónoma, por lo que reciben el nombre de **replicones**. Algunos plásmidos, como

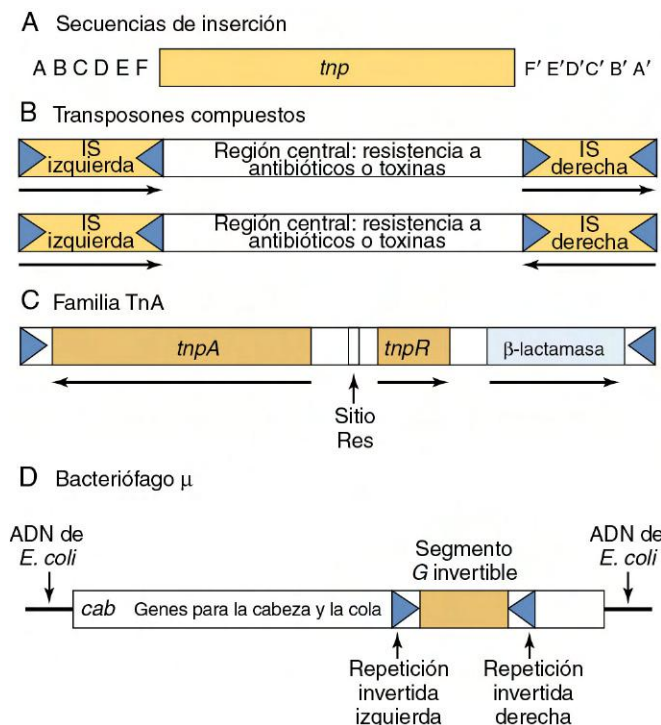


**Figura 13-13** Plásmidos. El plásmido pBR322 es uno de los plásmidos que se utilizan en la clonación del ADN. Este plásmido codifica la resistencia a ampicilina ( $Amp^r$ ) y a tetraciclina ( $Tet^r$ ), así como a un origen de replicación ( $ori$ ). El locus de clonación múltiple del plásmido pGEM-5Zf(+/-) proporciona diferentes sitios de restricción enzimática para la inserción del ADN en la secuencia del gen de la  $\beta$ -galactosidasa ( $lacZ$ ). Esta secuencia insertada se encuentra flanqueada por promotores de bacteriófago que permiten la expresión direccional del ARN mensajero de la secuencia clonada.

el plásmido F de *E. coli*, son **episomas**, lo que indica que se pueden integrar en el cromosoma del hospedador.

Los plásmidos portan información genética, la cual puede proporcionar una ventaja selectiva a las bacterias aunque no constituya una ventaja esencial para la bacteria. Por ejemplo, los plásmidos pueden conferir un nivel alto de resistencia a antibióticos, codificar la producción de bacteriocinas, toxinas, determinantes de virulencia y contener otros genes que otorguen una ventaja respecto a la metabolización de ciertos sustratos en comparación con otros microorganismos o en el interior del organismo hospedador (fig. 13-13). El número de copias de plásmido producidas por una célula es específico de cada uno de ellos. Este número es la relación existente entre las copias del plásmido y el número de copias del cromosoma. Su valor puede ser bajo (hasta de 1 en el caso de los plásmidos grandes) o alto (hasta de 50 en los plásmidos más pequeños).

Los plásmidos de gran tamaño (20-120 kb), como el **factor F de fertilidad** de *E. coli* o el factor de transferencia de resistencia (80 kb), a menudo pueden mediar su propia transferencia de una célula a otra mediante un proceso denominado **conjugación** (v. apartado «Conjugación», más adelante en este capítulo). Estos plásmidos conjugativos



**Figura 13-14** Transposones. **A**, Las secuencias de inserción codifican tan sólo una transposasa (*tnp*) y poseen en cada extremo repeticiones invertidas (de 15 a 40 pares de bases). **B**, Los transposones compuestos contienen una región central que codifica la resistencia a antibióticos o toxinas y se halla flanqueada por dos secuencias de inserción (*IS*) (que pueden ser repeticiones directas o bien inversas). **C**, Tn3, un miembro de la familia de los transposones TnA. La región central codifica tres genes que confieren resistencia a ampicilina: una transposasa (*tnpA*), una resolvasa (*tnpR*) y una β-lactamasa. Durante el proceso de transposición replicativa se utiliza un sitio de resolución (sitio Res). Esta región central se encuentra flanqueada en ambos extremos por repeticiones directas de 38 pares de bases. **D**, Transposón asociado a fago, cuyo ejemplo más conocido es el bacteriófago μ.

codifican todos los factores necesarios para su propia transferencia. En cambio, otros plásmidos pueden ser transferidos a las células bacterianas por medio de mecanismos distintos de la conjugación (p. ej., por transformación o por transducción). Estos términos se estudian también más adelante en este capítulo.

Los **bacteriófagos** son virus bacterianos con un genoma de ADN o de ARN protegido generalmente por una capa de proteínas. Estos elementos genéticos extracromosómicos pueden sobrevivir fuera de la célula del hospedador y ser transmitidos de una a otra célula. Los bacteriófagos infectan a las células bacterianas y se pueden replicar hasta alcanzar un gran número y condicionar la lisis celular (**infección lítica**) o, en algunos casos, **integrarse** en el genoma del hospedador sin destruirlo (**estado lisogénico**), como sucede en el caso del bacteriófago lambda de *E. coli*. Algunos bacteriófagos lisogénicos contienen genes para toxinas (p. ej., el corinefago beta contiene el gen de la toxina diftérica). El bacteriófago lambda sigue siendo lisogénico mientras se siga sintetizando proteína represora, y esto evita que el fago deje de estar integrado para poder replicarse y abandonar la célula. El daño en el ADN de las células del hospedador por radiación u otro mecanismo o la incapacidad para producir la proteína represora es una señal de que la célula hospedadora ya no está sana y no es un buen lugar para «vivir de gorra».

Los **transposones** (genes «saltarines») son unos elementos genéticos móviles (fig. 13-14) que pueden transferir ADN de

una posición a otra del genoma o entre distintas moléculas de ADN dentro de una misma célula (p. ej., de un plásmido a otro o de un plásmido a un cromosoma). Los transposones se detectan tanto en los procariontes como en los eucariotes. Los transposones más simples se denominan *secuencias de inserción* y su longitud comprende de 150 a 1.500 pares de bases con repeticiones invertidas de 15 a 40 pares de bases y la información genética mínima necesaria para su propia transferencia (es decir, el gen que codifica la transposasa). Los transposones complejos contienen otros genes, como genes que proporcionan resistencia frente a antibióticos. En ocasiones, los transposones se introducen en el interior de los genes y los inactivan. Si la inserción e inactivación tienen lugar en un gen encargado de codificar una proteína esencial, la célula muere.

Algunas bacterias patógenas utilizan un mecanismo semejante para coordinar la expresión de un sistema de factores de virulencia. Los genes de actividad pueden agruparse en un **isote de virulencia o patogenicidad** rodeado por unos elementos móviles semejantes a los transposones que les permiten moverse tanto en el interior del cromosoma como hacia otras bacterias. Cualquier unidad genética puede reaccionar ante la presencia de un estímulo ambiental (p. ej., pH, calor o contacto con la superficie de la célula del hospedador) como mecanismo de coordinación de la expresión de un proceso complejo. Por ejemplo, el isote SPI-1 de *Salmonella* codifica 25 genes para un dispositivo de secreción de tipo III que permiten la entrada de esta bacteria en células no fagocíticas.

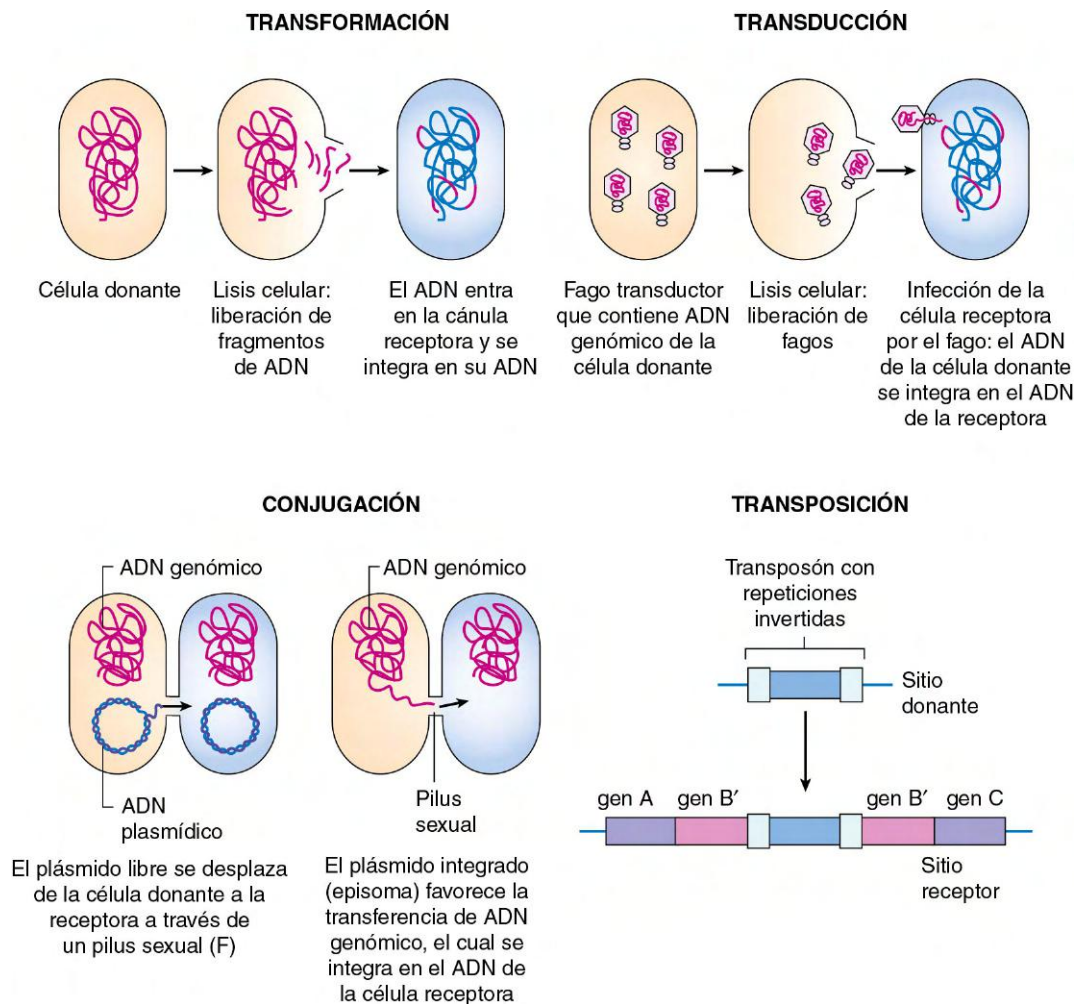
## Mecanismos de transferencia genética entre células

El intercambio de material genético entre las células bacterianas puede tener lugar a través de uno de los tres mecanismos siguientes (fig. 13-15): 1) **conjugación**, que consiste en un apareamiento o intercambio cuasisexual de información genética entre una bacteria (donante) y otra bacteria (receptora); 2) **transformación**, que es una captación activa y la incorporación de ADN exógeno, o 3) **transducción**, la cual se caracteriza por la transferencia de información genética de una bacteria a otra por medio de un bacteriófago. En el interior de la célula, el **transposón** puede «saltar» entre distintas moléculas de ADN (p. ej., de plásmido a plásmido o de plásmido a cromosoma).

### Transformación

La **transformación** es el proceso mediante el cual las bacterias captan fragmentos de ADN desnudo y los incorporan a sus genomas. La transformación fue el primer mecanismo de transferencia genética que se descubrió en las bacterias. En 1928, Griffith observó que la virulencia del neumococo se relacionaba con la presencia de una cápsula de polisacárido y que los extractos de bacterias encapsuladas productoras de colonias lisas podían transmitir este rasgo a las bacterias no encapsuladas, las cuales presentan generalmente una morfología rugosa. Alrededor de 15 años después, los estudios de Griffith permitieron que Avery, McLeod y McCarty identificaran el ADN como el principio clave del mecanismo de transformación.

Las bacterias grampositivas y gramnegativas son capaces de captar y conservar de forma estable ADN exógeno. Ciertas especies presentan una capacidad natural de captación de ADN exógeno (por lo que se definen como «competentes»), como *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y los géneros *Bacillus* y *Neisseria*. La competencia aparece al final de la fase logarítmica de crecimiento. *E. coli* y la mayoría



**Figura 13-15** Mecanismos de transferencia génica en bacterias. (De Rosenthal KS, Tan J: *Rapid reviews microbiology and immunology*, St. Louis, 2002, Mosby.)

de las bacterias carecen de la capacidad natural para captar ADN, y ha de inducirse la competencia o utilizarse métodos químicos o la electroporación (empleo de pulsos de alto voltaje) para facilitar la captación de ADN plasmídico y de otro tipo.

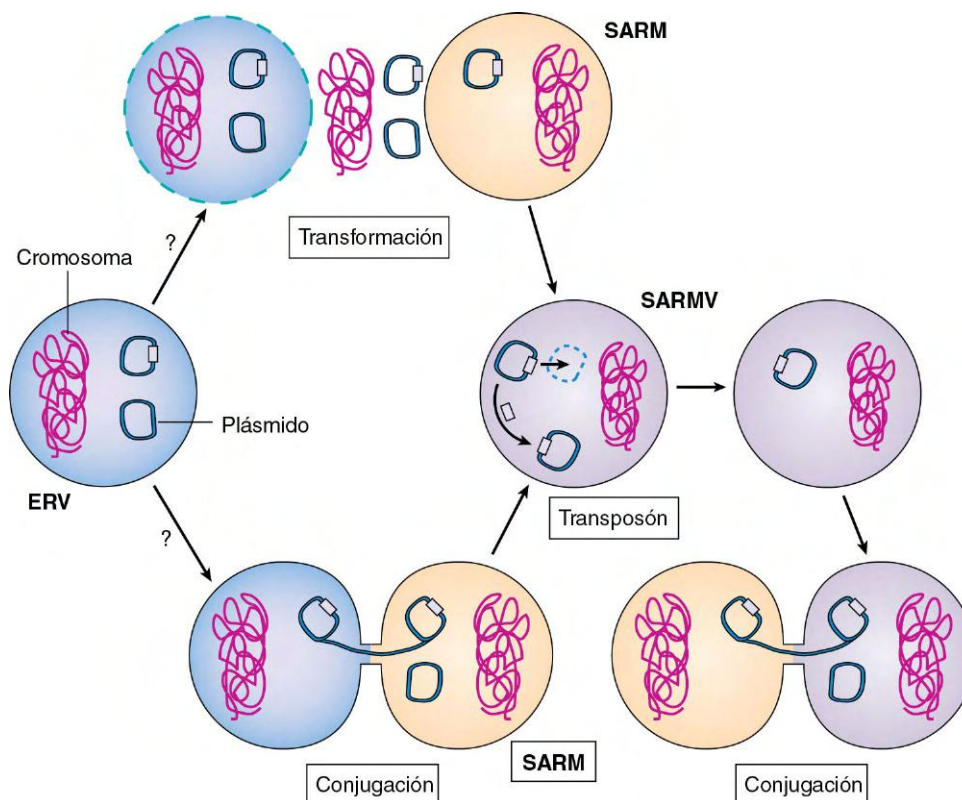
### Conjugación

La **conjugación** produce una transferencia unidireccional de ADN desde una célula donante (o macho) hasta una célula receptora (o hembra) a través del llamado **pilus sexual**. La conjugación se da en la mayoría de las eubacterias, si no en todas, por lo general entre miembros de la misma especie o de especies relacionadas, pero se ha demostrado también entre procariontes y células de plantas, animales y hongos. Muchos de estos plásmidos conjugativos de gran tamaño especifican colicinas o resistencia antibiótica.

El tipo de acoplamiento (sexo) de la célula depende de la presencia (célula macho) o ausencia (célula hembra) de un plásmido conjugativo, como el **plásmido F** de *E. coli*. El plásmido F se define como conjugativo porque contiene todos los genes necesarios para su propia transferencia, como la capacidad de fabricar *pili* sexuales e iniciar la síntesis de ADN en el llamado «origen de transferencia» (*oriT*). El pelo sexual es un tipo de secreción de tipo IV especializado. Al transferirse el plásmido F, las células receptoras se convierten en células macho F<sup>+</sup>. Cuando un fragmento de ADN cromosómico se

ha incorporado a la secuencia del plásmido, se designa como «plásmido F prima» (F'). Cuando este plásmido se transfiere al interior de la célula receptora, transporta el fragmento y lo convierte en un F' macho. Cuando la secuencia del plásmido se integra en el interior del cromosoma bacteriano, la célula se designa como «célula Hfr» (alta frecuencia de recombinación).

El ADN transferido por conjugación no es una molécula bicatenaria helicoidal, sino una molécula monocatenaria. La movilización comienza cuando una proteína codificada por un plásmido introduce una rotura monocatenaria en un punto específico del *oriT*. La muesca así formada inicia una replicación por círculo rodante y la cadena lineal desplazada se dirige hacia la célula receptora. A continuación, el ADN monocatenario adopta nuevamente una conformación circular y sintetiza su cadena complementaria. La conjugación comporta la transferencia parcial de la secuencia plasmídica y de un fragmento del ADN cromosómico bacteriano. Como consecuencia de la fragilidad de la conexión formada entre las dos células acopladas, la transferencia se suele interrumpir antes de finalizar el proceso, de modo que únicamente se transfieren las secuencias cromosómicas cercanas al plásmido F integrado. La interrupción artificial de un acoplamiento entre un Hfr y una pareja F<sup>-</sup> ha resultado útil para cartografiar el ADN cromosómico de *E. coli*. Este tipo de mapas muestra la posición de cada gen en minutos (en relación con



**Figura 13-16** Mecanismos genéticos de evolución de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y vancomicina (SARM y SARMV). Los enterococos resistentes a vancomicina (ERV) (*color rojo*) contienen plásmidos portadores de numerosos factores de resistencia antibiótica y virulencia. Durante la coinfección, SARM podría haber adquirido el plásmido de resistencia enterocócica (plásmido-e) mediante un proceso de transformación (posterior a la lisis de la célula enterocócica y la liberación de su ADN) o, con mayor probabilidad, por conjugación. Un transposón del plásmido-e que contiene el gen de resistencia a vancomicina «saltó» y se insertó en el plásmido de resistencia antibiótica múltiple del SARM. El nuevo plásmido se propaga con facilidad a otras células del *S. aureus* por conjugación.

los 100 minutos que requiere la transferencia completa a 37 °C) según su momento de entrada a una célula receptora respecto a un origen fijo.

### Transducción

La transferencia genética por transducción está mediada por virus bacterianos (bacteriófagos) que captan fragmentos de ADN y los almacenan en el interior de partículas de bacteriófago. El ADN suministrado a las células infectadas se incorpora luego al genoma bacteriano. La transducción puede clasificarse como **especializada** si los fagos en cuestión transfieren genes específicos (habitualmente los adyacentes a sus lugares de integración en el genoma) o **generalizada** si la incorporación de las secuencias es aleatoria debido al almacenamiento accidental del ADN de la célula hospedadora en el interior de la cápside del fago. Por ejemplo, una nucleasa del fago P1 degrada el ADN cromosómico y algunos fragmentos de ADN son empaquetados en partículas fágicas. El ADN encapsulado, en lugar del ADN fágico, es inyectado en el interior de una nueva célula hospedadora, en la que puede recombinarse con el ADN homólogo de aquella. Las partículas implicadas en la transducción generalizada son muy valiosas para realizar el **cartografiado genético** de los cromosomas bacterianos. Cuanto más próximos se dispongan dos genes en el cromosoma bacteriano, mayor será la probabilidad de un proceso de cotransducción en el mismo fragmento de ADN.

### Recombinación

La incorporación del ADN extracromosómico (extraño) en el cromosoma tiene lugar mediante un proceso de re-

combinación. Existen dos tipos de recombinación: homóloga y no homóloga. La **recombinación homóloga (legítima)** es la que tiene lugar entre secuencias de ADN estrechamente relacionadas y habitualmente sustituye una secuencia por otra. El proceso requiere la presencia de un conjunto de enzimas producidas por los llamados genes *rec* (en *E. coli*). La **recombinación no homóloga (ilegítima)** es la que tiene lugar entre secuencias distintas de ADN y, por regla general, produce inserciones, deleciones o ambas. Habitualmente este proceso precisa de la intervención de enzimas de recombinación especializadas (algunas veces, incluso específicas para un sitio determinado), como las producidas por muchos transposones y bacteriófagos lisogénicos.

### Generación de cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a vancomicina mediante diversas manipulaciones genéticas

Hasta hace poco tiempo, la vancomicina ha constituido el último recurso frente a las cepas de *S. aureus* resistentes a los  $\beta$ -lactámicos (antibióticos relacionados con la penicilina), es decir, *S. aureus* resistente a meticilina [SARM]. *S. aureus* adquirió el gen de resistencia a vancomicina en el transcurso de una infección mixta por *Enterococcus faecalis* (fig. 13-16). El gen de resistencia a este antibiótico se hallaba en un **transposón** (Tn1546) localizado en un plásmido conjugativo de multiresistencia. Es probable que la transferencia del plásmido tuviera lugar mediante **conjugación** entre *E. faecalis* y *S. aureus*. Otra posibilidad sería que este último adquiriera el ADN por **transducción** tras la lisis de *E. faecalis* y sufriese una **transformación** como consecuencia de la introducción de este

**Tabla 13-1** Enzimas de restricción utilizadas frecuentemente en biología molecular

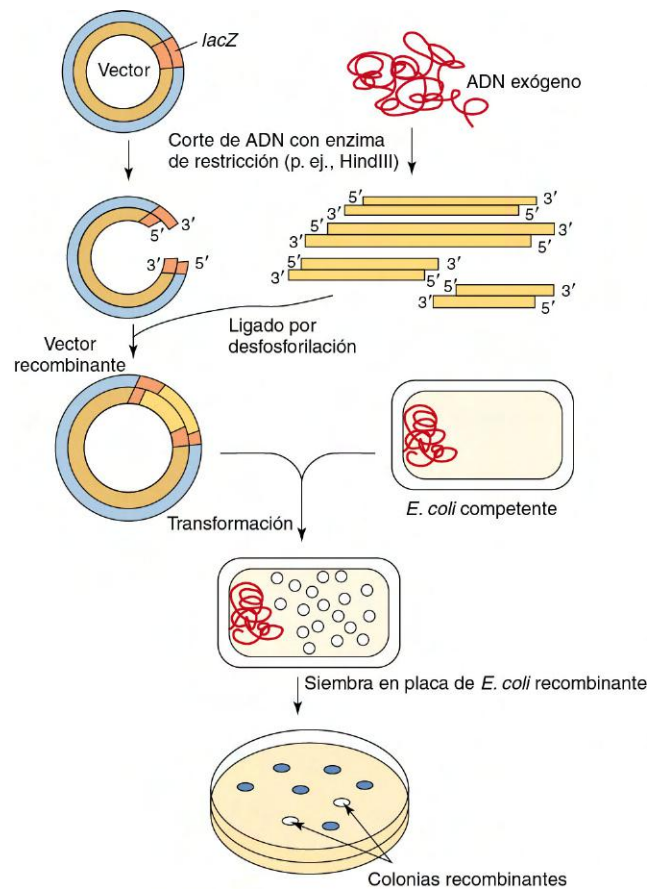
| Microorganismo                        | Enzima   | Sitio de reconocimiento               |
|---------------------------------------|----------|---------------------------------------|
| <i>Acinetobacter calcoaceticus</i>    | Acc I    | 5' G T (A) (A) A C<br>C A (G) (G) T G |
| <i>Bacillus amyloliquefaciens</i> H   | Bam HI   | 5' G G A T C C<br>C C T A G G         |
| <i>Escherichia coli</i> RY13          | Eco RI   | 5' G A A T T C<br>C T T A A G         |
| <i>Haemophilus influenzae</i> Rd      | Hind III | 5' A A G C T T<br>T T C G A A         |
| <i>H. influenzae</i> serotipo c, 1160 | Hinc II  | 5' G T (A) (A) A C<br>C A (G) (G) T G |
| <i>Providencia stuartii</i> 164       | Pst I    | 5' G T G C A G<br>G A C G T C         |
| <i>Serratia marcescens</i>            | Sma I    | 5' C C C G G G<br>G G G C C C         |
| <i>Staphylococcus aureus</i> 3A       | Sau 3AI  | 5' G A T C<br>C T A G                 |
| <i>Xanthomonas malvacearum</i>        | Xma I    | 5' C C C G G G<br>G G G C C C         |

nuevo ADN. A continuación, el transposón habría «saltado» desde el plásmido de *E. faecalis* para **recombinarse** e **integrarse** en el plásmido de multiresistencia de *S. aureus*, y se habría degradado el ADN de *E. faecalis*. El plásmido de *S. aureus* así creado contiene genes de resistencia a β-lactámicos, vancomicina, trimetoprima y gentamicina/kanamicina/tobramicina y a desinfectantes de amonio cuaternario y es capaz de transferirse a otras cepas de esta especie mediante procesos de **conjugación**. (Se remite al lector interesado en una descripción más detallada al trabajo de Weigel incluido en la Bibliografía al final del capítulo.)

## Ingeniería genética

La ingeniería genética, conocida también como tecnología del ADN recombinante, emplea técnicas y métodos desarrollados por especialistas en genética bacteriana con el objeto de purificar, amplificar, modificar y expresar secuencias genéticas específicas. La utilización de la ingeniería genética y la «clonación» ha revolucionado tanto la biología como la medicina. Los componentes básicos con que cuenta la ingeniería genética son los siguientes: 1) los **vectores de clonación y expresión**, que pueden utilizarse para introducir secuencias de ADN en el interior de bacterias receptoras y amplificar la secuencia deseada; 2) la **secuencia de ADN** que se desea amplificar y expresar; 3) diversas **enzimas**, como las **enzimas de restricción**, que se usan para degradar de forma reproducible la molécula del ADN en unas secuencias determinadas (tabla 13-1), y 4) la **ADN ligasa**, la enzima que une los fragmentos al vector de clonación.

Los **vectores de clonación y expresión** deben permitir que el ADN exógeno se inserte en su interior, pero conservando su capacidad de replicación normal en la célula hospedadora bacteriana o eucariota. En la actualidad se utilizan muchos tipos de vectores. Los vectores de tipo plasmídico, como pUC, pBR322 y pGEM (fig. 13-17) se ocupan de fragmentos de ADN de hasta 20 kb. Los bacteriófagos, como lambda, se emplean para fragmentos mayores de ADN (de hasta 25 kb),



**Figura 13-17** Clonación de ADN exógeno en vectores. En primer lugar, el vector y el ADN exógeno son digeridos por una enzima de restricción. La inserción de ADN exógeno en la secuencia del gen *lacZ* inactiva el gen de la β-galactosidasa (lo que permite una posterior selección). A continuación, el vector se une al ADN exógeno utilizando la ligasa de ADN T4 del bacteriófago. Los vectores recombinantes se transforman en células competentes de *Escherichia coli*. Las células recombinantes de *E. coli* se inoculan en una placa de agar con antibiótico, un inductor del operón *lac* y un sustrato cromóforo que tiñe de azul las células que contienen el plásmido no insertado; en cambio, las células con el plásmido insertado conservan el color blanco.

y los **vectores cósmidos** han combinado algunas de las ventajas de los plásmidos y los fagos para transportar fragmentos de ADN de hasta 45 kb.

La mayoría de los **vectores de clonación** han sido sometidos a técnicas de ingeniería genética para: creación de un sitio de inserción del ADN exógeno; un medio de selección de las bacterias que han incorporado plásmidos (p. ej., resistencia a los antibióticos) y un medio de selección de las que han incorporado esos plásmidos con ADN insertado. Los **vectores de expresión** poseen secuencias de ADN que facilitan su replicación en las células bacterianas y eucariotas, así como la transcripción del gen en ARNm.

El ADN que se desea clonar se obtiene mediante la purificación del ADN cromosómico de células, virus u otros plásmidos o bien por amplificación selectiva de secuencias de ADN a través de una técnica conocida como **reacción en cadena de la polimerasa** (PCR), la cual se describe en mayor detalle en el capítulo 5. Tanto el vector como el ADN exógeno son atacados por enzimas de restricción (v. fig. 13-17). Las enzimas de restricción reconocen una secuencia palindrómica específica y realizan un corte significativo (que produce la aparición de extremos adherentes) o un corte romo (que produce

unas terminaciones romas) (v. tabla 13-1). La mayoría de los vectores de clonación presentan una secuencia que reconoce numerosas enzimas de restricción, el denominado **lugar de clonación múltiple**. La unión del vector a los fragmentos de ADN genera una molécula capaz de replicar la secuencia insertada y que recibe el nombre de **ADN recombinante**. El número total de vectores recombinantes obtenidos durante la clonación de todos los fragmentos obtenidos en la restricción del ADN cromosómico se conoce como **biblioteca genómica**, puesto que debe contener al menos un representante de cada gen. Un método alternativo de clonación del gen de una proteína es utilizar una enzima retroviral denominada *transcriptasa inversa* (ADN polimerasa dependiente de ARN) para convertir el ARNm de la célula en ADN para producir un ADN complementario (ADNc). Una **biblioteca de ADNc** engloba todos los genes expresados como ARNm en una célula determinada.

A continuación, el ADN recombinante se introduce en una célula hospedadora bacteriana, habitualmente *E. coli*, y se seleccionan las bacterias que contienen el plásmido por su resistencia antibiótica (p. ej., resistencia a ampicilina). Después se puede realizar un cribado de la biblioteca con el fin de identificar un clon de *E. coli* que posea el fragmento de ADN deseado. Para identificar las bacterias que contienen el ADN recombinante apropiado pueden utilizarse diversas técnicas. El lugar de clonación múltiple utilizado para insertar el ADN exógeno con frecuencia forma parte del gen *lacZ* del operón *lac*. La inserción del ADN exógeno en el gen *lacZ* conlleva su inactivación (actúa casi del mismo modo que un transposón) y evita que la célula receptora lleve a cabo la síntesis de  $\beta$ -galactosidasa dirigida por un plásmido, lo que da lugar a la formación de colonias bacterianas blancas en lugar de las azules que aparecen si se produce esta enzima que es capaz de degradar un cromóforo adecuado.

La ingeniería genética se ha utilizado también para aislar y expresar distintos genes con el propósito de obtener proteínas útiles en bacterias, levaduras o, incluso, en células de insecto (p. ej., insulina, interferón, hormonas del crecimiento e interleucina). De modo similar, se pueden preparar grandes cantidades de un inmunógeno puro destinado a una vacuna sin necesidad de emplear los microorganismos patógenos intactos.

La vacuna contra el virus de la hepatitis B constituye el primer empleo con éxito de la tecnología de ADN para fabricar una vacuna aprobada para su empleo en humanos por la *Food and Drug Administration* de EE.UU. El antígeno de superficie de la hepatitis B es producido por la levadura *Saccharomyces cerevisiae*. En el futuro, puede que baste con inyectar un ADN plasmídico capaz de expresar el inmunógeno deseado (vacuna de ADN) a un individuo para conseguir que las células del hospedador expresen este inmunógeno y desencadenen la respuesta inmunitaria. La tecnología del ADN recombinante resulta también esencial en el diagnóstico de laboratorio, las técnicas forenses, la agricultura y muchas otras disciplinas.

## PREGUNTAS

1. ¿Cuántos moles de ATP se generan por cada mol de glucosa en la glucólisis, el ciclo del ATC y el transporte de electrones? ¿Cuáles de estos procesos se dan en condiciones anaerobias y cuáles en condiciones aerobias? ¿Cuál es el más eficiente?
2. ¿Qué productos metabólicos de la fermentación anaerobia serían perjudiciales para el tejido del hospedador (el ser humano) (p. ej., en el caso de *C. perfringens*)?
3. El número de bacterias que proliferan durante la fase de crecimiento puede calcularse según la siguiente ecuación:

$$N_t = N_0 \times 2^{t/d}$$

en la que  $N_t$  es el número de bacterias que han crecido después de un cierto tiempo ( $t$ ),  $t/d$  es el cociente del tiempo transcurrido por el tiempo de duplicación, y  $N_0$  es el número inicial de bacterias. Si el tiempo de duplicación es de 20 minutos y el inóculo bacteriano inicial contenía 1.000 bacterias, ¿cuántas bacterias habrá en el cultivo al cabo de 4 horas?

4. ¿Cuáles son las principales propiedades de un plásmido?
5. Enumere dos mecanismos de regulación de la expresión genética bacteriana. Utilice ejemplos específicos.
6. ¿Qué tipos de mutaciones afectan al ADN y cuáles son los agentes responsables de ellas?
7. ¿Qué mecanismos puede utilizar una célula bacteriana para el intercambio de material genético? Explique brevemente cada uno de estos mecanismos.
8. Analice las aplicaciones médicas de la biotecnología molecular, incluyendo sus contribuciones y usos para el diagnóstico.

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es).

## BIBLIOGRAFÍA

- Alberts B: Molecular biology of the cell, ed 4, New York, 2002, Garland Science.
- Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L: Biochemistry, ed 6, New York, 2006, WH Freeman.
- Cotter PA, Miller JF: In vivo and ex vivo regulation of bacterial virulence gene expression, *Curr Opin Microbiol* 1:17-26, 1998.
- Lewin B: Genes IX, Sudbury, Mass, 2007, Jones and Bartlett.
- Lodish H, et al: Molecular cell biology, ed 6, New York, 2007, WH Freeman.
- Nelson DL, Cox M: Lehninger principles of biochemistry, ed 4, New York, 2004, Worth.
- Novick RP, Geisinger E: Quorum sensing in staphylococci, *Ann Rev Genet* 42:541-546, 2008.
- Patel SS, Rosenthal KS: Microbial adaptation: putting the best team on the field, *Infect Dis Clin Pract* 15:330-334, 2007.
- Watson JD, et al: Molecular biology of the gene, ed 4, Menlo Park, Calif, 1987, Benjamin-Cummings.
- Weigel LM, et al: Genetic analysis of a high-level vancomycin-resistant isolate of *Staphylococcus aureus*, *Science* 302:1569-1571, 2003.

## RESPUESTAS

1. **Glucólisis:** Durante la fermentación, cada mol de glucosa proporciona dos moles de ATP y dos moles de NADH. La conversión de piruvato en acetil-CoA produce dos NADH más.

En el ciclo del ATC se producen dos moles de GTP (equivalente a ATP) más dos moles de FADH<sub>2</sub> y seis moles de NADH, que se incorporan al sistema de transporte de electrones.

**Transporte de electrones:** Las 2 FADH<sub>2</sub> (4 ATP) y 6 NADH (18 ATP) más los 2 GTP (equivalente a 2 ATP) del ciclo del ATC más los 2 NADH (6 ATP) a partir de la glucólisis y los 2 NADH (6 ATP) a partir de la conversión de piruvato a acetil-CoA y los 2 ATP a partir de la glucólisis suman 38 ATP.

**Condiciones de anaerobiosis:** Se produce glucólisis en un proceso denominado fermentación. No es un proceso eficiente.

**Condiciones de aerobiosis:** Se produce la glucólisis, el ciclo del ATC y el transporte de electrones bajo condiciones de aerobiosis. Es el proceso más eficiente para la conversión de glucosa en energía.

2. La fermentación anaerobia produce ácidos, CO<sub>2</sub> y, en ocasiones, metano. En la gangrena gaseosa se observa el efecto perjudicial de estas acciones.

$$\begin{aligned} N_t &= 1000 \times 2^{100/20} \\ N_t &= 1000 \times 2^5 \\ N_t &= 1000 \times 16.777216 \end{aligned}$$

4. Un plásmido es ADN extracromosómico circular con un origen de replicación (permite la replicación) y con frecuencia contiene genes de resistencia a antibióticos, metabolismo o moléculas inusuales (p. ej., *Pseudomonas*) o virulencia.

5. **Represión:** Un represor se une a un sitio en el operón *Lac* para prevenir la expresión del gen a menos que haya lactosa. La unión de lactosa al represor hace que éste se disocie del ADN y permita la expresión.

**Inducción:** El CAP fija AMPc para formar un complejo que favorece la expresión génica. Se produce AMPc cuando las concentraciones de glucosa están muy reducidas, lo que indica un problema metabólico. Se favorecería así la expresión del operón *lac* en presencia de galactosa.

**Atenuación:** La traducción de una proteína puede regular la transcripción del gen porque no hay una membrana

nuclear que separe estos procesos. La cantidad de triptófano en una célula determina la velocidad de síntesis de un ARNm a prueba y péptido, que determinarán si el ARNm forma un asa en horquilla. El asa detiene la transcripción.

6. Tipos de mutaciones:

- Transición: purina ↔ purina
- Transversión: pirimidina ↔ purina
- Sentido erróneo: cambio de aminoácido en la proteína
- Sin sentido: cambia el codón para insertar un codón de parada en la proteína
- Desfase de lectura: inserta o suprime uno o dos nucleótidos para desestructurar la lectura de codones de tres nucleótidos
- Nula: destruye la función de la proteína (p. ej., sin sentido, desfase de lectura)

Agentes:

- Agentes químicos que reaccionan con el ADN: alteran la estructura química de la base nucleotídica
- Mutágenos del desfase de lectura: moléculas (bromuro de etidio) que se intercalan entre el ADN para cambiar el modo en que se apilan las bases e interactúan dentro de la doble hélice
- Análogos de bases de nucleótidos: producen una lectura errónea del gen
- Radiación: produce radicales libres, con lo que se altera la estructura química de la base de nucleótidos
- Luz ultravioleta: produce dímeros de timidina

7. **Transformación:** adquisición de ADN a partir del espacio extracelular, que se convierte en parte de la cromatina

**Transducción:** infección por un bacteriófago que ha adquirido secuencias de ADN de otras bacterias

**Conjugación:** transferencia de ADN por un pelo sexual

**Transposición:** adquisición de un transposón que se inserta en el cromosoma

8. Se ha utilizado la ingeniería genética para aislar genes con el fin de producir hormonas (p. ej., hormona del crecimiento, insulina), genes virales para vacunas (p. ej., virus de la hepatitis B) y genes citocínicos (p. ej., interferón α, interferón γ). Estos genes han sido clonados en plásmidos y expresados en grandes cantidades para producir estas proteínas como fármacos. Además, se han preparado vacunas con ADN en las que se insertan genes virales o de otro tipo en plásmidos que pueden ser expresados en células de mamíferos. La expresión del gen y de su proteína en la persona vacunada lleva al desarrollo de una respuesta inmunitaria.



# Mecanismos de patogenicidad bacteriana

Para la bacteria, el cuerpo humano es un conjunto de nichos ambientales que le proporcionan el calor, la humedad y el alimento necesarios para el crecimiento. Las bacterias han adquirido características genéticas que les permiten entrar en (invadir) el ambiente, permanecer en un nicho (adherir o colonizar), lograr el acceso a las fuentes de nutrientes (enzimas degradativas) y evitar las respuestas protectoras inmunitarias y no inmunitarias del hospedador (p. ej., **cápsula**). Cuando hay un número suficiente de bacterias (quórum), ponen en marcha funciones para sustentar la colonia, entre ellas la producción de una biopelícula. No obstante, muchos de los mecanismos que las bacterias utilizan para mantener sus nichos y los productos derivados del crecimiento bacteriano (p. ej., ácidos, gas) producen daños y problemas en el hospedador humano. Muchos de estos rasgos son **factores de virulencia** que aumentan la capacidad de las bacterias para producir enfermedad. Aunque muchas bacterias producen enfermedad a través de la destrucción directamente de los tejidos, algunas liberan toxinas que se diseminan mediante la sangre para producir una patogenicidad sistémica (**cuadro 14-1**). Las estructuras de la superficie de la bacteria constituyen unos poderosos estimuladores de las respuestas del hospedador (fase aguda: interleucina 1 [IL-1], IL-6, factor de necrosis tumoral  $\alpha$  [TNF- $\alpha$ ]), que pueden ser protectores pero que a menudo representan factores contribuyentes importantes de los síntomas de la enfermedad (p. ej., septicemia). La enfermedad se produce como consecuencia de la combinación de las lesiones ocasionadas por las bacterias y las secuelas de la respuesta innata e inmunitaria frente a la infección (**cuadro 14-2**).

No todas las bacterias producen enfermedad, pero algunas siempre causan enfermedad una vez que ocurre la infección. El organismo humano se encuentra colonizado por numerosos microorganismos (**flora normal**), muchos de los cuales desempeñan importantes funciones para sus hospedadores, como ayudar en la digestión de la comida, producir vitaminas (p. ej., vitamina K) y proteger al organismo hospedador frente a la colonización con microorganismos patógenos y activar las respuestas innatas e inmunitarias del hospedador. Aunque muchas de estas bacterias endógenas pueden producir enfermedad, normalmente residen en localizaciones como el aparato digestivo (GI), la boca, la piel y el aparato respiratorio superior, las cuales se encuentran teóricamente fuera del organismo (**fig. 14-1**). La composición de la flora normal puede desestructurarse por el tratamiento con antibióticos, la alimentación, el estrés y los cambios en la respuesta del hospedador a la flora. La pérdida de bacterias controladoras con el tratamiento con antibióticos de amplio espectro permite a menudo el crecimiento excesivo de *Clostridium difficile*, que causa colitis pseudomembranosa. Una flora normal alterada puede llevar a unas respuestas inmunitarias inapropiadas, lo que produce enfermedades intestinales inflamatorias.

La flora bacteriana normal produce enfermedad cuando invade zonas del organismo que normalmente son estériles.

Las **bacterias virulentas** tienen mecanismos que favorecen su crecimiento en el hospedador a expensas de los tejidos de éste o de la función del órgano. Las **bacterias oportunistas** aprovechan las condiciones preexistentes que potencian la vulnerabilidad del paciente, como la inmunodepresión, para desarrollarse y originar una enfermedad grave. Por ejemplo, los quemados y los pulmones de los pacientes aquejados de fibrosis quística tienen un mayor riesgo de infección por *Pseudomonas aeruginosa*, mientras que los afectados por el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) son muy susceptibles a la infección por bacterias de crecimiento intracelular, como las micobacterias.

La **enfermedad** es el resultado del daño o la pérdida de función de un tejido u órgano debido a la infección o respuesta inflamatorias por parte del hospedador. Los **signos y síntomas de una enfermedad** están determinados por el cambio en el tejido afectado. Las **respuestas sistémicas** se deben a la acción de toxinas y citocinas fabricadas como respuesta a la infección. La **gravedad** del proceso depende de la importancia del órgano afectado y la extensión del daño causado por la infección. Las infecciones del sistema nervioso central son siempre graves. Igualmente, la **cepa bacteriana** y el **tamaño del inóculo** son factores fundamentales en la aparición de una enfermedad; puede existir desde un inóculo relativamente pequeño (p. ej., menos de 200 *Shigella* para la shigelosis) hasta inóculos de gran tamaño (p. ej.,  $10^8$  microorganismos de *Vibrio cholerae* o *Campylobacter* para producir enfermedad del aparato digestivo). Los factores del hospedador también pueden desempeñar una función. Por ejemplo, aunque son necesarios un millón de microorganismos de *Salmonella* o más para que se produzca una gastroenteritis en una persona sana, tan sólo son necesarios unos millares de microorganismos en una persona cuyo pH gástrico haya sido neutralizado con antiácidos u otros medios. Los defectos congénitos, los estados de inmunodeficiencia (v. **cap. 10**) y las alteraciones producidas por otras entidades pueden incrementar también la susceptibilidad de un individuo a la infección. *Cuanto más tiempo permanece una bacteria en el organismo, mayor es su número, su capacidad de diseminarse y su capacidad de producir lesiones tisulares y enfermedad y mayor será la respuesta del hospedador.*

Muchos de los factores de virulencia son estructuras o actividades complejas que sólo se expresan en condiciones especiales (v. **fig. 13-9**). Los componentes de estas estructuras se suelen codificar todos juntos en un **islot de patogenicidad**. Los islotes de patogenicidad son grandes regiones genéticas en el cromosoma o en plásmidos que contienen grupos de genes que codifican numerosos factores de virulencia, que pueden requerir una expresión coordinada. Estos genes se pueden activar por un estímulo único (p. ej., la temperatura intestinal, el pH del lisosoma). Un islot de patogenicidad suele estar en el interior de un transposón y se puede transferir como una unidad a distintos lugares dentro del cromosoma o a otras bacterias. Por ejemplo, el islot de patogenicidad SPI-2 de

CUADRO 14-1

**Mecanismos de virulencia bacteriana**

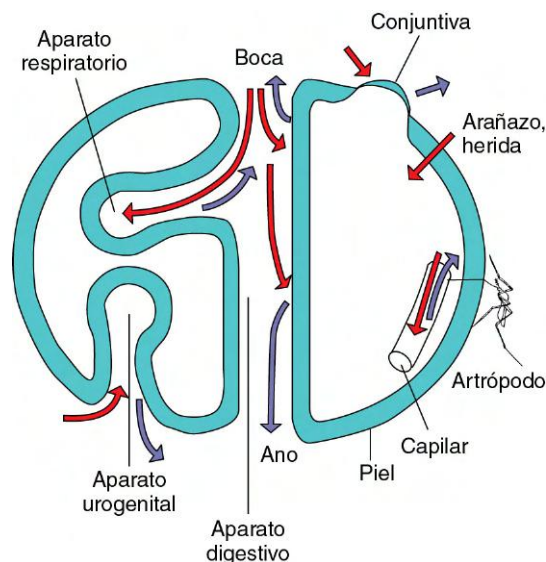
Adherencia  
 Invasión  
 Metabolitos del crecimiento (gas, ácido)  
 Toxinas  
 Enzimas degradativas  
 Proteínas citotóxicas  
 Endotoxina  
 Superantígeno  
 Inducción de inflamación excesiva  
 Evasión de la respuesta inmune y fagocítica  
 Cápsula  
 Resistencia a los antibióticos  
 Proliferación intracelular

*Salmonella* se activa por el pH ácido de una vesícula fagocítica dentro de un macrófago. Se promueve así la expresión de unas 25 proteínas que se ensamblan en un dispositivo molecular a modo de jeringa (dispositivo de secreción de tipo III), que inyecta las proteínas tóxicas en la célula del hospedador para facilitar la supervivencia intracelular y el crecimiento de las bacterias. De un modo similar, la biopelícula producida por *Pseudomonas* se activa cuando existen suficientes bacterias (hacen quórum) que producen cantidades suficientes de *N*-acil homoserina lactona (AHL) para activar la expresión de los genes para la producción de polisacáridos.

**ENTRADA EN EL ORGANISMO HUMANO**

Para que se produzca una infección, las bacterias deben entrar primero en el organismo humano (tabla 14-1; v. fig. 14-1). Los mecanismos y las barreras de defensa naturales, como la piel, la mucosidad, el epitelio ciliado y las secreciones que contienen sustancias antibacterianas (p. ej., lisozima, defensinas), dificultan la entrada en el organismo de las bacterias. Sin embargo, algunas veces estas barreras se alteran (p. ej., un desgarro cutáneo, un tumor o una úlcera intestinal), lo que crea una vía de entrada para las bacterias, o bien éstas pueden tener los medios para perturbar la barrera e invadir el organismo. Durante el proceso de invasión, las bacterias pueden viajar a través del torrente sanguíneo a otras partes del organismo.

La piel posee una gruesa capa córnea de células muertas que protege al organismo de la infección. Sin embargo, los



**Figura 14-1** Las superficies corporales como zonas de infección y de diseminación bacteriana. Las flechas rojas indican infección; las flechas moradas indican difusión. (Modificado de Mims C y cols.: *Medical microbiology*, Londres, 1993, Mosby-Wolfe.)

cortes en la piel, producidos de forma accidental o quirúrgica o por introducción de catéteres u otros dispositivos quirúrgicos, crean una vía de entrada al tejido subyacente susceptible para las bacterias. Por ejemplo, *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*, los cuales forman parte de la flora normal de la piel, pueden ingresar en el organismo a través de grietas de ésta y plantear un problema importante en personas con sondas y catéteres vasculares.

La boca, la nariz, el aparato respiratorio, los oídos, los ojos, el aparato urogenital y el ano son los sitios a través de los cuales pueden entrar las bacterias en el organismo. Estas aberturas naturales de la piel y sus cavidades corporales asociadas están protegidas por defensas naturales como la mucosidad y el epitelio ciliado que tapiza el aparato respiratorio superior, la lisozima y otras secreciones antibacterianas en las lágrimas y en la mucosidad y los ácidos y la bilis en el aparato digestivo. Sin embargo, muchas bacterias no se ven afectadas o disponen de ciertos mecanismos para eludir estas defensas. Por ejemplo, la membrana externa de las bacterias gramnegativas incrementa la resistencia de estas bacterias

CUADRO 14-2

**Producción de una enfermedad bacteriana**

1. La enfermedad se debe a las lesiones provocadas por las bacterias más las consecuencias de las respuestas innatas e inmunitarias frente a la infección.
2. Los signos y los síntomas de la enfermedad vienen determinados por la función e importancia del tejido afectado.
3. La duración del período de incubación es el tiempo necesario para que la bacteria, la respuesta del hospedador o ambas produzcan lesiones suficientes para ocasionar malestar o interferir con funciones fundamentales.

**Tabla 14-1** Puerta de entrada de las bacterias

| Vía                    | Ejemplos   |
|------------------------|--|
| Ingestión              | Género <i>Salmonella</i> , género <i>Shigella</i> , <i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>Escherichia coli</i> enterotoxigénica, género <i>Vibrio</i> , género <i>Campylobacter</i> , <i>Clostridium botulinum</i> , <i>Bacillus cereus</i> , género <i>Listeria</i> , género <i>Bruceella</i> |
| Inhalación             | Género <i>Mycobacterium</i> , género <i>Nocardia</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , género <i>Legionella</i> , <i>Bordetella</i> , <i>Chlamydia psittaci</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i> , género <i>Streptococcus</i>   |
| Traumatismo            | <i>Clostridium tetani</i>  |
| Venopunción            | <i>Staphylococcus aureus</i> , género <i>Pseudomonas</i>   |
| Picadura de artrópodos | <i>Rickettsia</i> , <i>Ehrlichia</i> , <i>Coxiella</i> , <i>Francisella</i> , género <i>Borrelia</i> , <i>Yersinia pestis</i>  |
| Transmisión sexual     | <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Treponema pallidum</i>  |

frente a la lisozima, las secreciones ácidas y la bilis. Por eso las enterobacterias son capaces de colonizar el aparato digestivo. Una brecha en la barrera normal puede permitir la entrada de estas bacterias endógenas a localizaciones normalmente estériles del organismo, como el peritoneo y el torrente circulatorio, y causar enfermedad. Un ejemplo de esto es el paciente al que se le diagnostica un tumor de colon después de la detección de una septicemia (infección de la sangre) producida por bacterias entéricas.

## COLONIZACIÓN, ADHESIÓN E INVASIÓN

Diferentes bacterias colonizan diferentes partes del organismo. Este lugar de colonización puede estar muy próximo al punto de entrada o deberse a la presencia de unas condiciones de crecimiento óptimo en dicha localización. Por ejemplo, se inhala el microorganismo *Legionella* y crece en los pulmones, pero no se disemina con facilidad debido a que es incapaz de soportar temperaturas altas (por encima de 35 °C). La colonización de localizaciones que normalmente son estériles implica la existencia de un defecto en un mecanismo de defensa natural o la creación de una nueva vía de entrada. Los pacientes con fibrosis quística presentan este defecto como consecuencia de la reducción de la función ciliar mucociliar y la alteración de las secreciones mucosas, lo que hace que sus pulmones sean colonizados por *S. aureus* y *P. aeruginosa*. En algunos casos, la colonización requiere unas estructuras y funciones especiales para permanecer en dicho sitio, sobrevivir y obtener alimento.

Las bacterias pueden utilizar diferentes mecanismos para adherirse y colonizar las diversas superficies corporales (tabla 14-2). Cuando son capaces de adherirse a las células epiteliales o endoteliales que revisten la vejiga, el intestino y los vasos sanguíneos, no se pueden eliminar y su capacidad de adhesión les permite colonizar distintos tejidos. Por ejemplo, la función natural de la vejiga elimina cualquier bacteria que no se encuentre adherida a la pared vesical. *Escherichia coli* y otras bacterias poseen **adhesinas** que se unen a receptores específicos de la superficie tisular para evitar su eliminación. Muchas de estas proteínas de adhesión están presentes en los extremos de unas estructuras denominadas **fimbrias** (*pili*) y se

unen fuertemente a los azúcares específicos en el tejido diana; esta actividad de unión a azúcares define a estas proteínas como lectinas. Por ejemplo, la mayoría de las cepas de *E. coli* que originan pielonefritis produce una adhesina fímbrica conocida como fimbria P. Esta adhesina se puede unir a los receptores de  $\alpha$ -D-galactosil- $\beta$ -D-galactósido (Gal-Gal), la cual forma parte de la estructura antigénica del grupo sanguíneo P en los eritrocitos y las células uroepiteliales humanas. Los *pili* de *Neisseria gonorrhoeae* también son factores importantes de virulencia; se unen a receptores de oligosacáridos en las células epiteliales. Los microorganismos de *Yersinia*, *Bordetella pertussis* y *Mycoplasma pneumoniae* expresan proteínas de adhesión que no se localizan en las fimbrias. *Streptococcus pyogenes* utiliza el **ácido lipoteicoico** y la proteína F (la cual se une a la fibronectina) para unirse a las células epiteliales.

Una adaptación bacteriana especial que facilita la colonización, especialmente de los dispositivos quirúrgicos como las válvulas artificiales o los catéteres permanentes, es una **biopelícula**. En ella, las bacterias se encuentran englobadas por una membrana viscosa de polisacáridos que mantiene a las células unidas entre sí y a la superficie. La producción de una biopelícula requiere una cifra suficiente de bacterias (quórum). Cuando los microorganismos de *P. aeruginosa* determinan que el tamaño de la colonia es suficientemente grande, producen una biopelícula (*quorum sensing*). La placa dental constituye otro ejemplo de una biopelícula. La matriz de la biopelícula puede proteger también a las bacterias frente a las defensas del hospedador y la acción de los antibióticos.

Aunque las bacterias carecen de mecanismos que les permitan atravesar la piel, algunas especies bacterianas pueden atravesar las membranas mucosas y otras barreras tisulares para entrar en regiones normalmente estériles y en tejidos más susceptibles. Estas bacterias invasivas destruyen las barreras o penetran en las células que conforman dicha barrera. Los microorganismos pertenecientes a los géneros *Shigella*, *Salmonella* y *Yersinia* son bacterias entéricas que emplean fimbrias para unirse a células M (micropliegues) del colon y, a continuación, inyectarles proteínas que estimulan a la célula para que se invagine y capte las bacterias. Estas bacterias provocan un dispositivo de secreción de tipo III que se parece a una jeringa molecular que inyecta factores generadores de poros y moléculas efectoras dentro de las células del hospedador. Las proteínas efectoras pueden facilitar la captación e invasión, promover la supervivencia intracelular y la replicación de las bacterias o la muerte por apoptosis de la célula hospedadora. *E. coli* enteropatógena secreta proteínas en la célula hospedadora que crean un sistema de anclaje portátil para su propio uso y *Salmonella* emplea este dispositivo para fomentar su captación en una vesícula, lo que le permite vivir dentro de los macrófagos (v. las animaciones desarrolladas por el Howard Hughes Medical Institute; sitio web en las referencias). *Shigella* utiliza un dispositivo de secreción de tipo III para entrar en las células y una vez dentro de ellas, el germen determina la polimerización de la actina celular y el paso de *Shigella* a la célula adyacente. *Listeria monocytogenes* induce la polimerización de la actina en la parte posterior de la célula para poder propulsar la bacteria alrededor de la célula y hacia una célula adyacente.

**Tabla 14-2** Ejemplos de mecanismos bacterianos de adhesión

| Microorganismo                  | Adhesina   | Receptor                           |
|---------------------------------|--|------------------------------------|
| <i>Staphylococcus aureus</i>    | LTA  | Desconocido                        |
| Género <i>Staphylococcus</i>    | Capa de limo                                     | Desconocido                        |
| <i>Streptococcus</i> , grupo A  | Complejo LTA-M                                   | Fibronectina                       |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | Proteína   | N-acetilhexosamina-galactosa       |
| <i>Escherichia coli</i>         | Fimbrias de tipo 1                               | D-manosa                           |
|                                 | Fimbrias antígeno factor de colonización         | GM-gangliósido 1                   |
|                                 | Fimbrias P                                       | Glucolípidos del grupo sanguíneo P |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i>    | Fimbrias   | GD <sub>1</sub> -gangliósido       |
| <i>Treponema pallidum</i>       | P <sub>1</sub> , P <sub>2</sub> , P <sub>3</sub> | Fibronectina                       |
| <i>Chlamydia trachomatis</i>    | Lectina de la superficie celular                 | N-acetilglucosamina                |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i>    | Proteína P1                                      | Ácido siálico                      |
| <i>Vibrio cholerae</i>          | <i>Pili</i> tipo 4                               | Fucosa y manosa                    |

LTA, ácido lipoteicoico.

## ACCIONES PATÓGENAS DE LAS BACTERIAS

### Destrucción tisular

Los *productos generados como consecuencia del crecimiento bacteriano*, especialmente de la fermentación, dan lugar a la producción de ácidos, gases y otras sustancias que son tóxicas para los tejidos. Además, *muchas bacterias liberan enzimas*

*degradativas* que disgregan los tejidos, proporcionando así el alimento para el crecimiento de los microorganismos y facilitando la extensión de las bacterias. Por ejemplo, microorganismos como *Clostridium perfringens* forman parte de la flora normal del aparato digestivo, pero son patógenos oportunistas que pueden provocar una infección en tejidos pobres en oxígeno y ocasionar una gangrena gaseosa. Estas bacterias anaerobias fabrican enzimas (p. ej., fosfolipasa C, colagenasa, proteasa, hialuronidasa), varias toxinas y ácido y gases derivados del metabolismo bacteriano, que destruyen el tejido. Los estafilococos producen muchas enzimas diferentes que modifican el medio tisular, como la hialuronidasa, la fibrinolisisina y las lipasas. Los estreptococos generan también diversas enzimas, entre las que se encuentran las estreptolisinas S y O, las hialuronidasas, las ADNasas y las estreptocinasas.

**Toxinas**

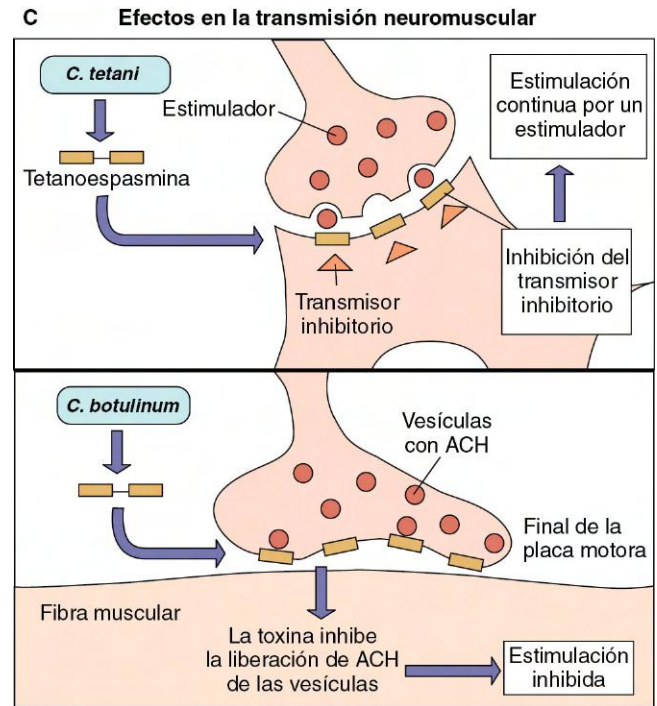
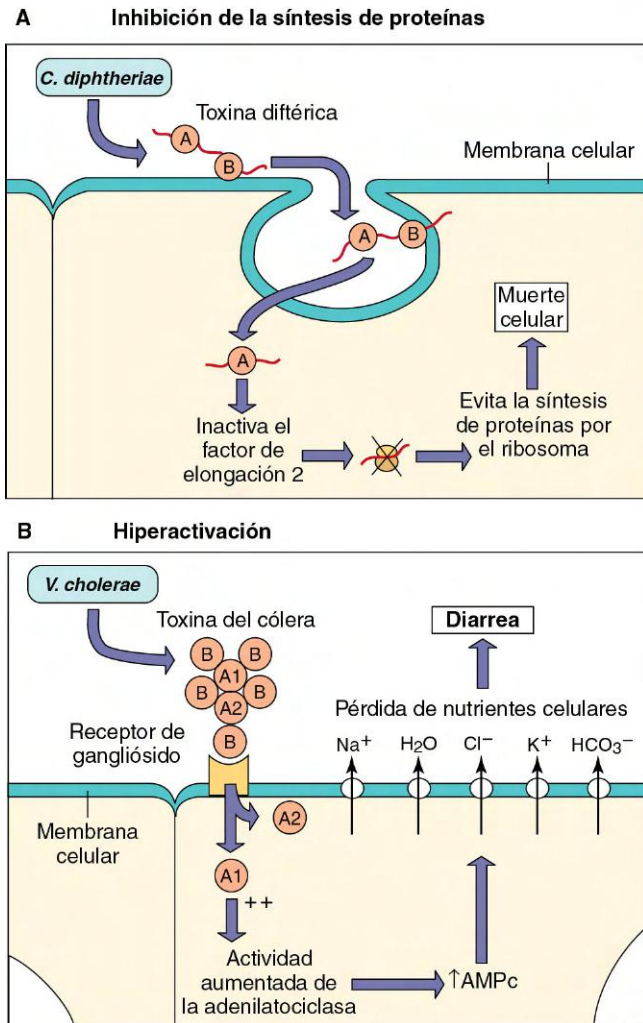
Las **toxinas** son componentes bacterianos que dañan directamente los tejidos o bien ponen en marcha actividades biológicas destructivas. Las toxinas y las actividades de otras sustancias similares se deben a la acción de diversas enzimas degradativas que ocasionan la lisis celular y de proteínas que se unen a receptores específicos que inician reacciones tóxicas en un tejido diana específico. Por otra parte, la endotoxina (el lípido A del lipopolisacárido) y las proteínas superantígeno promueven una estimulación excesiva o inapropiada de las respuestas innatas o inmunitarias. En muchos casos, la toxina

es la única responsable de los síntomas característicos de la enfermedad. Por ejemplo, la **toxina preformada** que está presente en los alimentos da lugar a la intoxicación alimentaria provocada por *S. aureus* y *Bacillus cereus* y del botulismo causado por *Clostridium botulinum*. Los síntomas producidos por la toxina preformada aparecen en una fase bastante anterior que en otras formas de gastroenteritis, debido a que el efecto es semejante al de ingerir un producto tóxico y las bacterias no necesitan proliferar para dar lugar a los síntomas. La toxina se puede extender de manera sistémica a través de la sangre, de modo que los síntomas pueden aparecer en zonas alejadas del foco de la infección, como sucede en el caso del tétanos, producido por *Clostridium tetani*.

**Exotoxinas**

Tanto las bacterias grampositivas como las gramnegativas son capaces de fabricar **exotoxinas**, entre las que se encuentran enzimas citolíticas y proteínas de unión a receptores que alteran una función o destruyen la célula. En muchos casos, el gen de la toxina está codificado por un plásmido (la toxina del tétanos en *C. tetani*, las toxinas termolábil (TL) y termoestable (TE) de *E. coli* enterotoxigénica) o un fago lisogénico (*Corynebacterium diphtheriae* y *C. botulinum*).

Las toxinas citolíticas incluyen las enzimas capaces de romper la membrana, como la  $\alpha$ -toxina (fosfolipasa C) producida por *C. perfringens*, que rompe la esfingomielina y otros fosfolípidos de la membrana. Las hemolisinas se insertan en



**Figura 14-2** A-C, Mecanismo de acción de las exotoxinas diméricas A-B. Con frecuencia, las toxinas bacterianas A-B constan de una molécula de dos cadenas. La cadena B se une y facilita la entrada de la cadena A en las células y la cadena A tiene una actividad inhibitoria de algunas funciones vitales. ACh, acetilcolina; AMPc, monofosfato de adenosina cíclico. (Modificado de Mims C y cols.: *Medical microbiology*. Londres, 1993, Mosby-Wolfe.)

**Tabla 14-3** Propiedades de las toxinas bacterianas del tipo A-B

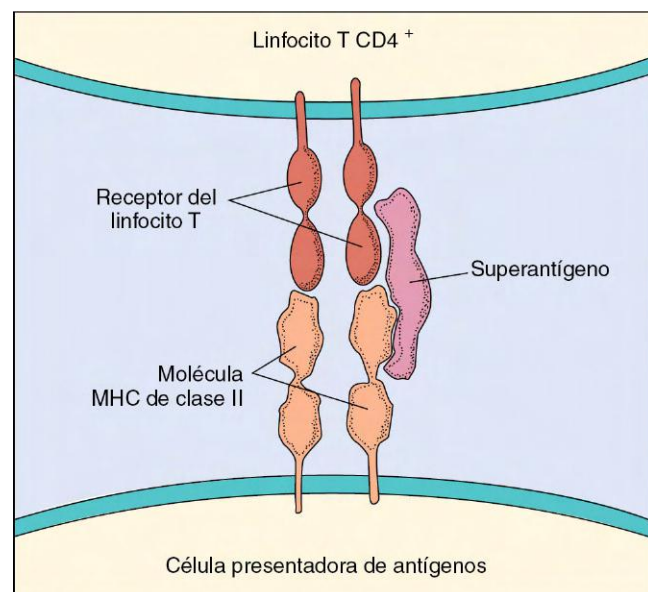
| Toxina                            | Microorganismo                                   | Localización del gen | Estructura de la subunidad              | Receptor de la célula diana   | Efectos biológicos   |
|-----------------------------------|--|----------------------|---|---|--|
| Toxinas del carbunco              | <i>Bacillus anthracis</i>                        | Plásmido             | Tres proteínas separadas (EF, LF, PA)   | Marcador endotelial tumoral 8 (TEM-8); proteína 2 de la morfogénesis capilar (CMG2) | EF + PA: aumento en los valores de AMPc de la célula diana, edema localizado;<br>LF + PA: muerte de las células diana y de los animales de experimentación |
| <i>Bordetella</i>                 | Género <i>Bordetella</i>                         | Cromosómica          | A-B                                     | Desconocido, probablemente glucolípido  | Toxina adenil ciclasa. Aumento en los valores de AMPc de la célula diana, modificación de la función celular o muerte celular                              |
| Toxina botulínica                 | <i>Clostridium botulinum</i>                     | Fago                 | A-B                                     | Polisialogangliósidos más sinaptotagmina (correceptores)                            | Disminución en la liberación presináptica periférica de acetilcolina, parálisis flácida  |
| Toxina colérica                   | <i>Vibrio cholerae</i>                           | Cromosómica          | A-B <sub>5</sub>                        | Gangliósido (GM <sub>1</sub> )  | Activación de la adenil ciclasa, aumento en los niveles de AMPc, diarrea secretora   |
| Toxina diftérica                  | <i>Corynebacterium diphtheriae</i>               | Fago                 | A-B                                     | Precursor de receptor de factor de crecimiento                                      | Inhibición de la síntesis de proteínas, muerte celular   |
| Enterotoxinas termolábiles        | <i>Escherichia coli</i>                          | Plásmido             | Similar o idéntica a la toxina colérica |   |  |
| Toxina de la tos ferina           | <i>Bordetella pertussis</i>                      | Cromosómica          | A-B <sub>5</sub>                        | Glucoproteínas de superficie con residuos de ácido siálico terminales               | Bloqueo de las señales de transducción mediadas por las proteínas G diana  |
| Exotoxina A de <i>Pseudomonas</i> | <i>Pseudomonas aeruginosa</i>                    | Cromosómica          | A-B                                     | Receptor para $\alpha_2$ -macroglobulina ( $\alpha_2$ MR)                           | Similar o idéntico a la toxina diftérica   |
| Toxinas Shiga                     | <i>Shigella dysenteriae</i>                      | Cromosómica          | A-B <sub>5</sub>                        | Globotriaosil ceramida (Gb3)  | Inhibición de la síntesis de proteínas, muerte celular   |
| Toxinas de tipo Shiga             | Género <i>Shigella</i> , <i>Escherichia coli</i> | Fago                 | Similar o idéntica a la toxina Shiga    |   |  |
| Toxina tetánica                   | <i>Clostridium tetani</i>                        | Plásmido             | A-B                                     | Polisialogangliósidos más glucoproteína de 15 kDa (correceptores)                   | Disminución de la liberación de neurotransmisores de neuronas inhibitorias, parálisis espástica  |

Modificada de Mandell G, Douglas G, Bennett J: *Principles and practice of infectious disease*, 3.ª ed., Nueva York, Churchill Livingstone, 1990. AMPc, monofosfato de adenosina cíclico; EF, factor de edema; LF, factor letal; PA, antígeno protector.

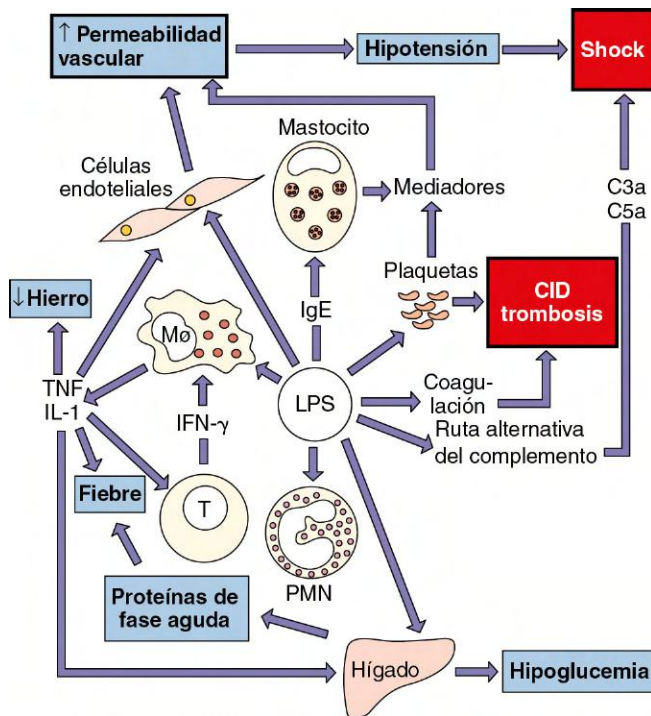
los eritrocitos y otras membranas celulares y las rompen. Las toxinas generadoras de poros, como la estreptolisina O, pueden inducir la salida de iones y agua de las células y alterar las funciones celulares o inducir la lisis de la célula.

Muchas toxinas son dímeros formados por una subunidad A y una subunidad B (**toxinas A-B**). La porción B de las toxinas A-B se une al receptor específico de la superficie celular, y posteriormente la subunidad A se transfiere al interior de la célula, donde actúa para promover daño celular (B de *binding* y A de *action*, en inglés). Los tejidos diana de estas toxinas están muy bien definidos y limitados (fig. 14-2; tabla 14-3). Los objetivos bioquímicos de las toxinas A-B incluyen los ribosomas, los mecanismos de transporte y las señales intracelulares (la producción de monofosfato cíclico de adenosina [AMPc], la función de la proteína G), con efectos que comprenden desde la diarrea hasta la pérdida de la función neuronal y la muerte. Las propiedades funcionales de las exotoxinas citolíticas y otras exotoxinas se explica más detalladamente en los capítulos que tratan cada una de las enfermedades específicas. En [www.StudentConsult.com](http://www.StudentConsult.com) se puede acceder a gráficos que representan los mecanismos de acción de diversas toxinas.

Los **superantígenos** conforman un grupo especial de toxinas (fig. 14-3). Estas moléculas activan los linfocitos T al unirse de manera simultánea al receptor del linfocito T y a la molécula del complejo principal de histocompatibilidad de clase II en una célula presentadora de antígeno sin necesidad de participación de un antígeno. Esta forma de activación



**Figura 14-3** Unión del superantígeno a las regiones externas del receptor del linfocito T y a las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) de clase II.



**Figura 14-4** Las múltiples actividades de los lipopolisacáridos (LPS). La endotoxina bacteriana activa casi todos los mecanismos inmunitarios, así como las rutas de la coagulación, lo que de forma conjunta convierte al LPS en uno de los estímulos antigénicos más poderosos que se conocen. CID, coagulación intravascular diseminada; IFN- $\gamma$ , interferón  $\gamma$ ; IgE, inmunoglobulina E; IL-1, interleucina 1; PMN, leucocitos (neutrófilos) polimorfonucleares; TNF, factor de necrosis tumoral. (Modificado de Mims C y cols.: *Medical microbiology*. Londres, 1993, Mosby-Wolfe.)

inespecífica de los linfocitos T puede desencadenar respuestas de tipo autoinmunitario que pongan en peligro la vida al estimular la liberación de grandes cantidades de interleucinas (tormenta de citocinas), como la IL-1, el TNF y la IL-2. Esta estimulación de los linfocitos T por un superantígeno puede originar también la muerte de los linfocitos T activados, lo que da lugar a la pérdida de clones específicos de linfocitos T y la desaparición de sus respuestas inmunitarias. Los superantígenos incluyen la toxina del síndrome del shock tóxico por *S. aureus*, las enterotoxinas estafilocócicas y la toxina eritrogénica A o C de *S. pyogenes*.

### Endotoxina y otros componentes de la pared celular

La presencia de componentes de la pared celular de la bacteria constituye una poderosísima señal de alarma para el organismo que indica infección y pone en marcha los sistemas protectores del hospedador. Los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) se unen a moléculas receptoras tipo toll (TLR) y otras moléculas y estimulan la producción de citocinas (v. capítulos 8 y 10). En algunos casos, la respuesta del hospedador es excesiva y puede incluso poner en peligro su vida. La porción de lípido A del lipopolisacárido (LPS) producida por bacterias gramnegativas es un activador poderoso de las reacciones de fase aguda e inflamatorias y recibe la denominación de **endotoxina**. Es importante tener en cuenta que la endotoxina no equivale a la exotoxina y que únicamente las bacterias gramnegativas fabrican endotoxinas. Pueden producirse respuestas más débiles similares a las producidas por endotoxinas en estructuras de bacterias grampositivas, que incluyen los ácidos teicoico y lipoteicoico.

### CUADRO 14-3

#### Toxicidad mediada por endotoxinas

- Fiebre
- Leucopenia seguida de leucocitosis
- Activación del complemento
- Trombocitopenia
- Coagulación intravascular diseminada
- Disminución de la circulación periférica y de la perfusión a los órganos principales
- Shock
- Muerte

Las bacterias gramnegativas liberan endotoxinas durante la infección. La endotoxina se une a los receptores específicos (CD14 y TLR4) de los macrófagos, los linfocitos B y otras células con el fin de estimular la producción y la liberación de citocinas de fase aguda, como IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-6 y prostaglandinas (fig. 14-4). La endotoxina estimula, igualmente, la proliferación (mitógena) de los linfocitos B.

A concentraciones bajas, la endotoxina estimula también el desarrollo de respuestas protectoras como la fiebre, la vasodilatación y la activación de las respuestas inmunitaria e inflamatoria (cuadro 14-3). Sin embargo, las concentraciones de endotoxinas en la sangre de los pacientes con septicemia (bacterias en la sangre) por bacterias gramnegativas pueden ser muy elevadas, y las respuestas a las mismas pueden ser devastadoras, llegando a producir shock septicémico e incluso la muerte. Las elevadas concentraciones de endotoxinas pueden activar también la vía alternativa del complemento y la producción de anafilotoxinas (C3a, C5a), lo que contribuye a la vasodilatación y fuga capilar. Combinadas con TNF e IL-1 esto puede determinar hipotensión y shock. También se puede producir una coagulación intravascular diseminada (CID) como consecuencia de la activación de las vías de la coagulación de la sangre. La fiebre elevada, las petequias (lesiones cutáneas provocadas por la extravasación capilar) y los síntomas potenciales de shock (consecuencia del aumento de la permeabilidad vascular) que se asocian a la infección por *Neisseria meningitidis* están relacionados con las grandes cantidades de endotoxina que se liberan durante la infección.

### INMUNOPATOGENIA

En muchos casos, los síntomas de la infección bacteriana se producen porque la infección causa unas excesivas respuestas inmunitarias e inflamatorias. Cuando está limitada y controlada, la respuesta de fase aguda frente a los componentes de la pared celular, especialmente la endotoxina, es una respuesta antibacteriana protectora. Sin embargo, cuando sucede como respuesta sistémica descontrolada, la respuesta de fase aguda y la inflamación pueden originar síntomas potencialmente mortales asociados a septicemia o meningitis (v. fig. 14-4). Los neutrófilos activados, los macrófagos y el complemento pueden provocar lesiones en el lugar de la infección. La activación del complemento induce también la liberación de anafilotoxinas, que inician la permeabilidad vascular y la rotura de los capilares. Las tormentas de citocinas ocasionadas por los superantígenos y la endotoxina pueden provocar shock y alteraciones de la función corporal. La formación de granulomas inducida por los linfocitos T CD4 y los macrófagos frente a *Mycobacterium tuberculosis* también puede ser causa de destrucción tisular. Las respuestas autoinmunitarias se

## CUADRO 14-4

**Defensas microbianas frente a los mecanismos inmunológicos del hospedador**

Encapsulación  
 Mimetismo antigénico  
 Enmascaramiento antigénico  
 Cambio antigénico  
 Producción de proteasas antiinmunoglobulinas  
 Destrucción de los fagocitos  
 Inhibición de la quimiotaxis  
 Inhibición de la fagocitosis  
 Inhibición de la fusión fagolisosómica  
 Resistencia a las enzimas lisosomales  
 Replicación intracelular

pueden activar por proteínas bacterianas, como la proteína M de *S. pyogenes*, que se parece a nivel antigénico al tejido cardíaco. Los anticuerpos frente a la proteína M muestran una reactividad cruzada con el corazón y pueden empeorar su daño en la fiebre reumática. Los inmunocomplejos depositados en los glomerulos renales producen la glomerulonefritis postestreptocócica. En el caso de *Chlamydia*, *Treponema* (sífilis), *Borrelia* (enfermedad de Lyme) y otras bacterias, la respuesta inmunitaria del hospedador es la principal causa de los síntomas de la enfermedad en los pacientes.

## MECANISMOS DE EVASIÓN DE LAS DEFENSAS DEL ORGANISMO HOSPEDADOR

Las bacterias son parásitos y la evasión de las respuestas protectoras del hospedador supone una ventaja selectiva. Lógicamente, cuanto mayor es el período en que una infección bacteriana permanece en el hospedador, mayor es el tiempo del que las bacterias disponen para proliferar y producir daño. Por tanto, las bacterias que pueden evitar o inutilizar las

## CUADRO 14-5

**Ejemplos de microorganismos encapsulados**

*Staphylococcus aureus*  
*Streptococcus pneumoniae*  
*Streptococcus pyogenes* (grupo A)  
*Streptococcus agalactiae* (grupo B)  
*Bacillus anthracis*  
*Bacillus subtilis*  
*Neisseria gonorrhoeae*  
*Neisseria meningitidis*  
*Haemophilus influenzae*  
*Escherichia coli*  
*Klebsiella pneumoniae*  
 Género *Salmonella*  
*Yersinia pestis*  
*Campylobacter fetus*  
*Pseudomonas aeruginosa*  
*Bacteroides fragilis*  
*Cryptococcus neoformans* (levadura)

## CUADRO 14-6

**Ejemplos de patógenos intracelulares**

Género *Mycobacterium*  
 Género *Brucella*  
 Género *Francisella*  
 Género *Rickettsia*  
 Género *Chlamydia*  
*Listeria monocytogenes*  
*Salmonella typhi*  
*Shigella dysenteriae*  
*Yersinia pestis*  
*Legionella pneumophila*

defensas del hospedador presentan una mayor capacidad potencial de producción de enfermedad. Las bacterias han desarrollado diversos mecanismos para eludir las principales defensas antibacterianas, al eludir su reconocimiento y destrucción por las células fagocíticas, inactivar o evitar el sistema de complemento y anticuerpos, e incluso mediante la proliferación intracelular con el fin de esconderse de estas respuestas del hospedador (cuadro 14-4).

La cápsula constituye uno de los factores de virulencia más importante (cuadro 14-5). Estas estructuras funcionan protegiendo a las bacterias frente a las respuestas inmunitarias y fagocíticas. Por lo general, las cápsulas están formadas por polisacáridos, los cuales son poco inmunógenos. La cápsula de *S. pyogenes*, por ejemplo, se compone de ácido hialurónico, el cual remeda al tejido conectivo humano para enmascarar a las bacterias y eludir que sean reconocidas por el sistema inmunitario. Esta cápsula actúa también como una «camiseta de fútbol resbaladiza», la cual resulta difícil de asir y se rasga cuando un fagocito la toma. Igualmente, la cápsula protege a la bacteria de su destrucción en el interior de un fagolisosoma de un macrófago o un leucocito. Todas estas propiedades pueden ampliar el período de permanencia de las bacterias en la sangre (bacteriemia) antes de ser eliminadas por las respuestas del hospedador. Los mutantes de las bacterias normalmente encapsuladas que pierden la capacidad de formar una cápsula pierden también su virulencia, como se ha descrito en el caso de *Streptococcus pneumoniae* y *N. meningitidis*. La formación de una **biopelícula**, la cual se compone de material capsular, puede evitar la acción de los anticuerpos y el complemento sobre las bacterias que lo integran.

Las bacterias pueden eludir la respuesta humoral por **variación antigénica**, por **inactivación de anticuerpos** o por **crecimiento intracelular**. *N. gonorrhoeae* puede modificar la estructura de sus antígenos de superficie con el fin de eludir la acción de los anticuerpos y produce una proteasa que degrada la inmunoglobulina A (IgA). *S. aureus* fabrica una proteína de unión a la IgG, la proteína A, que previene que el anticuerpo active el complemento o sea una opsonina y enmascara a la bacteria frente a la detección. Las bacterias que crecen intracelularmente incluyen micobacterias, franciselas, bruceas, clamidias y rickettsias (cuadro 14-6). A diferencia de la mayoría de las bacterias, el control de estas bacterias requiere que las respuestas inmunitarias mediadas por los linfocitos T cooperadores activen los macrófagos para destruir o crear una pared (granuloma) alrededor de las células infectadas (como en el caso de *M. tuberculosis*).

Las bacterias eluden la acción del complemento privando el acceso de los componentes a la membrana,

**Tabla 14-4** Métodos para evitar la muerte por fagocitosis

| Método                                   | Ejemplo   |
|--|---|
| Inhibición de la fusión del fagolisosoma | Género <i>Legionella</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , género <i>Chlamydia</i>  |
| Resistencia a las enzimas lisosomales    | <i>Salmonella typhimurium</i> , género <i>Coxiella</i> , género <i>Ehrlichia</i> , <i>Mycobacterium leprae</i> , género <i>Leishmania</i> |
| Adaptación a la replicación citoplásmica | <i>Listeria</i> , <i>Francisella</i> , género <i>Rickettsia</i>   |

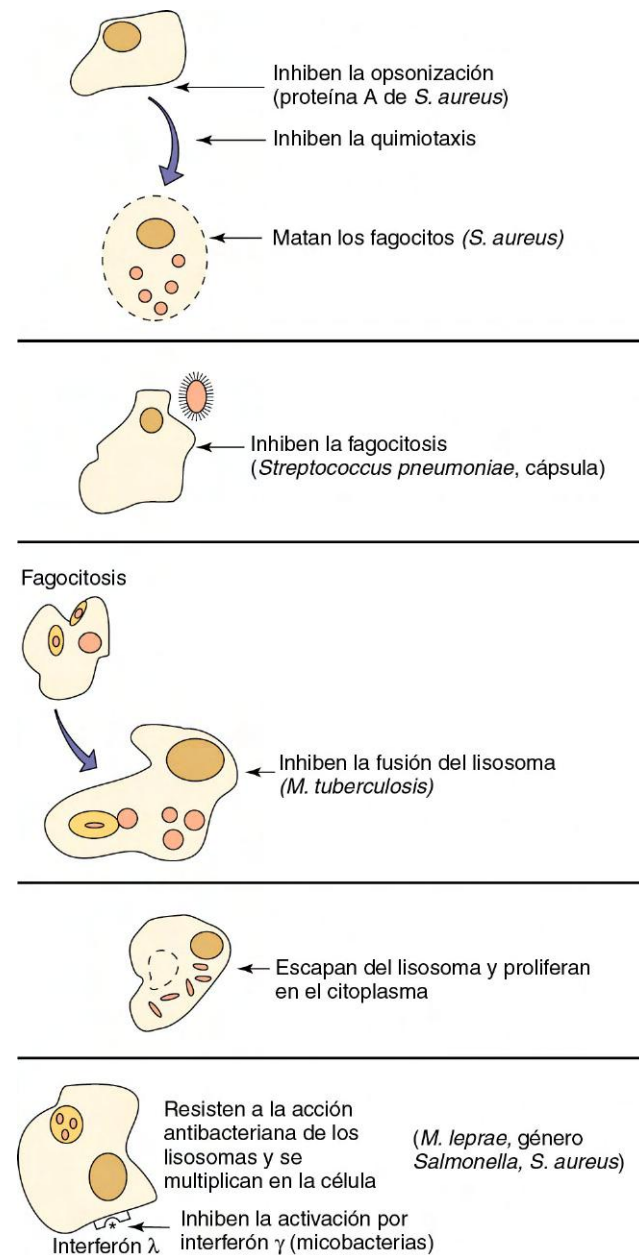
enmascarándose y por inhibición de la activación de la cascada. El grueso peptidoglucano de las bacterias grampositivas y el antígeno O de gran longitud del LPS de la mayoría de las bacterias gramnegativas (no especies de *Neisseria*) previenen que el complemento acceda a la membrana bacteriana y la protegen frente al daño. Al degradar el componente C5a del complemento, *S. pyogenes* puede limitar la quimiotaxis de los leucocitos al sitio de infección. Para compensar la falta de antígeno O, *N. gonorrhoeae* une el ácido siálico a su lipooligosacárido (LOS) para inhibir la activación del complemento.

Los fagocitos (neutrófilos, macrófagos) representan la defensa antibacteriana más importante, si bien un gran número de bacterias puede burlar la fagocitosis a través de diversos mecanismos. Pueden producir enzimas capaces de lisar las células fagocíticas (p. ej., la estreptolisina producida por *S. pyogenes* o la  $\alpha$ -toxina fabricada por *C. perfringens*). Pueden inhibir la fagocitosis (p. ej., como consecuencia de la presencia de la **cápsula** y de la **proteína M** producidas por *S. pyogenes*) o bien inhibir la destrucción intracelular. Los mecanismos bacterianos de protección frente a la destrucción intracelular incluyen la inhibición de la fusión del fagolisosoma, evitando así el contacto con sus contenidos bactericidas (especies de *Mycobacterium*), la resistencia mediada por la cápsula o por enzimas a las enzimas o las sustancias lisosómicas bactericidas o la capacidad para pasar del fagosoma al citoplasma del hospedador antes de exponerse a las enzimas lisosomales (tabla 14-4 y fig. 14-5). Por ejemplo, los estafilococos producen catalasa, una enzima que reduce la eficacia del sistema de la mieloperoxidasa. Muchas de las bacterias que son fagocitadas pero sobreviven a la fagocitosis pueden utilizar la célula como un lugar para proliferar y eludir las respuestas inmunitarias, así como un medio para diseminarse por todo el organismo.

Por otra parte, *S. aureus* puede eludir las defensas del hospedador separando con una pared la zona de la infección. *S. aureus* puede producir coagulasa, una enzima que facilita la conversión de la fibrina en fibrinógeno para producir una barrera tipo coágulo; esta característica distingue a *S. aureus* de *S. epidermidis*. *S. aureus* y *S. pyogenes* y otras bacterias son piógenas (formadoras de pus), y la formación de pus con la muerte de los neutrófilos limita el acceso de anticuerpos o de antibióticos a las bacterias. *M. tuberculosis* es capaz de sobrevivir en el hospedador al promover la creación de un granuloma, en el que las bacterias viables pueden subsistir durante toda la vida del individuo infectado. Las bacterias pueden reanudar su proliferación cuando se produce cualquier alteración del estado inmunitario del hospedador.

## RESUMEN

Los factores de virulencia primarios de las bacterias son la cápsula, las adhesinas, las invasinas, las enzimas degradativas, las toxinas y los mecanismos para evadir la acción de las



**Figura 14-5** Mecanismos bacterianos para escapar al ataque fagocítico. Se exponen ejemplos seleccionados de bacterias que usan los mecanismos antifagocíticos indicados.

defensas del hospedador. Las bacterias pueden poseer un único mecanismo de virulencia. Por ejemplo, *C. diphtheriae* dispone de un único mecanismo de virulencia basado en la toxina diftérica. Otras bacterias expresan diversos factores de virulencia. *S. aureus* es un ejemplo de este tipo de bacteria, ya que expresa adhesinas, enzimas degradativas, toxinas, catalasas y coagulasa, las cuales originan un abanico de estados patológicos. Además, diferentes cepas dentro de una especie bacteriana pueden expresar distintos mecanismos de virulencia. Por ejemplo, los síntomas y las secuelas de la gastroenteritis (diarrea) producida por *E. coli* pueden comprender desde la invasión y las heces sanguinolentas, la diarrea acuosa similar a la del cólera, hasta incluso una enfermedad hemorrágica grave dependiendo de la cepa específica implicada en la infección.



## PREGUNTAS

1. Nombre tres rutas mediante las que los patógenos exógenos pueden infectar a un individuo. Enumere cinco ejemplos de microorganismos que utilizan cada una de las rutas.
2. ¿Cómo son capaces los microorganismos de resistir la respuesta inmunitaria? Enumere al menos un ejemplo específico de cada mecanismo.
3. ¿Cuáles son los dos tipos generales de exotoxinas? Enumere ejemplos de cada tipo.

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es).

Visite [www.StudentConsult.com](http://www.StudentConsult.com) para ver una animación que muestra las funciones de *C. diphtheriae*, *B. anthracis*, *B. pertussis*, *P. aeruginosa*, *V. cholerae*, *E. coli* (enterotoxigénica), *C. botulinum*, *C. tetani* y *C. difficile*.

## BIBLIOGRAFÍA

- Bisno AL, Brito MO, Collins CM: Molecular basis of group A streptococcal virulence, *Lancet Infect Dis* 3:191-200, 2003.
- Bower S, Rosenthal KS: Bacterial cell walls: the armor, artillery and Achilles heel, *Infect Dis Clin Pract* 14:309-317, 2006.
- Brodell LA, Rosenthal KS: Skin structure and function: the body's primary defense against infection, *Infect Dis Clin Pract* 16:113-117, 2008.
- Cohen J, Powderly WC: *Infectious diseases*, ed 2, London, 2004, Mosby.
- Desvaux M, et al: Type III secretion: what's in a name? *Trends Microbiol* 14:157-160, 2006.
- Finlay BB, Falkow S: Common themes in microbial pathogenicity revisited, *Microbiol Mol Biol Rev* 61:136-169, 1997.
- Groisman EA, Ochman H: How *Salmonella* became a pathogen, *Trends Microbiol* 5:343-349, 1997.
- Lee CA: Pathogenicity islands and the evolution of bacterial pathogens, *Infect Agents Dis* 5:1-7, 1996.
- Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, editors: *Principles and practice of infectious diseases*, ed 6, Philadelphia, 2005, Churchill Livingstone.
- McClane BA, et al: *Microbial pathogenesis: a principles-oriented approach*, Madison, Conn, 1999, Fence Creek.
- Papageorgiou AC, Acharya KR: Microbial superantigens: from structure to function, *Trends Microbiol* 8:369-375, 2000.
- Reading N, Sperandio V: Quorum sensing: the many languages of bacteria, *FEMS Microbiol Lett* 254:1-11, 2006.
- Rosenthal KS: Are microbial symptoms "self-inflicted"? The consequences of immunopathology, *Infect Dis Clin Pract* 13:306-310, 2005.
- Excellent videos, prepared by the Howard Hughes Medical Institute, of the action of *E. coli* and *Salmonella* type III secretion devices promoting adhesion and intracellular growth can be seen at: [www.hhmi.org/biointeractive/disease/ecoli.html](http://www.hhmi.org/biointeractive/disease/ecoli.html) [www.hhmi.org/biointeractive/disease/salmonella.html](http://www.hhmi.org/biointeractive/disease/salmonella.html) A video of *Salmonella* virulence mechanisms: [www.youtube.com/watch?v=j5GvVQJVD\\_Y](http://www.youtube.com/watch?v=j5GvVQJVD_Y)



## RESPUESTAS

1. (1) Ingestión. Ejemplos: *Salmonella*, *Shigella*, *Bacillus cereus*, *E. coli*, especies de *Vibrio*.

(2) Inhalación. Ejemplos: especies de *Mycobacterium*, *Mycoplasma pneumoniae*, especies de *Legionella*, *Bordetella*, *Streptococcus*, *Chlamydia pneumoniae*.

(3) Picadura de artrópodo. Ejemplos: *Rickettsia*, *Ehrlichia*, *Coxiella*, *Francisella*, *Borrelia burgdorferi*.

2. Encapsulación. Ejemplo: antifagocítico: *Streptococcus pneumoniae*.

Crecimiento intracelular. Ejemplo: *Francisella tularensis*.

Proteasas antiinmunoglobulínicas. Ejemplo: *Neisseria gonorrhoeae*.

IgG se une a proteínas. Ejemplo: Proteína A de *Staphylococcus*.

Inhibición de la fusión de fagolisosomas. Ejemplo: *Legionella*, *Mycobacterium tuberculosis*.

Resistencia a enzimas lisosomales. Ejemplo: *Salmonella typhimurium*.

3. (1) Enzimas degradativas. Ejemplo:  $\alpha$ -toxina (fosfolipasa C de *C. perfringens*).

(2) Toxinas A-B. Ejemplo: toxoide tetánico.

(3) Superantígenos: toxina del síndrome del shock tóxico de *S. aureus*.

Este capítulo resume el material presentado en los capítulos 18 a 43, capítulos que se centran en los organismos individuales y en las enfermedades que causan. Creemos que se trata de un proceso importante para la comprensión del modo en que los organismos individuales producen enfermedad; sin embargo, cuando se desarrolla una infección en un paciente, el médico se plantea el diagnóstico valorando la presentación clínica y construyendo una lista de los organismos que mayor probabilidad tienen de causar la enfermedad. La causa de algunas enfermedades puede ser atribuida a un único organismo (p. ej., tétanos: *Clostridium tetani*). Sin embargo, lo más común es que muchos organismos pueden producir un cuadro clínico similar (p. ej., sepsis, neumonía, gastroenteritis, meningitis). El tratamiento clínico de las infecciones se basa, por consiguiente, en la capacidad de desarrollar un diagnóstico diferencial exacto; es decir, es crítico conocer qué organismos son los que se asocian más comúnmente con un proceso infeccioso particular.

El desarrollo de una infección depende de las complejas interacciones entre 1) la susceptibilidad del hospedador a la infección, 2) el potencial de virulencia del organismo y 3) las posibles interacciones entre el hospedador y el organismo. Es imposible resumir en un único capítulo las complejas interacciones que llevan al desarrollo de enfermedad en cada

órgano o sistema. Pertenece al dominio de textos globales sobre enfermedades infecciosas. Este capítulo, en cambio, está concebido para servir como una visión de conjunto muy amplia de las bacterias asociadas comúnmente con infecciones en localizaciones corporales específicas y con manifestaciones clínicas específicas (tablas 15-1 a 15-5). Dada la multitud de factores que influyen en la frecuencia relativa con la que los organismos específicos causan enfermedad (p. ej., edad, enfermedad de base, factores epidemiológicos, inmunidad del hospedador), no se pretende definir aquí todos los factores que se asocian con una enfermedad causada por organismos específicos. Se aporta dicho material, en parte, en los capítulos que siguen y en textos de enfermedades infecciosas. Además, no consideramos aquí el papel de los hongos, los virus y los parásitos, pues serán estudiados en secciones posteriores de este libro.

En esta edición de *Microbiología médica*, utilizamos estos capítulos resumen como introducción al estudio de bacterias, virus, hongos y parásitos. Reconocemos que los comentarios sobre una gran colección de organismos pueden llevar a confusión a muchos estudiantes que están iniciando el estudio de la microbiología. Esperamos que al emplear este capítulo como introducción aportemos a los estudiantes un armazón útil para catalogar la variedad de organismos responsables de enfermedades similares.

**Tabla 15-1** Visión de conjunto de patógenos bacterianos seleccionados

| Organismo   | Características clínicas  | Características epidemiológicas   | Factores de virulencia  | Tratamiento  |
|---|---|---|---|--|
| <b>Cocos grampositivos aerobios y anaerobios facultativos</b> |   |   |   |  |
| <i>Enterococcus faecalis</i> y <i>Enterococcus faecium</i>    | Infecciones del tracto urinario, peritonitis, bacteriemia, endocarditis   | Pacientes de edad avanzada y pacientes que han sido hospitalizados durante largos períodos de tiempo que hayan recibido antibióticos de amplio espectro         | Relativamente avirulentos   | Penicilina/ampicilina o vancomicina; combinada con gentamicina en la endocarditis o infecciones graves; linezolid, daptomicina, tigeciclina o quinupristina/dalfopristina                          |
| <i>Staphylococcus aureus</i>                                  | Infecciones supurativas: impétigo, foliculitis, forúnculos, ántrax, heridas<br>Infecciones diseminadas: bacteriemia, endocarditis, neumonía, empiema, osteomielitis, artritis séptica<br>Infecciones mediadas por toxinas: síndrome del shock tóxico, síndrome de la piel escaldada, intoxicación alimentaria | Coloniza la piel humana y las superficies mucosas; sobrevive en superficies ambientales; puede crecer a temperaturas extremas y en altas concentraciones de sal | Posee una gruesa capa de peptidoglucano, cápsula, proteína A, varias toxinas (citotoxinas, toxinas exfoliativas, enterotoxinas, toxina del síndrome del shock tóxico, leucocidina de Pantón-Valentine) y enzimas hidrolíticas | Infecciones localizadas: trimetoprima/sulfametoxazol, doxiciclina, clindamicina o linezolid<br>Infecciones sistémicas: oxacilina (si sensible) o vancomicina; daptomicina, tigeciclina o linezolid |
| <i>Staphylococcus</i> , coagulasa-negativo                    | Infecciones de heridas, infecciones del tracto urinario, infecciones de catéteres y derivaciones, infecciones de prótesis   | Coloniza la piel humana y las superficies mucosas; sobrevive en superficies ambientales; puede crecer a temperaturas extremas                                   | Posee una gruesa capa de peptidoglucano y una capa de limo polisacárida laxa; <i>Staphylococcus saprophyticus</i> produce elevadas concentraciones de ureasa  | Igual que con <i>S. aureus</i>   |

(Continúa)

Tabla 15-1 Visión de conjunto de patógenos bacterianos seleccionados (cont.)

| Organismo   | Características clínicas   | Características epidemiológicas   | Factores de virulencia  | Tratamiento  |
|---|--|---|---|--|
| <i>Streptococcus pyogenes</i> (grupo A)                         | Infecciones supurativas: faringitis, escarlatina, sinusitis, infección de la piel y de tejidos blandos (impétigo, erisipelas, celulitis, fascitis necrosante), síndrome del shock tóxico; bacteriemia<br>Infecciones no supurativas: fiebre reumática, glomerulonefritis | Diversas poblaciones  | Cápsula, proteína M, proteína similar a la proteína M, proteína F, exotoxinas pirógenas, estreptolisina S y O, estreptocinasa, desoxirribonucleasa, peptidasa C5a | Penicilina V, amoxicilina; macrólidos, cefalosporinas, clindamicina, vancomicina; desbridamiento quirúrgico en la fascitis necrosante                                    |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> (grupo B)                       | Enfermedad neonatal (comienzo temprano, comienzo tardío): bacteriemia, neumonía, meningitis; endometritis posparto, infección de heridas, infección de la piel y de tejidos blandos, infecciones del tracto urinario, neumonía   | Neonatos; mujeres embarazadas; pacientes con diabetes, cáncer o alcoholismo   | Similar al grupo A pero sin cápsula   | Penicilina; cefalosporinas o vancomicina   |
| <i>Streptococcus viridans</i>                                   | Formación de abscesos; septicemia en pacientes neutropénicos; endocarditis subaguda; infecciones odontogénicas; caries dental  | Pacientes con válvulas cardíacas anormales; pacientes neutropénicos   | Relativamente avirulento  | Penicilina; penicilina más aminoglucósidos; cefalosporina de amplio espectro, vancomicina  |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>                                 | Neumonía, sinusitis, otitis media, meningitis, bacteriemia, endocarditis, peritonitis bacteriana espontánea, artritis séptica  | Diversas: neonatos, niños, adultos con enfermedades crónicas, personas de edad avanzada   | Cápsula de polisacárido; ácido teicoico; inmunoglobulina A; proteasa; neumolisina O   | Penicilina; levofloxacino, cefalosporinas, clindamicina; cefalosporinas de amplio espectro, vancomicina  |
| <b>Bacilos grampositivos aerobios o anaerobios facultativos</b> |  |   |   |  |
| <i>Bacillus anthracis</i>                                       | Carbunco: cutáneo, gastrointestinal, por inhalación  | Trabajadores con animales; accidentes microbiológicos; bioterrorismo  | Cápsula; toxina edematógena; toxina letal; formación de esporas   | Carbunco cutáneo: amoxicilina<br>Carbunco por inhalación: ciprofloxacino o doxiciclina más rifampicina, vancomicina, penicilina, imipenem, clindamicina o claritromicina |
| <i>Bacillus cereus</i>  | Intoxicación alimentaria; infecciones oculares; bacteriemia; neumonía  | Alimento contaminado; lesión ocular traumática con introducción de tierra contaminada; consumo de drogas por inyección  | Toxinas termoestable y termolábil; toxina necrótica   | Intoxicación alimentaria: tratamiento sintomático<br>Otras infecciones: fluoroquinolonas o vancomicina, clindamicina, gentamicina  |
| <i>Corynebacterium diphtheriae</i>                              | Difteria: respiratoria, cutánea  | Diseminación por gotitas respiratorias a individuos no inmunizados  | Toxina diftérica  | Penicilina o eritromicina para eliminar el organismo y terminar la producción de toxina; inmunizar con toxoide diftérico   |
| <i>Corynebacterium jeikeium</i>                                 | Infecciones oportunistas; bacteriemia  | Pacientes inmunodeprimidos en mayor riesgo  | Desconocidos  | Vancomicina  |
| <i>Corynebacterium urealyticum</i>                              | Infecciones del tracto urinario, incluida la pielonefritis con cálculos; bacteriemia   | Los factores de riesgo incluyen inmunosupresión, trastornos genitourinarios subyacentes, procedimientos urológicos antecedentes, tratamiento antibiótico previo | Producción de ureasa  | Vancomicina  |
| <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>                             | Erisipeloide (lesión cutánea localizada); infección cutánea generalizada; septicemia   | Enfermedad ocupacional de carniceros, elaboradores y envasadores de productos cárnicos, granjeros, trabajos relacionados con aves y pescado, y veterinarios     | Desconocidos  | Infección localizada: penicilina, ciprofloxacino, clindamicina<br>Infección diseminada: ceftriaxona, imipenem  |

**Tabla 15-1** Visión de conjunto de patógenos bacterianos seleccionados (cont.)

| Organismo   | Características clínicas   | Características epidemiológicas   | Factores de virulencia   | Tratamiento   |
|---|--|---|--|---|
| <i>Listeria monocytogenes</i>                                   | Enfermedad neonatal de comienzo temprano: granulomatosis infantiséptica<br>Enfermedad neonatal de comienzo tardío: meningitis con septicemia; enfermedad pseudogripal en adultos; bacteriemia o enfermedad diseminada en mujeres embarazadas o pacientes con defecto inmunitario celular; meningitis | Hospedadores inmunodeprimidos, personas de edad avanzada, neonatos, mujeres embarazadas; ingesta de alimento contaminado                          | Listeriolisina O; internalinas; supervivencia y crecimiento intracelular; motilidad intracelular; crecimiento a 4 °C | Gentamicina más penicilina o ampicilina   |
| <b>Bacterias ácido-alcohol resistentes</b>                      |  |   |  |   |
| Complejo <i>Mycobacterium avium</i>                             | Enfermedad pulmonar localizada; enfermedad diseminada con afectación multiorgánica   | Enfermedad localizada en pacientes con enfermedad pulmonar crónica; enfermedad diseminada en el SIDA y otros pacientes con inmunodepresión        | Replicación intracelular   | Claritromicina o azitromicina combinada con rifabutina o etambutol  |
| <i>Mycobacterium leprae</i>                                     | Lepra: desde la forma tuberculoide hasta la forma lepromatosa  | El contacto íntimo con un individuo afectado es la causa más probable de diseminación   | Capacidad para sobrevivir y replicarse en los macrófagos   | Dapsona y rifampicina para la forma tuberculoide; se añade clofazimina para la forma lepromatosa  |
| Complejo <i>Mycobacterium tuberculosis</i>                      | Tuberculosis: enfermedad pulmonar, extrapulmonar   | Todas las edades en individuos con infección por el VIH se hallan en gran riesgo de enfermedad activa   | Capacidad para sobrevivir y replicarse en los macrófagos   | Tratamiento múltiple con ionizada (INH), rifampicina, etambutol y pirazinamida, seguido de INH más rifampicina; cepas multiresistentes  |
| <i>Nocardia</i>   | Enfermedad broncopulmonar; absceso cerebral; infecciones cutáneas primarias o secundarias: micetoma, infecciones linfocutáneas, celulitis, absceso subcutáneo  | Patógeno oportunista en pacientes inmunocompetentes con enfermedad pulmonar crónica o pacientes inmunodeprimidos con deficiencias de linfocitos T | Supervivencia y crecimiento intracelulares; catalasa y superóxido dismutasa  | Trimetoprima/sulfametoxazol en las infecciones cutáneas en pacientes inmunocompetentes; se añade amicacina, imipenem o cefalosporina de amplio espectro en la infección diseminada o la infección en el paciente inmunocomprometido |
| <i>Rhodococcus equi</i>   | Enfermedad broncopulmonar; infecciones oportunistas en pacientes inmunocompetentes   | Patógeno que se encuentra más comúnmente en pacientes inmunodeprimidos (p. ej., pacientes con SIDA, receptores de trasplantes)                    | Crecimiento y supervivencia intracelulares   | Tratamiento de combinación con vancomicina, carbapenems, aminoglucósidos, ciprofloxacino, rifampicina   |
| <b>Cocos gramnegativos aerobios</b>                             |  |   |  |   |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i>                                    | Gonorrea, artritis séptica; enfermedad inflamatoria de la pelvis; perihepatitis; septicemia  | Transmisión sexual, estado de portador asintomático   | <i>Pili</i> , adhesinas, proteasa IgA, proteínas fijadoras de transferrina, variación antigénica                     | Ceftriaxona más azitromicina o doxiciclina  |
| <i>Neisseria meningitidis</i>                                   | Meningitis, septicemia (meningococcemia); neumonía; artritis; uretritis  | Estado de portador, transmisión por aerosoles, más común en niños y adultos jóvenes   | Cápsula de polisacárido, endotoxina, <i>pili</i> , adhesinas, proteasa IgA, proteínas fijadoras de transferrina      | Ceftriaxona o cefotaxima  |
| <b>Bacilos gramnegativos aerobios y anaerobios facultativos</b> |  |   |  |   |
| <i>Acinetobacter</i>  | Infecciones oportunistas: neumonía, septicemia, infecciones del tracto urinario, infecciones de heridas  | Infecciones nosocomiales  | Desconocidos   | Imipenem o ceftazidima combinada con aminoglucósidos en las infecciones graves; cada vez es más frecuente la multiresistencia   |
| <i>Aeromonas</i>  | Infecciones de heridas; gastroenteritis  | Pacientes sanos e inmunodeprimidos  | Desconocidos   | Ciprofloxacino; trimetoprima/sulfametoxazol, gentamicina o amicacina como tratamiento alternativo   |
| <i>Bartonella bacilliformis</i>                                 | Enfermedad de Carrion (fiebre de Oroya) + «verruca peruana»  | Picadura de mosquito infectado  | Desconocidos   | Cloranfenicol + penicilina  |

Tabla 15-1 Visión de conjunto de patógenos bacterianos seleccionados (cont.)

| Organismo   | Características clínicas   | Características epidemiológicas  | Factores de virulencia  | Tratamiento   |
|---|--|--|---|---|
| <i>Bartonella henselae</i>  | Angiomatosis bacilar (AB); endocarditis subaguda; enfermedad por arañazo de gato (EAG) | Pacientes sanos (endocarditis, EAG) y pacientes inmunodeprimidos (AB)  | Desconocidos  | Azitromicina; eritromicina o doxiciclina  |
| <i>Bartonella quintana</i>  | Fiebre de las trincheras (FT); AB; endocarditis subaguda                               | Pacientes sanos (FT, endocarditis) o pacientes inmunodeprimidos (AB)   | Desconocidos  | Azitromicina; eritromicina o doxiciclina  |
| <i>Bordetella pertussis</i> ,<br><i>B. parapertussis</i>                | Tos ferina   | Transmisión por aerosoles; enfermedades graves en lactantes, más leves en adultos                              | Toxina pertussis, toxina adenilato ciclasa; adhesinas; citotoxina traqueal            | Tratamiento sintomático, eritromicina (u otro macrólido) para disminuir la infecciosidad; azitromicina para la profilaxis de contactos                    |
| <i>Brucella</i>   | Brucelosis   | Exposición a cabras, ovejas, ganado u otros animales infectados; bioterrorismo                                 | Capacidad para persistir y replicarse en los macrófagos                               | Doxiciclina más rifampicina; trimetoprima/sulfametoxazol  |
| Complejo <i>Burkholderia cepacia</i>                                    | Infecciones pulmonares; infecciones oportunistas                                       | Individuos comprometidos, especialmente los pacientes con fibrosis quística y enfermedad granulomatosa crónica | Desconocidos  | Trimetoprima/sulfametoxazol; piperacilina, ceftazidima o ciprofloxacino como tratamiento alternativo en caso de resistencia a trimetoprima/sulfametoxazol |
| <i>Burkholderia pseudomallei</i>  | Melioidosis (enfermedad pulmonar asintomática a grave)                                 | Patógeno oportunista   | Desconocidos  | Trimetoprima/sulfametoxazol + ceftazidima   |
| <i>Campylobacter jejuni</i> , <i>C. coli</i> ,<br><i>C. upsaliensis</i> | Gastroenteritis  | Infección zoonótica después de la ingesta de alimento, leche o agua contaminados                               | Factores que regulan la adherencia y la invasión en la mucosa intestinal              | Autolimitada; las infecciones graves se tratan con azitromicina; se emplean las tetraciclinas o fluoroquinolonas como tratamiento alternativo             |
| <i>Campylobacter fetus</i>  | Septicemia; meningitis; gastroenteritis; aborto espontáneo                             | Infecta a las personas mayores, pacientes inmunodeprimidos   | Desconocidos  | Aminoglucósidos, carbapenems, cloranfenicol   |
| <i>Cardiobacterium hominis</i>  | Endocarditis subaguda  | Patógeno oportunista en pacientes con válvula cardíaca previamente lesionada                                   | Desconocidos  | Penicilina o ampicilina   |
| <i>Eikenella corrodens</i>  | Endocarditis subaguda; infecciones de heridas  | Heridas por mordedura humana; patógeno oportunista en pacientes con válvula cardíaca previamente lesionada     | Desconocidos  | Penicilina, cefalosporinas, tetraciclina o fluoroquinolonas   |
| <i>Escherichia coli</i> : enteropatógena (ECEP)                         | Diarrea acuosa y vómitos   | Lactantes en países en desarrollo  | <i>Pili</i> formadores de bucles; adhesión y borramiento                              | Desconocido   |
| <i>E. coli</i> : enterohemorrágica (ECEH)                               | Diarrea acuosa; colitis hemorrágica; síndrome hemolítico urémico                       | Brotos transmitidos por alimentos, por agua en países desarrollados  | Toxinas Shiga; adhesión y borramiento   | Antibióticos contraindicados  |
| <i>E. coli</i> : enterotoxigénica (ECET)                                | Diarrea acuosa   | Diarrea infantil en países en desarrollo; diarrea del viajero  | <i>Pili</i> ; enterotoxinas termolábil y termoestable                                 | El ciprofloxacino acorta el curso (alto nivel de resistencia)   |
| <i>E. coli</i> : enteroagregante (ECEA)                                 | Diarrea con moco   | Diarrea infantil   | <i>Pili</i> ; citotoxinas   | Se utilizan las fluoroquinolonas en pacientes con SIDA  |
| <i>E. coli</i> : enteroinvasiva (ECEI)                                  | Diarrea acuosa; colitis hemorrágica  | Diarrea infantil en países en desarrollo   | Invasión y destrucción de las células epiteliales del colon                           | Los antibióticos reducen la duración de la enfermedad y la infecciosidad  |
| <i>E. coli</i> : uropatógena  | Cistitis; pielonefritis  | Mujeres sexualmente activas  | Adhesinas ( <i>pili P</i> , AAF/I, AAF/III, Dr); hemolisina; islotes de patogenicidad | Trimetoprima/sulfametoxazol, fluoroquinolonas   |
| <i>E. coli</i> : asociada a meningitis                                  | Meningitis aguda   | Neonatos   | Cápsula K1; fimbrias S; invasión celular  | Cefalosporinas de espectro extendido  |
| <i>Francisella tularensis</i>   | Tularemia: ulceroglandular, oculoglandular, neumónica                                  | Picaduras de garrapatas; exposición a conejos infectados; bioterrorismo  | Cápsula   | Doxiciclina o ciprofloxacino en las infecciones leves; se añade gentamicina en las infecciones graves   |

**Tabla 15-1** Visión de conjunto de patógenos bacterianos seleccionados (cont.)

| Organismo                           | Características clínicas  | Características epidemiológicas   | Factores de virulencia   | Tratamiento  |
|-------------------------------------|---|---|--|--|
| <i>Haemophilus influenzae</i>       | Cepas de tipo b encapsuladas: meningitis, septicemia, celulitis, epiglotitis<br>Cepas no encapsuladas: otitis media, sinusitis, bronquitis, neumonía  | Transmisión por aerosoles en niños jóvenes no inmunizados; diseminación a partir del tracto respiratorio superior en personas mayores con enfermedad respiratoria crónica | Cápsula de polisacárido; <i>pili</i> ; adhesinas; proteasa IgA   | Cefalosporina de amplio espectro, azitromicina o fluoroquinolona; muchas cepas son resistentes a ampicilina  |
| <i>Helicobacter pylori</i>          | Gastritis, úlceras péptica y duodenal; adenocarcinoma gástrico  | Infecciones particularmente comunes en personas de clase socioeconómica baja o en países en desarrollo  | Ureasa; proteína del shock térmico; proteína inhibidora de ácido; adhesinas; mucinasa; fosfolipasas; citotoxina vacuolizante; otros factores | Tratamiento multifarmacológico: omeprazol + amoxicilina + claritromicina   |
| <i>Kingella kingae</i>              | Endocarditis subaguda   | Patógeno oportunista en pacientes con válvula cardíaca previamente lesionada  | Desconocidos   | $\beta$ -Lactámico con inhibidor de $\beta$ -lactamasa, cefalosporinas, macrólidos, tetraciclinas, fluoroquinolona                                 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>        | Neumonía; infecciones del tracto urinario   | Infección nosocomial; alcoholismo   | Cápsula  | Cefalosporinas, fluoroquinolonas   |
| <i>Legionella pneumophila</i>       | Enfermedad de los legionarios (neumonía); fiebre de Pontiac (enfermedad pseudogripal)   | Transmitida por agua; personas de edad avanzada y pacientes inmunodeprimidos  | Adhesinas C3b; citotoxinas; evasión de la fusión fagolisosómica  | Macrólidos (eritromicina, azitromicina, claritromicina); fluoroquinolonas como tratamiento alternativo   |
| <i>Moraxella catarrhalis</i>        | Bronconeumonía; infecciones óticas u oculares   | Niños; pacientes con sistema pulmonar comprometido  | Desconocidos   | Cefalosporinas; amoxicilina/ácido clavulánico  |
| <i>Proteus mirabilis</i>            | Infecciones del tracto urinario, infecciones de heridas   | Anomalía estructural en el tracto urinario  | Ureasa; motilidad de enjambre ( <i>swarming</i> )  | Amoxicilina; trimetoprima/sulfametoxazol; cefalosporinas; fluoroquinolonas   |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>       | Pulmonar; infección primaria de piel y de tejidos blandos: heridas por quemaduras, foliculitis, osteocondritis; infecciones del tracto urinario; infecciones óticas u oculares; bacteriemia; endocarditis | Infecciones nosocomiales  | Cápsula; exotoxina A; ExoS; fosfolipasa C; elastasa  | Se suele requerir un tratamiento combinado (p. ej., aminoglucósido con cefalosporinas de espectro extendido, piperacilina-tazobactam o carbapenem) |
| <i>Salmonella enterica</i>          | Diarrea; fiebre entérica (serovar Typhi)  | Alimento contaminado; pacientes inmunodeprimidos en gran riesgo de bacteriemia  | Sistema de secreción de tipo III; invasión de células epiteliales; supervivencia en los macrófagos   | Puede prolongar el estado de portador en el tratamiento de la diarrea simple; fluoroquinolonas en la fiebre entérica                               |
| <i>Serratia, Enterobacter</i>       | Neumonía; infecciones del tracto urinario; infecciones de heridas   | Infecciones nosocomiales  | Desconocidos   | Carbapenems; piperacilina-tazobactam   |
| <i>Shigella</i>                     | Disentería bacilar  | Alimento o agua contaminados; diseminación de persona a persona   | Sistema de secreción de tipo III; diseminación intracelular; inducción de apoptosis del macrófago  | Ampicilina; trimetoprima/sulfametoxazol; fluoroquinolonas  |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> | Amplia variedad de infecciones locales y sistémicas   | Infecciones nosocomiales  | Desconocidos   | Trimetoprima/sulfametoxazol; doxiciclina o ceftazidima como alternativa  |
| <i>Streptobacillus moniliformis</i> | Fiebre por mordedura de rata; fiebre de Haverhill   | Mordedura de rata o de otro pequeño roedor; ingestión de alimento o agua contaminados   | Desconocidos   | Penicilina; tetraciclina   |
| <i>Vibrio cholerae</i>              | Diarrea acuosa grave; septicemia  | Niños y adultos en países en desarrollo   | Toxina del cólera; <i>pilus</i> corregulado por toxina (TCP); otras toxinas; neuraminidasa   | Rehidratación; azitromicina; doxiciclina o ciprofloxacino como alternativa   |
| <i>Vibrio parahaemolyticus</i>      | Diarrea acuosa; infección de heridas  | Brotos transmitidos por mariscos  | Hemolisina/enterotoxina  | Rehidratación para la diarrea; doxiciclina + ceftriaxona para la infección de heridas  |

(Continúa)

Tabla 15-1 Visión de conjunto de patógenos bacterianos seleccionados (cont.)

| Organismo  | Características clínicas  | Características epidemiológicas   | Factores de virulencia   | Tratamiento   |
|--|---|---|--|---|
| <i>Vibrio vulnificus</i>   | Infecciones de heridas; septicemia primaria   | Individuos comprometidos con enfermedades hepáticas o crónicas preexistentes  | Cápsula; numerosas enzimas de degradación  | Minociclina o doxiciclina + ceftriaxona o cefotaxima  |
| <b>Anaerobios</b>  |   |   |  |   |
| <i>Actinomyces</i>   | Actinomycosis: cervicofacial, torácica, abdominal, pélvica, sistema nervioso central  | Coloniza las superficies mucosas humanas (orofaringe, intestino, vagina)  | Desconocidos   | Desbridamiento quirúrgico; penicilina; carbapenems, macrólidos o clindamicina como fármacos alternativos  |
| <i>Bacteroides fragilis</i>  | Infecciones polimicrobianas del abdomen, del tracto genital femenino, cutáneas y de tejidos blandos                             | Habitante normal del tracto gastrointestinal  | Cápsula de polisacárido; ácidos grasos de cadena corta; catalasa; superóxido dismutasa; enzimas hidrolíticas   | Metronidazol; carbapenems; piperacilina/tazobactam  |
| <i>Clostridium botulinum</i>   | Botulismo: transmitida por alimentos, lactantes, herida   | Se encuentra en el ambiente (p. ej., suelo, agua, aguas residuales) y el tracto gastrointestinal de animales y humanos                    | Esporas; la toxina botulínica bloquea la liberación del neurotransmisor acetilcolina   | Apoyo respiratorio + metronidazol o penicilina + antitoxina botulínica trivalente   |
| <i>Clostridium difficile</i>   | Diarrea asociada a antibióticos; colitis pseudomembranosa   | Coloniza el tracto gastrointestinal humano y el tracto genital femenino; contamina el ambiente hospitalario; empleo previo de antibiótico | Esporas; enterotoxina; citotoxina  | Suspender los antibióticos implicados; metronidazol o vancomicina   |
| <i>Clostridium perfringens</i>   | Infecciones de tejidos blandos: celulitis, miositis, mionecrosis; intoxicación alimentaria; enteritis necrosante; septicemia    | Se encuentra en el ambiente (p. ej., suelo, agua, aguas residuales) y el tracto gastrointestinal de animales y humanos                    | Esporas; producción de muchas toxinas y de enzimas hemolíticas   | Desbridamiento quirúrgico + penicilina  |
| <i>Clostridium tetani</i>  | Tétanos: generalizado, localizado, neonatal   | Se encuentra en el ambiente (p. ej., suelo, agua, aguas residuales) y el tracto gastrointestinal de animales y humanos                    | Esporas; la tetanospasmina bloquea la liberación de neurotransmisores para las sinapsis inhibitorias   | Desbridamiento de la herida + penicilina o metronidazol + vacunación con toxoide tetánico + inmunización pasiva   |
| <i>Propionibacterium acnes</i>   | Acné; infecciones oportunistas (p. ej., de catéteres, derivaciones y otros dispositivos de prótesis)                            | Coloniza la piel y las superficies mucosas humanas  | Patógeno oportunista de virulencia relativamente baja  | La acné se trata con peróxido de benzoilo + clindamicina o eritromicina   |
| <b>Anaplasma, Ehrlichia, Rickettsia, Coxiella, Mycoplasma, Chlamydia y Chlamydophila</b> |   |   |  |   |
| <i>Anaplasma phagocytophilum</i>   | Anaplasmosis (ehrlichiosis granulocítica)   | Transmisión por picadura de garrapata ( <i>Ixodes</i> )   | Supervivencia y crecimiento intracelulares; lesión celular mediada por oxidante  | Doxiciclina; rifampicina como tratamiento alternativo   |
| <i>Chlamydia trachomatis</i>   | Tracoma; conjuntivitis neonatal y neumonía; uretritis; cervicitis; proctitis; salpingitis; linfogranuloma venéreo               | Tracoma en países en desarrollo; exposición a secreciones infectadas durante el nacimiento o el contacto sexual                           | Desconocidos   | Doxiciclina, eritromicina o azitromicina; fluoroquinolonas  |
| <i>Chlamydophila pneumoniae</i>  | Neumonía; cardiopatía (?)   | Niños, adultos jóvenes  | Desconocidos   | Macrólidos; doxiciclina, levofloxacino  |
| <i>Chlamydophila psittaci</i>  | Neumonía  | Exposición a aves y sus secreciones   | Desconocidos   | Doxiciclina o macrólidos  |
| <i>Coxiella burnetii</i>   | Fiebre Q: aguda (fiebre, cefalea, escalofríos, mialgias, hepatitis granulomatosa) o crónica (endocarditis, disfunción hepática) | Personas expuestas a ganado infectado; adquirida principalmente por inhalación; relativamente infrecuente en Estados Unidos               | Supervivencia y replicación intracelulares; formación de estructuras esporiformes que favorecen la supervivencia en el ambiente; formación de inmunocomplejos en la enfermedad crónica | Enfermedad aguda: doxiciclina<br>Enfermedad crónica: doxiciclina + hidroxycloquinina; se emplean las fluoroquinolonas como alternativa a la doxiciclina |



**Tabla 15-1** Visión de conjunto de patógenos bacterianos seleccionados (cont.)

| Organismo   | Características clínicas  | Características epidemiológicas   | Factores de virulencia  | Tratamiento   |
|---|---|---|---|---|
| <i>Ehrlichia chaffeensis</i>  | Ehrlichiosis monocítica   | Transmisión por picadura de garrapata ( <i>Amblyomma</i> )  | Supervivencia y replicación intracelulares; lesión celular mediada por oxidante   | Doxiciclina; se emplea la rifampicina empleada como tratamiento alternativo                   |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i>  | Traqueobronquitis; faringitis; neumonía atípica   | La enfermedad sintomática es más común en niños que en adultos; enfermedad grave en pacientes con hipogammaglobulinemia   | Proteína adhesina P1  | Eritromicina, doxiciclina, fluoroquinolonas   |
| <i>Rickettsia rickettsii</i>  | Fiebre maculosa de las Montañas Rocosas   | Muy prevalente en excursionistas y otros individuos que pasan mucho tiempo al aire libre; transmisión por picadura de garrapata ( <i>Dermacentor</i> en Estados Unidos) | Diseminación intracelular y rápida de célula a célula; lesión celular mediada por oxidante  | Doxiciclina; empleo de fluoroquinolonas como tratamiento alternativo                          |
| <b>Espiroquetas</b>   |   |   |   |   |
| <i>Borrelia burgdorferi</i> , <i>B. garinii</i> , <i>B. afzelii</i> | Enfermedad de Lyme: eritema migratorio; anomalías cardíacas, neurológicas o reumatológicas          | Transmisión por garrapatas ( <i>Ixodes</i> )  | Proteínas de fijación a superficies   | Inicial: amoxicilina, doxiciclina, cefuroxima; tardío: ceftriaxona, cefotaxima o penicilina G |
| <i>Borrelia recurrentis</i>   | Fiebre recurrente epidémica   | Transmisión por piojo humano; no hay hospedador animal  | La variación antigénica durante las infecciones causa recidivas   | Tetraciclinas; penicilinas  |
| Especies de <i>Borrelia</i>   | Fiebre recurrente endémica  | Transmisión por picadura de garrapata (Ornithodoros); reservorio en roedores y pequeños mamíferos   | La variación antigénica durante las infecciones produce recidivas   | Tetraciclinas; penicilinas  |
| <i>Leptospira interrogans</i>                                       | Leptospirosis: de enfermedad seudogripal leve a enfermedad multiorgánica grave (enfermedad de Weil) | Transmisión por exposición a orina o tejidos infectados de roedores, perros, animales de granja, animales silvestres  | Invasión directa a través de la piel y replicación en los tejidos; glomerulonefritis por inmunocomplejos  | Penicilina; doxiciclina   |
| <i>Treponema pallidum</i>   | Sífilis: primaria, secundaria, terciaria, congénita   | Transmisión congénita o por contacto sexual   | Adherencia a células del hospedador; hialuronidasa, capa antifagocítica; la destrucción tisular está mediada principalmente por la respuesta inmunitaria del hospedador | Penicilinas; doxiciclina o azitromicina como tratamiento alternativo                          |

ECEA, *E. coli* enteroagregante; ECEH, *E. coli* enterohemorrágica; ECEI, *E. coli* enteroinvasiva; ECEP, *E. coli* enteropatógena; ECET, *E. coli* enterotoxigénica; FAA, fimbrias de adhesión agregativa; INH, isonicotinilhidrazina; SIDA, síndrome de inmunodeficiencia adquirida; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

**Tabla 15-2** Resumen de las bacterias asociadas con enfermedades humanas

| Sistema afectado                            | Patógenos   |
|---|---|
| <b>Infecciones respiratorias superiores</b> |   |
| Faringitis                                  | <b><i>Streptococcus pyogenes</i></b> , <i>Streptococcus</i> grupo C, <i>Arcanobacterium haemolyticum</i> , <i>Chlamydomydia pneumoniae</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Corynebacterium diphtheriae</i> , <i>Corynebacterium ulcerans</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Francisella tularensis</i>           |
| Sinusitis                                   | <b><i>Streptococcus pneumoniae</i></b> , <b><i>Haemophilus influenzae</i></b> , <b>mezcla de anaerobios y aerobios</b> , <b><i>Moraxella catarrhalis</i></b> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus</i> grupo A, <i>Chlamydomydia pneumoniae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> y otros bacilos gramnegativos |
| Epiglotitis                                 | <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>  |
| <b>Infecciones óticas</b>                   |   |
| Otitis externa                              | <b><i>Pseudomonas aeruginosa</i></b> , <b><i>Staphylococcus aureus</i></b> , <i>Streptococcus</i> grupo A   |
| Otitis media                                | <b><i>Streptococcus pneumoniae</i></b> , <b><i>Haemophilus influenzae</i></b> , <b><i>Moraxella catarrhalis</i></b> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus</i> grupo A, mezcla de anaerobios y aerobios  |
| <b>Infecciones oculares</b>                 |   |
| Conjuntivitis                               | <b><i>Staphylococcus aureus</i></b> , <b><i>Streptococcus pneumoniae</i></b> , <b><i>Haemophilus aegyptius</i></b> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Francisella tularensis</i> , <i>Chlamydia trachomatis</i>  |
| Queratitis                                  | <b><i>Staphylococcus aureus</i></b> , <b><i>Streptococcus pneumoniae</i></b> , <b><i>Pseudomonas aeruginosa</i></b> , <i>Streptococcus</i> grupo A, <i>Proteus mirabilis</i> y otras enterobacterias, especies de <i>Bacillus</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i>  |

(Continúa)

Tabla 15-2 Resumen de las bacterias asociadas con enfermedades humanas (cont.)

| Sistema afectado                                  | Patógenos  |
|---|--|
| Endoftalmitis                                     | <b>Bacillus cereus, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus coagulasa-negativos,</b> especies de <i>Propionibacterium</i> , especies de <i>Corynebacterium</i>   |
| <b>Infecciones pleuropulmonares y bronquiales</b> |  |
| Bronquitis  | <b>Moraxella catarrhalis, Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Bordetella pertussis,</b> <i>Mycoplasma pneumoniae, Chlamydophila pneumoniae</i>   |
| Empiema   | <b>Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus grupo A, Bacteroides fragilis,</b> <i>Klebsiella pneumoniae</i> y otras enterobacterias, especies de <i>Actinomyces</i> , especies de <i>Nocardia, Mycobacterium tuberculosis</i> y otras especies   |
| Neumonía  | <b>Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, otras enterobacterias,</b> <i>Moraxella catarrhalis, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia trachomatis, Chlamydophila pneumoniae, Chlamydophila psittaci, Pseudomonas aeruginosa,</i> especies de <i>Burkholderia</i> , especies de <i>Legionella, Francisella tularensis, Bacteroides fragilis</i> , especies de <i>Nocardia, Rhodococcus equi, Mycobacterium tuberculosis</i> y otras especies, <i>Coxiella burnetii, Rickettsia rickettsii</i> y otras muchas bacterias |
| <b>Infecciones del tracto urinario</b>            |  |
| Cistitis y pielonefritis                          | <b>Escherichia coli, Proteus mirabilis, otras enterobacterias, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus saprophyticus, Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Streptococcus grupo B,</b> especies de <i>Enterococcus, Aerococcus urinae, Mycobacterium tuberculosis</i>  |
| Cálculos renales                                  | <b>Proteus mirabilis, Morganella morganii, Klebsiella pneumoniae, Corynebacterium urealyticum,</b> <i>Staphylococcus saprophyticus, Ureaplasma urealyticum</i>   |
| Absceso renal                                     | <b>Staphylococcus aureus,</b> mezcla de anaerobios y aerobios, <i>Mycobacterium tuberculosis</i>   |
| Prostatitis                                       | <b>Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae,</b> otras enterobacterias, especies de <i>Enterococcus, Neisseria gonorrhoeae, Mycobacterium tuberculosis</i> y otras especies   |
| <b>Infecciones intraabdominales</b>               |  |
| Peritonitis                                       | <b>Escherichia coli, Bacteroides fragilis y otras especies, especies de Enterococcus, Klebsiella pneumoniae,</b> otras enterobacterias, <i>Pseudomonas aeruginosa, Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus,</i> especies de <i>Fusobacterium</i> , especies de <i>Clostridium</i> , especies de <i>Peptostreptococcus, Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, Mycobacterium tuberculosis</i>  |
| Peritonitis asociada con la diálisis              | <b>Staphylococcus coagulasa-negativos, Staphylococcus aureus,</b> especies de <i>Streptococcus</i> , especies de <i>Corynebacterium</i> , especies de <i>Propionibacterium, Escherichia coli</i> y otras enterobacterias, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , especies de <i>Acinetobacter</i>   |
| <b>Infecciones cardiovasculares</b>               |  |
| Endocarditis                                      | <b>Streptococcus viridans, Staphylococcus coagulasa-negativos, Staphylococcus aureus,</b> especies de <i>Aggregatibacter, Cardiobacter hominis, Eikenella corrodens, Kingella kingii, Streptococcus pneumoniae,</i> especies de <i>Abiotrophia, Rothia mucilaginoso,</i> especies de <i>Enterococcus</i> , especies de <i>Bartonella, Coxiella burnetii</i> , especies de <i>Brucella, Erysipelothrix rhusiopathiae,</i> enterobacterias, <i>Pseudomonas aeruginosa,</i> especies de <i>Corynebacterium</i> , especies de <i>Propionibacterium</i>   |
| Miocarditis                                       | <i>Corynebacterium diphtheriae, Clostridium perfringens, Streptococcus grupo A, Borrelia burgdorferi, Neisseria meningitidis, Staphylococcus aureus, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydophila pneumoniae, Chlamydophila psittaci, Rickettsia rickettsii, Orientia tsutsugamushi</i>  |
| Pericarditis                                      | <i>Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Mycoplasma pneumoniae, Mycobacterium tuberculosis</i> y otras especies  |
| <b>Sepsis</b>                                     |  |
| Sepsis general                                    | <b>Staphylococcus aureus, Staphylococcus coagulasa-negativos, Escherichia coli,</b> especies de <i>Klebsiella,</i> especies de <i>Enterobacter, Proteus mirabilis,</i> otras enterobacterias, <i>Streptococcus pneumoniae</i> y otras especies, especies de <i>Enterococcus, Pseudomonas aeruginosa,</i> otras muchas bacterias  |
| Sepsis asociada con la transfusión                | <b>Staphylococcus coagulasa-negativos, Staphylococcus aureus, Yersinia enterocolitica,</b> grupo de <i>Pseudomonas fluorescens,</i> especies de <i>Salmonella,</i> otras enterobacterias, <i>Campylobacter jejuni</i> y otras especies, <i>Bacillus cereus</i> y otras especies  |
| Tromboflebitis séptica                            | <i>Staphylococcus aureus, Bacteroides fragilis,</i> especies de <i>Klebsiella,</i> especies de <i>Enterobacter, Pseudomonas aeruginosa,</i> especies de <i>Fusobacterium, Campylobacter fetus</i>  |
| <b>Infecciones del sistema nervioso central</b>   |  |
| Meningitis  | <b>Streptococcus grupo B, Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis, Listeria monocytogenes,</b> <i>Haemophilus influenzae, Escherichia coli,</i> otras enterobacterias, <i>Staphylococcus aureus, Staphylococcus coagulasa-negativos,</i> especies de <i>Propionibacterium,</i> especies de <i>Nocardia, Mycobacterium tuberculosis</i> y otras especies, <i>Borrelia burgdorferi,</i> especies de <i>Leptospira, Treponema pallidum,</i> especies de <i>Brucella</i>  |
| Encefalitis                                       | <i>Listeria monocytogenes, Treponema pallidum,</i> especies de <i>Leptospira,</i> especies de <i>Actinomyces,</i> especies de <i>Nocardia,</i> especies de <i>Borrelia, Rickettsia rickettsii, Coxiella burnetii, Mycoplasma pneumoniae, Mycobacterium tuberculosis</i> y otras especies   |
| Absceso cerebral                                  | <b>Staphylococcus aureus, especies de Fusobacterium, especies de Peptostreptococcus, otros cocos anaerobios,</b> enterobacterias, <i>Pseudomonas aeruginosa, Streptococcus viridans,</i> especies de <i>Bacteroides,</i> especies de <i>Prevotella,</i> especies de <i>Porphyromonas,</i> especies de <i>Actinomyces, Clostridium perfringens, Listeria monocytogenes,</i> especies de <i>Nocardia, Rhodococcus equi, Mycobacterium tuberculosis</i> y otras especies  |
| Empiema subdural                                  | <b>Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus grupo B, Neisseria meningitidis,</b> mezcla de anaerobios y aerobios   |

**Tabla 15-2** Resumen de las bacterias asociadas con enfermedades humanas (cont.)

| Sistema afectado                                       | Patógenos  |
|--|--|
| <b>Infecciones de la piel y de los tejidos blandos</b> |  |
| Impétigo   | <b><i>Streptococcus</i> grupo A, <i>Staphylococcus aureus</i></b>  |
| Foliculitis  | <b><i>Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa</i></b>  |
| Forúnculos y ántrax                                    | <b><i>Staphylococcus aureus</i></b>  |
| Paroniquia   | <b><i>Staphylococcus aureus, Streptococcus</i> grupo A, <i>Pseudomonas aeruginosa</i></b>  |
| Erisipelas   | <b><i>Streptococcus</i> grupo A</b>  |
| Celulitis  | <b><i>Streptococcus</i> grupo A, <i>Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae</i>, otras muchas bacterias</b>  |
| Celulitis necrosante y fascitis necrosante             | <b><i>Streptococcus</i> grupo A, <i>Clostridium perfringens</i> y otras especies, <i>Bacteroides fragilis</i>, otros anaerobios, enterobacterias, <i>Pseudomonas aeruginosa</i></b>  |
| Angiomatosis bacilar                                   | <b><i>Bartonella henselae, Bartonella quintana</i></b>   |
| Infecciones de quemaduras                              | <b><i>Pseudomonas aeruginosa</i>, especies de <i>Enterobacter, Enterococcus, Staphylococcus aureus, Streptococcus</i> grupo A, otras muchas bacterias</b>  |
| Heridas de mordeduras                                  | <b><i>Eikenella corrodens, Pasteurella multocida, Pasteurella canis, Staphylococcus aureus, Streptococcus</i> grupo A, mezcla de anaerobios y aerobios, muchos bacilos gramnegativos</b>   |
| Heridas quirúrgicas                                    | <b><i>Staphylococcus aureus, Staphylococcus</i> coagulasa-negativos, estreptococos grupos A y B, <i>Clostridium perfringens</i>, especies de <i>Corynebacterium</i>, otras muchas bacterias</b>  |
| Heridas traumáticas                                    | <b>Especies de <i>Bacillus, Staphylococcus aureus, Streptococcus</i> grupo A, muchos bacilos gramnegativos, micobacterias de crecimiento rápido</b>  |
| <b>Infecciones gastrointestinales</b>                  |  |
| Gastritis  | <b><i>Helicobacter pylori</i></b>  |
| Gastroenteritis  | <b>Especies de <i>Salmonella</i>, especies de <i>Shigella, Campylobacter jejuni</i> y otras especies, <i>Vibrio cholerae, Vibrio parahaemolyticus</i>, otras especies de <i>Vibrio, Yersinia enterocolitica, Escherichia coli</i> (ECET, ECEI, ECEH, ECEP, otros), <i>Edwardsiella tarda, Bacillus cereus, Pseudomonas aeruginosa</i>, especies de <i>Aeromonas, Plesiomonas shigelloides, Bacteroides fragilis, Clostridium botulinum, Clostridium perfringens, Clostridium difficile</i></b> |
| Intoxicación alimentaria                               | <b><i>Staphylococcus aureus, Bacillus cereus, Clostridium botulinum, Clostridium perfringens</i></b>   |
| Proctitis  | <b><i>Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, Treponema pallidum</i></b>   |
| <b>Infecciones óseas y articulares</b>                 |  |
| Osteomielitis  | <b><i>Staphylococcus aureus, especies de Salmonella, Mycobacterium tuberculosis</i> y otras especies, <i>Streptococcus</i> β-hemolítico, <i>Streptococcus pneumoniae, Escherichia coli</i> y otras enterobacterias, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, muchas bacterias menos comunes</b>  |
| Artritis   | <b><i>Staphylococcus aureus, Neisseria gonorrhoeae, Streptococcus pneumoniae</i>, especies de <i>Salmonella, Pasteurella multocida</i>, especies de <i>Mycobacterium</i></b>   |
| Infecciones asociadas con prótesis                     | <b><i>Staphylococcus aureus, Staphylococcus</i> coagulasa-negativos, <i>Streptococcus</i> grupo A, <i>Streptococcus viridans</i>, especies de <i>Corynebacterium</i>, especies de <i>Propionibacterium</i>, especies de <i>Peptostreptococcus</i>, otros cocos anaerobios</b>  |
| <b>Infecciones genitales</b>                           |  |
| Úlceras genitales                                      | <b><i>Treponema pallidum, Haemophilus ducreyi, Chlamydia trachomatis, Francisella tularensis, Klebsiella granulomatis, Mycobacterium tuberculosis</i></b>  |
| Uretritis  | <b><i>Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum</i></b>   |
| Vaginitis  | <b><i>Mycoplasma hominis</i>, especies de <i>Mobiluncus, Gardnerella vaginalis</i></b>   |
| Cervicitis   | <b><i>Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, Neisseria meningitidis, Streptococcus</i> grupo B, <i>Mycobacterium tuberculosis</i>, especies de <i>Actinomyces</i></b>   |
| <b>Infecciones granulomatosas</b>                      |  |
| General  | <b><i>Mycobacterium tuberculosis</i> y otras especies, especies de <i>Nocardia, Treponema pallidum, Treponema carateum</i>, especies de <i>Brucella, Francisella tularensis, Listeria monocytogenes, Burkholderia pseudomallei</i>, especies de <i>Actinomyces, Bartonella henselae, Tropheryma whippelii, Chlamydia trachomatis, Coxiella burnetii</i></b>  |

Los organismos en negrita son los patógenos más frecuentes.

ECET, *E. coli* enterohemorrágica; ECEI, *E. coli* enteroinvasiva; ECEP, *E. coli* enteropatógena; ECET, *E. coli* enterotoxigénica.

**Tabla 15-3** Bacterias seleccionadas asociadas con enfermedades transmitidas por alimentos

| Organismo                        | Alimento implicado   |
|----------------------------------|--|
| Especies de <i>Aeromonas</i>     | Carnes, productos cárnicos, productos lácteos  |
| <i>Bacillus cereus</i>           | Arroz frito, carnes, verduras  |
| Especies de <i>Brucella</i>      | Productos lácteos no pasteurizados, carne  |
| Especies de <i>Campylobacter</i> | Aves de corral, productos lácteos no pasteurizados   |
| <i>Clostridium botulinum</i>     | Verduras, frutas, pescados, miel   |
| <i>Clostridium perfringens</i>   | Ternera, aves de corral, cerdo, salsa con jugo de carne asada  |
| <i>Escherichia coli</i>          |  |
| Enterohemorrágica                | Ternera, leche no pasteurizada, zumos de frutas  |
| Enterotoxigénica                 | Lechuga, frutas, verduras  |
| Enteroinvasiva                   | Lechuga, frutas, verduras  |
| <i>Francisella tularensis</i>    | Carne de conejo  |
| <i>Listeria monocytogenes</i>    | Productos lácteos no pasteurizados, ensalada de repollo, zanahoria y cebolla con mayonesa, aves de corral, embutidos |
| <i>Plesiomonas shigelloides</i>  | Mariscos   |
| Especies de <i>Salmonella</i>    | Aves de corral, productos lácteos no pasteurizados   |
| Especies de <i>Shigella</i>      | Huevos, lechuga  |
| <i>Staphylococcus aureus</i>     | Jamón, aves de corral, platos con huevos, masa   |
| <i>Streptococcus</i> , grupo A   | Platos con huevos  |
| <i>Vibrio cholerae</i>           | Mariscos   |
| <i>Vibrio parahaemolyticus</i>   | Mariscos   |
| <i>Vibrio vulnificus</i>         | Mariscos   |
| <i>Yersinia enterocolitica</i>   | Productos lácteos no pasteurizados, cerdo  |

**Tabla 15-4** Bacterias seleccionadas asociadas con enfermedades transmitidas por el agua

| Organismo                        | Enfermedad  |
|----------------------------------|---|
| Especies de <i>Aeromonas</i>     | Gastroenteritis, infecciones de heridas, septicemia |
| Especies de <i>Campylobacter</i> | Gastroenteritis                                     |
| <i>Escherichia coli</i>          | Gastroenteritis                                     |
| <i>Francisella tularensis</i>    | Tularemia   |
| Especies de <i>Legionella</i>    | Enfermedad respiratoria                             |
| Especies de <i>Leptospira</i>    | Enfermedad sistémica                                |
| <i>Mycobacterium marinum</i>     | Infección cutánea                                   |
| <i>Plesiomonas shigelloides</i>  | Gastroenteritis                                     |
| Especies de <i>Pseudomonas</i>   | Dermatitis  |
| Especies de <i>Salmonella</i>    | Gastroenteritis                                     |
| Especies de <i>Shigella</i>      | Gastroenteritis                                     |
| Especies de <i>Vibrio</i>        | Gastroenteritis, infección de heridas, septicemia   |
| <i>Yersinia enterocolitica</i>   | Gastroenteritis                                     |

**Tabla 15-5** Enfermedad asociada con artrópodos

| Artrópodo | Organismo                        | Enfermedad  |
|-----------|----------------------------------|---|
| Garrapata | <i>Anaplasma phagocytophilum</i> | Anaplasmosis humana (antiguamente denominada ehrlichiosis granulocítica humana) |
|           | <i>Borrelia afzelii</i>          | Enfermedad de Lyme  |
|           | <i>Borrelia burgdorferi</i>      | Enfermedad de Lyme  |
|           | <i>Borrelia garinii</i>          | Enfermedad de Lyme  |
|           | <i>Borrelia</i> , otras especies | Fiebre recurrente endémica  |
|           | <i>Coxiella burnetii</i>         | Fiebre Q  |
|           | <i>Ehrlichia chaffeensis</i>     | Ehrlichiosis monocítica humana  |
|           | <i>Ehrlichia ewingii</i>         | Ehrlichiosis granulocítica canina (humana)                                      |
|           | <i>Francisella tularensis</i>    | Tularemia   |
|           | <i>Rickettsia rickettsii</i>     | Fiebre maculosa de las Montañas Rocosas   |
| Pulga     | <i>Rickettsia prowazekii</i>     | Tifus esporádico  |
|           | <i>Rickettsia typhi</i>          | Tifus murino  |
|           | <i>Yersinia pestis</i>           | Peste   |
| Piojos    | <i>Bartonella quintana</i>       | Fiebre de las trincheras  |
|           | <i>Borrelia recurrentis</i>      | Fiebre recurrente epidémica   |
|           | <i>Rickettsia prowazekii</i>     | Tifus epidémico   |
| Ácaro     | <i>Orientia tsutsugamushi</i>    | Tifus de los matorrales   |
|           | <i>Rickettsia akari</i>          | Rickettsiosis exantemática  |
| Mosquito  | <i>Bartonella bacilliformis</i>  | Bartonelosis (enfermedad de Carrión)  |

**BIBLIOGRAFÍA**

- Borriello P, Murray P, Funke G: *Topley & Wilson's microbiology and microbial infections: bacteriology*, ed 10, London, 2005, Hodder.
- Longo D, et al: *Harrison's principles of internal medicine*, ed 18, New York, 2011, McGraw-Hill.
- Mandell GL, Bennett JE, Dolin R: *Principles and practice of infectious diseases*, ed 7, New York, 2009, Churchill Livingstone.
- Murray P, Shea Y: *Pocket guide to clinical microbiology*, ed 3, Washington, DC, 2004, American Society for Microbiology Press.
- Versalovic J, et al: *Manual of clinical microbiology*, ed 10, Washington, DC, 2011, American Society for Microbiology Press.

El diagnóstico de laboratorio de las enfermedades bacterianas requiere la recogida de una muestra apropiada, que sea remitida con rapidez al laboratorio en un medio de transporte apropiado y que sea procesada de modo que aumente al máximo la detección de los patógenos más probables. La recogida de la muestra apropiada y su rápida remisión al laboratorio clínico son responsabilidades principalmente del médico del paciente, mientras que el microbiólogo clínico selecciona los sistemas de transporte apropiados y el método de detección (p. ej., microscopia, cultivo, detección de antígenos o de anticuerpos, pruebas de ácidos nucleicos). Estas responsabilidades no son mutuamente excluyentes. El microbiólogo ha de estar preparado para alertar al médico sobre el tipo de muestras que se deben recoger en caso de sospecha de un diagnóstico concreto, y el médico debe proporcionar al microbiólogo la información relacionada con el diagnóstico clínico de modo que se seleccionen las pruebas apropiadas. Este capítulo está concebido para proporcionar una visión de conjunto de la recogida de muestras y de su transporte, así como de los métodos utilizados en el laboratorio de microbiología para la detección e identificación de las bacterias. Dado que queda fuera del ámbito de este capítulo cubrir el tema de modo exhaustivo, remitimos al estudiante a las citas de la Bibliografía y a los capítulos concretos que siguen para obtener una información más detallada.

## RECOGIDA, TRANSPORTE Y PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS

En el texto que sigue a continuación y en la [tabla 16-1](#) se resumen las pautas para una recogida y un transporte apropiados de las muestras.

### Sangre

El hemocultivo es uno de los procedimientos más importantes que se llevan a cabo en el laboratorio de microbiología clínica. El éxito de esta prueba se relaciona directamente con los métodos utilizados para recoger la muestra de sangre. El factor más importante que determina el éxito del hemocultivo es el volumen de sangre procesada. Por ejemplo, un 40% más de los cultivos son positivos en relación con microorganismos si se cultivan 20 ml en vez de 10 ml de sangre, porque más de la mitad de todos los pacientes sépticos tienen menos de un microorganismo por mililitro de sangre. Se deben recoger aproximadamente 20 ml de sangre de un adulto por cada frasco de hemocultivo, y se deben recoger volúmenes proporcionalmente más pequeños de niños y de neonatos. Dado que muchos pacientes hospitalizados son susceptibles a infecciones por microorganismos que colonizan la piel, es importante realizar una desinfección cuidadosa de la piel del paciente.

La **bacteriemia** y la **fungemia** se definen como la presencia de bacterias y hongos, respectivamente, en la sangre, y

estas infecciones reciben colectivamente la denominación de **septicemia**. Se ha demostrado en estudios clínicos que la septicemia puede ser continua o intermitente. La **septicemia continua** se produce principalmente en pacientes con infecciones intravasculares (p. ej., endocarditis, tromboflebitis séptica, infecciones asociadas con un catéter intravascular) o con una sepsis fulminante (p. ej., shock séptico). La **septicemia intermitente** se produce en pacientes con infecciones localizadas (p. ej., pulmones, tracto urinario, tejidos blandos). El momento de la recogida de la muestra de sangre no es importante en el caso de los pacientes con septicemia continua, pero sí es importante en el caso de los pacientes con septicemia intermitente. Además, y dado que los signos clínicos de la sepsis (p. ej., fiebre, escalofríos, hipotensión) constituyen una respuesta de la liberación de endotoxinas o exotoxinas a partir de los microorganismos, estos signos se dan hasta 1 hora después de que los microorganismos se hayan introducido en la sangre. Por ello, puede que en el momento en que el paciente se vuelve febril haya pocos microorganismos, o ninguno, en la sangre. Por ello, se recomienda la recogida de dos o tres muestras de sangre en momentos aleatorios durante un período de tiempo de 24 horas.

La mayoría de las muestras de sangre se inoculan directamente en frascos que contienen caldos nutrientes enriquecidos. Para asegurarse la máxima recuperación de microorganismos importantes, se debe inocular dos frascos de medios para cada cultivo (10 ml de sangre por frasco). Cuando se reciben en el laboratorio estos frascos inoculados, se incuban a 37 °C y se inspeccionan a intervalos regulares en busca de signos de crecimiento microbiano. En la mayoría de los laboratorios se lleva a cabo con instrumentos automatizados para hemocultivos. Cuando se detecta crecimiento, se subcultivan los caldos para aislar el microorganismo con el fin de proceder a su identificación y a las pruebas de sensibilidad antimicrobiana. La mayoría de los aislados clínicamente significativos se detectan entre el primer y el segundo día de incubación; sin embargo, todos los cultivos deben incubarse durante un mínimo de 5 a 7 días. Por lo general no se requiere una incubación más prolongada. Dado que por lo general hay escasos microorganismos en la sangre de un paciente séptico, no merece la pena realizar una tinción de Gram de la sangre para un análisis microscópico.

### Líquido cefalorraquídeo

La meningitis bacteriana es una enfermedad grave que se asocia con una alta morbilidad y mortalidad si se retrasa el diagnóstico causal. Debido a la labilidad de algunos patógenos comunes (p. ej., *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*), las muestras de líquido cefalorraquídeo deben ser procesadas inmediatamente después de su obtención. Bajo ningún concepto se debe refrigerar la muestra o colocarla directamente en una incubadora. Se procede a desinfectar la piel del paciente antes de realizar la punción lumbar, y se recoge el líquido cefalorraquídeo en tubos estériles con tapones

**Tabla 16-1** Recogida de muestras bacteriológicas en relación con patógenos bacterianos

| Muestra  | Sistema de transporte  | Volumen de la muestra  | Otras consideraciones   |
|--|--|--|---|
| Sangre: cultivo bacteriano de rutina   | Frasco de hemocultivo con medio nutriente  | Adultos: 20 ml/cultivo<br>Niños: 5-10 ml/cultivo<br>Neonatos: 1-2 ml/cultivo                 | Se debe desinfectar la piel con alcohol al 70% seguido de yodo al 2%; 2-3 cultivos recogidos cada 24 h a menos que el paciente esté con shock séptico o que se dé comienzo inmediatamente al tratamiento antibiótico; las recogidas de sangre deben estar separadas por 30-60 min; la sangre se divide por igual en dos frascos de medio nutriente.   |
| Sangre: bacterias intracelulares (p. ej., <i>Brucella</i> , <i>Francisella</i> , género <i>Neisseria</i> ) | Igual que en los hemocultivos de rutina; sistema de lisis-centrifugación   | Igual que en los hemocultivos de rutina  | Las consideraciones son las mismas que las referidas a los hemocultivos de rutina; la liberación de bacterias intracelulares puede mejorar la recuperación del microorganismo; el género <i>Neisseria</i> es inhibido por algunos anticoagulantes (sodio polianetolsulfonato).  |
| Sangre: género <i>Leptospira</i>   | Tubo estéril heparinizado  | 1-5 ml   | La muestra es útil sólo durante la primera semana de enfermedad; después se debe cultivar orina.  |
| Líquido cefalorraquídeo  | Tubo estéril con tapón de rosca  | Cultivo bacteriano: 1-5 ml<br>Cultivo micobacteriano: un volumen tan grande como sea posible | La muestra debe recogerse asépticamente y remitirse inmediatamente al laboratorio; no debe quedar expuesta al calor ni debe refrigerarse.   |
| Otros líquidos normalmente estériles (p. ej., abdominal, torácico, sinovial, pericárdico)                  | Volumen pequeño: tubo estéril con tapón de rosca<br>Volumen grande: frasco de hemocultivo con medio nutriente                                | Volumen tan grande como sea posible  | Se recogen las muestras con aguja y jeringa; no se utiliza una torunda porque la cantidad de la muestra recogida es insuficiente; no debe inyectarse aire en el frasco de cultivo porque inhibe el crecimiento de los anaerobios.   |
| Catéter  | Tubo estéril con tapón de rosca o copa de la muestra   | N/A  | Debe desinfectarse el sitio de entrada con alcohol; debe retirarse asépticamente el catéter cuando se reciba la muestra en el laboratorio; se rueda el catéter sobre la superficie de una placa de agar sangre y luego se desecha.  |
| Respiratorio: faringe  | Torunda inmersa en medio de transporte   | N/A  | Se pasa la torunda por el área inflamada; se recoge exudado en caso de haber; debe evitarse el contacto con la saliva porque puede inhibir la recuperación de estreptococos del grupo A.  |
| Respiratorio: epiglotis  | Extracción de sangre para cultivo  | Igual que en el hemocultivo  | Pasar la torunda por la epiglotis puede precipitar un cierre completo de las vías respiratorias; se deben obtener hemocultivos para un diagnóstico específico.  |
| Respiratorio: senos  | Tubo o vial estéril anaeróbico   | 1-5 ml   | Las muestras han de recogerse con aguja y jeringa; el cultivo de la nasofaringe o de la orofaringe carece de valor; se debe cultivar la muestra en busca de bacterias aerobias y anaerobias.  |
| Respiratorio: vías aéreas inferiores   | Frasco estéril con tapón de rosca; el tubo o vial anaeróbico sólo para muestras recogidas evitando la flora del tracto respiratorio superior | 1-2 ml   | Esputo expectorado: Si es posible, el paciente se aclara la boca con agua antes de la recogida de la muestra; el paciente debe toser profundamente y expectorar las secreciones de las vías aéreas inferiores directamente en un recipiente estéril; debe evitarse la contaminación con saliva.<br>Muestra por broncoscopia: los anestésicos pueden inhibir el crecimiento de las bacterias; por tanto, las muestras han de ser procesadas inmediatamente; si se utiliza un broncoscopio «protegido», se puede realizar cultivo para anaerobios; aspirado pulmonar directo: se pueden procesar las muestras para bacterias aerobias y anaerobias. |
| Oído   | Jeringa con tapón sin aguja; tubo estéril con tapón de rosca   | Cualquier volumen recogido   | Se debe aspirar la muestra con aguja y jeringa; el cultivo del oído externo carece de valor predictivo en relación con la otitis media.   |
| Ojo  | Inocular placas en la cabecera del paciente (sellar y transportar al laboratorio inmediatamente)   | Cualquier volumen recogido   | En las infecciones de la superficie ocular se recogen las muestras con una torunda o por raspados corneales; en las infecciones profundas se lleva a cabo la aspiración de humor acuoso o humor vítreo; todas las muestras han de ser inoculadas en los medios apropiados cuando se obtienen; los retrasos dan lugar a una pérdida significativa de microorganismos.  |
| Exudados (trasudados, drenaje, úlceras)  | Torunda inmersa en medio de transporte; aspirado en tubo estéril con tapón de rosca  | Bacterias: 1-5 ml<br>Micobacterias: 3-5 ml   | Debe evitarse la contaminación con el material de la superficie; por lo general las muestras no son adecuadas para el cultivo de anaerobios.  |
| Heridas (absceso, pus)   | Aspirado en tubo estéril con tapón de rosca o tubo o vial estéril para anaerobios  | 1-5 ml de pus  | Las muestras han de ser recogidas con aguja y jeringa estériles; se utiliza una cureta para recoger la muestra en la base de una herida; se deben evitar las muestras obtenidas con torunda.  |
| Tejidos  | Tubo estéril con tapón de rosca; tubo o vial estéril para anaerobios   | Muestra representativa del centro y borde de la lesión                                       | La muestra ha de ser colocada asépticamente en un recipiente apropiado estéril; ha de recogerse una cantidad de muestra suficiente para recuperar unas cifras escasas de microorganismos.   |

**Tabla 16-1** Recogida de muestras bacteriológicas en relación con patógenos bacterianos (cont.)

| Muestra                     | Sistema de transporte   | Volumen de la muestra                          | Otras consideraciones   |
|-----------------------------|---|--|---|
| Orina: chorro medio         | Recipiente estéril para orina   | Bacterias: 1 ml<br>Micobacterias: $\geq 10$ ml | Debe evitarse la contaminación de la muestra con bacterias de la uretra o de la vagina; se desecha la primera parte de la micción; los microorganismos pueden crecer rápidamente en la orina; por tanto, las muestras han de ser transportadas inmediatamente al laboratorio, mantenidas con conservante bacteriostático o refrigeradas.              |
| Orina: cateterizada         | Recipiente estéril para orina   | Bacterias: 1 ml<br>Micobacterias: $\geq 10$ ml | No se recomienda la cateterización para los cultivos de rutina (peligro de inducir una infección); la primera porción de la muestra recogida está contaminada con bacterias uretrales, por lo que ha de ser desechada (similar al chorro medio de la muestra miccionada); la muestra ha de ser transportada rápidamente al laboratorio.               |
| Orina: aspirado suprapúbico | Tubo o vial estéril para anaerobios   | Bacterias: 1 ml<br>Micobacterias: $\geq 10$ ml | Se trata de una muestra obtenida con una técnica invasiva, por lo que se evitan las bacterias uretrales; es el único método válido disponible para recoger muestras para cultivo de anaerobios; también es de utilidad para la recogida de muestras de niños o de adultos que no puedan miccionar muestras no contaminadas.                           |
| Genitales                   | Torundas especialmente diseñadas para sondas frente a <i>Neisseria gonorrhoeae</i> y <i>Chlamydia</i> | N/A  | Se debe obtener una muestra del área de inflamación o exudado; se debe cultivar el endocérvix (no la vagina) y la uretra para una detección óptima.   |
| Heces                       | Recipiente estéril con tapón de rosca   | N/A  | Se requiere un transporte rápido al laboratorio para prevenir la producción de ácido (bactericida para algunos patógenos intestinales) por las bacterias fecales normales; es inadecuada para el cultivo de anaerobios; dado que se ha de inocular un gran número de medios diferentes, no debe emplearse una torunda para la recogida de la muestra. |

N/A, no aplicable.

de rosca. Cuando se reciba la muestra en el laboratorio de microbiología, se concentra por centrifugación y se utiliza el sedimento para inocular medios bacteriológicos y preparar una tinción de Gram. El técnico del laboratorio debe notificar inmediatamente al médico si se observan microorganismos por microscopía o en cultivo.

### Otros líquidos normalmente estériles

Se puede recoger una variedad de otros líquidos normalmente estériles para cultivo bacteriológico, que incluyen los líquidos abdominal (peritoneal), torácico (pleural), sinovial y pericárdico. Si se puede recoger un gran volumen de líquido por aspiración (p. ej., líquido abdominal o torácico), se debe inocular en frascos para hemocultivo que contengan medios nutrientes. También se debe remitir al laboratorio una pequeña porción en un tubo estéril de modo que se puedan preparar tinciones apropiadas (p. ej., Gram, ácido-alcohol resistencia). Muchos microorganismos se asocian con infecciones en estas localizaciones, incluidas las mezclas polimicrobianas de microorganismos aerobios y anaerobios. Por dicho motivo, la tinción biológica es útil para identificar los organismos responsables de la infección. Dado que en la muestra puede haber una cantidad relativamente escasa de microorganismos (por la dilución de los microorganismos o por eliminación microbiana por la respuesta inmunitaria del hospedador), es importante cultivar un volumen de líquido tan grande como sea posible. Sin embargo, si sólo se recogen pequeñas cantidades, se puede inocular la muestra directamente en medios con agar y en un tubo con medio en caldo enriquecido. Dado que también puede haber anaerobios en la muestra (sobre todo en muestras obtenidas de pacientes con infecciones intraabdominales o pulmonares), la muestra no debe quedar expuesta al oxígeno.

### Muestras del tracto respiratorio superior

La mayoría de las infecciones bacterianas de la faringe están causadas por *Streptococcus* del grupo A. Otras bacterias que pueden causar faringitis son *Corynebacterium diphtheriae*, *Bordetella pertussis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae*. Sin embargo, por lo general se requieren técnicas especiales para recuperar estos microorganismos. Otras bacterias potencialmente patógenas, como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, enterobacterias y *Pseudomonas aeruginosa*, pueden estar presentes en la orofaringe pero rara vez causan faringitis.

Se debe utilizar una torunda de dacrón o de alginato de calcio para recoger muestras faríngeas. Se deben obtener muestras de las áreas amigdalinas, de la faringe posterior y de cualquier exudado o área ulcerativa. Se debe evitar la contaminación de la muestra con saliva porque las bacterias de la saliva pueden crecer en exceso o inhibir el crecimiento de los estreptococos del grupo A. En caso de haber una pseudomembrana (p. ej., infecciones por *C. diphtheriae*), se debe separar una porción y remitirla para cultivo. Los estreptococos del grupo A y *C. diphtheriae* son muy resistentes a la desecación; por tanto, no se requieren precauciones especiales en cuanto al transporte de la muestra al laboratorio. Por el contrario, las muestras recogidas para el aislamiento de *B. pertussis* y de *N. gonorrhoeae* se deben inocular en medios de cultivo inmediatamente después de su obtención y antes de que se remitan al laboratorio. Las muestras obtenidas para el aislamiento de *C. pneumoniae* y *M. pneumoniae* deben ser transportadas en un medio de transporte especial.

Se pueden detectar directamente los estreptococos del grupo A en la muestra clínica por el empleo de inmunoensayos en relación con el antígeno específico de grupo. Aunque

estas pruebas son muy específicas y están fácilmente disponibles, no presentan la suficiente sensibilidad para excluir con fiabilidad el diagnóstico de faringitis estreptocócica A. En otras palabras, un ensayo negativo ha de ser confirmado por cultivo.

Otras infecciones del tracto respiratorio superior pueden afectar a la epiglotis y a los senos. Se puede precipitar una obstrucción completa de las vías respiratorias al intentar obtener un cultivo de la epiglotis (sobre todo en niños); por ello, nunca se debe realizar este tipo de cultivos. El diagnóstico específico de una infección sinusal requiere 1) la aspiración directa del seno, 2) un transporte anaeróbico apropiado de la muestra al laboratorio (con empleo de un sistema que evite la exposición de los anaerobios al oxígeno y a la desecación) y 3) un rápido procesamiento de la muestra. El cultivo de la nasofaringe o de la orofaringe carece de utilidad y no debe realizarse. *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *S. aureus* y los anaerobios son los patógenos más frecuentes causantes de sinusitis.

### Muestras del tracto respiratorio inferior

Se puede utilizar una variedad de técnicas para recoger muestras del tracto respiratorio inferior; éstas incluyen la expectoración, la inducción con solución salina, la broncoscopia y la aspiración directa a través de la pared torácica. Dado que las bacterias de las vías respiratorias superiores pueden contaminar el esputo expectorado, se deben inspeccionar las muestras microscópicamente para valorar la magnitud de la contaminación oral. Las muestras que contengan muchas células epiteliales escamosas y en las que no haya un predominio bacteriano en asociación con neutrófilos no deben ser procesadas para cultivo. La presencia de células epiteliales escamosas indica que la muestra ha quedado contaminada con la saliva. Puede evitarse dicha contaminación si se obtiene la muestra con broncoscopios especialmente diseñados o por medio de una aspiración pulmonar directa. Si se sospecha una infección pulmonar por anaerobios, hay que utilizar estos procedimientos invasivos porque la contaminación de la muestra con microbios del tracto respiratorio superior haría que la muestra perdiera todo su valor. La mayoría de los patógenos del tracto respiratorio inferior crecen rápidamente (en 2 o 3 días); sin embargo, algunas bacterias de crecimiento lento, como las micobacterias o nocardias, requieren una ampliación de la incubación.

### Oído y ojo

Se precisa la **timpanocentesis** (es decir, la aspiración de líquido del oído medio) para conseguir el diagnóstico específico de una infección del oído medio. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes no es necesario, porque la mayoría de los patógenos más frecuentes que causan estas infecciones (*S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *M. catarrhalis*) pueden ser tratados de modo empírico. Las infecciones del oído externo están causadas por lo general por *P. aeruginosa* («oído de nadador») o *S. aureus*. La muestra apropiada que debe obtenerse para cultivo es un raspado del área auditiva afectada.

Es difícil la recogida de muestras para el diagnóstico de las infecciones oculares porque por lo general la muestra obtenida es muy pequeña y puede haber en ella una cantidad relativamente pequeña de microorganismos. Las muestras de la superficie ocular deben ser recogidas con una torunda antes de la aplicación de anestésicos tópicos, seguido de raspados corneales cuando sea necesario. Las muestras intraoculares se recogen por aspiración directa del ojo. Se deben inocular

los medios de cultivo cuando se recojan las muestras y antes de que se remitan al laboratorio. Aunque la mayoría de los patógenos oculares crecen rápidamente (p. ej., *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *Bacillus cereus*), algunos pueden precisar una incubación prolongada (p. ej., estafilococos coagulasa-negativos) o el empleo de medios de cultivos especiales (*N. gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*).

### Heridas, abscesos y tejidos

Con frecuencia, las heridas abiertas que drenan pueden estar contaminadas con microorganismos potencialmente patógenos que no guardan relación con el proceso infeccioso específico. Por consiguiente, es importante recoger muestras de la profundidad de la herida después de haber limpiado la superficie. Cuando sea posible, debe evitarse el empleo de una torunda porque es difícil obtener una muestra representativa sin contaminación con microorganismos que colonizan la superficie. Igualmente, se deben recoger aspirados a partir de un absceso cerrado tanto del centro como de la pared del absceso. Recoger sencillamente pus de un absceso por lo general es improductivo porque la mayoría de los microorganismos se replican activamente en la base del absceso más que en el centro. Se puede recoger por aspiración material de drenaje de infecciones de los tejidos blandos. Si no se obtiene material de drenaje, se puede infundir una pequeña cantidad de suero salino en el tejido y a continuación retirarla para proceder a cultivarla. No se debe emplear solución salina que contenga un conservante bactericida.

Se deben obtener los tejidos a partir de porciones representativas del proceso infeccioso, y cuando sea posible se recogerán múltiples muestras. Se debe transportar la muestra de tejido en un recipiente estéril con tapón de rosca, y se debe añadir solución salina para evitar la desecación si se ha recogido una muestra de pequeño tamaño (p. ej., muestra de biopsia). También debe remitirse una muestra de tejido para examen histológico. Dado que la recogida de muestras tisulares requiere procedimientos invasivos, se debe hacer todo lo posible para recoger la muestra apropiada y asegurarse de que se cultiva para todos los microorganismos clínicamente significativos que puedan ser responsables de la infección. Ello requiere una estrecha comunicación entre el médico y el microbiólogo.

### Orina

La orina es una de las muestras que con mayor frecuencia se remiten para cultivo. Debido a que la uretra está colonizada por bacterias potencialmente patógenas, debe desecharse la primera porción de la orina recogida por micción o cateeterización. Los patógenos del tracto urinario pueden crecer también en la orina; por tanto, no debe producirse retraso en el transporte de las muestras al laboratorio. Si no puede cultivarse inmediatamente la muestra, debe ser refrigerada o colocada en un bolsa con **conservante bacteriostático de orina**. Una vez se haya recibido la muestra en el laboratorio, se inocula de 1 a 10  $\mu$ l en cada medio de cultivo (por lo general un medio de agar no selectivo y un medio de agar selectivo). Se hace para que se pueda cuantificar el número de microorganismos presentes en la orina, lo cual es de utilidad para valorar la significación de un aislado, aunque unas pequeñas cifras de microorganismos en un paciente con piuria pueden ser clínicamente significativas. Son numerosas los procedimientos elaborados de cribado de orina (p. ej., pruebas bioquímicas, tinciones microscópicas) y se utilizan ampliamente; sin embargo, no se pueden recomendar los



procedimientos actuales porque son invariablemente insensibles para detectar una bacteriuria de bajo grado clínicamente significativa.

### Muestras genitales

A pesar de la variedad de bacterias que se asocian con enfermedades de transmisión sexual, la mayoría de los laboratorios se concentran en la detección de *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis*. Tradicionalmente se ha venido haciendo inoculando la muestra en un sistema de cultivo selectivo en relación con estos organismos. Sin embargo, se trata de un proceso lento, que lleva 2 o más días para obtener un cultivo positivo e incluso más tiempo en relación con la identificación definitiva de los aislados. Se ha observado también que los cultivos son insensibles porque los microorganismos son extraordinariamente lábiles y se mueren rápidamente durante el tránsito en condiciones subóptimas. Por estas razones, se utiliza en la actualidad una variedad de métodos sin cultivo. Los métodos más populares son los procedimientos de amplificación de ácidos nucleicos (p. ej., amplificación de secuencias de ácido desoxirribonucleico [ADN] específicas de especie por la reacción en cadena de la polimerasa u otros métodos) en relación con ambos microorganismos. La detección de estas secuencias amplificadas con sondas es sensible y específica. Sin embargo, puede producirse una contaminación cruzada si no se controlan cuidadosamente los procedimientos de la prueba. Si se utiliza la orina para estas pruebas, se debe analizar la primera porción de la orina miccionada y no la porción media del chorro de orina, como se emplea en relación con el cultivo de orina.

La otra bacteria importante que causa enfermedad de transmisión sexual es *Treponema pallidum*, el agente causal de la sífilis. Este microorganismo no puede ser cultivado en el laboratorio clínico, de modo que el diagnóstico se efectúa con empleo de la microscopia o de la serología. Debe examinarse el material de las lesiones con empleo de la microscopia de campo oscuro porque el microorganismo es demasiado fino para ser detectado con la microscopia de campo claro. Además, el microorganismo se muere rápidamente cuando se expone al aire o a condiciones de desecación; por consiguiente, ha de efectuarse el examen microscópico en el momento de la recogida de la muestra.

### Muestras fecales

Una amplia variedad de bacterias puede producir infecciones gastrointestinales. Para poder aislar estas bacterias en cultivo ha de recogerse una muestra fecal adecuada (por lo general no constituye problema alguno en un paciente con diarrea), transportarse al laboratorio de modo que se asegure la viabilidad del organismo infeccioso y se inocule en medios selectivos apropiados. No deben remitirse muestras rectales obtenidas con torunda porque han de inocularse múltiples medios selectivos para aislar los diversos patógenos posibles. La cantidad de heces recogida con una torunda sería insuficiente.

Las muestras de heces deben ser recogidas en un recipiente amplio y limpio y luego ser transferidas a un recipiente impermeable muy bien cerrado. Se deben transportar las muestras rápidamente al laboratorio para evitar cambios ácidos en las heces (causados por el metabolismo bacteriano), que son tóxicos para algunos microorganismos (p. ej., *Shigella*). Si se prevé un retraso en el envío, las heces deben ser mezcladas con un conservante, como amortiguador fosfato mezclado con glicerol o medio de transporte de Cary-Blair.

En general, no obstante, un transporte rápido de la muestra al laboratorio es siempre superior al empleo de cualquier medio de transporte.

Es importante notificar al laboratorio la sospecha de un patógeno intestinal particular porque con ello se ayudará al laboratorio a seleccionar el medio de cultivo especializado apropiado. Por ejemplo, aunque las especies de *Vibrio* pueden crecer en medios comunes utilizados para el cultivo de las muestras de heces, el empleo de un medio selectivo para *Vibrio* facilita el rápido aislamiento y la identificación de este microorganismo. Además, algunos microorganismos no se aíslan de modo rutinario por los procedimientos de laboratorio. Por ejemplo, *Escherichia coli* enterotoxigénica puede crecer en medios de cultivo de rutina pero no sería fácilmente distinguible de *E. coli* no patógeno. Igualmente, no se esperaría la presencia de otros microorganismos en una muestra fecal porque la enfermedad está causada por la toxina producida en el alimento y no por el crecimiento del microorganismo en el tracto gastrointestinal (p. ej., *S. aureus*, *B. cereus*). El microbiólogo debe poder seleccionar la prueba apropiada (p. ej., cultivo, ensayo de toxina) si se indica el patógeno específico. *Clostridium difficile* es una causa significativa de enfermedad gastrointestinal asociada a antibióticos. Aunque puede cultivarse el microorganismo a partir de muestras fecales, si se remiten con celeridad al laboratorio, el modo más específico para diagnosticar la infección es por la detección de las toxinas de *C. difficile* en extractos fecales responsables de la enfermedad o de los genes que codifican estas toxinas.

Dado que son muchas las bacterias, tanto patógenas como no patógenas, que se hallan presentes en las muestras fecales, con frecuencia el aislamiento y la identificación del patógeno llevan más de 3 días. Por ello, se utilizan los coprocultivos para confirmar el diagnóstico clínico, y el tratamiento, en caso de estar indicado, no debe retrasarse a la espera de los resultados de los cultivos.

## DETECCIÓN E IDENTIFICACIÓN BACTERIANAS

La detección de bacterias en muestras clínicas se lleva a cabo por medio de cinco procedimientos generales: 1) microscopia, 2) detección de antígenos bacterianos, 3) detección de ácidos nucleicos bacterianos específicos, 4) cultivo y 5) detección de la respuesta de anticuerpos a las bacterias (serología). Las técnicas específicas utilizadas en estos procedimientos han sido presentadas en los capítulos precedentes y no las repetiremos en este capítulo. Sin embargo, la [tabla 16-2](#) resume el valor relativo de cada uno de los procedimientos para la detección de los microorganismos comentados en los [capítulos 18 a 43](#).

Aunque muchos microorganismos pueden ser identificados de modo específico por una variedad de técnicas, el procedimiento más común utilizado en los laboratorios diagnósticos es la identificación de un organismo aislado en cultivo por pruebas bioquímicas. En los grandes laboratorios de los hospitales docentes y en los laboratorios de referencia, muchos de los procedimientos con pruebas bioquímicas han sido sustituidos en tiempos recientes por la secuenciación de genes bacterianos específicos (p. ej., gen ARNr 16S) o por empleo de herramientas proteómicas, como la espectrometría de masas, para identificar los microorganismos. Sin embargo, creemos que la mayoría de los estudiantes que utilizan este libro de texto no están interesados en los detalles de la identificación microbiana. Remitimos a los lectores interesados a libros de texto tales como *Bailey and Scott's*

Tabla 16-2 Métodos de detección de bacterias

| Microorganismo  | Métodos de detección |                        |                                     |         |                          |
|---|----------------------|------------------------|-------------------------------------|---------|--------------------------|
|   | Microscopia          | Detección de antígenos | Pruebas basadas en ácidos nucleicos | Cultivo | Detección de anticuerpos |
| <b>Cocos grampositivos</b>  |                      |                        |                                     |         |                          |
| <i>Staphylococcus aureus</i>  | A                    | B                      | C                                   | A       | D                        |
| <i>Streptococcus pyogenes</i>   | B                    | A                      | A                                   | A       | B                        |
| <i>Streptococcus agalactiae</i>   | B                    | B                      | B                                   | A       | D                        |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>   | A                    | B                      | C                                   | A       | C                        |
| Género <i>Enterococcus</i>  | A                    | D                      | B                                   | A       | D                        |
| <b>Bacilos grampositivos</b>  |                      |                        |                                     |         |                          |
| <i>Bacillus anthracis</i>   | B                    | C                      | B                                   | A       | D                        |
| <i>Bacillus cereus</i>  | B                    | D                      | D                                   | B       | D                        |
| <i>Listeria monocytogenes</i>   | A                    | D                      | D                                   | A       | D                        |
| <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>   | A                    | D                      | D                                   | A       | D                        |
| <i>Corynebacterium diphtheriae</i>  | B                    | D                      | C                                   | A       | D                        |
| <i>Corynebacterium</i> , otras especies   | A                    | D                      | D                                   | A       | D                        |
| <i>Tropheryma whipplei</i>  | B                    | D                      | A                                   | D       | D                        |
| <b>Bacilos ácido-alcohol resistentes y parcialmente ácido-alcohol resistentes</b> |                      |                        |                                     |         |                          |
| Género <i>Nocardia</i>  | A                    | D                      | D                                   | A       | D                        |
| <i>Rhodococcus equi</i>   | A                    | D                      | D                                   | A       | D                        |
| <i>Mycobacterium tuberculosis</i>   | A                    | B                      | B                                   | A       | C                        |
| <i>Mycobacterium leprae</i>   | B                    | D                      | D                                   | D       | B                        |
| <i>Mycobacterium</i> , otras especies   | A                    | D                      | B                                   | A       | D                        |
| <b>Cocos gramnegativos</b>  |                      |                        |                                     |         |                          |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i>  | A                    | D                      | A                                   | A       | D                        |
| <i>Neisseria meningitidis</i>   | A                    | B                      | D                                   | A       | D                        |
| <i>Moraxella catarrhalis</i>  | A                    | D                      | D                                   | A       | D                        |
| <b>Bacilos gramnegativos</b>  |                      |                        |                                     |         |                          |
| <i>Escherichia coli</i>   | A                    | B                      | C                                   | A       | D                        |
| Género <i>Salmonella</i>  | B                    | D                      | D                                   | A       | B                        |
| Género <i>Shigella</i>  | B                    | D                      | D                                   | A       | D                        |
| <i>Yersinia pestis</i>  | B                    | C                      | B                                   | A       | C                        |
| <i>Yersinia enterocolitica</i>  | B                    | D                      | D                                   | A       | B                        |
| Enterobacterias, diversos géneros   | A                    | D                      | D                                   | A       | D                        |
| <i>Vibrio cholerae</i>  | B                    | D                      | D                                   | A       | D                        |
| <i>Vibrio</i> , otras especies  | B                    | D                      | D                                   | A       | D                        |
| Género <i>Aeromonas</i>   | B                    | D                      | D                                   | A       | D                        |
| Género <i>Campylobacter</i>   | B                    | A                      | D                                   | A       | D                        |
| <i>Helicobacter pylori</i>  | B                    | A                      | C                                   | B       | A                        |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>   | A                    | D                      | D                                   | A       | D                        |
| Género <i>Burkholderia</i>  | A                    | D                      | D                                   | A       | D                        |
| Género <i>Acinetobacter</i>   | A                    | D                      | D                                   | A       | D                        |
| <i>Haemophilus influenzae</i>   | A                    | B                      | C                                   | A       | D                        |
| <i>Haemophilus ducreyi</i>  | B                    | D                      | C                                   | A       | D                        |
| <i>Bordetella pertussis</i>   | B                    | C                      | A                                   | B       | A                        |
| Género <i>Brucella</i>  | B                    | C                      | D                                   | A       | B                        |
| <i>Francisella tularensis</i>   | B                    | C                      | D                                   | A       | B                        |
| Género <i>Legionella</i>  | B                    | A                      | B                                   | A       | B                        |
| Género <i>Bartonella</i>  | C                    | D                      | B                                   | A       | A                        |
| <b>Anaerobios</b>   |                      |                        |                                     |         |                          |
| <i>Clostridium perfringens</i>  | A                    | D                      | D                                   | A       | D                        |
| <i>Clostridium tetani</i>   | B                    | D                      | D                                   | A       | D                        |
| <i>Clostridium botulinum</i>  | B                    | A                      | D                                   | B       | D                        |
| <i>Clostridium difficile</i>  | B                    | A                      | B                                   | B       | D                        |
| Cocos grampositivos anaerobios  | A                    | D                      | D                                   | A       | D                        |
| Bacilos grampositivos anaerobios  | A                    | D                      | D                                   | A       | D                        |
| Bacilos gramnegativos anaerobios  | A                    | D                      | D                                   | A       | D                        |

**Tabla 16-2** Métodos de detección de bacterias (cont.)

| Microorganismo  | Métodos de detección |                        |                                     |         |                          |
|---|----------------------|------------------------|-------------------------------------|---------|--------------------------|
|   | Microscopia          | Detección de antígenos | Pruebas basadas en ácidos nucleicos | Cultivo | Detección de anticuerpos |
| <b>Bacterias con forma en espiral</b>                   |                      |                        |                                     |         |                          |
| <i>Treponema pallidum</i>                               | B                    | D                      | D                                   | D       | A                        |
| <i>Borrelia burgdorferi</i>                             | C                    | D                      | A                                   | B       | A                        |
| <i>Borrelia</i> , otras especies                        | A                    | D                      | D                                   | B       | D                        |
| Género <i>Leptospira</i>                                | B                    | D                      | D                                   | B       | A                        |
| <b>Micoplasmas y bacterias intracelulares obligadas</b> |                      |                        |                                     |         |                          |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i>                            | D                    | C                      | A                                   | B       | A                        |
| Género <i>Rickettsia</i>                                | B                    | D                      | C                                   | D       | A                        |
| Género <i>Orientia</i>                                  | B                    | C                      | C                                   | C       | A                        |
| Género <i>Ehrlichia</i>                                 | B                    | C                      | C                                   | C       | A                        |
| Género <i>Anaplasma</i>                                 | B                    | C                      | C                                   | C       | A                        |
| <i>Coxiella burnetii</i>                                | C                    | C                      | C                                   | C       | A                        |
| <i>Chlamydia trachomatis</i>                            | B                    | B                      | A                                   | B       | D                        |
| <i>Chlamyphila pneumoniae</i>                           | D                    | D                      | B                                   | C       | B                        |
| <i>Chlamyphila psittaci</i>                             | D                    | D                      | B                                   | D       | A                        |

A, prueba generalmente útil para el diagnóstico; B, prueba útil en ciertas circunstancias o para el diagnóstico de formas específicas de la enfermedad; C, prueba que no se utiliza por lo general en los laboratorios diagnósticos o que se utiliza solamente en laboratorios de referencia especializados; D, prueba que por lo general no es útil.

*Diagnostic Microbiology*, el *ASM Manual of Clinical Microbiology* y revisiones que, de modo específico, tratan cada uno de los temas.

Es importante que todos los estudiantes se den cuenta de que el tratamiento antimicrobiano empírico puede mejorarse a tenor de la identificación preliminar de un microorganismo con empleo de la morfología microscópica y macroscópica y de pruebas bioquímicas seleccionadas y rápidas. Remitimos al lector a la [tabla 16-3](#) en relación con ejemplos específicos.

### Pruebas de sensibilidad antimicrobiana

Los resultados de las pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos son valiosos para seleccionar los agentes quimioterápicos activos frente al microorganismo infeccioso. Son numerosos los trabajos realizados para conseguir unos métodos estandarizados y mejorar el valor predictivo clínico de los resultados. A pesar de estos esfuerzos, las pruebas *in vitro* son sencillamente una determinación del efecto del antibiótico frente al microorganismo en unas condiciones específicas. La selección de un antibiótico y el desenlace del paciente se ven influidos por una variedad de factores interrelacionados, como son las propiedades farmacocinéticas de los antibióticos, la toxicidad del fármaco, la enfermedad clínica y el estado médico general del paciente. Así, algunos microorganismos que son «sensibles» a un antibiótico persistirán en la infección, y algunos microorganismos que son «resistentes» a un antibiótico serán eliminados. Por ejemplo, al requerirse oxígeno para que los aminoglucósidos penetren en la célula bacteriana, estos antibióticos son ineficaces en un absceso anaeróbico. Igualmente, en la orina se pueden conseguir unas concentraciones muy elevadas de antibióticos; por tanto, las bacterias «resistentes» responsables de infecciones del tracto urinario pueden ser eliminadas por las concentraciones urinarias elevadas de algunos antibióticos.

En el laboratorio clínico se llevan a cabo dos formas generales de pruebas de sensibilidad antimicrobiana: **pruebas de dilución en caldo** y **pruebas de difusión en agar**. En relación con las pruebas de dilución en caldo, se preparan diluciones seriadas de un antibiótico en un medio nutriente y a continuación se inocula con una concentración estandarizada de la

bacteria en estudio. Después de una noche de incubación, la mínima concentración de antibiótico capaz de inhibir el crecimiento de las bacterias recibe la denominación de **concentración mínima inhibidora (CMI)**. En relación con las pruebas de difusión en agar, se vierte sobre la superficie del medio con agar una concentración estandarizada de bacterias y a continuación se colocan sobre la superficie de agar discos o tiras de papel impregnados con antibióticos. Después de una noche de incubación se observa una zona de inhibición del crecimiento que rodea los discos o las tiras de papel. El tamaño del diámetro de inhibición se corresponde con la actividad del antibiótico; cuanto más sensible sea el microorganismo al antibiótico, mayor es el diámetro de inhibición del crecimiento. Al estandarizar las condiciones de la prueba en relación con las pruebas de difusión en agar, el diámetro de inhibición corresponde al valor de la CMI. En efecto, una compañía comercial ha desarrollado una prueba en la que se calcula el valor de la CMI a partir de la zona de inhibición del crecimiento alrededor de una tira con un gradiente de concentraciones de antibiótico desde el comienzo hasta la terminación de la tira.

Las pruebas de dilución en caldo fueron llevadas a cabo originalmente en tubos de ensayo y eran muy laboriosas. En la actualidad se dispone de sistemas preparados comercialmente en donde las diluciones de antibióticos se preparan en bandejas de microtitulación preparadas, y la inoculación de las bandejas y la interpretación de las CMI están automatizadas. Los inconvenientes de estos sistemas son que la gama de los diferentes antibióticos viene determinada por la casa fabricante y que el número de diluciones de un antibiótico dado es limitado. Por ello, puede no disponerse de los resultados en relación con antibióticos recientemente introducidos en el mercado. Las pruebas de difusión son laboriosas y la interpretación del tamaño del área de inhibición puede ser subjetiva; sin embargo, la ventajas de estas pruebas es que puede probarse prácticamente cualquier antibiótico. La capacidad de ambos métodos de sensibilidad para predecir la respuesta clínica a un antibiótico es equivalente; por tanto, la selección de las pruebas viene determinada por consideraciones de tipo práctico.

**Tabla 16-3** Identificación preliminar de bacterias aisladas en cultivo

| Microorganismo                      | Propiedades   |
|-------------------------------------|---|
| <i>Staphylococcus aureus</i>        | Cocos grampositivos en racimos; colonias grandes $\beta$ -hemolíticas; catalasa-positivo, coagulasa-positivo  |
| <i>Streptococcus pyogenes</i>       | Cocos grampositivos en cadenas largas; colonias pequeñas con una gran zona de $\beta$ -hemólisis; catalasa-negativo, PYR-positivo (L-pirrolidoniol arilamidasa)   |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>     | Cocos grampositivos en parejas y cadenas cortas; colonias pequeñas $\alpha$ -hemolíticas; catalasa-negativo, soluble en bilis   |
| Género <i>Enterococcus</i>          | Cocos grampositivos en parejas y cadenas cortas; colonias grandes $\alpha$ - o anhemolíticas; catalasa-negativo, PYR-positivo   |
| <i>Listeria monocytogenes</i>       | Bacilos grampositivos pequeños; colonias pequeñas débilmente $\beta$ -hemolíticas; motilidad característica (volteo)  |
| Género <i>Nocardia</i>              | Bacilos delgados, filamentosos y ramificados, que se tiñen débilmente (tinciones de Gram y de ácido-alcohol resistencia modificada); crecimiento lento; colonias enmarañadas (hifas aéreas)   |
| <i>Rhodococcus equi</i>             | Bacilos que se tiñen débilmente (tinciones de Gram y de ácido-alcohol resistencia modificada); inicialmente no se ramifican; cocos en los cultivos envejecidos; crecimiento lento; colonias de color rosa a rojo  |
| <i>Mycobacterium tuberculosis</i>   | Bacilos muy ácido-alcohol resistentes; crecimiento lento; colonias apigmentadas; se identifica con empleo de sondas moleculares específicas   |
| Enterobacterias                     | Bacilos gramnegativos con tinción «bipolar» (más intensa en los extremos); por lo general células aisladas; colonias grandes; crecimiento en agar de MacConkey (puede fermentar la lactosa); oxidasa-negativos  |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>       | Bacilos gramnegativos con tinción uniforme; por lo general en parejas; colonias grandes que se extienden de color verde fluorescente, por lo general $\beta$ -hemolíticas y con olor a fruta (parecido a uva); crecimiento en agar de MacConkey (no fermentador); oxidasa-positivos                             |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> | Bacilos gramnegativos con tinción uniforme; por lo general en parejas; color verde-lavanda en agar sangre; crecimiento en agar de MacConkey (no fermentador); oxidasa-negativos   |
| Género <i>Acinetobacter</i>         | Cocobacilos gramnegativos de gran tamaño dispuestos como células únicas o en parejas; retiene el violeta cristal y puede parecer cocos grampositivos gruesos en parejas; crecimiento en agar sangre y en agar de MacConkey (puede oxidar la lactosa y adoptar un aspecto débilmente púrpura); oxidasa-negativos |
| Género <i>Campylobacter</i>         | Bacilos gramnegativos finos y curvados, dispuestos en parejas (parejas en forma de S); crecimiento en medios muy selectivos para <i>Campylobacter</i> ; no hay crecimiento en medios de rutina (agar sangre, agar chocolate o agar de MacConkey)  |
| Género <i>Haemophilus</i>           | Cocobacilos gramnegativos pequeños, dispuestos en células únicas; crecimiento en agar chocolate pero no en agar sangre o agar de MacConkey; oxidasa-positivos   |
| Género <i>Brucella</i>              | Cocobacilos gramnegativos muy pequeños, dispuestos en células únicas; crecimiento lento; no hay crecimiento en agar de MacConkey; biopeligroso  |
| Género <i>Francisella</i>           | Cocobacilos gramnegativos muy pequeños, dispuestos en células únicas; crecimiento lento, no hay crecimiento en agar sangre ni en agar de MacConkey; biopeligroso  |
| Género <i>Legionella</i>            | Bacilos gramnegativos finos que se tiñen débilmente; crecimiento lento; crecimiento en agar especializado; no hay crecimiento en agar sangre, agar chocolate ni agar de MacConkey   |
| <i>Clostridium perfringens</i>      | Bacilos rectangulares grandes; no se observan esporas; crecimiento rápido de colonias que se extienden con una «doble zona» de hemólisis (zona grande de $\alpha$ -hemólisis con una zona más interna de $\beta$ -hemólisis); anaerobio estricto  |
| Grupo <i>Bacteroides fragilis</i>   | Bacilos gramnegativos, pleomórficos (longitudes diversas), que se tiñen débilmente; crecimiento rápido estimulado por bilis en medios; anaerobio estricto   |

## PREGUNTAS

1. ¿Cuál es el factor más importante que influye en la recuperación de los microorganismos en la sangre recogida de los pacientes con sepsis?
2. ¿Qué microorganismos son causas importantes de faringitis bacteriana?
3. ¿Qué criterios se deben utilizar para valorar la calidad de una muestra del tracto respiratorio inferior?
4. ¿Qué métodos se emplean para detectar las tres bacterias más frecuentes que causan enfermedades de transmisión sexual?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

## BIBLIOGRAFÍA

- Forbes B, et al: *Bailey and Scott's diagnostic microbiology*, ed 12, St Louis, 2007, Mosby.
- Mandell G, Bennett J, Dolin R: *Principles and practice of infectious diseases*, ed 7, New York, 2009, Churchill Livingstone.
- Versalovic J, et al: *Manual of clinical microbiology*, ed 10, Washington, DC, 2011, American Society for Microbiology Press.

## RESPUESTAS

---

1. El éxito para obtener un hemocultivo positivo de un paciente bacteriémico o fungémico se relaciona de modo directo con el volumen de sangre cultivada. Los pacientes más clínicamente sépticos tienen menos de un microorganismo por mililitro de sangre. La recomendación para una recuperación óptima de microorganismos es extraer 20 ml de sangre de un paciente adulto por cada frasco de hemocultivo y volúmenes proporcionalmente más pequeños en relación con los niños y neonatos. Se deben recoger dos o tres hemocultivos durante un período de 24 horas.

2. *Streptococcus pyogenes* (*Streptococcus* grupo A) es la causa más frecuente de faringitis bacteriana. Otras bacterias que pueden producir faringitis son *Streptococcus dysgalactiae* (*Streptococcus* grupo C o G), *Arcanobacterium haemolyticum*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae*. *Corynebacterium diphtheriae* y *Bordetella pertussis* pueden producir también faringitis pero se aíslan rara vez en los Estados Unidos.

3. Los microorganismos que causan infecciones del tracto respiratorio inferior (p. ej., neumonía, bronquitis,

absceso pulmonar) se originan con frecuencia en el tracto respiratorio superior. La muestra apropiada para el diagnóstico de una infección del tracto respiratorio inferior ha de estar libre de contaminación del tracto respiratorio superior. Se valora este hecho en el laboratorio clínico examinando la muestra en busca de células epiteliales escamosas. Las muestras con muchas células epiteliales escamosas y sin bacterias predominantes en asociación con leucocitos no deben ser procesadas para cultivo.

4. En la actualidad se emplean pruebas de amplificación de ácidos nucleicos para detectar *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis* en muestras clínicas. Para esta finalidad se ha elaborado una variedad de sistemas comerciales. Estos métodos son más sensibles que las técnicas de cultivo convencionales. La sífilis, causada por *Treponema pallidum*, se diagnostica más frecuentemente por métodos serológicos. También puede emplearse la microscopia de campo oscuro, pero son pocos los laboratorios con suficiente experiencia en el empleo de esta técnica. El microorganismo es demasiado fino para ser observado por la tinción de Gram.

Este capítulo proporciona una visión de conjunto de los mecanismos de acción y el espectro de los antibióticos antibacterianos utilizados más ampliamente, así como una descripción de los mecanismos comunes de la resistencia bacteriana. En el [cuadro 17-1](#) se resume la terminología apropiada en relación con el tema tratado, y en la [tabla 17-1](#) y en la [figura 17-1](#), respectivamente, se resumen los mecanismos básicos y los sitios de actividad de los antibióticos.

El año 1935 fue importante en relación con la quimioterapia de las infecciones sistémicas bacterianas. Aunque se habían aplicado tópicamente antisépticos para prevenir el crecimiento de microorganismos, los antisépticos existentes eran ineficaces frente a las infecciones sistémicas bacterianas. En 1935, se demostró que el colorante prontosil protegía a los ratones frente a la infección sistémica estreptocócica y que era curativo en pacientes afectados de dichas infecciones. Pronto se observó que el prontosil era desdoblado en el cuerpo y que liberaba sulfonamida de *p*-aminobenceno (sulfanilamida), que, según se demostró, tenía actividad antibacteriana. El primer fármaco de la familia sulfamidas anunciaba una nueva era en la medicina. A la larga se descubrieron compuestos producidos por microorganismos (antibióticos) que inhibían el crecimiento de otros microorganismos. Por ejemplo, Alexander Fleming fue el primero en reconocer que el hongo *Penicillium* prevenía la multiplicación de estafilococos. Preparó un concentrado a partir de un cultivo de este hongo y pudo demostrar la acusada actividad antibacteriana y la ausencia de toxicidad del primer antibiótico, la penicilina. La estreptomycinina y las tetraciclinas fueron desarrolladas en los años 40 y 50 del pasado siglo, seguidos rápidamente por el desarrollo de aminoglucósidos, penicilinas semisintéticas, cefalosporinas, quinolonas y otros antimicrobianos. Todos estos agentes antibacterianos aumentaron en gran medida la gama de enfermedades infecciosas que podían prevenirse o tratarse. Aunque el desarrollo de nuevos antibióticos antibacterianos se ha demorado en los últimos años, se han introducido algunas clases nuevas de agentes, entre las que figuran los cetóolidos, (p. ej., **telitromicina**), glicilciclinas (**tigeciclina**), lipopéptidos (**daptomicina**), estreptograminas (**quinupristina-dalfopristina**) y oxazolidinonas (**linezolid**).

Por desgracia, con la introducción de nuevos agentes quimioterápicos las bacterias han demostrado poseer una capacidad sobresaliente para desarrollar resistencia. Así, el tratamiento con antibióticos no será la cura mágica de todas las infecciones, como se predicaba; más bien, es sólo un arma, aunque importante, frente a las enfermedades infecciosas. También es importante reconocer que al ser con frecuencia impredecible la resistencia a los antibióticos, los médicos han de basarse en su experiencia clínica en relación con la selección inicial del **tratamiento empírico** y luego ir perfeccionando el tratamiento seleccionando antibióticos con demostrada actividad en las pruebas de sensibilidad *in vitro*. En los capítulos relevantes de este texto se comentan las

directrices en relación con el tratamiento de las infecciones causadas por los microorganismos específicos.

## INHIBICIÓN DE LA SÍNTESIS DE LA PARED CELULAR

El mecanismo más común de actividad antibiótica es la interferencia en la síntesis de la pared celular bacteriana. La mayoría de los antibióticos activos sobre la pared se clasifican en antibióticos  $\beta$ -lactámicos (p. ej., penicilinas, cefalosporinas, cefamicinas, carbapenems, monobactams, inhibidores de  $\beta$ -lactamasa), así denominados porque comparten una estructura de anillo  $\beta$ -lactámico común. Otros antibióticos que interfieren en la construcción de la pared celular bacteriana son la vancomicina, la daptomicina, la bacitracina y los siguientes agentes antimicrobianos: isoniazida, etambutol, cicloserina y etionamida.

### Antibióticos $\beta$ -lactámicos

El principal componente estructural de la mayoría de las paredes de las células bacterianas es la capa de peptidoglucano. La estructura básica es una cadena de 10 a 65 residuos disacáridos que constan de moléculas en alternancia de *N*-acetilglucosamina y ácido *N*-acetilmurámico. A continuación estas cadenas se entrecruzan con puentes peptídicos que crean una malla rígida que recubre la bacteria. La construcción de las cadenas y el entrecruzamiento están catalizados por enzimas específicas (p. ej., transpeptidasas, transglucosilasas, carboxipeptidasas) que son miembros de una gran familia de **serina proteasas**. Estas enzimas reguladoras reciben también la denominación de **proteínas fijadoras de penicilinas (PBP, del inglés penicillin-binding proteins)**, porque son las dianas de los antibióticos  $\beta$ -lactámicos. Cuando las bacterias en crecimiento quedan expuestas a estos antibióticos, el antibiótico en cuestión se une a PBP específicas de la pared celular bacteriana e inhibe el ensamblaje de las cadenas de peptidoglucano. Esto, a su vez, activa autolisinas que degradan la pared celular, lo que da lugar a la muerte de la célula bacteriana. Así, los antibióticos  $\beta$ -lactámicos actúan como agentes bactericidas.

Las bacterias pueden hacerse resistentes a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos por tres mecanismos generales: 1) impedir la unión entre los antibióticos y las PBP diana, 2) la modificación de la unión del antibiótico a la PBP y 3) la hidrólisis del antibiótico por enzimas bacterianas,  **$\beta$ -lactamasas**. El primer mecanismo de resistencia se observa en bacterias gramnegativas (sobre todo especies de *Pseudomonas*). Las bacterias gramnegativas poseen una membrana externa que está por encima de la capa de peptidoglucano. La penetración de los antibióticos  $\beta$ -lactámicos en el interior de los bacilos gramnegativos requiere el paso a través de unos poros en esta membrana externa. Los cambios en las proteínas (**porinas**) que forman las paredes de los poros pueden alterar el tamaño

## CUADRO 17-1

## Terminología

**Espectro antibacteriano:** Gama de actividad de un antimicrobiano frente a las bacterias. Un antibacteriano de **amplio espectro** puede inhibir una variedad de bacterias grampositivas y gramnegativas, mientras que un antibacteriano de **corto espectro** es activo frente a una variedad limitada de bacterias.

**Actividad bacteriostática:** Concentración de un antimicrobiano que **inhibe** el crecimiento de un microorganismo. Se determina *in vitro* probando una concentración estandarizada de microorganismos frente a una serie de diluciones del antimicrobiano en cuestión. La menor concentración que inhibe el crecimiento del microorganismo recibe la denominación de **concentración mínima inhibidora (CMI)**.

**Actividad bactericida:** Concentración de un antimicrobiano que **destruye** el microorganismo a prueba. Se determina *in vitro* exponiendo una concentración estandarizada de microorganismos frente a una serie de diluciones del antimicrobiano en cuestión. La menor concentración que destruye el 99,9% de la población recibe la denominación de **concentración mínima bactericida (CMB)**.

**Combinaciones de antibióticos:** Combinaciones de antibióticos que pueden utilizarse para 1) ampliar el espectro antibacteriano para un tratamiento empírico o para el tratamiento de infecciones polimicrobianas, 2) prevenir la aparición de microorganismos resistentes durante el tratamiento y 3) conseguir un efecto destructor sinérgico.

**Sinergia antibiótica:** Combinaciones de dos antibióticos que poseen una mayor actividad bactericida cuando se emplean juntos en comparación con la actividad de cada antibiótico.

**Antagonismo antibiótico:** Combinación de antibióticos en la que la actividad de un antibiótico interfiere en la actividad del otro (es decir, la suma de la actividad es menor que la actividad del fármaco individual más activo).

**$\beta$ -Lactamasa:** Enzima que hidroliza el anillo  $\beta$ -lactámico en la clase de antibióticos  $\beta$ -lactámicos, inactivando así el antibiótico. Las enzimas específicas para las penicilinas, cefalosporinas y carbapenems son las **penicilinasas**, **cefalosporinasas** y **carbapenemasas**, respectivamente.

del orificio del poro o la carga de estos canales y dar lugar a la exclusión del antibiótico.

También puede adquirirse resistencia por modificación de la unión del antibiótico  $\beta$ -lactámico a la PBP. Esta modificación puede estar mediada por 1) una hiperproducción de PBP (fenómeno infrecuente), 2) la adquisición de una nueva PBP (p. ej., resistencia a meticilina en *Staphylococcus aureus*) o 3) la modificación de una PBP existente por recombinación (p. ej., resistencia a penicilina en *Streptococcus pneumoniae*) o una mutación puntual (resistencia a penicilina en *Enterococcus faecium*).

Por último, las bacterias pueden producir  **$\beta$ -lactamasas** que inactivan los antibióticos  $\beta$ -lactámicos. Es interesante señalar que las  $\beta$ -lactamasas pertenecen a la misma familia de serina proteasas que las PBP. Son más de 200 las  $\beta$ -lactamasas

**Tabla 17-1** Mecanismos básicos de la acción de los antibióticos

| Antibiótico   | Acción   |
|---|--|
| <b>Desestructuración de la pared celular</b>  |  |
| Penicilinas<br>Cefalosporina<br>Cefalosporinas<br>Cefamicinas<br>Carbapenems<br>Monobactams | Se une a las PBP y las enzimas responsables de la síntesis del peptidoglicano  |
| $\beta$ -Lactámico/inhibidor de $\beta$ -lactamasa  | Se une a las $\beta$ -lactamasas y previene la inactivación enzimática del $\beta$ -lactámico  |
| Vancomicina   | Inhibe el entrecruzamiento de las capas del peptidoglicano   |
| Daptomicina   | Causa la despolarización de la membrana citoplasmática, lo que da lugar a la desestructuración de los gradientes de concentración iónica |
| Bacitracina   | Inhibe la membrana citoplasmática bacteriana y el movimiento de los precursores del peptidoglicano                                       |
| Polimixinas   | Inhiben las membranas bacterianas  |
| Isoniazida<br>Etionamida  | Inhibe la síntesis del ácido micólico  |
| Etambutol   | Inhibe la síntesis de arabinogalactano   |
| Cicloserina   | Inhibe el entrecruzamiento de las capas del peptidoglicano   |
| <b>Inhibición de la síntesis de proteínas</b>   |  |
| Aminoglucósidos   | Producen una liberación prematura de cadenas peptídicas aberrantes a partir del ribosoma 30S   |
| Tetraciclinas   | Previenen la elongación polipeptídica en el ribosoma 30S   |
| Gliciliclinas   | Se unen al ribosoma 30S y previenen la iniciación de la síntesis de proteínas  |
| Oxazolidinona   | Previene la iniciación de la síntesis de proteínas en el ribosoma 50S  |
| Macrólidos<br>Cetólidos<br>Clindamicina<br>Estreptograminas                                 | Previenen la elongación polipeptídica en el ribosoma 50S   |
| <b>Inhibición de la síntesis de los ácidos nucleicos</b>                                    |  |
| Quinolonas  | Se unen a la subunidad $\alpha$ de la ADN girasa   |
| Rifampicina<br>Rifabutina   | Previenen la transcripción al fijar ARN polimerasa dependiente de ADN  |
| Metronidazol  | Desestructura el ADN bacteriano (es compuesto citotóxico)  |
| <b>Antimetabolito</b>   |  |
| Sulfamidias   | Inhiben la dihidropteroato sintasa y desestructuran la síntesis del ácido fólico   |
| Dapsona   | Inhibe la dihidropteroato sintasa  |
| Trimetoprima  | Inhibe la dihidrofolato reductasa y desestructura la síntesis del ácido fólico   |

ADN, ácido desoxirribonucleico; ARN, ácido ribonucleico; PBP, proteínas fijadoras de penicilina.

diferentes que se han descrito. Algunas son específicas de penicilinas (es decir, penicilinasas), cefalosporinas (es decir, cefalosporinasas) o carbapenems (es decir, carbapenemasas), mientras que otras tienen una amplia gama de actividad, que incluyen algunas que son capaces de inactivar la mayoría de los antibióticos  $\beta$ -lactámicos. Queda fuera del ámbito de este capítulo una discusión exhaustiva de las  $\beta$ -lactamasas; sin embargo, unos breves comentarios resultan pertinentes para comprender las limitaciones de los antibióticos  $\beta$ -lactámicos.

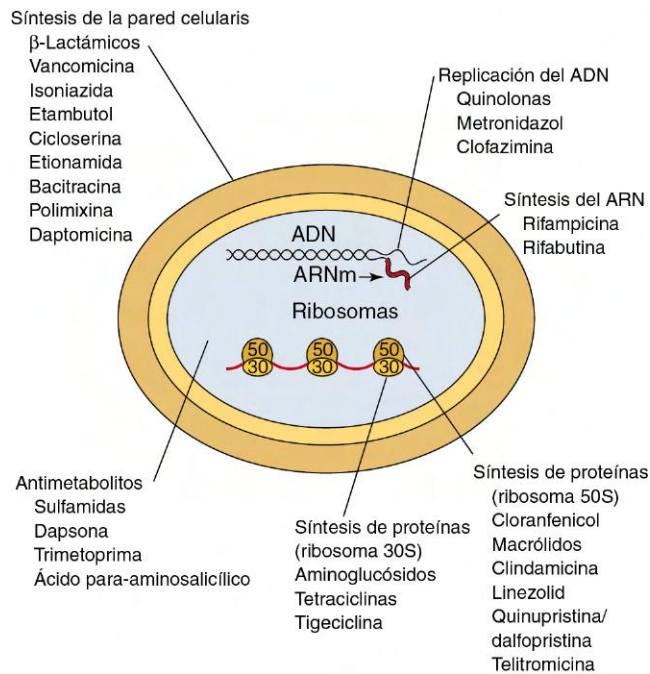


Figura 17-1 Sitios básicos de la actividad de los antibióticos.

Por medio de un esquema de clasificación, las β-lactamasas han sido separadas en cuatro clases (A a D). Las β-lactamasas de clase A más comunes son SHV-1 y TEM-1, penicilinasas que se encuentran en bacilos gramnegativos comunes (p. ej., *Escherichia*, *Klebsiella*), con una mínima actividad frente a cefalosporinas. Por desgracia, sencillas mutaciones puntuales en los genes que codifican estas enzimas han creado β-lactamasas con actividad frente a todas las penicilinas y cefalosporinas. Estas β-lactamasas reciben la denominación de **β-lactamasas de espectro extendido (BLEE)** y son particularmente problemáticas, porque la mayoría son codificadas en plásmidos que pueden ser transferidos de un microorganismo a otro. Las β-lactamasas de clase B son metaloenzimas dependientes de zinc que poseen un amplio espectro de actividad frente a todos los antibióticos β-lactámicos, incluidas las cefamicinas y los carbapenems. Las **β-lactamasas de clase C** son principalmente cefalosporinasas que son codificadas en el cromosoma bacteriano. Por lo general, la expresión de estas enzimas está reprimida, aunque este hecho puede verse alterado por exposición a ciertos antibióticos β-lactámicos «inductores» o por mutaciones en los genes que controlan la expresión de las enzimas. La expresión de esta clase de β-lactamasas es particularmente problemática, porque son activas frente a las cefalosporinas de espectro expandido más potentes. Las β-lactamasas de clase D son penicilinasas que se encuentran principalmente en bacilos gramnegativos.

### Penicilinas

Las penicilinas (tabla 17-2) son antibióticos muy eficaces con una toxicidad extraordinariamente baja. El compuesto básico es un ácido orgánico con un anillo β-lactámico obtenido a partir del cultivo del hongo *Penicillium chrysogenum*. Si el hongo crece por un proceso de fermentación, se producen grandes cantidades del ácido 6-aminopenicilánico (el anillo β-lactámico se fusiona con un anillo tiazolidínico). La modificación bioquímica de este intermedio produce antibióticos que poseen una mayor resistencia a los ácidos del estómago, una mayor absorción en el tracto gastrointestinal, resistencia

Tabla 17-2 Penicilinas

| Antibióticos   | Espectro de actividad   |
|--|---|
| Penicilinas naturales:<br>bencilpenicilina (penicilina G), fenoximetil penicilina (penicilina V)   | Activas frente a todos los estreptococos β-hemolíticos y la mayoría de las restantes especies; actividad limitada frente a estafilococos; activas frente a meningococos y la mayoría de los grampositivos anaerobios; escasa actividad frente a bacilos gramnegativos aerobios y anaerobios |
| Penicilinas resistentes a la penicilinasas: meticilina, nafcilina, oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina   | Similares a las penicilinas naturales, excepto una mayor actividad frente a estafilococos   |
| Penicilinas de amplio espectro:<br>aminopenicilinas (ampicilina, amoxicilina);<br>carboxipenicilinas (carbenicilina, ticarcilina);<br>ureidopenicilinas (piperacilina) | Actividad frente a cocos grampositivos equivalente a la de las penicilinas naturales; activas frente a algunos bacilos gramnegativos: la más activa es la piperacilina  |
| β-Lactámico con inhibidor de β-lactamasa (ampicilina-sulbactam, amoxicilina-clavulanato, ticarcilina-clavulanato, piperacilina-tazobactam)                             | Actividad similar a los β-lactámicos naturales, más una mejor actividad frente a estafilococos productores de β-lactamasa y bacilos gramnegativos seleccionados; no todas las β-lactamasas son inhibidas; la piperacilina/tazobactam es la combinación más activa                           |

a la destrucción por la penicilinasas o un espectro de actividad más amplio que incluye bacterias gramnegativas.

La penicilina G es inactivada por el ácido gástrico; por ello, se utiliza principalmente como fármaco intravenoso para el tratamiento de infecciones causadas por el limitado número de microorganismos sensibles. La penicilina V es más resistente al ácido y es la forma oral preferida para el tratamiento de las bacterias sensibles. Las **penicilinas resistentes a la penicilinasas**, como la meticilina y la oxacilina, se emplean para tratar infecciones causadas por estafilococos sensibles. Lamentablemente, la resistencia a este grupo de antibióticos se ha convertido en algo frecuente tanto en las infecciones adquiridas en el hospital como en las adquiridas en la comunidad causadas por estafilococos. La ampicilina fue la primera **penicilina de amplio espectro**, aunque el espectro de actividad frente a los bacilos gramnegativos se limitaba principalmente a especies de *Escherichia*, *Proteus*, y *Haemophilus*. Otras penicilinas (p. ej., carbenicilina, ticarcilina, piperacilina) son eficaces frente a una gama más amplia de bacterias gramnegativas, entre las que figuran especies de *Klebsiella*, *Enterobacter* y *Pseudomonas*.

Se han combinado penicilinas seleccionadas con **inhibidores de las β-lactamasas**. Los inhibidores de las β-lactamasas (p. ej., ácido clavulánico, sulbactam, tazobactam) son relativamente inactivos por sí mismos pero, cuando se combinan con algunas penicilinas (es decir, ampicilina, amoxicilina, ticarcilina, piperacilina), son eficaces en el tratamiento de algunas infecciones causadas por bacterias productoras de β-lactamasa. Los inhibidores se unen irreversiblemente a las β-lactamasas bacterianas susceptibles y las inactivan (aunque no todas son fijadas por estos inhibidores), lo que permite al fármaco acompañante que desestructure la síntesis de la pared celular bacteriana.

### Cefalosporinas y cefamicinas

Las cefalosporinas (tabla 17-3) son antibióticos β-lactámicos derivados del ácido 7-aminocefalosporánico (el anillo β-lactámico se fusiona con un anillo dihidrotiazínico) que



**Tabla 17-3** Ejemplos seleccionados de cefalosporinas y cefamicinas

| Antibióticos   | Espectro de actividad   |
|--|---|
| Corto espectro (cefalexina, cefalotina, cefazolina, cefapirina, cefradina) | Actividad equivalente a la de la oxacilina frente a bacterias grampositivas; cierta actividad frente a gramnegativos (p. ej., <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Proteus mirabilis</i> )                    |
| Cefalosporinas de espectro expandido (cefaclor, cefuroxima)                | Actividad equivalente a la de la oxacilina frente a bacterias grampositivas; mejora en la actividad frente a gramnegativos para incluir <i>Enterobacter</i> , <i>Citrobacter</i> y especies adicionales de <i>Proteus</i> |
| Cefamicinas de espectro expandido (cefotetán, cefoxitina)                  | Actividad similar a la de las cefalosporinas de espectro expandido pero menos sensibles a $\beta$ -lactamasas   |
| Amplio espectro (cefixima, cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima)           | Actividad equivalente a la de la oxacilina frente a bacterias grampositivas; mejor actividad frente a gramnegativos para incluir <i>Pseudomonas</i>   |
| Espectro extendido (cefepima, cefpiroma)                                   | Actividad equivalente a la de la oxacilina frente a bacterias grampositivas; actividad frente a gramnegativos marginalmente mejorada  |

fue aislado originalmente a partir del hongo *Cephalosporium*. Las cefamicinas están estrechamente relacionadas con las cefalosporinas, excepto que contienen oxígeno en lugar de azufre en el anillo dihidrotiazínico, lo que las hace más estables a la hidrólisis por las  $\beta$ -lactamasas. Las cefalosporinas y las cefamicinas tienen el mismo mecanismo de acción que las penicilinas; sin embargo, tienen un espectro antibacteriano más amplio, son resistentes a muchas  $\beta$ -lactamasas y tienen propiedades farmacocinéticas mejoradas (p. ej., una mayor semivida).

Las modificaciones bioquímicas en la molécula antibiótica básica dieron lugar a una mejora en la actividad y en las propiedades farmacocinéticas. Las cefalosporinas poseen una mayor actividad frente a bacterias gramnegativas que las penicilinas. Esta actividad, a su vez, varía entre las diferentes «generaciones» de las cefalosporinas. La actividad de los antibióticos de primera generación de **corto espectro** queda restringida principalmente a especies de *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis* y cocos grampositivos sensibles a oxacilina. Muchos de los antibióticos de segunda generación de **espectro expandido** poseen una actividad adicional frente a *Haemophilus influenzae* y especies de *Enterobacter*, *Citrobacter* y *Serratia*, y algunos anaerobios, como *Bacteroides fragilis*. Los antibióticos de tercera generación de **amplio espectro** y los antibióticos de cuarta generación de **espectro extendido** son activos frente a la mayoría de las enterobacterias y *Pseudomonas aeruginosa*. Los antibióticos de espectro extendido ofrecen la ventaja de una mayor estabilidad frente a las  $\beta$ -lactamasas. Lamentablemente, las bacterias gramnegativas han desarrollado rápidamente resistencia a la mayoría de cefalosporinas y de cefamicinas (principalmente como consecuencia de la producción de  $\beta$ -lactamasas), que ha comprometido de modo significativo el empleo de todos estos agentes.

### Carbapenems y monobactams

Otras clases de antibióticos  $\beta$ -lactámicos (tabla 17-4) son los **carbapenems** (p. ej., imipenem, meropenem, ertapenem, doripenem) y los **monobactams** (p. ej., aztreonam). Los carbapenems son antibióticos de amplio espectro importantes, ampliamente prescritos, que son activos frente a muchos grupos de microorganismos. En cambio, los monobactams son

**Tabla 17-4** Otros antibióticos  $\beta$ -lactámicos

| Antibióticos  | Espectro de actividad   |
|---|---|
| Carbapenems (imipenem, meropenem, ertapenem, doripenem) | Antibióticos de amplio espectro activos frente a la mayoría de bacterias grampositivas y gramnegativas aerobias y anaerobias excepto estafilococos resistentes a oxacilina, la mayoría de <i>Enterococcus faecium</i> y bacilos gramnegativos seleccionados (p. ej., algunas <i>Burkholderia</i> , <i>Stenotrophomonas</i> , algunas <i>Pseudomonas</i> ) |
| Monobactams (aztreonam)                                 | Activos frente a bacilos gramnegativos aerobios seleccionados pero inactivos frente a anaerobios o cocos grampositivos  |

antibióticos de corto espectro que son activos sólo frente a bacterias gramnegativas aerobias. Las bacterias anaerobias y las bacterias grampositivas son resistentes. La ventaja de los antibióticos de corto espectro es que pueden emplearse para tratar infecciones causadas por microorganismos sensibles sin afectar a la población bacteriana protectora normal del paciente. A pesar de esta ventaja, los monobactams no se emplean con frecuencia.

En los últimos años, se ha vuelto problemática la resistencia a los carbapenems mediada por la producción de carbapenemasas, en parte debido a que las pruebas de sensibilidad *in vitro* no pueden detectar de modo fiable estas bacterias resistentes. Tal como se ha mencionado anteriormente, las  $\beta$ -lactamasas están separadas en cuatro clases, A a D. Se ha observado la presencia de carbapenemasas de clase A en una amplia gama de bacterias, como *Pseudomonas* y enterobacterias (la más común es la carbapenemasa de *Klebsiella pneumoniae* o **KPC**), y hacen que los microorganismos productores de esta carbapenemasa sean resistentes a todos los  $\beta$ -lactámicos, y sólo se detecta fiablemente con pruebas de sensibilidad *in vitro* especiales (**prueba de Hodge modificada**). La carbapenemasa de clase B es una metalo- $\beta$ -lactamasa (requiere zinc para ser activa), se halla ampliamente distribuida en bacterias gramnegativas y tampoco puede ser detectada de modo fiable por las pruebas de sensibilidad convencionales (demostrada al demostrar que el microorganismo es sensible a la carbapenemasa cuando se retira el zinc del medio de la prueba de sensibilidad). Los microorganismos productores de carbapenemasas de clase B (la más común es la **metalo- $\beta$ -lactamasa Nueva Delhi [NDM]**, nombrada por su origen) son resistentes a todos los antibióticos  $\beta$ -lactámicos, con la posible excepción de aztreonam. Por último, las carbapenemasas de clase D se encuentran principalmente en *Acinetobacter*, son detectadas por las pruebas de sensibilidad convencionales, y codifican resistencia a todos los antibióticos  $\beta$ -lactámicos. Este grupo de carbapenemasas es importante, porque por lo general las cepas de *Acinetobacter* productoras de esta carbapenemasa son resistentes a todos los antibióticos con pocas excepciones.

### Glucopéptidos

La **vancomicina**, obtenida originalmente de *Streptomyces orientalis*, es un glucopéptido complejo que desestructura la síntesis de peptidoglucano de la pared celular en las bacterias grampositivas en crecimiento. La vancomicina interactúa con los extremos D-alanina-D-alanina de las cadenas laterales del pentapéptido, con lo que interfiere estéricamente en la formación de los puentes entre las cadenas de peptidoglucano. Se emplea la vancomicina en el tratamiento de las infecciones causadas por estafilococos resistentes a la



oxacilina y otras bacterias grampositivas resistentes a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos. La vancomicina es inactiva frente a bacterias gramnegativas, porque la molécula es demasiado grande y no puede pasar a través de los poros de la membrana externa y alcanzar el sitio diana del peptidoglucano. Además, algunos microorganismos son intrínsecamente resistentes a la vancomicina (p. ej., *Leuconostoc*, *Lactobacillus*, *Pediococcus* y *Erysipelothrix*) porque el pentapéptido termina en D-alanina-D-lactato, que no se une a la vancomicina. También se observa resistencia intrínseca en algunas especies de enterococos que contienen un extremo D-alanina-D-serina (es decir, *Enterococcus gallinarum*, *Enterococcus casseliflavus*). Por último, algunas especies de enterococos (sobre todo *E. faecium* y *Enterococcus faecalis*) han adquirido resistencia a la vancomicina. Los genes para esta resistencia (sobre todo *vanA* y *vanB*), que median también en cambios en el extremo del pentapéptido, pueden ser transportados en plásmidos y han comprometido seriamente la utilidad de la vancomicina para el tratamiento de las infecciones enterocócicas. Más importante es que el gen relacionado con la resistencia a vancomicina contenido en el interior de un transposón en un plásmido conjugativo de multiresistencia ha sido transferido *in vivo* de *E. faecalis* a *S. aureus* multiresistente. A continuación el transposón pasó del plásmido de *E. faecalis* y se recombinó e integró en el plásmido de resistencia de *S. aureus*. Se obtuvo así un plásmido de *S. aureus* que codificaba resistencia a  $\beta$ -lactámicos, vancomicina, aminoglucósidos y otros antibióticos; plásmido que podría ser transferido a otros estafilococos por conjugación. Es interesante señalar que estas cepas resistentes de *Staphylococcus* han estado restringidas principalmente a Michigan; sin embargo, si se generaliza esta resistencia, las implicaciones médicas son profundas.

### Lipopéptidos

La **daptomicina**, un lipopéptido cíclico de ocurrencia natural producido por *Streptomyces roseosporus*, se une de modo irreversible a la membrana citoplasmática, lo que da lugar a la despolarización de la membrana y a la desestructuración de los gradientes iónicos, lo que lleva a la muerte celular. Posee una potente actividad frente a bacterias grampositivas, pero las bacterias gramnegativas son resistentes a la daptomicina, porque el fármaco no puede penetrar a través de la pared celular a la membrana citoplasmática. La daptomicina posee una buena actividad frente a cepas multiresistentes de estafilococos, estreptococos y enterococos (incluidas cepas resistentes a vancomicina).

### Polipéptidos

La **bacitracina**, que fue aislada de *Bacillus licheniformis*, es una mezcla de polipéptidos utilizados en productos de aplicación tópica (p. ej., cremas, pomadas, pulverizaciones) para el tratamiento de infecciones cutáneas causadas por bacterias grampositivas (particularmente las causadas por *Staphylococcus* y *Streptococcus* del grupo A). Las bacterias gramnegativas son resistentes a este agente. La bacitracina inhibe la síntesis de la pared celular al interferir en la desfosforilación y en el reciclado del portador lipídico responsable de mover los precursores del peptidoglucano a través de la membrana citoplasmática a la pared celular. Puede dañar también la membrana citoplasmática bacteriana e inhibir la transcripción del ácido ribonucleico (ARN). Lo más probable es que la resistencia al antibiótico esté causada porque el antibiótico no puede penetrar al interior de la célula bacteriana.

Las **polimixinas** son un grupo de polipéptidos cíclicos derivados de *Bacillus polymyxa*. Estos antibióticos se insertan

en membranas bacterianas como detergentes, interactuando con los lipopolisacáridos y los fosfolípidos de la membrana externa, lo que produce una mayor permeabilidad de la célula y en último término su muerte. Las **polimixinas B y E (colistina)** son capaces de causar una importante nefrotoxicidad. Por ello, su empleo ha quedado limitado históricamente al tratamiento externo de infecciones localizadas tales como otitis externa, infecciones oculares e infecciones cutáneas causadas por microorganismos sensibles. Sin embargo, dado que algunos microorganismos tales como *Acinetobacter* y *Pseudomonas* son sensibles solamente a la colistina, se emplea este antibiótico para tratar algunas infecciones sistémicas. Estos antibióticos son muy activos sobre microorganismos gramnegativos, pero no sobre bacterias grampositivas porque éstas carecen de una membrana externa.

### Isoniazida, etionamida, etambutol y cicloserina

La isoniazida, la etionamida, el etambutol y la cicloserina son antibióticos activos sobre la pared celular que se utilizan en el tratamiento de las infecciones micobacterianas. La **isoniazida** (hidrazida del ácido isonicotínico [INH]) es bactericida frente a micobacterias que se replican activamente. Aunque se desconoce su mecanismo de acción exacto, la síntesis de ácido micólico se ve afectada (quedan desestructuradas la desaturación de los ácidos grasos de cadena larga y la elongación de los ácidos grasos y de los hidroxilípidos). La **etionamida**, un derivado de la INH, bloquea también la síntesis del ácido micólico. El **etambutol** interfiere en la síntesis del arabinogalactano en la pared celular, y la **cicloserina** inhibe dos enzimas, la D-alanina-D-alanina sintetasa y la alanina racemasa, que catalizan la síntesis de la pared celular. La resistencia frente a estos cuatro antibióticos es consecuencia principalmente de una menor captación del fármaco en el interior de la célula bacteriana o de una alteración de los sitios diana.

### INHIBICIÓN DE LA SÍNTESIS DE PROTEÍNAS

La acción principal de los agentes en la segunda clase más importante de antibióticos es la inhibición de la síntesis de proteínas (v. tabla 17-1).

#### Aminoglucósidos

Los antibióticos aminoglucósidos (tabla 17-5) constan de aminoazúcares unidos por medio de enlaces glucosídicos a un anillo aminociclitol. La estreptomina, la neomicina, la kanamicina y la tobramicina fueron aisladas originalmente de especies de *Streptomyces*, y la gentamicina y la sisomicina fueron aisladas de especies de *Micromonospora*. La amikacina y la netilmicina son derivados sintéticos de la kanamicina y la sisomicina, respectivamente. Estos antibióticos ejercen su acción al pasar a través de la membrana externa bacteriana (en bacterias gramnegativas), la pared celular y la membrana citoplasmática al citoplasma, en donde inhiben la síntesis de proteínas al unirse de modo irreversible a las proteínas ribosómicas 30S. Esta unión a los ribosomas tiene dos efectos: producción de proteínas aberrantes como consecuencia de una lectura errónea del ARN mensajero (ARNm) y la interrupción de la síntesis de proteínas al producir la liberación prematura del ribosoma del ARNm.

Los aminoglucósidos son bactericidas por su capacidad para unirse irreversiblemente a los ribosomas y se utilizan comúnmente para tratar infecciones graves causadas por bacilos gramnegativos (p. ej., enterobacterias, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*) y algunos microorganismos grampositivos. La penetración a través de la membrana citoplasmática es un

**Tabla 17-5** Inhibidores de la síntesis de proteínas

| Antibióticos  | Espectro de actividad  |
|---|--|
| Aminoglucósidos (estreptomina, kanamicina, gentamicina, tobramicina, amikacina) | Utilizados principalmente para tratar infecciones por bacilos gramnegativos; la kanamicina posee una actividad limitada; la tobramicina es ligeramente más activa que la gentamicina frente a <i>Pseudomonas</i> ; la amikacina es la más activa; la estreptomina y la gentamicina combinadas con un antibiótico activo en la síntesis de la pared celular para tratar infecciones enterocócicas; la estreptomina es activa frente a micobacterias y bacilos gramnegativos seleccionados |
| Aminociclitol (espectinomina)   | Activo frente a <i>Neisseria gonorrhoeae</i>   |
| Tetraciclinas (tetraciclina, doxiciclina, minociclina)                          | Antibióticos de amplio espectro activos frente a bacterias grampositivas y algunas gramnegativas ( <i>Neisseria</i> , algunas enterobacterias), micoplasmas, clamidias y rickettsias   |
| Glicilciclinas (tigeciclina)  | Espectro similar al de las tetraciclinas pero más activas frente a bacterias gramnegativas y micobacterias de crecimiento rápido   |
| Oxazolidinona (linezolid)   | Activa frente a <i>Staphylococcus</i> (incluidas cepas resistentes a meticilina e intermedias a vancomicina), <i>Enterococcus</i> , <i>Streptococcus</i> , bacilos grampositivos y <i>Clostridium</i> y cocos anaerobios; no activa frente a bacterias gramnegativas   |
| Macrólidos (eritromicina, azitromicina, claritromicina, roxitromicina)          | Antibióticos de amplio espectro activos frente a bacterias grampositivas y algunas gramnegativas, <i>Neisseria</i> , <i>Legionella</i> , <i>Mycoplasma</i> , <i>Chlamydia</i> , <i>Chlamydochloa</i> , <i>Treponema</i> y <i>Rickettsia</i> ; la claritromicina y la azitromicina son activas frente a algunas micobacterias   |
| Cetólidos (telitromicina)   | Antibióticos de amplio espectro con actividad similar a la de los macrólidos; activos frente a algunos estafilococos y enterococos resistentes a macrólidos  |
| Lincosamida (clindamicina)  | Actividad de amplio espectro frente a cocos grampositivos aerobios y anaerobios  |
| Estreptograminas (quinupristina-dalfopristina)                                  | Principalmente activas frente a bacterias grampositivas; buena actividad frente a estafilococos sensibles y resistentes a meticilina, estreptococos, <i>Enterococcus faecium</i> sensible y resistente a vancomicina (sin actividad frente a <i>E. faecalis</i> ), <i>Haemophilus</i> , <i>Moraxella</i> y anaerobios (incluido <i>Bacteroides fragilis</i> ); no activas frente a enterobacterias u otros bacilos gramnegativos   |

proceso aeróbico que requiere energía; por tanto, los anaerobios son resistentes a los aminoglucósidos y los microorganismos sensibles en un ambiente de anaerobiosis (p. ej., absceso) no responden al tratamiento. Los estreptococos y los enterococos son resistentes a los aminoglucósidos porque los aminoglucósidos no penetran a través de la pared celular de estas bacterias. El tratamiento de las infecciones causadas por estos microorganismos requiere la coadministración de un aminoglucósido con un inhibidor de la síntesis de la pared

celular (p. ej., penicilina, ampicilina, vancomicina) que facilite la captación del aminoglucósido.

Los antibióticos de esta clase utilizados con mayor frecuencia son la **amikacina**, la **gentamicina** y la **tobramicina**. Los tres aminoglucósidos se utilizan para tratar infecciones sistémicas causadas por bacterias gramnegativas sensibles. La **amikacina** posee la mejor actividad y con frecuencia se reserva para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias gramnegativas que son resistentes a la gentamicina y a la tobramicina. La **estreptomina** no está fácilmente disponible, pero se ha empleado para el tratamiento de la tuberculosis, la tularemia y las infecciones causadas por estreptococos o enterococos resistentes a gentamicina (en combinación con una penicilina).

La resistencia a la acción antibacteriana de los aminoglucósidos puede desarrollarse de cuatro modos distintos: 1) mutación del sitio de unión en el ribosoma, 2) menor captación del antibiótico al interior de la célula bacteriana, 3) mayor expulsión del antibiótico de la célula o 4) modificación enzimática del antibiótico. El mecanismo de resistencia más común es la modificación enzimática de los aminoglucósidos. Se lleva a cabo por la acción de fosfotransferasas (aminoglucósido fosfotransferasas [APH]; siete descritas), adeniltransferasas (adenina nucleótido translocasas [ANT]; cuatro descritas) y acetiltransferasas (acetil-CoA carboxilasas [AAC]; cuatro descritas) en los grupos amino e hidroxilo del antibiótico. Las diferencias en la actividad antibacteriana entre los aminoglucósidos vienen determinadas por su relativa susceptibilidad a estas enzimas. Los otros mecanismos por los que las bacterias pueden desarrollar resistencia a los aminoglucósidos son relativamente infrecuentes. La resistencia causada por alteración del ribosoma bacteriano requiere la mutación sistemática de múltiples copias de los genes ribosómicos que existen en la célula bacteriana. La resistencia causada por una inhibición en el transporte del antibiótico al interior de la célula bacteriana se observa en ocasiones en *Pseudomonas*, pero se observa con mayor frecuencia en bacterias anaerobias. Este mecanismo produce una resistencia cruzada de bajo nivel a todos los aminoglucósidos. Se produce un eflujo activo de los aminoglucósidos sólo en bacterias gramnegativas y rara vez se observa.

## Tetraciclinas

Las tetraciclinas (v. tabla 17-5) son antibióticos bacteriostáticos de amplio espectro que inhiben la síntesis proteica en las bacterias al unirse de modo reversible a las subunidades ribosómicas 30S, bloqueando de este modo la unión del aminoacil-ARN de transferencia (ARNt) al complejo ribosoma 30S-ARNm. Las tetraciclinas (es decir, **tetraciclina**, **doxiciclina**, **minociclina**) son eficaces en el tratamiento de las infecciones causadas por especies de *Chlamydia*, *Mycoplasma* y *Rickettsia* y otras bacterias grampositivas y gramnegativas seleccionadas. Todas las tetraciclinas poseen un espectro de actividad similar, y las diferencias principales entre los antibióticos son sus propiedades farmacocinéticas (la doxiciclina y la minociclina se absorben fácilmente y tienen una semivida prolongada). La resistencia a las tetraciclinas puede originarse a partir de una menor penetración del antibiótico en el interior de la célula bacteriana, un eflujo activo del antibiótico fuera de la célula, una alteración del sitio diana ribosómico o una modificación enzimática del antibiótico. Las mutaciones en el gen cromosómico que codifica la proteína porina de la membrana externa, *OmpF*, pueden llevar a una resistencia de bajo nivel a las tetraciclinas, así como a otros antibióticos (p. ej.,  $\beta$ -lactámicos, quinolonas, cloranfenicol).

Los investigadores han identificado una variedad de genes en diferentes bacterias que controlan el flujo activo de las tetraciclinas fuera de la célula. Es ésta la causa de resistencia más común. La resistencia a las tetraciclinas puede ser consecuencia también de la producción de proteínas similares a factores de elongación que protegen el ribosoma 30S. Cuando así sucede, el antibiótico puede aún unirse al ribosoma, pero no se desestructura la síntesis proteica.

### Glicilclinas

La **tigeciclina**, el primer compuesto representativo de esta nueva clase de antibióticos, es un derivado semisintético de la minociclina. Inhibe la síntesis de proteínas del mismo modo que las tetraciclinas. La tigeciclina tiene una mayor afinidad de unión por el ribosoma y se ve menos afectada por el flujo o la modificación enzimática. Posee un espectro de actividad amplio frente a bacterias grampositivas, gramnegativas y anaerobias, aunque por lo general *Proteus*, *Morganella*, *Providencia* y *P. aeruginosa* son resistentes.

### Oxazolidinonas

Las oxazolidinonas son una clase de antibióticos de corto espectro, y el **linezolid** es el agente utilizado en la actualidad. El linezolid bloquea el comienzo de la síntesis de proteínas al interferir en la formación del complejo de iniciación que consta de ARNt, ARNm y el ribosoma. El fármaco se une a la subunidad ribosómica 50S, que distorsiona el sitio de unión para el ARNt, inhibiendo de este modo la formación del complejo de iniciación 70S. Por este mecanismo único, no se produce resistencia cruzada con otros inhibidores de proteínas. El linezolid posee actividad frente a todos los estafilococos, estreptococos y enterococos (incluidas las cepas resistentes a penicilinas, vancomicina y aminoglicósidos). Por la dificultad de tratar los enterococos multiresistentes, el empleo del linezolid se reserva generalmente para estas infecciones.

### Cloranfenicol

El **cloranfenicol** posee un amplio espectro antibacteriano similar al de la tetraciclina pero no se utiliza apenas en los Estados Unidos. La razón en relación con este empleo limitado es que aparte de interferir en la síntesis proteica bacteriana, desestructura la síntesis de proteínas en las células de la médula ósea humana y puede producir discrasias sanguíneas, tales como anemia aplásica (1 por cada 24.000 pacientes tratados). El cloranfenicol ejerce su efecto bacteriostático al unirse de modo reversible al complejo peptidil transferasa de la subunidad ribosómica 50S, bloqueando de este modo la elongación peptídica. Se observa resistencia al cloranfenicol en bacterias productoras de cloranfenicol acetiltransferasa de codificación plasmídica, que cataliza la acetilación del grupo 3-hidroxi del cloranfenicol. El producto es incapaz de unirse a la subunidad 50S. Con menor frecuencia, las mutaciones cromosómicas alteran las proteínas porinas de la membrana externa, lo que hace que los bacilos gramnegativos sean menos permeables.

### Macrólidos

La **eritromicina**, derivada de *Streptomyces erythreus*, es el antibiótico macrólido modelo (v. tabla 17-5). La estructura básica de esta clase de antibióticos es un anillo lactónico macrocíclico unido a dos azúcares, desosamina y cladinosa. La modificación de la estructura macrólida llevó al desarrollo de la **azitromicina**, la **claritromicina** y la **roxitromicina**. Los

macrólidos ejercen su efecto al unirse de modo reversible al ARN ribosómico (ARNr) 23S de la subunidad ribosómica 50S, que bloquea la elongación polipeptídica. Lo más frecuente es que la resistencia a los macrólidos se origine de la metilación del ARNr 23S, impidiendo la unión por el antibiótico. Otros mecanismos de resistencia incluyen la inactivación de los macrólidos por enzimas (p. ej., estererasas, fosforilasas, glucosidasas) o mutaciones en el ARNr 23S y en las proteínas ribosómicas. Los macrólidos son antibióticos bacteriostáticos con un amplio espectro de actividad. Se han empleado en el tratamiento de infecciones pulmonares causadas por especies de *Mycoplasma*, *Legionella* y *Chlamydia*, así como en el tratamiento de infecciones causadas por especies de *Campylobacter* y bacterias grampositivas en pacientes alérgicos a la penicilina. La mayoría de las bacterias gramnegativas son resistentes a los macrólidos. También se han utilizado la **azitromicina** y la **claritromicina** en el tratamiento de infecciones causadas por micobacterias (p. ej., complejo *Mycobacterium avium*).

### Cetólidos

Los cetólidos son derivados semisintéticos de la eritromicina, modificados para aumentar la estabilidad en medio ácido. En la actualidad, la **telitromicina** es el único cetólido disponible en los Estados Unidos. Al igual que los macrólidos, la telitromicina se une a la subunidad ribosómica 50S y bloquea la síntesis de proteínas. Las mutaciones en el ARNr 23S o en las proteínas ribosómicas pueden llevar al desarrollo de resistencia. La telitromicina posee una buena actividad frente a los estafilococos (excepto cepas que tienen resistencia constitutiva a la eritromicina), *S. pneumoniae*, otros patógenos respiratorios (p. ej., *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*), bacilos gramnegativos y algunos anaerobios. No es activa frente a *B. fragilis* y la mayoría de los bacilos gramnegativos aerobios (p. ej., enterobacterias, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas*). La telitromicina posee una buena actividad frente a patógenos intracelulares (p. ej., *Legionella*, *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Chlamydiaophila*), *Rickettsia*, *Bartonella*, *Coxiella*, *Francisella* y *M. avium*.

### Clindamicina

La **clindamicina** (de la familia de los antibióticos de la lincosamida) es un derivado de la lincomicina, que fue aislada originalmente de *Streptomyces lincolnensis*. Al igual que el cloranfenicol y los macrólidos, la clindamicina bloquea la elongación proteica al unirse al ribosoma 50S. Inhibe la peptidil transferasa al interferir en la unión del complejo aminoácido-acil-ARNt. La clindamicina es activa frente a los estafilococos y bacilos gramnegativos anaerobios, pero es generalmente inactiva frente a bacterias gramnegativas aerobias. La metilación del ARNr 23S es el origen de la resistencia bacteriana. Dado que tanto la eritromicina como la clindamicina pueden inducir esta resistencia enzimática (también de mediación plasmídica), se observa resistencia cruzada entre estas dos clases de antibióticos.

### Estreptograminas

Las estreptograminas son una clase de péptidos cíclicos producidos por especies de *Streptomyces*. Estos antibióticos se administran en forma de combinación de dos componentes, estreptograminas del grupo A y del grupo B, que actúan sinérgicamente para inhibir la síntesis proteica. El antibiótico actualmente disponible de esta clase es la **quinupristina-dalfopristina**. La dalfopristina se une

a la subunidad ribosómica 50S e induce un cambio en la conformación que facilita la unión de la quinupristina. La dalfoipristina previene la elongación de la cadena peptídica, y la quinupristina da comienzo a una liberación prematura de las cadenas peptídicas del ribosoma. Este fármaco de combinación es activo frente a estafilococos, estreptococos y *E. faecium* (pero no *E. faecalis*). El empleo del antibiótico ha quedado restringido principalmente al tratamiento de infecciones por *E. faecium* resistente a vancomicina.

## INHIBICIÓN DE LA SÍNTESIS DE ÁCIDOS NUCLEICOS

### Quinolonas

Las quinolonas (tabla 17-6) son una de las clases de antibióticos más utilizados. Son agentes quimioterapéuticos sintéticos que inhiben la topoisomerasa de tipo II (girasa) en el ADN bacteriano o la topoisomerasa de tipo IV, que se requieren para la replicación, recombinación y reparación del ADN. La subunidad girasa A del ADN es la principal diana quinolónica en las bacterias gramnegativas, mientras que la topoisomerasa de tipo IV es la principal diana en las bacterias grampositivas. La primera quinolona utilizada en la práctica clínica fue el ácido nalidíxico. Se empleó este fármaco para tratar infecciones del tracto urinario causadas por una variedad de bacterias gramnegativas, pero se desarrolló con rapidez resistencia a este fármaco, lo que hizo que dejara de utilizarse. Este fármaco ha sido reemplazado en la actualidad por quinolonas más modernas y más activas, como el ciprofloxacino, el levofloxacino y el moxifloxacino. La modificación de los dos anillos del núcleo conduce a las nuevas quinolonas (denominadas fluoroquinolonas). Estos antibióticos poseen una excelente actividad frente a bacterias grampositivas y gramnegativas, aunque puede desarrollarse resistencia rápidamente en *Pseudomonas*, estafilococos resistentes a oxacilina y enterococos. En particular, las quinolonas más modernas de espectro extendido poseen una actividad significativa frente a bacterias grampositivas.

La resistencia a las quinolonas está mediada por mutaciones cromosómicas en los genes estructurales de la ADN girasa y en la topoisomerasa de tipo IV. Otros mecanismos incluyen una menor captación del fármaco causada por mutaciones en los genes reguladores de la permeabilidad bacteriana, y una hiperexpresión de bombas de eflujo que de modo activo eliminan el fármaco. Cada uno de estos mecanismos está principalmente mediado por el cromosoma.

**Tabla 17-6** Quinolonas

| Antibióticos                                      | Espectro de actividad   |
|---|---|
| Corto espectro (ácido nalidíxico)                 | Activo frente a bacilos gramnegativos seleccionados; carece de utilidad la actividad frente a grampositivos   |
| Amplio espectro (ciprofloxacino, levofloxacino)   | Antibióticos de amplio espectro con actividad frente a bacterias grampositivas y gramnegativas  |
| Espectro extendido (gatifloxacino, moxifloxacino) | Antibióticos de amplio espectro con mejora en la actividad frente a bacterias grampositivas (sobre todo estreptococos y enterococos) comparados con las primeras quinolonas; actividad frente a bacilos gramnegativos similar a la del ciprofloxacino y quinolonas relacionadas |

### Rifampicina y rifabutina

La rifampicina, un derivado semisintético de la rifamicina B producida por *Streptomyces mediterranei*, se une a la ARN polimerasa dependiente del ADN e inhibe la iniciación de la síntesis de ARN. La rifampicina es bactericida para *Mycobacterium tuberculosis* y es muy activa frente a cocos grampositivos aerobios, incluidos estafilococos y estreptococos.

Dado que la resistencia se puede desarrollar rápidamente, por lo general la rifampicina se combina con uno o más antibióticos eficaces. La resistencia a rifampicina en bacterias grampositivas es consecuencia de una mutación en el gen cromosómico que codifica la subunidad beta de la ARN polimerasa. Las bacterias gramnegativas son resistentes intrínsecamente a la rifampicina, por la menor captación del antibiótico hidrófobo. La rifabutina, un derivado de la rifamicina, posee un modo y espectro de actividad similar. Es particularmente activa frente a *M. avium*.

### Metronidazol

El metronidazol fue originalmente introducido como agente oral para el tratamiento de la vaginitis por *Trichomonas*. Sin embargo, también se observó que era eficaz en el tratamiento de la amebiasis, la giardiasis y las infecciones bacterianas graves causadas por anaerobios (incluidas las causadas por *B. fragilis*). El metronidazol carece de actividad significativa frente a bacterias aerobias o anaerobias facultativas. Las propiedades antimicrobianas del metronidazol se originan de la reducción del grupo nitro por la nitrorreductasa bacteriana, con lo que se producen compuestos citotóxicos que desestructura el ADN del hospedador. La resistencia se origina por una menor captación del antibiótico o por la eliminación de compuestos citotóxicos antes de que puedan actuar con el ADN del hospedador.

### Antimetabolitos

Las sulfamidias son antimetabolitos que compiten con el ácido *p*-aminobenzoico, con lo que se previene la síntesis del ácido fólico requerido por ciertos microorganismos. Dado que los mamíferos no sintetizan ácido fólico (requerido como vitamina), las sulfamidias no interfieren en el metabolismo celular de los mamíferos. La trimetoprima es otro antimetabolito que interfiere con el metabolismo del ácido fólico al inhibir la dihidrofolato reductasa, con lo que se previene la conversión de dihidrofolato a tetrahidrofolato. Esta inhibición bloquea la formación de timidina, algunas purinas, metionina y glicina. La trimetoprima se combina comúnmente con el sulfametoxazol para producir una combinación sinérgica activa en dos etapas en la síntesis del ácido fólico. La dapsona y el ácido *p*-aminosalicílico también son antifolatos cuya utilidad ha sido demostrada en el tratamiento de infecciones micobacterianas.

Las sulfamidias son eficaces frente a una amplia gama de microorganismos grampositivos y gramnegativos, tales como *Nocardia*, *Chlamydia* y algunos protozoos. Las sulfamidias de acción corta, como el sulfisoxazol, se encuentran entre los fármacos de elección para el tratamiento de las infecciones agudas del tracto urinario causadas por bacterias sensibles, tales como *E. coli*. El trimetoprima-sulfametoxazol es eficaz frente a una gran variedad de microorganismos grampositivos y gramnegativos y es el fármaco de elección para el tratamiento de las infecciones agudas y crónicas del tracto urinario. La combinación también es eficaz en el tratamiento de las infecciones causadas por *Pneumocystis jirovecii*, infecciones bacterianas del tracto respiratorio inferior, otitis media y gonorrea no complicada.

La resistencia a estos antibióticos puede originarse por una variedad de mecanismos. Las bacterias tales como *Pseudomonas* son resistentes como consecuencia de barreras

de permeabilidad. Una menor afinidad de la dihidrofolato reductasa puede ser el origen de la resistencia a trimetoprima. Además, las bacterias que utilizan timidina exógena (p. ej., enterococos) también son intrínsecamente resistentes.

## OTROS ANTIBIÓTICOS

La **clofazimina** es un antibiótico lipófilo que se une al ADN micobacteriano. Es muy activo frente a *M. tuberculosis*, es el fármaco de primera línea en el tratamiento de las infecciones por *Mycobacterium leprae* y ha sido recomendado como antibiótico secundario en el tratamiento de las infecciones causadas por otras especies micobacterianas.

La **pirazinamida (PZA)** es activa frente a *M. tuberculosis* a pH bajo, como el que se encuentra en los fagolisosomas. La forma activa de este antibiótico es el ácido pirazinoico, producido cuando se hidroliza la PZA en el hígado. Se desconoce el mecanismo por el cual la PZA ejerce su efecto.

## PREGUNTAS

1. *Describe el modo de acción de los siguientes antibióticos: penicilina, vancomicina, isoniazida, gentamicina, tetraciclina, eritromicina, polimixina, ciprofloxacino y sulfametoxazol.*
2. *Nombre los tres mecanismos utilizados por las bacterias para hacerse resistentes a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos. ¿Cuál es el mecanismo responsable de la resistencia a oxacilina en *Staphylococcus*? ¿De la resistencia a imipenem en *Pseudomonas*? ¿De la resistencia a penicilina en *S. pneumoniae*?*
3. *¿Por qué tres mecanismos han desarrollado los microorganismos resistencia a los aminoglucósidos?*
4. *¿Qué mecanismo es responsable de la resistencia a las quinolonas?*
5. *¿En qué se diferencian la trimetoprima y las sulfamidas en su modo de acción?*

---

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

## BIBLIOGRAFÍA

- Bryskier A: *Antimicrobial agents: antibacterials and antifungals*, Washington, DC, 2005, American Society for Microbiology Press.
- Kucers A, Bennett NM: *The use of antibiotics: a comprehensive review with clinical emphasis*, ed 4, Philadelphia, 1989, Lippincott.
- Mandell GL, Bennett JE, Dolin R: *Principles and practice of infectious diseases*, ed 7, Philadelphia, 2010, Churchill Livingstone.
- Versalovic J, et al: *Manual of clinical microbiology*, ed 10, Washington, DC, 2011, American Society for Microbiology Press.



## RESPUESTAS

1. La penicilina interfiere en la síntesis de la pared celular al unirse a proteínas fijadoras de penicilina específicas (PBP), las enzimas reguladoras (p. ej., transpeptidasas, transglucosilasas, carboxipeptidasas) responsables de la construcción de la capa de peptidoglucano de la pared celular. La vancomicina desestructura también la síntesis del peptidoglucano en la pared celular, en el caso de las bacterias grampositivas. Se lleva esto a cabo por la interacción de la vancomicina con las terminaciones D-alanina-D-alanina de las cadenas laterales del pentapéptido que forman puentes entre las cadenas de peptidoglucano. La isoniazida altera la síntesis del ácido micólico, componente importante de la pared celular de las micobacterias. La gentamicina, la tetraciclina y la eritromicina inhiben la síntesis proteica en las bacterias. La gentamicina se une irreversiblemente a las proteínas ribosómicas 30S, lo que lleva a una lectura errónea del ARNm y a una liberación prematura del ribosoma del ARNm. Las tetraciclinas se unen reversiblemente a las subunidades ribosómicas 30S y bloquean la unión del aminoacil-ARN de transferencia al complejo ribosoma 30S-ARNm. La eritromicina, antibiótico macrólido, se une de modo reversible al ARNr 23S de la subunidad ribosómica 50S y bloquea la elongación polipeptídica. La polimixina se inserta en la membrana bacteriana de modo similar a los detergentes al interactuar con los lipopolisacáridos y los fosfolípidos en la membrana externa, produciendo un aumento de la permeabilidad celular. El ciprofloxacino, una fluoroquinolona, inhibe la topoisomerasa de tipo II (girasa), que se requiere para la replicación, recombinación y reparación del ADN. El sulfametoxazol es un antimetabolito que previene la síntesis del ácido fólico.

2. Las bacterias pueden volverse resistentes a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos por 1) degradación del antibiótico con  $\beta$ -lactamasas; 2) modificación de la diana (es decir, PBP) de modo que el microorganismo adquiere una nueva PBP o se altera una PBP existente,

produciendo una PBP enzimáticamente activa que no es reconocida por el antibiótico o 3) impidiendo el acceso a la diana al crear una barrera de permeabilidad (p. ej., cambio en las porinas de la pared celular de los microorganismos gramnegativos). Los microorganismos *Staphylococcus aureus* se vuelven resistentes a la oxacilina y los  $\beta$ -lactámicos relacionados al adquirir una nueva PBP que es enzimáticamente activa (p. ej., puede utilizarse para fabricar la capa de peptidoglucano en la pared celular) pero no queda fijado e inactivado por el antibiótico. Los microorganismos *Streptococcus pneumoniae* se vuelven resistentes a la penicilina cuando adquieren una PBP alterada (por recombinación). *Pseudomonas aeruginosa* puede volverse resistente al imipenem por uno de estos dos mecanismos: 1) adquisición de una  $\beta$ -lactamasa que degrada el antibiótico carbapenémico o 2) alteración en la membrana externa de la pared celular (es decir, mutación porínica) que impide la entrada del antibiótico al interior de la célula.

3. Los microorganismos pueden volverse resistentes a los aminoglucósidos por 1) modificación enzimática del antibiótico (el método más común), 2) disminución de la captación del antibiótico al interior de la célula bacteriana, 3) aumento de la expulsión del antibiótico de la célula y 4) mutación del sitio de unión ribosómico.

4. Las bacterias se vuelven resistentes a las quinolonas por mutaciones cromosómicas en los genes estructurales de las dianas: ADN girasa y topoisomerasa IV. Otros métodos menos frecuentes incluyen una menor captación del antibiótico causada por mutaciones en los genes reguladores de la permeabilidad de la membrana y una hiperproducción de las bombas de eflujo que eliminan activamente el antibiótico.

5. La trimetoprima interfiere en el metabolismo del ácido fólico al inhibir la dihidrofolato reductasa, previniendo la conversión del dihidrofolato a tetrahidrofolato. Las sulfamidas inhiben la sintasa del ácido dihidropteroico, que funcionalmente inhibe también la síntesis del ácido fólico pero en una etapa diferente.

# Staphylococcus y cocos grampositivos relacionados

Marinero de 26 años que acude al médico de la base con lesiones grandes llenas de pus rodeadas por eritema en ambas piernas. Se sospecha una infección por *Staphylococcus aureus*.

1. ¿Qué propiedades estructurales son singulares de esta especie de *Staphylococcus*?
2. ¿De qué modo las citotoxinas producidas por este microorganismo producen las manifestaciones clínicas observadas en este paciente?
3. Se describen toxinas distintas adicionales en cepas de *S. aureus*. ¿Qué enfermedades se asocian con estas toxinas?
4. ¿A qué clase de antibióticos importantes es común en la actualidad la resistencia en infecciones adquiridas en la comunidad por *S. aureus*?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

Los cocos grampositivos son un grupo heterogéneo de bacterias. Las características que tienen en común son su forma esférica, su reacción a la tinción de Gram y la ausencia de endosporas. La presencia o ausencia de actividad catalasa es una prueba sencilla que se utiliza para subdividirlos en varios géneros. Las catalasas son enzimas que convierten **peróxido de hidrógeno** en agua y oxígeno gaseoso. Cuando se pone en contacto una gota de solución de peróxido de hidrógeno con una colonia productora de catalasa, aparecen burbujas a medida que se forma oxígeno gaseoso. En este capítulo se exponen los géneros aerobios catalasa-positivos (como *Staphylococcus*, *Micrococcus* y microorganismos relacionados); mientras que los géneros aerobios catalasa-negativos (*Streptococcus*, *Enterococcus* y microorganismos relacionados) se especifican en los dos próximos capítulos, y los cocos anaerobios grampositivos se describen en el [capítulo 37](#).

El nombre del género *Staphylococcus* se refiere a que estos cocos grampositivos se desarrollan en un patrón que recuerda a un racimo de uvas ([tabla 18-1](#); [fig. 18-1](#)); sin embargo, los microorganismos presentes en muestras clínicas aparecen como células aisladas, en pares o en cadenas cortas. La mayor parte de los estafilococos tiene un diámetro de entre 0,5 y 1,5  $\mu\text{m}$ , son inmóviles y capaces de crecer en una variedad de condiciones aeróbica y anaeróbicamente en presencia de una elevada concentración de sal (p. ej., cloruro sódico al 10%) y a temperaturas de 18-40°C. Estas bacterias están presentes en la piel y las mucosas del ser humano. En la actualidad, el género comprende 45 especies y 24 subespecies, muchas de las cuales se encuentran en el ser humano. Algunas especies se encuentran comúnmente en nichos muy específicos. Por ejemplo, *Staphylococcus aureus* coloniza las narinas anteriores, *Staphylococcus capitis* crece en regiones con glándulas sebáceas (como la frente) y *Staphylococcus haemolyticus* y *Staphylococcus hominis* se hallan en zonas dotadas de glándulas apocrinas (como la axila). Los estafilococos conforman un importante grupo de patógenos en el ser humano y originan un amplio espectro de enfermedades sistémicas que pueden poner en peligro la vida, infecciones de la piel, los tejidos blandos, los huesos y el aparato genitourinario e infecciones oportunistas ([tabla 18-2](#)). Las especies que se asocian con

mayor frecuencia a enfermedad en el ser humano son *S. aureus* (el miembro más virulento y mejor conocido del género), *Staphylococcus epidermidis*, *S. haemolyticus*, *Staphylococcus lugdunensis* y *Staphylococcus saprophyticus*. *S. aureus* resistente a metilicina (SARM) es importante porque produce graves infecciones en pacientes hospitalizados y también de forma extrahospitalaria en niños y adultos previamente sanos. Las colonias de *S. aureus* pueden tener un color amarillo o dorado por los pigmentos carotenoides que se forman durante su crecimiento y que dan el nombre a la especie. Es la especie más común presente en las personas que produce la enzima **coagulasa** y, por consiguiente, esta propiedad es una prueba diagnóstica útil. Cuando se suspende una colonia de *S. aureus* en un tubo con plasma, la coagulasa se une a un factor sérico y el complejo convierte el fibrinógeno en fibrina, lo que da lugar a un coágulo. Dado que las restantes especies estafilocócicas carecen de la capacidad de producir coagulasa, son conocidas colectivamente como **estafilococos coagulasa-negativos**.

El género *Micrococcus* se ha subdividido en seis géneros, y *Micrococcus*, *Kocuria* y *Kytococcus* son los que colonizan más a menudo la superficie cutánea del ser humano. Estos cocos remedan a los estafilococos y se pueden confundir con los estafilococos coagulasa-negativos. Aunque estas bacterias pueden producir infecciones oportunistas en algunos pacientes, su aislamiento en las muestras clínicas representa generalmente una contaminación por la microflora cutánea que carece de significación clínica. El resto de este capítulo se centra en la descripción de *Staphylococcus* y su función en la enfermedad humana.

## FISIOLOGÍA Y ESTRUCTURA

([cuadros 18-1 y 18-2](#))

### Cápsula y capa de limo (capa de polisacáridos)

La capa más externa de la pared celular estafilocócica se puede recubrir de una **cápsula de polisacárido**. Se han identificado once serotipos capsulares de *S. aureus*. Los serotipos 1 y 2 se asocian a cápsulas muy gruesas y colonias de aspecto



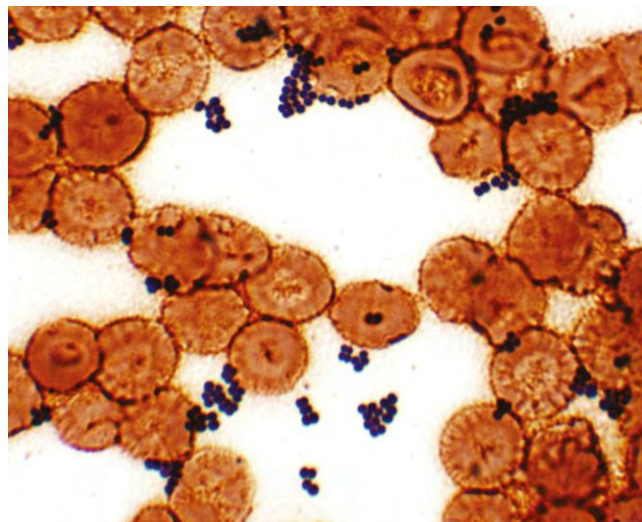
**Tabla 18-1** Estafilococos importantes

| Microorganismo          | Origen histórico   |
|-------------------------|--|
| <i>Staphylococcus</i>   | <i>staphylé</i> , racimo de uvas; <i>coccus</i> , grano o baya (grano en forma de uva)                   |
| <i>S. aureus</i>        | <i>aureus</i> , dorado (dorado o amarillo)   |
| <i>S. epidermidis</i>   | <i>epidermidis</i> , porción externa de la piel (de la epidermis o la porción externa de la piel)        |
| <i>S. lugdunensis</i>   | <i>Lugdunum</i> , denominación latina de Lyon, Francia, donde el microorganismo se aisló por primera vez |
| <i>S. saprophyticus</i> | <i>sapros</i> , pútrido; <i>phyton</i> , planta (saprófito o que se desarrolla en tejidos muertos)       |

mucoide, pero es raro que produzcan enfermedad en las personas. Por el contrario, los serotipos 5 y 8 son responsables de la mayor parte de las infecciones humanas. La cápsula protege a las bacterias al inhibir la fagocitosis de estos microorganismos por los leucocitos polimorfonucleares (PMN). La mayor parte de los estafilococos producen una biopelícula hidrosoluble laxa (**capa de limo o biopelícula**) formada por monosacáridos, proteínas y pequeños péptidos en una cantidad que depende de factores genéticos y de las condiciones de crecimiento. Esta sustancia extracelular une las bacterias a tejidos y cuerpos extraños, como catéteres, injertos, prótesis valvulares y articulares y derivaciones. Esta propiedad es particularmente importante para la supervivencia de los estafilococos coagulasa-negativos, los cuales son relativamente avirulentos.

### Peptidoglucano y enzimas asociadas

El **peptidoglucano** representa la mitad de la pared celular en peso, característica que comparten todas las bacterias grampositivas. El peptidoglucano está formado por capas de cadenas de glucanos construidas con 10 o 12 subunidades alternantes de ácido *N*-acetilmurámico y *N*-acetilglucosamina. Las cadenas laterales de oligopéptidos están unidas a las subunidades de ácido *N*-acetilmurámico y se entrecruzan por medio de puentes peptídicos. Por ejemplo, las cadenas de glucanos de *S. aureus* se entrecruzan mediante puentes de pentaglicina unidos a la L-lisina en una cadena oligopeptídica y a la D-alanina en la cadena adyacente. A diferencia de lo que sucede en las bacterias gramnegativas, la capa de peptidoglucano en los microorganismos grampositivos se compone de **numerosas capas entrecruzadas**, lo que confiere una mayor rigidez a la

**Figura 18-1** Tinción de Gram de *Staphylococcus* en un hemocultivo.**Tabla 18-2** Especies frecuentes de *Staphylococcus* y sus enfermedades

| Microorganismo          | Enfermedades  |
|-------------------------|---|
| <i>S. aureus</i>        | Mediadas por toxinas (intoxicación alimentaria, síndrome de la piel escaldada, síndrome del shock tóxico); cutáneas (ántrax, foliculitis, forúnculos, impétigo, infección de heridas); otras (bacteriemia, endocarditis, neumonía, osteomielitis, artritis séptica) |
| <i>S. epidermidis</i>   | Bacteriemia; endocarditis; heridas quirúrgicas; infecciones del tracto urinario; infecciones oportunistas de los catéteres, anastomosis, prótesis y dispositivos de diálisis peritoneal   |
| <i>S. saprophyticus</i> | Infecciones del tracto urinario; infecciones oportunistas   |
| <i>S. lugdunensis</i>   | Endocarditis, artritis, bacteriemia, infecciones oportunistas e infecciones del aparato genitourinario  |
| <i>S. haemolyticus</i>  | Bacteriemia, endocarditis, infecciones óseas y articulares, infecciones del tracto urinario, infección de heridas e infecciones oportunistas  |

pared celular. Las enzimas que catalizan la construcción de la capa de peptidoglucano se llaman proteínas ligadoras de penicilina porque son las dianas para las penicilinas y otros antibióticos  $\beta$ -lactámicos. La resistencia bacteriana frente a la meticilina y las penicilinas relacionadas con ella viene mediada por la adquisición de un gen (*mecA*) que codifica una nueva proteína ligadora de penicilina, PBP2a, que tiene una baja afinidad por la meticilina y las penicilinas y cefalosporinas relacionadas (consulte más adelante «Tratamiento, prevención y control» si se desean detalles adicionales). El **gen *mecA*** se localiza en el cromosoma del casete estafilocócico *mec* (SCC*mec*) y se describen seis secuencias génicas en este casete (tipos I-VI). Esta información es importante porque las cepas de SARM, que antes se limitaban a infecciones hospitalarias, aparecen actualmente en la comunidad y son responsables de la mayor parte de las infecciones estafilocócicas. Estas cepas suelen tener el SCC*mec* de tipo IV, que en el momento en que esta cepa apareció inicialmente no se hallaba presente, por lo general, en las cepas de SARM hospitalarias. Más recientemente, estas cepas se han trasladado desde la comunidad al hospital.

El peptidoglucano posee una actividad de tipo endotoxina, ya que estimula la producción de pirógenos endógenos, la activación del complemento, la formación de interleucina 1 (IL-1) por parte de los monocitos y la agregación de los leucocitos PMN (proceso que origina la formación de abscesos).

### Ácidos teicoicos y ácidos lipoteicoicos

Los **ácidos teicoicos** constituyen otro destacado componente de la pared celular. Los ácidos teicoicos son polímeros fosforados específicos de especie que se unen de manera covalente a residuos de ácido *N*-acetilmurámico de la capa de peptidoglucano o a través de una unión lipofílica a la membrana citoplásmica (**ácidos lipoteicoicos**). Aunque los ácidos teicoicos son poco inmunogénicos, estimulan una respuesta humoral específica cuando se encuentran unidos al peptidoglucano.

### Proteínas de adhesión a la superficie

Se ha identificado una gran colección de proteínas de superficie en *S. aureus* que son importantes para la adherencia a las proteínas de la matriz del hospedador unida a los tejidos del hospedador (p. ej., fibronectina, fibrinógeno, elastina, colágeno). La mayoría de estas proteínas de adhesión a superficies están unidas de modo covalente al peptidoglucano de la pared celular en estafilococos y han sido designadas

## CUADRO 18-1

**Resumen: *Staphylococcus aureus*****Biología, virulencia y enfermedad**

Cocos grampositivos catalasa-positivos dispuestos en racimos

Especie caracterizada por la presencia de coagulasa, proteína A y ácido ribitol teicoico específico de especie con residuos de *N*-acetilglucosamina («polisacárido A»)

Los factores de virulencia incluyen componentes estructurales que facilitan la adherencia a los tejidos del hospedador y evitan la fagocitosis, y una variedad de toxinas y de enzimas hidrolíticas (consulte la [tabla 18-3](#))

Las enfermedades incluyen las enfermedades mediadas por toxinas (intoxicación alimentaria, SST, síndrome de la piel escaldada), enfermedades piógenas (impétigo, foliculitis, forúnculos, ántrax, infecciones de heridas) y otras enfermedades sistémicas

Las infecciones adquiridas en el hospital y en la comunidad por SARM constituyen un problema mundial significativo

**Epidemiología**

Flora normal de la piel humana y de las superficies mucosas

Los microorganismos pueden sobrevivir sobre superficies secas durante períodos de tiempo prolongados (por la presencia de una gruesa capa de peptidoglucano y ausencia de membrana externa)

La diseminación se produce de persona a persona por contacto directo o exposición a fómites contaminados (p. ej., sábanas, ropas)

Los factores de riesgo comprenden la presencia de un cuerpo extraño (p. ej., astilla, sutura, prótesis, catéter), un procedimiento quirúrgico previo y el empleo de antibióticos que suprimen la flora microbiana normal

Los pacientes en riesgo de enfermedades específicas incluyen lactantes (síndrome de la piel escaldada), niños de corta edad con mala higiene personal (impétigo y otras infecciones cutáneas), mujeres que menstrúan (SST), pacientes con catéteres intravasculares (bacteriemia y

endocarditis) o derivaciones (meningitis) y pacientes con función pulmonar comprometida o una infección respiratoria vírica previa (neumonía)

Los SARM son en la actualidad la causa más común de infecciones cutáneas y de tejidos blandos adquiridas en la comunidad

**Diagnóstico**

La microscopia es útil para el diagnóstico de las infecciones piógenas pero no de las infecciones de la sangre o de infecciones mediadas por toxinas

Los estafilococos crecen rápidamente cuando se cultivan en medios no selectivos

Se pueden emplear medios selectivos (p. ej., agar manitol-sal) para aislar *S. aureus* en muestras contaminadas

**Tratamiento, prevención y control**

Las infecciones localizadas se tratan con incisión y drenaje; el tratamiento antibiótico está indicado para las infecciones sistémicas

El tratamiento empírico debe incluir antibióticos activos frente a cepas de SARM

El tratamiento oral puede incluir trimetoprima-sulfametoxazol, doxiciclina o minociclina, clindamicina o linezolid; la vancomicina es el fármaco de elección para el tratamiento intravenoso, y la daptomicina, la tigeciclina o el linezolid son alternativas aceptables

El tratamiento es sintomático en los pacientes con intoxicación alimentaria (aunque se debe identificar el origen de la infección de modo que se puedan poner en marcha los procedimientos preventivos apropiados)

Una limpieza apropiada de las heridas y el empleo de un desinfectante ayudan a prevenir las infecciones

Un concienzudo lavado de manos y cubrir la piel expuesta ayudan al personal médico a prevenir la infección o la diseminación a otros pacientes

SARM, *S. aureus* resistente a meticilina; SST, síndrome del shock tóxico.

como proteínas MSCRAMM (del inglés *microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules*, componentes de la superficie microbiana que reconocen moléculas de la matriz adhesivas). La nomenclatura de las proteínas individuales es confusa; por ejemplo, la proteína A estafilocócica se une al receptor Fc de la inmunoglobulina (Ig) G<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub> e IgG<sub>4</sub>; la proteína A ligadora de fibronectina se une a la fibronectina, como su nombre indica, y la proteína A de superficie de *S. aureus* posee una función indeterminada. Las proteínas MSCRAMM mejor caracterizadas son la proteína A estafilocócica, las proteínas A y B ligadoras de fibronectina y las proteínas A y B del factor de agregación. Las proteínas del factor de agregación (también denominadas **coagulasa**) se unen al fibrinógeno y lo convierten en fibrina insoluble, lo que hace que los estafilococos se agreguen o formen grupos. La detección de esta proteína constituye la **prueba de identificación principal** de *S. aureus*. Dos proteínas MSCRAMM recientemente descritas, las proteínas de superficie G y H de *S. aureus*, se han asociado con enfermedad invasiva.

**Membrana citoplásmica**

La **membrana citoplásmica** se compone de un complejo de proteínas, lípidos y una pequeña cantidad de carbohidratos. Actúa de barrera osmótica para la célula y proporciona

una sujeción para la biosíntesis celular y las enzimas respiratorias.

**PATOGENIA E INMUNIDAD**

La patología de las infecciones estafilocócicas depende de la capacidad de las bacterias para **evadir** la fagocitosis, producir proteínas de superficie que median en la **adherencia** de las bacterias a los tejidos del hospedador y producir **destrucción tisular** por medio de la elaboración de toxinas específicas y enzimas hidrolíticas ([tabla 18-3](#)). La expresión de factores de virulencia en estafilococos se halla bajo el complejo control de sistemas reguladores, y el más importante es el **AGR** (del inglés *accessory gene regulator*, regulador del gen accesorio). Este sistema de control por *quorum sensing* permite la expresión de proteínas de adhesión y promueve la colonización tisular cuando la densidad de bacterias es baja y de enzimas hidrolíticas y toxinas cuando la densidad es alta.

**Defensas contra la inmunidad innata**

Los estafilococos encapsulados se ligan a las opsoninas (IgG, factor C3 del complemento) en el suero, pero la **cápsula** cubre estas opsoninas y protege a las bacterias al inhibir la fagocitosis de los gérmenes por parte de los neutrófilos

## CUADRO 18-2

## Resumen de los estafilococos coagulasa-negativos

## Biología, virulencia y enfermedades

Cocos grampositivos negativos para coagulasa y positivos para catalasa dispuestos en racimos

Relativamente avirulentos, aunque la producción de una capa de polisacáridos extracelulares puede facilitar la adherencia a cuerpos extraños (catéteres, injertos, válvulas y articulaciones protésicas, derivaciones) y la protección frente a la fagocitosis y los antibióticos

Las infecciones incluyen endocarditis subaguda, infecciones de cuerpos extraños e infecciones urinarias

## Epidemiología

Flora humana normal de la piel y de las superficies mucosas

Los microorganismos pueden sobrevivir en las superficies secas durante períodos de tiempo prolongados

La transmisión de persona a persona ocurre a través del contacto directo o de la exposición a fómites contaminados, aunque la mayor parte de las infecciones se producen con los propios microorganismos del paciente

Los pacientes de riesgo son los que tienen cuerpos extraños

Los microorganismos son ubicuos, por lo que no hay restricciones geográficas ni estacionales

## Diagnóstico

Igual que en las infecciones por *Staphylococcus aureus*

## Tratamiento, prevención y control

Los antibióticos de elección son la oxacilina (u otras penicilinas resistentes a la penicilinas) o la vancomicina para las cepas resistentes a oxacilina

Generalmente es necesario retirar el cuerpo extraño para que el tratamiento tenga éxito

El tratamiento precoz de la endocarditis o de las infecciones de derivación es necesario para evitar posterior daño tisular o la formación de inmunocomplejos

polimorfonucleares. En presencia de anticuerpos específicos frente a los estafilococos, el exceso de C3 se liga a las bacterias, lo que lleva a su fagocitosis. La **capa de limo** también interfiere con la fagocitosis de las bacterias. La capacidad de la **proteína A** de ligarse a las inmunoglobulinas evita de forma eficaz la eliminación inmunitaria mediada por anticuerpos de *S. aureus*. La proteína A extracelular también puede unirse a los anticuerpos, formando inmunocomplejos con el consiguiente consumo del complemento.

## Toxinas estafilocócicas

*S. aureus* produce un gran número de toxinas, entre las que figuran cinco toxinas citolíticas que dañan la membrana (alfa, beta, delta, gamma y leucocidina de Pantón-Valentine [P-V]), dos toxinas exfoliativas (A y B), 18 enterotoxinas (A a R) y la toxina-1 del síndrome del shock tóxico (TSST-1). Las toxinas citolíticas se han descrito también como hemolisinas, aunque no constituye un nombre adecuado debido a que las actividades de las cuatro primeras toxinas no se restringen únicamente a los eritrocitos y la leucocidina P-V es incapaz de lisar estas células. Las citotoxinas pueden provocar la lisis de los neutrófilos, lo que da lugar a la liberación de las enzimas lisosomales que posteriormente dañan los tejidos circundantes. Una citotoxina, la leucocidina de P-V, se ha relacionado con infecciones pulmonares y cutáneas graves.

**Tabla 18-3** Factores de virulencia de *Staphylococcus aureus*

| Factores de virulencia                 | Efectos biológicos   |
|--|--|
| <b>Componentes estructurales</b>       |  |
| Cápsula                                | Inhíbe la quimiotaxis y la fagocitosis; inhíbe la proliferación de las células mononucleares   |
| Capa de limo                           | Facilita la adherencia a los cuerpos extraños; inhíbe la fagocitosis   |
| Peptidoglucanos                        | Aporta estabilidad osmótica; estimula la producción de pirógeno endógeno (actividad similar a endotoxina); atrae químicamente a los leucocitos (formación de abscesos); inhíbe la fagocitosis  |
| Ácido teicoico                         | Se une a la fibronectina   |
| Proteína A                             | Inhíbe la eliminación mediada por anticuerpos al ligarse a los receptores Fc para IgG <sub>1</sub> , IgG <sub>2</sub> e IgG <sub>4</sub> ; atrae químicamente a los leucocitos; anticomplemento  |
| <b>Toxinas</b>                         |  |
| Citotoxinas                            | Tóxicas para muchas células, incluidos los leucocitos, los eritrocitos, los fibroblastos, los macrófagos y las plaquetas   |
| Toxinas exfoliativas (ETA, ETB)        | Proteasas de serina que rompen los puentes intercelulares del estrato granuloso de la epidermis  |
| Enterotoxinas                          | Superantígenos (estimulan la proliferación de los linfocitos T y la liberación de citocinas); estimulan la liberación de mediadores de la inflamación por los mastocitos, lo que aumenta el peristaltismo intestinal y la pérdida de líquidos e induce náuseas y vómitos |
| Toxina 1 del síndrome del shock tóxico | Superantígeno (estimula la proliferación de linfocitos T y la liberación de citocinas); condiciona la fuga o destrucción celular en las células endoteliales   |
| <b>Enzimas</b>                         |  |
| Coagulasa                              | Convierte el fibrinógeno en fibrina  |
| Hialuronidasa                          | Hidroliza los ácidos hialurónicos del tejido conjuntivo, induciendo la diseminación de los estafilococos por el tejido   |
| Fibrinolisisina                        | Disuelve los coágulos de fibrina   |
| Lipasas                                | Hidrolizan los lípidos   |
| Nucleasas                              | Hidrolizan el ADN  |

La toxina exfoliativa A, las enterotoxinas y la TSST-1 pertenecen a una clase de polipéptidos conocidos como **superantígenos**. Estas toxinas se unen en los macrófagos a moléculas del complejo principal de histocompatibilidad de clase II (MHC II), las cuales interactúan con las regiones variables de la subunidad  $\beta$  de los receptores específicos de los linfocitos T ( $V\beta TCR$ ). Esto determina la liberación masiva de citocinas por los macrófagos (IL-1 $\beta$  y factor de necrosis tumoral ([TNF])  $\alpha$ ) y los linfocitos T (IL-2, interferón  $\gamma$  y TNF- $\beta$ ). La liberación de TNF- $\alpha$  y TNF- $\beta$  se asocia a hipotensión y shock y la fiebre se asocia a la liberación de IL-1 $\beta$ .

## Citotoxinas

La **toxina alfa**, que puede estar codificada tanto en el cromosoma bacteriano como en un plásmido, es un polipéptido de 33.000 D producido por la mayoría de las cepas de *S. aureus* que causan enfermedad en el ser humano. La toxina altera el músculo liso de los vasos sanguíneos y es tóxica para muchas células, como los eritrocitos, los leucocitos, los hepatocitos y las plaquetas. Se integra en regiones hidrofóbicas de la membrana de la célula del hospedador y forma poros de 1 a 2 nm.

El rápido flujo de salida de  $K^+$  y de entrada de  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$  y otras moléculas pequeñas conduce a aumento de volumen por ósmosis y a lisis. Se cree que la toxina alfa es un mediador importante del daño tisular en la enfermedad estafilocócica.

La **toxina beta**, conocida también como **esfingomielinasa C**, es una proteína termolábil de 35.000 D producida por la mayoría de las cepas de *S. aureus* que provocan enfermedad en el ser humano y los animales. Esta enzima presenta especificidad para la esfingomielina y la lisofosfatidilcolina, y es tóxica para diversas células, entre las que se encuentran los eritrocitos, los fibroblastos, los leucocitos y los macrófagos. Cataliza la hidrólisis de los fosfolípidos de la membrana en las células susceptibles, y la lisis es proporcional a la concentración de esfingomielina expuesta en la superficie celular. Se cree que este mecanismo es responsable de las diferencias de sensibilidad de las distintas especies a la toxina.

La **toxina delta** es un polipéptido de 3.000 D producido por casi todas las cepas de *S. aureus* y la mayoría de las restantes especies estafilocócicas (p. ej., *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*). La toxina tiene un amplio espectro de actividad citolítica, afecta a los eritrocitos, muchas otras células de los mamíferos y las estructuras de las membranas intracelulares. Esta toxicidad de membrana relativamente inespecífica concuerda con la noción que afirma que la toxina actúa como un surfactante que altera las membranas celulares mediante una acción de tipo detergente.

La **toxina gamma** (fabricada por la mayoría de las cepas de *S. aureus*) y la **leucocidina P-V** son toxinas formadas por dos componentes que constan de dos cadenas de polipéptidos: el componente S (proteínas de elución lenta) y el componente F (proteínas de elución rápida). Se han identificado tres proteínas S (HlgA [hemolisina gamma A], HlgC, LukS-PV) y dos proteínas F (HlgB, LukF-PV). Las bacterias que producen ambas toxinas codifican todas estas proteínas y podrían producir seis toxinas distintas. Estas seis toxinas pueden lisar los neutrófilos y los macrófagos, y la actividad hemolítica más intensa se asocia a HlgA/HlgB, HlgC/HlgB y HlgA/LukF-PV. La toxina leucocidina P-V (LukS-PV/LukF-PV) es leucotóxica, pero carece de actividad hemolítica. La toxina leucocidina P-V ha generado gran interés recientemente porque, aunque se encuentra en menos del 5% de todas las cepas de SARM que circulan por los hospitales, se identifica en prácticamente todas las cepas de SARM asociadas a las infecciones comunitarias. Esta toxina es un importante marcador de identificación propio de estas cepas. La lisis celular provocada por estas toxinas está mediada por la formación de poros con aumento de la permeabilidad a los cationes y la inestabilidad osmótica.

### Toxinas exfoliativas

El **síndrome de la piel escaldada por estafilococos (SPEE)**, espectro de enfermedades que se caracteriza por la dermatitis exfoliativa, está mediado por toxinas exfoliativas. La prevalencia de la producción de toxina en las cepas de *S. aureus* varía en función de la distribución geográfica, pero generalmente es menor del 5%. Se han identificado dos formas distintas de toxina exfoliativa (ETA y ETB), y ambas pueden producir enfermedad. ETA es termoestable y el gen se asocia con un fago, mientras que ETB es termolábil y se localiza en un plásmido. Las toxinas son **proteasas de serina** que rompen la desmogleína 1, un miembro de la familia de las estructuras de adhesión celular (desmosomas) responsables de formar los puentes intercelulares en el estrato granuloso de la epidermis. Las toxinas no se asocian a procesos de citólisis ni inflamación, por lo que en la capa de la epidermis afectada no están presentes estafilococos ni leucocitos (lo cual constituye un

importante **dato diagnóstico**). Después de la exposición de la epidermis a la toxina, se desarrollan anticuerpos neutralizantes protectores, lo que lleva a la resolución del proceso tóxico. El SPEE se observa fundamentalmente en niños pequeños, y rara vez se describe en niños mayores o en adultos.

### Enterotoxinas

Se ha identificado 18 **enterotoxinas estafilocócicas** (A a R), de las que la enterotoxina A es la que con más frecuencia se asocia a las intoxicaciones alimentarias. Las enterotoxinas C y D se encuentran en los productos lácteos contaminados, y la enterotoxina B produce colitis pseudomembranosa estafilocócica. La prevalencia o la importancia clínica de las restantes toxinas se conocen en menor medida. Se ignora cuál es el mecanismo exacto de acción de la toxina. Las enterotoxinas tienen un diseño perfecto para provocar las enfermedades de origen alimentario, ya que son estables aunque se calienten hasta los 100 °C durante 30 minutos y resisten a la hidrólisis por las enzimas gástricas y yeyunales. Por tanto, cuando se contamina un producto alimentario con estafilococos productores de enterotoxinas y se producen las toxinas, ni un recalentado ligero de la comida ni la exposición a los ácidos gástricos resultarán protectores. Estas toxinas se producen en el 30-50% de las cepas de *S. aureus*. No se comprende el mecanismo preciso de la actividad de las toxinas. Estas toxinas son superantígenos capaces de inducir la activación de los linfocitos T y la liberación de citocinas. Los cambios histológicos característicos observados en el estómago y el yeyuno consisten en la infiltración de neutrófilos en el epitelio y la lámina propia subyacente, con pérdida de las células en borde de cepillo del yeyuno. Se cree que la estimulación de la liberación de los mediadores inflamatorios por parte de los mastocitos origina la emesis característica de la intoxicación alimentaria por estafilococos.

### Toxina-1 del síndrome del shock tóxico

La **TSST-1** es una exotoxina termoestable y resistente a la proteólisis de 22.000 D y codificada por un gen cromosómico. Se estima que el 90% de las cepas de *S. aureus* causantes del síndrome del shock tóxico (SST) asociado a la menstruación y la mitad de las cepas causantes de otras formas de SST producen TSST-1. La enterotoxina B y, rara vez, la enterotoxina C, originan la mitad de los casos de SST no asociados a la menstruación. La expresión *in vitro* de TSST-1 exige una alta concentración de oxígeno y pH neutro. A ello podría deberse la prevalencia baja del SST comparada con las infecciones de herida por *S. aureus* (una situación en la que el ambiente de un absceso es relativamente anaerobio y ácido). La TSST-1 es un superantígeno que estimula la liberación de citocinas y provoca extravasación de células endoteliales, mientras que a altas concentraciones tiene efecto citotóxico en las células. La capacidad de la TSST-1 para atravesar las barreras mucosas, incluso cuando la infección está localizada en la vagina o la herida, provoca los efectos sistémicos del SST. La muerte de las pacientes aquejadas de SST se produce como consecuencia de un shock hipovolémico que origina insuficiencia multiorgánica.

### Enzimas estafilocócicas

Las cepas de *S. aureus* poseen dos formas de **coagulasa**: ligada y libre. La coagulasa que se une a la pared del estafilococo puede convertir directamente el fibrinógeno en fibrina insoluble para forzar la agregación de los estafilococos. La coagulasa libre logra el mismo resultado al reaccionar con un factor plasmático de tipo globulina (**factor de reacción con la coagulasa**) para originar una estafilotrombina, un factor

semejante a la trombina. Este factor cataliza la conversión del fibrinógeno en fibrina insoluble. El papel de la coagulasa en la patogenia de la enfermedad es especulativo, pero la coagulasa puede provocar la formación de una capa de fibrina alrededor del absceso estafilocócico, de forma que la infección quede localizada y los microorganismos estén protegidos de la fagocitosis. Algunas especies de estafilococos fabrican coagulasa, pero se trata fundamentalmente de patógenos animales que rara vez participan en la infección en el ser humano.

Los estafilococos producen otra serie de enzimas que hidrolizan los componentes tisulares del hospedador y ayudan a la diseminación de las bacterias. La **hialuronidasa** hidroliza los ácidos hialurónicos, presentes en la matriz acelular del tejido conjuntivo. La **fibrinolisisina**, llamada también *estafilocinasa*, puede disolver los coágulos de fibrina. Todas las cepas de *S. aureus* y más del 30% de todas las cepas de *Staphylococcus* negativos para coagulasa producen varios tipos distintos de **lipasas**, que hidrolizan los lípidos y garantizan la supervivencia de los estafilococos en las regiones sebáceas del organismo. *S. aureus* produce también una **nucleasa** termoestable, que puede hidrolizar el ADN viscoso.

## EPIDEMIOLOGÍA

Los estafilococos son **ubicuos**. Todas las personas portan estafilococos coagulasa-negativos en la piel, y es frecuente la colonización transitoria de los pliegues cutáneos húmedos con *S. aureus*. En los neonatos se observa con frecuencia la colonización del ombligo, la piel y la región perianal por *S. aureus*. *S. aureus* y los estafilococos coagulasa-negativos se encuentran, igualmente, en la bucofaringe, el aparato digestivo y el sistema genitourinario. El estado de portador permanente o temporal de *S. aureus* en niños mayores y adultos es más frecuente en la **nasofaringe** que en la bucofaringe. Aproximadamente el 15% de los adultos sanos son portadores permanentes de *S. aureus* en la nasofaringe, aunque se ha descrito una incidencia más elevada en los pacientes hospitalizados, el personal sanitario, los sujetos aquejados de enfermedades eczematosas de la piel y aquellos que utilizan frecuentemente agujas, ya sea de forma ilegal (p. ej., drogodependientes) o por motivos médicos (p. ej., pacientes con diabetes insulino-dependiente, sujetos que se vacunan frente a la alergia o que se someten a hemodiálisis). La adherencia de estos microorganismos al epitelio mucoso está regulada por las adhesinas estafilocócicas de superficie celular.

La diseminación de bacterias es frecuente y la responsable de muchas de las infecciones adquiridas en el hospital como consecuencia de la presencia de los estafilococos en la piel y en la nasofaringe. Los estafilococos son sensibles a las temperaturas elevadas, así como a los desinfectantes y las soluciones antisépticas; sin embargo, los microorganismos pueden sobrevivir en las superficies secas durante períodos de tiempo prolongados. Estas bacterias se pueden transferir a una persona vulnerable por contacto directo o a través de fómites (p. ej., ropa contaminada, sábanas). Debido a ello, el personal sanitario debe utilizar técnicas adecuadas de lavado de manos para evitar la transmisión de estafilococos a sus pacientes o entre los propios pacientes.

Desde la década de 1980 las cepas de SARM se han extendido con rapidez entre los pacientes hospitalizados susceptibles, lo que ha cambiado de forma muy notable el tratamiento existente para la prevención y el control de las infecciones por estafilococos. Aunque las infecciones por SARM eran relativamente infrecuentes en personas sanas a nivel comunitario, se produjo un cambio muy importante

en 2003, momento en el que se describió que unas cepas nuevas de SARM eran responsables de brotes de infecciones cutáneas adquiridas en la comunidad y neumonías graves. Es interesante destacar que estas cepas no se relacionaban con las cepas que circulan por los hospitales y que las cepas aisladas en cada país eran únicas a nivel genético. Aunque estas cepas de SARM se originaron de forma independiente en todo el mundo, comparten algunos rasgos comunes: 1) casete *SCCmec* de tipo IV que codifica la resistencia a la metilicina; 2) toxina leucocidina P-V, y 3) susceptibilidad a la mayor parte de los antibióticos, con excepción de los  $\beta$ -lactámicos. El tipado epidemiológico indica que estas cepas comunitarias de SARM están relacionadas dentro de los países (el genotipo USA300 es la cepa fundamental en EE.UU.), aunque son distintas de uno a otro.

## ENFERMEDADES CLÍNICAS (cuadro 18-3)

### *Staphylococcus aureus*

*S. aureus* causa enfermedad mediante la producción de toxinas o a través de la invasión directa y la destrucción del tejido. Las manifestaciones clínicas de algunas enfermedades estafilocócicas se deben casi exclusivamente a la actividad de la toxina (p. ej., SPEE, intoxicación alimentaria por estafilococos y SST), mientras que otras afecciones son consecuencia de la proliferación de los microorganismos, la cual da lugar a la formación de abscesos y la destrucción tisular (p. ej., infecciones cutáneas, endocarditis, neumonía, empiema, osteomielitis y artritis séptica) (fig. 18-2). La producción de enfermedad en presencia de un cuerpo extraño (p. ej., astilla, catéter, anastomosis, prótesis valvular o articular) requiere un número significativamente menor de estafilococos. Del mismo modo, los pacientes con alteraciones congénitas asociadas a defectos en la quimiotaxis o la respuesta fagocítica (como el síndrome de Job, el síndrome de Wiskott-Aldrich o la enfermedad granulomatosa crónica) son más vulnerables a las enfermedades estafilocócicas.

### *Síndrome de la piel escaldada por estafilococos (SPEE)*

En el año 1878, Gottfried Ritter von Rittershain describió 297 lactantes menores de 1 mes que presentaban una enfermedad exfoliativa ampollosa. La enfermedad descrita por este investigador, conocida ahora como **enfermedad de Ritter** o SPEE, se caracteriza por el inicio brusco de un eritema peribucal localizado (enrojecimiento e inflamación alrededor de la boca) que se extiende por todo el organismo a lo largo de los 2 días siguientes. Una ligera presión desprende la piel (signo de Nikolsky positivo), y poco después se forman grandes ampollas o **vesículas cutáneas** que se siguen de descamación epitelial (fig. 18-3). Las ampollas contienen un líquido claro, pero no microorganismos ni leucocitos, un hallazgo compatible con la asociación de la enfermedad con una toxina bacteriana. El epitelio recupera su estructura en un plazo comprendido entre 7 y 10 días, cuando aparecen los anticuerpos protectores. No se forman cicatrices debido a que la necrosis afecta solamente a la capa superior de la epidermis. A pesar de tratarse de una enfermedad fundamentalmente de neonatos y niños pequeños, la tasa de mortalidad es menor del 5%. Cuando se produce, la muerte suele deberse a una infección bacteriana secundaria de las zonas de piel afectadas. Las infecciones en adultos suelen afectar a hospedadores inmunodeprimidos o con nefropatías y la mortalidad puede alcanzar un 60%.

El **impétigo ampolloso** es una forma localizada de SPEE. Las cepas específicas de *S. aureus* productoras de toxina

## CUADRO 18-3

**Enfermedades estafilocócicas: resúmenes clínicos*****Staphylococcus aureus*****Enfermedades mediadas por toxinas**

**Síndrome de la piel escaldada:** descamación diseminada del epitelio en lactantes; ampollas carentes de microorganismos o leucocitos

**Intoxicación alimentaria:** después de haber ingerido alimentos contaminados con la toxina termoestable, inicio rápido de vómitos intensos, diarrea y cólicos; resolución en el plazo de 24 horas

**Shock tóxico:** intoxicación multisistémica caracterizada en un primer momento por la presencia de fiebre, hipotensión y un exantema maculoeritematoso; elevada mortalidad en ausencia de tratamiento antibiótico inmediato y eliminación del foco de la infección

**Infecciones supurativas**

**Impétigo:** infección cutánea localizada que se caracteriza por la presencia de vesículas rellenas de pus sobre una base eritematosa

**Foliculitis:** impétigo que afecta a los folículos pilosos

**Forúnculos:** grandes nódulos cutáneos rellenos de pus y dolorosos

**Ántrax:** unión de forúnculos con extensión hacia los tejidos subcutáneos e indicios de enfermedad sistémica (fiebre, escalofríos, bacteriemia)

**Bacteriemia y endocarditis:** diseminación de bacterias hacia la sangre desde un foco de infección; la endocarditis se caracteriza por daños al revestimiento endotelial del corazón

**Neumonía y empiema:** consolidación y formación de abscesos en los pulmones; se observa en sujetos muy jóvenes, ancianos y en pacientes con enfermedad pulmonar de base o reciente; se ha reconocido una forma grave de neumonía necrosante con shock séptico y mortalidad alta

**Osteomielitis:** destrucción de huesos, en especial del área metafisaria de los huesos largos

**Artritis séptica:** articulación eritematosa dolorosa con acumulación de material purulento en el espacio articular

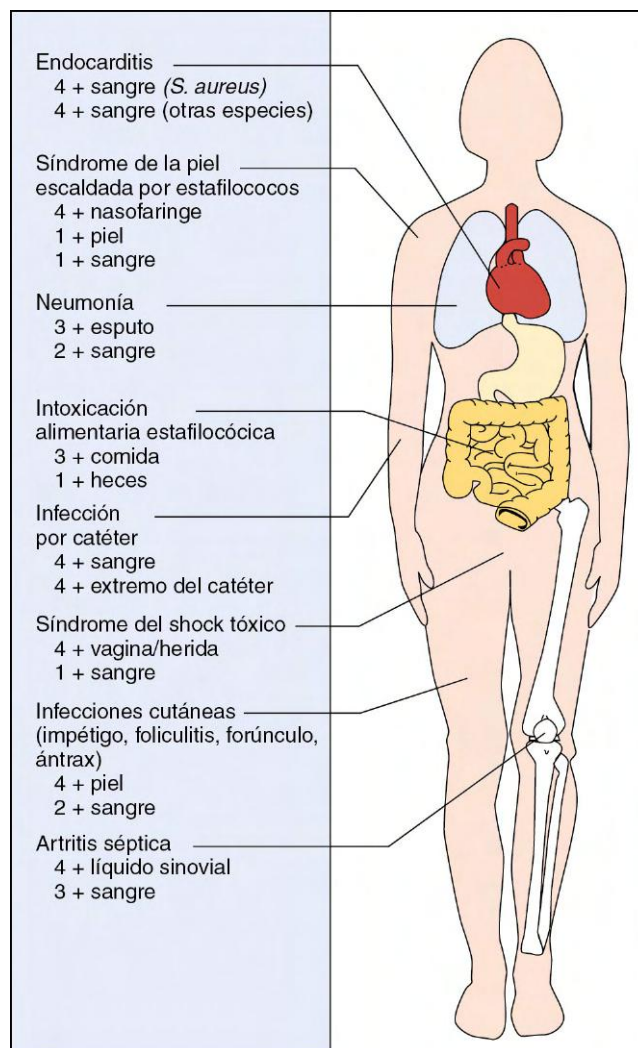
**Todas las especies de *Staphylococcus***

**Infecciones de heridas:** caracterizadas por la presencia de eritema y pus en el lugar de una herida traumática o quirúrgica; *S. aureus* y los estafilococos coagulasa-negativos pueden originar infecciones asociadas a cuerpos extraños

**Infecciones del aparato genitourinario:** disuria y piuria en mujeres jóvenes sexualmente activas (*S. saprophyticus*), sujetos con catéteres urinarios (otros estafilococos coagulasa-negativos) o tras la inoculación del aparato genitourinario debido a bacteriemia (*S. aureus*)

**Infecciones de catéteres y derivaciones:** respuesta inflamatoria crónica a bacterias que recubren un catéter o una derivación (más a menudo por estafilococos coagulasa-negativos)

**Infecciones de prótesis:** infección crónica de dispositivo caracterizada por dolor localizado y fallo mecánico del mismo (con mayor frecuencia por estafilococos coagulasa-negativos)



**Figura 18-2** Enfermedades estafilocócicas. Aislamiento de estafilococos de las zonas de infección. 1+, menos del 10% de cultivos positivos; 2+, del 10% al 50% de cultivos positivos; 3+, del 50% al 90% de cultivos positivos; 4+, más del 90% de cultivos positivos.



**Figura 18-3** Síndrome de la piel escaldada por estafilococos. (De Mandell GL y cols.: *Principles and practice of infectious disease*, 6.ª ed., Filadelfia, 2004, Churchill Livingstone.)



**Figura 18-4** Impétigo ampolloso, una forma localizada de síndrome de la piel escaldada por estafilococos. (De Emond RT, Rowland HAK: *A color atlas of infectious diseases*, Londres, 1987, Wolfe.)

(p. ej., el fago tipo 71) se asocian a la formación de ampollas cutáneas superficiales (fig. 18-4). A diferencia de lo que ocurre en los sujetos con las manifestaciones diseminadas de SPEE, los pacientes aquejados de impétigo ampolloso muestran ampollas localizadas que arrojan resultados positivos en los cultivos. El eritema no se extiende más allá de los límites de la ampolla y no está presente el signo de Nikolsky. La enfermedad se da principalmente en lactantes y niños pequeños y se transmite con facilidad.

### Intoxicación alimentaria por estafilococos (caso clínico 18-1)

La intoxicación alimentaria por estafilococos, una de las enfermedades más frecuentes transmitidas por los alimentos, representa una **intoxicación** en mayor medida que una infección. La enfermedad se debe a la acción de una toxina bacteriana presente en los alimentos más que al efecto directo de los microorganismos en el paciente. Los alimentos que se contaminan con mayor frecuencia son las **carnes elaboradas**, como el jamón y el cerdo curados con sal, los **bollos rellenos de crema**, la **ensalada de patatas** y los **helados**. El crecimiento de *S. aureus* en las carnes curadas con sal se corresponde con su capacidad de proliferar en presencia de concentraciones elevadas de sal. A diferencia de lo que ocurre con muchas otras formas de intoxicación alimentaria, en las que el reservorio animal desempeña una relevante función, la intoxicación alimentaria por estafilococos es consecuencia de la contaminación de los alimentos por un portador humano. Aunque la contaminación se puede evitar al impedir que los sujetos con enfermedades estafilocócicas cutáneas evidentes preparen las comidas, aproximadamente la mitad de las infecciones procede de portadores con colonización asintomática de la nasofaringe. Cuando los estafilococos se han introducido en los alimentos (a través de un estornudo o una mano contaminada), estos deben permanecer a temperatura ambiente o más elevada para que los microorganismos crezcan y liberen la toxina. Los alimentos contaminados no presentan un aspecto ni un sabor desagradables. El calentamiento posterior de los alimentos comporta la destrucción de las bacterias, pero no inactiva las **toxinas termoestables**.

### CASO CLÍNICO 18-1

#### Intoxicación alimentaria por estafilococos

Un artículo publicado en los CDC, *Morbidity and Mortality Weekly Report* (MMWR 46:1189-1191, 1997) ilustra algunos aspectos muy importantes de las intoxicaciones alimentarias por estafilococos. Un total de 18 personas que asistieron a una fiesta de jubilación enfermaron unas 3-4 horas después de la comida. Los síntomas más frecuentes fueron náuseas (94%), vómitos (89%) y diarrea (72%). Relativamente pocos individuos tuvieron fiebre o cefalea (11%). La duración media de los síntomas fue de 24 horas. La enfermedad se asoció a la ingesta de jamón cocido en la fiesta. Una muestra del jamón cocido resultó positiva para la enterotoxina de tipo A del estafilococo. Una cocinera había cocido el jamón en su casa, lo había transportado al trabajo, lo había cortado en lonchas mientras seguía caliente y posteriormente lo había refrigerado en un gran contenedor de plástico tapado con papel de plata. El jamón se sirvió frío al día siguiente. Cocer el jamón debería eliminar cualquier *S. aureus* contaminante, de forma que es probable que la contaminación se produjera en el jamón ya cocido. El retraso en enfriar el jamón y su almacenamiento en un solo contenedor permitieron la proliferación del germen y la producción de la enterotoxina. La toxina de tipo A es la más frecuentemente asociada a enfermedad en las personas. La aparición rápida y la corta duración de las náuseas, los vómitos y la diarrea son típicas de esta enfermedad. Se debe tener cuidado para evitar la contaminación de alimentos salados, como el jamón, porque el recalentamiento posterior de la carne no inactiva la toxina que es termoestable.

El inicio de la enfermedad es abrupto y rápido, con un período medio de incubación de 4 horas tras la ingestión de la comida, lo que también corresponde a una enfermedad producida por una toxina preformada. Los estafilococos ingeridos no producen moléculas adicionales de la toxina, por lo que la evolución de la enfermedad es rápida y sus síntomas duran generalmente menos de 24 horas. La intoxicación alimentaria por estafilococos se caracteriza por la aparición de vómitos importantes, diarrea, dolor abdominal y náuseas. Se ha descrito la presencia de sudoración y cefalea, pero no de fiebre. La diarrea es acuosa y no sanguinolenta, y puede producirse deshidratación como consecuencia de la importante pérdida de líquidos.

Los microorganismos productores de toxinas se pueden cultivar a partir de los alimentos contaminados cuando el proceso de preparación de los mismos no haya sido capaz de destruirlos. Las enterotoxinas son termoestables, por lo que los alimentos contaminados se pueden analizar para determinar la presencia de toxinas en una institución sanitaria pública, aunque estas pruebas rara vez se llevan a cabo.

El tratamiento se centra en el alivio de los espasmos abdominales y la diarrea y en la reposición hídrica. El tratamiento antibiótico no está indicado debido a que, como se ha comentado, la enfermedad ha sido causada por una toxina preformada y no por microorganismos en proceso de replicación. Los anticuerpos capaces de neutralizar la toxina pueden conferir protección y existe una limitada reactividad cruzada entre las diferentes enterotoxinas. Sin embargo, la inmunidad es de corta duración, y pueden darse episodios posteriores de intoxicación alimentaria por estafilococos, fundamentalmente por enterotoxinas diferentes desde el punto de vista serológico.

Ciertas cepas de *S. aureus* pueden producir también **enterocolitis**, la cual se manifiesta clínicamente con diarrea

acuosa, espasmos abdominales y fiebre. La mayoría de las cepas productoras de enfermedad fabrican tanto enterotoxina A como la leucotoxina de dos componentes Luke/LukD. La enterocolitis afecta principalmente a pacientes que han recibido antibióticos de amplio espectro que alteran la microflora normal del colon y permiten la proliferación de *S. aureus*. El diagnóstico de enterocolitis estafilocócica tan sólo se puede confirmar después de haber descartado otras causas de infección más frecuentes (p. ej., colitis por *Clostridium difficile*). Por lo general, las heces de los pacientes afectados contienen un número elevado de estafilococos y las bacterias normales gramnegativas suelen encontrarse ausentes. Se observa la presencia de leucocitos en las heces y de placas ulceradas en la mucosa del colon.

### Síndrome del shock tóxico (caso clínico 18-2)

El primer brote del síndrome del shock tóxico (SST) se produjo en Australia en el año 1928, donde la enfermedad se desarrolló en 21 niños, 12 de los cuales fallecieron tras haber recibido una vacuna contaminada con *S. aureus*. Transcurridos 50 años desde este episodio, J. K. Todd describió el llamado **síndrome del shock tóxico** en 7 niños con enfermedad sistémica, y en el verano de 1980 se publicaron los primeros casos de SST en mujeres menstruantes. Estos datos se siguieron de un aumento espectacular de la incidencia de SST, fundamentalmente en mujeres. Posteriormente se descubrió que las cepas de *S. aureus* productoras de TSST-1 se podían multiplicar rápidamente en los tampones superabsorbentes y liberar la toxina. Después de la retirada de estos tampones, la incidencia de la enfermedad, fundamentalmente en las mujeres menstruantes, descendió rápidamente. En la actualidad, se estima que se producen alrededor de 100 casos de SST al año en EE.UU. Aunque en un principio se describió que los estafilococos coagulasa-negativos podían originar este síndrome, en la actualidad se cree que la entidad se restringe a *S. aureus*.

Esta enfermedad se inicia con el crecimiento localizado de las cepas de *S. aureus* productoras de la toxina en la vagina o la herida, seguida de la liberación de la toxina en la sangre. La

producción de la toxina impone una atmósfera aerobia y un pH neutro. Las manifestaciones clínicas aparecen de forma brusca y consisten en fiebre, hipotensión y exantema eritematoso macular difuso. Se observa una afectación multiorgánica (nervioso central, digestivo, hematológico, hepático, muscular y renal), y toda la piel se descama, incluidas las palmas y las plantas (fig. 18-5). Una forma especialmente virulenta del SST es la **púrpura fulminante**. Este cuadro se caracteriza por extensas lesiones purpúricas en la piel, con fiebre, hipotensión y coagulación intravascular diseminada. La púrpura fulminante se asociaba antes a las infecciones incontrolables por *Neisseria meningitidis*.

La alta tasa inicial de fallecimientos ha disminuido aproximadamente al 5% al conocerse mejor la epidemiología y la etiología de esta enfermedad. Sin embargo, el índice de recidiva llega a alcanzar el 65%, a no ser que el paciente se trate específicamente con un antibiótico eficaz. Los estudios serológicos han puesto de manifiesto que más del 90% de los adultos portan anticuerpos frente a TSST-1; sin embargo, más del 50% de los pacientes con SST no son capaces de desarrollar anticuerpos protectores con posterioridad a la resolución de la enfermedad. Estos pacientes carentes de protección presentan un riesgo significativo de **recidiva del síndrome**.

### Infecciones cutáneas

Dentro de las **infecciones estafilocócicas piógenas** localizadas figuran el impétigo, la foliculitis, los forúnculos y el ántrax. El **impétigo**, una infección superficial que afecta sobre todo a niños pequeños, se produce fundamentalmente en la cara y las extremidades. Inicialmente se observa una pequeña mácula (una mancha roja aplanada), y luego se desarrolla una pústula (vesícula llena de pus) sobre una base eritematosa. Se forma una costra después de la rotura de la pústula. Es frecuente la existencia de múltiples vesículas en distintas fases de desarrollo como consecuencia de la extensión secundaria de la infección a zonas adyacentes de la piel (fig. 18-6). El impétigo se debe generalmente a la infección por *S. aureus*, aunque los estreptococos del grupo A, de manera independiente o en combinación con *S. aureus*, originan un 20% de los casos.

La **foliculitis** es una infección piógena de los folículos pilosos. La base del folículo está elevada y enrojecida, y hay

#### CASO CLÍNICO 18-2

##### Síndrome del shock tóxico estafilocócico

Todd y cols. (*Lancet* 2:1116-1118, 1978) fueron los primeros investigadores que describieron un cuadro pediátrico que denominaron «síndrome del shock tóxico». Este paciente ilustra la evolución clínica de la enfermedad. Una chica de 15 años fue ingresada en el hospital con clínica de faringitis y vaginitis asociada a vómitos y diarrea acuosa de 2 días de evolución. Mostraba fiebre e hipotensión al ingreso y tenía un exantema difuso por todo el cuerpo de aspecto eritematoso. Las pruebas de laboratorio indicaron acidosis, oliguria y coagulación intravascular diseminada con un cuadro de trombocitopenia grave. La radiografía de tórax mostró infiltrados pulmonares bilaterales, sugestivos de «pulmón de shock». Fue ingresada en cuidados intensivos del hospital, donde se estabilizó y mejoró de forma gradual en 17 días. Al tercer día la paciente presentó una descamación fina de la cara, el tronco y las extremidades y que progresó hasta la descamación de palmas y plantas el día 14 de ingreso. Todos los cultivos fueron negativos, salvo la faringe y la vagina, en las que se aisló *S. aureus*. Este caso ilustra la presentación inicial del SST, la toxicidad multiorgánica y la prolongada recuperación.



**Figura 18-5** Síndrome del shock tóxico. Se muestra un caso de infección mortal con afectación cutánea y de tejidos blandos.





**Figura 18-6** Impétigo pustuloso. Se pueden observar las vesículas en distintas fases del desarrollo, incluyendo vesículas llenas de pus sobre una base eritematosa y lesiones secas con costra. (De Emond RT, Rowland HAK: *A color atlas of infectious diseases*, Londres, 1987, Wolfe.)

una pequeña acumulación de pus bajo la superficie de la epidermis. Cuando afecta a la base de los párpados se conoce como **orzuelo**. Los **forúnculos**, una extensión de la foliculitis, son nódulos elevados, dolorosos y grandes por debajo de los cuales se acumula tejido necrótico. Pueden drenar de forma espontánea o después de una incisión quirúrgica.

El **ántrax** aparece cuando los forúnculos confluyen y se extienden hasta el tejido subcutáneo más profundo (fig. 18-7). Suele estar presente un número elevado de fistulas. A diferencia de los pacientes con foliculitis y forúnculos, los pacientes con ántrax presentan escalofríos y fiebre, lo que indica una extensión sistémica a otros tejidos a través de una bacteriemia estafilocócica.

Las **infecciones de las heridas estafilocócicas** pueden tener lugar con posterioridad a una intervención quirúrgica o a un traumatismo como consecuencia de la introducción en la herida de microorganismos que colonizan la piel. Por lo general, los estafilococos no son capaces de producir infección en un individuo inmunocompetente a no ser que exista un



**Figura 18-7** Ántrax producido por *Staphylococcus aureus*. La lesión se desarrolló en la nalga a lo largo de un periodo de 7 a 10 días y requirió drenaje quirúrgico junto con antibioterapia. (De Cohen J, Powderly WG: *Infectious diseases*, 2.ª ed., St. Louis, 2004, Mosby.)

### CASO CLÍNICO 18-3

#### Endocarditis por *Staphylococcus aureus*

Chen y Li (*N Engl J Med* 355:e27, 2006) describieron el caso de una mujer de 21 años con antecedentes de adicción a drogas por vía parenteral, VIH y con un recuento de CD4 de 400 células/mm<sup>3</sup>, que desarrolló una endocarditis por *S. aureus*. La paciente tenía antecedentes de 1 semana de fiebre, dolor torácico y hemoptisis. La exploración física mostró un soplo holosistólico 3/6 con roncós en ambos campos pulmonares. La radiografía de tórax mostró múltiples lesiones cavitarias bilaterales y los cultivos de esputo y hemocultivos fueron positivos para *S. aureus* sensible a metilicina. La paciente recibió tratamiento con oxacilina durante 6 semanas con resolución de la endocarditis y los abscesos pulmonares. Este caso ilustra una endocarditis aguda por *S. aureus* y la frecuencia de complicaciones secundarias a émbolos sépticos.

cuerpo extraño en la herida (p. ej., grapas, astillas, suciedad). Las infecciones se caracterizan por la presencia de edema, eritema, dolor y acumulación de material purulento. La infección se puede controlar fácilmente mediante la apertura de nuevo de la herida, la extracción del cuerpo extraño y el drenaje del material purulento. El tratamiento antibiótico específico frente a *S. aureus* está indicado cuando se observan signos como fiebre o malestar general, o la herida no mejora después del tratamiento local.

Con la diseminación de las cepas de SARM en la comunidad, en este momento estos gérmenes son la causa más frecuente de infecciones cutáneas y de tejidos blandos en los pacientes que acuden a las urgencias de los hospitales de EE.UU. Este problema se complica porque la mayor parte de estos pacientes reciben tratamiento inicial con una penicilina, cefalosporina u otros antibióticos ineficaces.

#### Bacteriemia y endocarditis (caso clínico 18-3)

*S. aureus* es una causa frecuente de **bacteriemia**. Aunque las bacteriemias producidas por la mayor parte de los microorganismos tienen su origen en un foco identificable de infección, como una infección pulmonar, del aparato genitourinario o el aparato digestivo, no se conoce el foco inicial de la infección en aproximadamente un tercio de los pacientes afectados por una bacteriemia por *S. aureus*. Lo más probable es que la infección se extienda a la sangre a partir de una infección cutánea de aspecto inocuo. Más del 50% de los casos de bacteriemia por *S. aureus* se adquieren en el hospital después de una intervención quirúrgica, o como consecuencia del uso continuado de un catéter intravascular contaminado. Las bacteriemias por *S. aureus*, y en especial los episodios prolongados, se asocian a la diseminación a otras partes del organismo, como el corazón.

La **endocarditis aguda** producida por *S. aureus* constituye una enfermedad grave con una tasa de mortalidad de aproximadamente el 50%. Aunque los pacientes aquejados de endocarditis por *S. aureus* pueden mostrar inicialmente síntomas inespecíficos de tipo gripal, su situación se puede deteriorar rápidamente con alteración del gasto cardíaco e indicios de embolizaciones sépticas periféricas. El pronóstico del paciente es desfavorable a no ser que se instaure un tratamiento médico y quirúrgico adecuado de forma inmediata. Una excepción a esta afirmación es la endocarditis por *S. aureus* en los pacientes adictos a drogas por vía parenteral, cuya enfermedad afecta normalmente a las cavidades cardíacas derechas (válvula tricúspide) en mayor medida que a

las izquierdas. Los síntomas pueden ser inicialmente leves, pero por lo general se registran fiebre, escalofríos y dolor torácico pleurítico producido por embolización del territorio pulmonar. Generalmente se logra la curación clínica de la endocarditis, si bien es frecuente que existan complicaciones como consecuencia de la diseminación secundaria de la infección a otros órganos.

### Neumonía y empiema

La enfermedad respiratoria por *S. aureus* se puede producir después de la aspiración de secreciones bucales o la diseminación hematológica del microorganismo desde un foco alejado. La **neumonía por aspiración** se observa fundamentalmente en los sujetos muy jóvenes, los ancianos y los pacientes aquejados de fibrosis quística, gripe, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o bronquiectasias. Las presentaciones clínicas y radiológicas de la neumonía no son características. El examen radiológico pone de manifiesto la presencia de infiltrados parcheados con consolidación o abscesos, los cuales se deben a la capacidad de secreción de toxinas y enzimas citotóxicas y de formar abscesos localizados por parte del microorganismo. La **neumonía de diseminación hematológica** es frecuente en pacientes con bacteriemia o endocarditis. Los SARM adquiridos en la comunidad son responsables de una forma grave de **neumonía necrosante** con hemoptisis masiva, shock séptico y una elevada mortalidad. A pesar de que esta enfermedad se ha relacionado más a menudo con niños y adultos jóvenes, no se limita a estos grupos de edades.

El **empiema** afecta al 10% de los pacientes con neumonía, y *S. aureus* es el agente etiológico en un tercio de los casos. En algunos casos resulta difícil llevar a cabo el drenaje del material purulento debido a que los microorganismos se pueden consolidar en áreas localizadas aisladas.

### Osteomielitis y artritis séptica

La **osteomielitis** por *S. aureus* puede derivar de la diseminación hematológica en el hueso, o puede constituir una infección secundaria como consecuencia de un traumatismo o bien de la extensión de una infección desde una zona adyacente. La diseminación hematológica en los niños procede generalmente de una infección cutánea estafilocócica, y suele afectar a las metáfisis de los huesos largos, una zona de crecimiento óseo muy vascularizada. Esta infección se caracteriza por la presencia de dolor de inicio brusco en la zona ósea afectada y de fiebre elevada. Los hemocultivos son positivos aproximadamente en un 50% de los casos.

La osteomielitis hematológica que se observa en los adultos aparece habitualmente en forma de osteomielitis vertebral, y rara vez en forma de infección de los huesos largos. El síntoma inicial es un intenso dolor de espalda con fiebre. La evidencia radiológica de osteomielitis en niños y adultos no se observa hasta 2 o 3 semanas después del comienzo de los síntomas. El **absceso de Brodie** es un foco de osteomielitis estafilocócica que se localiza en la zona metafisaria de los huesos largos y afecta sólo a los adultos. La osteomielitis estafilocócica que aparece con posterioridad a un traumatismo o una intervención quirúrgica se acompaña generalmente de inflamación y drenaje purulento de la herida o las fistulas subyacentes al hueso infectado. Dado que la infección estafilocócica puede limitarse exclusivamente a la herida, el aislamiento del microorganismo en esta localización no supone un indicio concluyente de la afectación ósea. La tasa de curación de la osteomielitis estafilocócica es excelente con un tratamiento antibiótico y quirúrgico adecuado.

*S. aureus* es la principal causa de **artritis séptica** en niños pequeños y adultos que reciben inyecciones intraarticulares

o portadores de articulaciones con anomalías mecánicas. La afectación secundaria de múltiples articulaciones indica la diseminación hematológica desde un foco localizado. *S. aureus* se ve sustituido por *N. gonorrhoeae* como la causa más frecuente de artritis séptica en personas sexualmente activas. La artritis estafilocócica se caracteriza por una articulación dolorosa y eritematosa de la que se obtiene material purulento por aspiración. La infección se demuestra en las grandes articulaciones (p. ej., hombro, rodilla, cadera, codo). El pronóstico en niños es excelente, mientras que en adultos depende de la naturaleza de la enfermedad subyacente y de las complicaciones infecciosas secundarias.

### *Staphylococcus epidermidis* y otros estafilococos coagulasa-negativos

#### Endocarditis (caso clínico 18-4)

*S. epidermidis*, *S. lugdunensis* y los estafilococos coagulasa-negativos relacionados con ambas especies pueden infectar las válvulas cardíacas protésicas y, con menor frecuencia, las naturales. Se cree que la infección de las válvulas naturales se debe a la inoculación de los microorganismos en una válvula cardíaca alterada (p. ej., malformación congénita, daño posterior a la afectación cardíaca en la fiebre reumática). *S. lugdunensis* es la especie de estafilococo que con más frecuencia se asocia a la endocarditis sobre válvula nativa, aunque este cuadro se suele relacionar con estreptococos. En contraste, los estafilococos son una causa principal de **endocarditis en las prótesis valvulares**. Los microorganismos entran en el momento del recambio valvular, y la infección se caracteriza por su evolución indolente, ya que los signos y síntomas clínicos no se desarrollan hasta 1 año después del procedimiento. Aunque la válvula cardíaca puede estar infectada, la zona en la que ocurre la infección es donde la válvula

#### CASO CLÍNICO 18-4

##### Endocarditis causada por *Staphylococcus lugdunensis*

Seenivasan y Yu (*Eur J Clin Microbiol Infec Dis* 22:489-491, 2003) publicaron un caso típico de endocarditis sobre válvula nativa por *S. lugdunensis*, un estafilococo coagulasa-negativo con gran tendencia a provocar endocarditis. Esta mujer de 36 años era consumidora activa de cocaína y se presentó con debilidad de aparición aguda en las extremidades derechas. Refería fiebre con escalofríos, malestar y disnea durante las 10 semanas previas. En el momento del ingreso presentaba taquicardia, hipotensión, una temperatura de 39 °C, un soplo pansistólico y hemiparesia derecha. La TC craneal demostró un infarto extenso en los ganglios basales izquierdos. Cuatro hemocultivos fueron positivos para *S. lugdunensis*. El germen aislado era resistente a la penicilina, pero sensible a todos los demás antibióticos analizados. Dado que la paciente era alérgica a la penicilina, se empezó el tratamiento con vancomicina y gentamicina. La paciente dejó de tener fiebre en 3 días y los hemocultivos posteriores fueron negativos. Se interrumpió la gentamicina en 1 semana y la paciente recibió un ciclo total de 6 semanas de vancomicina. Durante los 7 meses posteriores la paciente desarrolló una insuficiencia mitral progresiva que obligó al recambio valvular. *S. lugdunensis* es más virulento que otros estafilococos coagulasa-negativos y causa lesiones principalmente sobre válvulas cardíacas nativas; son frecuentes las complicaciones secundarias (p. ej., un infarto cerebral causado por émbolos sépticos).

se encuentra cosida al tejido cardíaco. Por ello, la infección con formación de abscesos puede provocar la separación de la válvula en la línea de sutura e insuficiencia cardíaca mecánica. El pronóstico de los pacientes afectados por esta infección es reservado, y la instauración de un tratamiento médico y quirúrgico precoz reviste importancia fundamental.

### Infecciones de catéteres y anastomosis

Una proporción por encima del 50% de todas las infecciones de los catéteres y de las derivaciones se debe a la infección por estafilococos coagulasa-negativos. Estas infecciones se han convertido en un problema médico de gran relevancia, ya que los catéteres de larga duración y las anastomosis o derivaciones se utilizan generalmente para controlar a pacientes graves. Los estafilococos coagulasa-negativos están especialmente adaptados para producir estas infecciones debido a que producen una capa de polisacáridos (capa de polisacárido extracelular) que se une a los catéteres y las derivaciones, al tiempo que los protege de la acción de los antibióticos y las células inflamatorias. En los pacientes con infecciones de las anastomosis y los catéteres se observa generalmente una bacteriemia persistente, puesto que los microorganismos pueden acceder de forma continua a la sangre. La glomerulonefritis mediada por inmunocomplejos aparece en los pacientes con enfermedad de larga evolución.

### Infecciones de las prótesis articulares

Las infecciones de las prótesis articulares, en especial de la cadera, pueden deberse a infección por estafilococos coagulasa-negativos. Por lo general, los pacientes presentan únicamente dolor localizado y un fallo mecánico de la articulación. Los signos sistémicos, como la fiebre y la leucocitosis, no son llamativos y los hemocultivos suelen arrojar resultados negativos. El tratamiento consiste en la sustitución de la articulación y la instauración de un tratamiento antimicrobiano. El riesgo de reinfección de la nueva articulación es considerablemente mayor en estos pacientes.

### Infecciones del aparato genitourinario

*S. saprophyticus* tiene predilección por la producción de infecciones del aparato genitourinario en las mujeres jóvenes sexualmente activas, y rara vez produce infecciones en otros sujetos. También es infrecuente la colonización asintomática del aparato genitourinario. Las mujeres infectadas suelen presentar disuria (dolor al orinar), piuria (pus en la orina) y numerosos microorganismos en la orina. En general, las pacientes responden rápidamente a la antibioterapia y la reinfección es rara.

## DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

### Microscopia

Los estafilococos son cocos grampositivos que forman racimos cuando crecen en un medio de agar, pero que generalmente se observan en las muestras clínicas en forma de células únicas o en pequeños grupos de microorganismos. El éxito de la detección de estos microorganismos en las muestras clínicas depende del tipo de infección (p. ej., absceso, bacteriemia, impétigo) y de la calidad del material remitido para el análisis. Las muestras obtenidas a partir de la base del absceso con un hisopo o un raspado presentan un gran número de microorganismos en la tinción de Gram. El aspirado con pus o material de muestras superficiales recogido con torundas contiene fundamentalmente material necrótico con un número relativamente bajo de microorganismos,

por lo que estas muestras carecen de utilidad. Por lo general, hay relativamente pocos microorganismos presentes en la sangre de los pacientes bacteriémicos (una media de menos de 1 microorganismo por mililitro de sangre), por lo que las muestras de sangre se deben cultivar pero la sangre examinada por una tinción de Gram no es útil. Se observa la presencia de estafilococos en la nasofaringe de los pacientes con SPEE y la vagina de las pacientes con SST, pero estas células no se pueden distinguir de los microorganismos que normalmente colonizan estas localizaciones. El diagnóstico de estas enfermedades se basa en las manifestaciones clínicas del paciente y se confirma con el aislamiento de *S. aureus* en el cultivo. Se sospecha la implicación de los estafilococos en una intoxicación alimentaria por las manifestaciones clínicas del paciente (p. ej., inicio rápido de los vómitos y los espasmos abdominales) y por los antecedentes de ingestión de un tipo de alimento determinado (p. ej., el jamón salado). Generalmente no está indicada la tinción con Gram de la comida ni de las muestras de los pacientes.

### Pruebas basadas en los ácidos nucleicos

Se comercializan pruebas de amplificación de ácidos nucleicos para la detección e identificación directa de *S. aureus* en las muestras clínicas. Mientras que las primeras versiones de estas pruebas requerían la extracción manual de ADN bacteriano y la investigación de múltiples muestras en grandes lotes, en la actualidad la extracción de ADN, la amplificación génica y la detección de dianas se llevan a cabo en cartuchos desechables, y se puede disponer de los resultados en 1 a 2 horas. Estas pruebas son de utilidad para la detección de SARM en muestras de heridas y en el cribado de muestras nasales en relación con el estado de portador de estas bacterias.

### Cultivo

Las muestras clínicas se deben inocular en medios de agar enriquecidos complementados con sangre de carnero. Los estafilococos crecen rápidamente en los medios no selectivos, tanto aerobia como anaerobiamente, y se pueden apreciar colonias lisas de gran tamaño en el plazo de 24 horas (fig. 18-8). Como se ha mencionado anteriormente, las colonias de *S. aureus* adquieren gradualmente una coloración dorada, en especial cuando los cultivos se incuban a temperatura ambiente. Casi todas las cepas de *S. aureus* y algunas cepas de estafilococos coagulasa-negativos producen hemólisis en el agar sangre de carnero. La hemólisis se debe sobre todo a citotoxinas, fundamentalmente la toxina alfa. Cuando la muestra contiene



**Figura 18-8** Colonias de *Staphylococcus aureus* en una placa de agar de sangre de carnero. Obsérvese que las colonias presentan un tamaño grande y son  $\beta$ -hemolíticas.

una mezcla de varios microorganismos (p. ej., una muestra respiratoria o de una herida), se puede aislar de forma selectiva *S. aureus* en una variedad de medios especiales, como el medio de **agar manitol-sal** complementado con cloruro sódico al 7,5% (el cual inhibe el crecimiento de la mayor parte de los microorganismos), y de manitol (fermentado por *S. aureus*, pero no por la mayoría de las restantes especies de estafilococos).

### Identificación

Se pueden utilizar pruebas bioquímicas relativamente sencillas (p. ej., reacciones positivas para la **coagulasa**, proteína A, nucleasa termoestable y fermentación de manitol) para diferenciar *S. aureus*. La identificación de los estafilococos coagulasa-negativos resulta más compleja y obliga a utilizar sistemas de identificación comerciales o la detección de genes específicos de una especie mediante la secuenciación de los ácidos nucleicos. Las colonias parecidas a *S. aureus* se reconocen en la mayor parte de los laboratorios mezclando una suspensión de gérmenes con una gota de plasma y observando cómo se agregan los gérmenes (prueba de la coagulasa positiva). Otra opción es inocular el plasma introducido en el tubo de prueba con el germen y controlar a las 4 y 24 horas si se ha formado un coágulo (prueba de la coagulasa en tubo positiva). Estas pruebas de la coagulasa no se pueden realizar cuando se detectan los estafilococos inicialmente en cultivo (es decir, en un medio de cultivo con sangre) o en una muestra clínica. El problema de diferenciar *S. aureus* más virulentos de los estafilococos coagulasa-negativos se resolvió con el desarrollo comercial de un nuevo método de **hibridación *in situ* fluorescente (FISH)**. Las sondas artificiales marcadas con marcadores fluorescentes se ligan de forma específica con *S. aureus* y se pueden detectar con el microscopio de fluorescencia.

El análisis del ADN genómico mediante electroforesis en gel de campo pulsado o técnicas similares es el método utilizado con mayor frecuencia para aislados hasta el nivel de la subespecie.

### Detección de anticuerpos

Muchos pacientes con infecciones de larga evolución por *S. aureus* tienen anticuerpos frente a los ácidos teicoicos de la pared celular. Sin embargo, esta prueba no se realiza ya en muchos hospitales porque es menos sensible que las pruebas basadas en cultivo o en la determinación de ácidos nucleicos.

## TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

Los estafilococos desarrollaron una rápida resistencia a los antibióticos después de la introducción de la penicilina, y en la actualidad una proporción inferior al 10% de las cepas es sensible a este antibiótico. Esta resistencia está mediada por la enzima **penicilinasas** ( $\beta$ -lactamasa específica para las penicilinas), la cual hidroliza el anillo  $\beta$ -lactámico de la penicilina. Los problemas asociados a los estafilococos resistentes a la penicilina impulsaron el desarrollo de **penicilinas semisintéticas** resistentes a la hidrólisis por  $\beta$ -lactamasas (p. ej., metilicina, nafcilina, oxacilina, dicloxacilina). Lamentablemente, los estafilococos desarrollaron también resistencia a estos antibióticos. En este momento, la mayor parte de *S. aureus* responsables de las infecciones hospitalarias y comunitarias son resistentes a estos antibióticos y estas cepas de SARM son resistentes frente a todos los antibióticos  $\beta$ -lactámicos (es decir, penicilinas, cefalosporinas, carbapenems). No todas las bacterias dentro de una

población resistente pueden mostrar dicha resistencia en las pruebas de susceptibilidad tradicionales (**resistencia heterogénea**); por tanto, el método definitivo para identificar que un aislado es resistente es la detección del gen *MecA* que codifica la proteína ligadora de penicilina (*PBP2a*) responsable de la resistencia.

Los pacientes con infecciones localizadas de la piel y de los tejidos blandos pueden ser tratados por lo general por medio de incisión y drenaje de los abscesos. Si la infección afecta a una mayor área o si hay signos sistémicos, entonces está indicado el tratamiento antibiótico. Dado que las cepas de SARM son responsables de una proporción significativa de infecciones adquiridas en el hospital y en la comunidad, el tratamiento empírico debe incluir antibióticos activos frente a las cepas de SARM. El tratamiento oral puede incluir trimetoprima-sulfametoxazol, una tetraciclina de acción prolongada como doxiciclina o minociclina, clindamicina o linezolid. La resistencia a la clindamicina es común en algunas comunidades, y el empleo de linezolid se ve limitado por su coste y su toxicidad. La vancomicina es el fármaco de elección para el tratamiento intravenoso, y la daptomicina, la tigeciclina o el linezolid son alternativas aceptables.

Los estafilococos han demostrado una gran capacidad para desarrollar resistencia a la mayoría de los antibióticos. Hasta hace poco tiempo, el único antibiótico que había mantenido su actividad de manera uniforme frente a los estafilococos era la vancomicina, el antibiótico de elección en la actualidad como tratamiento de los estafilococos resistentes a metilicina. Por desgracia, recientemente se han aislado cepas de *S. aureus* con dos mecanismos de **resistencia a vancomicina**. Se ha descrito resistencia de bajo nivel en cepas de *S. aureus* con una pared celular más gruesa y desorganizada. Se ha propuesto que las moléculas de vancomicina quedarían atrapadas en la matriz de la pared celular y no podrían alcanzar la membrana citoplásmica, en la cual alterarían la síntesis de la pared celular. La resistencia de alto nivel está codificada por el operón del gen *vanA* procedente de enterococos resistentes a vancomicina. Estas bacterias presentan una capa modificada de peptidoglucano que no fija las moléculas de vancomicina. Este tipo de resistencia es muy infrecuente en la actualidad. No obstante, si estos estafilococos resistentes se diseminasen, el tratamiento antibiótico de las infecciones por ellos produciría resultados entonces complicados.

Los estafilococos son microorganismos ubicuos de la piel y las mucosas, y es frecuente su introducción a través de interrupciones de la continuidad de la piel. Sin embargo, el número de microorganismos necesarios para que se produzca una infección (**dosis infecciosa**) es generalmente elevado, a no ser que exista un cuerpo extraño en la herida (p. ej., suciedad, astillas, grapas). Una limpieza correcta de la herida y la aplicación de un desinfectante adecuado (como jabón germicida, solución de yodo, hexaclorofeno) permite evitar la mayoría de las infecciones en individuos sanos.

La transmisión horizontal de los estafilococos de una persona a otra es más difícil de prevenir. Un ejemplo de esto son las infecciones de la herida quirúrgica, las cuales pueden ser producidas por un número relativamente bajo de microorganismos debido a la posible presencia de cuerpos extraños o tejido desvitalizado. Aunque no resulta realista esterilizar al personal de quirófano y el ambiente, el riesgo de contaminación durante una intervención quirúrgica se puede disminuir mediante un lavado correcto de manos y la cobertura de las superficies de piel expuestas. La diseminación de los microorganismos resistentes a metilicina resulta,

igualmente, difícil de controlar debido a que el portador nasofaríngeo asintomático representa el origen más frecuente de estos microorganismos.

## ESTUDIO DE UN CASO Y PREGUNTAS

Un joven de 18 años cayó sobre su rodilla mientras jugaba al baloncesto. La rodilla presentaba dolor, pero la piel de la zona estaba intacta. Al día siguiente, la rodilla tenía un aspecto tumefacto y continuaba presentando dolor, por lo que el joven acudió al servicio de urgencias. Se le aspiró de la rodilla un líquido claro y el médico prescribió un tratamiento sintomático. Dos días después, reapareció la hinchazón, aumentó el dolor y apareció eritema en la rodilla. El paciente regresó al servicio de urgencias debido a que presentaba malestar general y una temperatura oral de 38,8 °C. El aspirado de la rodilla mostró un líquido sinovial turbio, y los cultivos del líquido y los hemocultivos obtuvieron resultados positivos para *S. aureus*.

1. Cite dos posibles orígenes de este microorganismo.
2. Los estafilococos producen una gran variedad de enfermedades, como diversas infecciones cutáneas, endocarditis, intoxicación alimentaria, SPEE y SST. ¿En qué se diferencian los síntomas clínicos de estas enfermedades de los de la infección de este paciente? ¿Cuáles de estas enfermedades son intoxicaciones?
3. ¿Qué toxinas están implicadas en las infecciones estafilocócicas? ¿Qué enzimas estafilocócicas se han propuesto como factores de virulencia?
4. ¿Qué estructuras de la célula estafilocócica y qué toxinas protegen a la bacteria de la fagocitosis?
5. ¿Cuál es el tratamiento de elección frente a las infecciones estafilocócicas? Exponga dos ejemplos.

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

## BIBLIOGRAFÍA

- Dinges MM, et al: Exotoxins of *Staphylococcus aureus*, *Clin Microbiol Rev* 13:16-34, 2000.
- Fournier B, Philpott D: Recognition of *Staphylococcus aureus* by the innate immune system, *Clin Microbiol Rev* 18:521-540, 2005.
- Frank K, del Pozo J, Patel R: From clinical microbiology to infection pathogenesis: how daring to be different works for *Staphylococcus lugdunensis*, *Clin Microbiol Rev* 21:111-133, 2008.
- Gravet A, et al: Predominant *Staphylococcus aureus* isolated from antibiotic-associated diarrhea is clinically relevant and produces enterotoxin A and the biocomponent toxin LukeE-LukD, *J Clin Microbiol* 37:4012-4019, 1999.
- Ippolito G, et al: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the superbug, *Int J Infect Dis* 14(Suppl 4):S7-S11, 2010.
- Kurlenda J, Grinholc M: Current diagnostic tools for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections, *Mol Diagn Ther* 14:73-80, 2010.
- Lowy FD: *Staphylococcus aureus* infections, *N Engl J Med* 339:520-532, 1998.
- Moran G, et al: Methicillin-resistant *S. aureus* infections among patients in the emergency department, *N Engl J Med* 355:666-674, 2006.
- Novick RP: Autoinduction and signal transduction in the regulation of staphylococcal virulence, *Mol Microbiol* 48:1429-1449, 2003.
- Nygaard T, Deleo F, Voyich J: Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infections: advances toward identifying the key virulence factors, *Curr Opin Infect Dis* 21:147-152, 2008.
- Otto M: Basis of virulence in community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Annu Rev Microbiol* 64:143-162, 2010.
- Pannaraj P, et al: Infective pyomyositis and myositis in children in the era of community-acquired, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection, *Clin Infect Dis* 43:953-960, 2006.
- Seybold U, et al: Emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA300 genotype as a major cause of health care associated blood stream infections, *Clin Infect Dis* 42:647-656, 2006.
- Silversides J, Lappin E, Ferguson A: Staphylococcal toxic shock syndrome: mechanisms and management, *Curr Infect Dis Rep* 12:392-400, 2010.
- Srinivasan A, Dick JD, Perl TM: Vancomycin resistance in staphylococci, *Clin Microbiol Rev* 15:430-438, 2002.
- Stanley J, Amagai M: Pemphigus, bullous impetigo, and the staphylococcal scalded-skin syndrome, *N Engl J Med* 355:1800-1810, 2006.
- Tang Y, Stratton C: *Staphylococcus aureus*: an old pathogen with new weapons, *Clin Lab Med* 30:179-208, 2010.

## RESPUESTAS

1. Coagulasa, proteína A, ácido teicoico específico de especie; las dos primeras se utilizan habitualmente para la identificación de *S. aureus*.

2. *S. aureus* puede producir numerosas citotoxinas, entre ellas la toxina alfa, la toxina beta (también denominada *esfingomielinasa C*), la toxina delta, la toxina gamma y la leucocidina P-V. Las dos últimas son toxinas bicomponentes (compuestas de dos cadenas proteicas). Estas citotoxinas son capaces de destruir muchas células

del hospedador, entre ellas los leucocitos, los hematíes, los fibroblastos, los macrófagos y las plaquetas.

3. Toxinas exfoliativas: síndrome de la piel escaldada causado por estafilococos; enterotoxina: intoxicación alimentaria; toxina 1 del síndrome del shock tóxico: síndrome del shock tóxico.

4. Penicilinas resistentes a penicilinas, que incluyen meticilina, oxacilina, nafcilina y dicloxacilina. Los estafilococos resistentes a estas penicilinas son resistentes a todos los antibióticos  $\beta$ -lactámicos.

## ESTUDIO DE UN CASO: RESPUESTAS

1. Este paciente tiene artritis séptica causada por *S. aureus*. El microorganismo podría haberse introducido en la articulación ya sea por extensión directa desde la superficie cutánea, ya sea por diseminación hematológica, o ya sea cuando se realizó la aspiración original de líquido sinovial. Aunque puede producirse una bacteriemia transitoria con *S. aureus*, es muy infrecuente. Por tanto, sin datos de infección por *S. aureus* en otra localización (p. ej., endocarditis), el origen más probable de este microorganismo es la extensión directa desde la superficie cutánea. Aunque aparentemente la piel se hallaba intacta, un traumatismo localizado de esta naturaleza puede introducir microorganismos en tejidos cutáneos más profundos. Otra posibilidad es que las bacterias de la superficie cutánea se hubiesen introducido en la articulación cuando se aspiró originalmente el líquido acumulado.

2. Las enfermedades estafilocócicas pueden subdividirse en dos categorías: infecciones piógenas localizadas e infecciones diseminadas mediadas por toxinas. Las infecciones cutáneas (p. ej., impétigo, foliculitis, forúnculos, ántrax), las infecciones de heridas, la endocarditis, la neumonía, el empiema, la osteomielitis y la artritis séptica son ejemplos de infecciones piógenas localizadas. Cada una de ellas se caracteriza por destrucción tisular localizada y formación de abscesos. El SPEE, el SSTS y la intoxicación alimentaria estafilocócica son ejemplos de infecciones mediadas por toxinas. Cada una de ellas se caracteriza por síntomas diseminados y ausencia de pus.

3. *S. aureus* produce una variedad de potentes toxinas. Las enfermedades diseminadas mediadas por toxinas se

caracterizan por la producción de una toxina específica o un grupo de toxinas que se diseminan sistémicamente por la sangre y son responsables de los síntomas clínicos: SPEE, toxinas exfoliativas (ETA, ETB); SST, TSST-1, e intoxicación alimentaria, enterotoxinas (A-R). Cinco grupos de toxinas citolíticas son responsables de la destrucción tisular característica de las infecciones piógenas estafilocócicas: toxina alfa, toxina beta (esfingomielinasa C), toxina delta, toxinas gamma (5 toxinas bicomponentes diferentes) y toxina leucocidina P-V. La leucocidina P-V se asocia con infecciones de heridas y pulmonares fulminantes. También han sido implicadas en la enfermedad una variedad de enzimas estafilocócicas, que incluyen coagulasas (unida y libre), catalasa, hialuronidasa, fibrinolisisina (estafilocinas), lipasas, nucleasa y  $\beta$ -lactamasas.

4. Los estafilococos están protegidos de la fagocitosis por la cápsula; una capa de limo laxa que consta de monosacáridos, proteínas y pequeños péptidos, y la proteína A.

5. El tratamiento eficaz de las infecciones estafilocócicas requiere el drenaje de las colecciones purulentas y antibióticos eficaces. Por ser frecuente la resistencia a los antibióticos es preciso llevar a cabo pruebas de sensibilidad antimicrobiana. Casi el 90% de los estafilococos producen  $\beta$ -lactamasas, por lo que la penicilina G es ineficaz. Las penicilinas resistentes a las  $\beta$ -lactamasas (p. ej., meticilina, oxacilina, nafcilina, dicloxacilina) son eficaces y se las considera los fármacos de elección si los antibióticos son activos frente a las bacterias. En caso de determinar la resistencia (algo habitual en muchos hospitales), se debe emplear la vancomicina para tratar las infecciones estafilocócicas graves.

# Streptococcus

1. *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae* y *Streptococcus pneumoniae* producen un amplio espectro de enfermedades. ¿Qué localizaciones del cuerpo humano se hallan normalmente colonizadas por estas especies? ¿De qué modo se relaciona este hecho con las infecciones causadas por estas bacterias?
2. Los estreptococos *viridans* (es decir, los estreptococos  $\alpha$ -hemolíticos y no hemolíticos) se subdividen en cinco grupos. ¿Cuáles son los grupos y las enfermedades específicas asociadas con cada uno de los grupos?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

El género *Streptococcus* es un grupo formado por diversos **cocos grampositivos** que normalmente se disponen en **parejas o en cadenas** (a diferencia de los racimos formados por *Staphylococcus*). La mayoría de las especies son anaerobios facultativos, y algunos crecen únicamente en una atmósfera enriquecida con dióxido de carbono (**crecimiento capnofílico**). Sus exigencias nutricionales son complejas, y su aislamiento requiere el uso de medios enriquecidos con sangre o suero. Son capaces de fermentar carbohidratos, proceso que produce ácido láctico, y son **catalasa-negativos**, a diferencia de las especies del género *Staphylococcus*.

Un gran número de especies estreptocócicas destaca por su papel como patógenos humanos, los más frecuentes de los cuales se describen en este capítulo (tabla 19-1). Lamentablemente, la clasificación de las especies que componen este género es complicada debido a que se utilizan tres sistemas diferentes parcialmente coincidentes: 1) propiedades serológicas: **grupos de Lancefield** (originalmente, A a W); 2) **patrones hemolíticos**: hemólisis completa (beta [ $\beta$ ]), hemólisis incompleta (alfa [ $\alpha$ ]) y ausencia de hemólisis (gamma [ $\gamma$ ]), y 3) **propiedades bioquímicas (fisiológicas)**. Aunque constituye una simplificación en exceso, es práctico pensar que los estreptococos se dividen en dos grupos: 1) los estreptococos  $\beta$ -hemolíticos, que se clasifican según los grupos de Lancefield, y 2) los estreptococos  $\alpha$ -hemolíticos y  $\gamma$ -hemolíticos, que se clasifican por pruebas bioquímicas. Este último grupo se denomina colectivamente estreptococos *viridans*, nombre derivado de *viridis* (en latín, «verde»), que hace referencia al pigmento verde formado por la hemólisis parcial en el agar sangre.

Rebecca Lancefield desarrolló en 1933 el sistema de clasificación serológica para diferenciar las cepas  $\beta$ -hemolíticas. La mayoría de estas cepas y algunas de las  $\alpha$ -hemolíticas y no hemolíticas poseen antígenos específicos de grupo, la mayoría de los cuales son carbohidratos. Estos antígenos se pueden detectar fácilmente con pruebas inmunológicas y han sido útiles para la identificación rápida de algunos patógenos estreptocócicos. Por ejemplo, una enfermedad causada por *Streptococcus pyogenes* (clasificado como *Streptococcus* de grupo A en el sistema de Lancefield) causa faringitis estreptocócica. El antígeno de grupo de este microorganismo se puede detectar en los exudados faríngeos mediante una variedad de inmunoensayos comerciales rápidos y es una prueba diagnóstica utilizada comúnmente en los laboratorios del hospital

y en las consultas. El sistema de Lancefield se restringe en la actualidad a un número reducido de especies de estreptococos (los pertenecientes a los grupos A, B, C, F y G; tabla 19-2). Los estreptococos *viridans* se subdividen en cinco grupos clínicamente distintos (tabla 19-3). Algunas especies de los estreptococos *viridans* pueden ser  $\beta$ -hemolíticos así como  $\alpha$ -hemolíticos y no hemolíticos, lo que lamentablemente ha dado lugar a que estas bacterias se clasifiquen según los grupos de Lancefield y como estreptococos *viridans*. Aunque la clasificación de los estreptococos es algo confuso, la enfermedad clínica está bien definida en relación con las especies individuales, lo que formará el énfasis en lo que resta del capítulo.

## STREPTOCOCCUS PYOGENES (cuadro 19-1)

*S. pyogenes* origina diversas enfermedades supurativas y no supurativas (cuadro 19-2). Aunque este microorganismo constituye la causa más frecuente de faringitis bacteriana, la fama de estos microorganismos, denominados bacterias necrosantes, se debe a la mionecrosis grave que provocan.

### Fisiología y estructura

Las cepas de *S. pyogenes* son cocos esféricos de diámetro comprendido entre 1 y 2  $\mu\text{m}$  que forman cadenas cortas en las muestras clínicas y cadenas de mayor longitud cuando crecen en medios de cultivo (fig. 19-1). Su crecimiento es óptimo en el medio de agar sangre enriquecido, pero se inhibe cuando contiene una concentración elevada de glucosa. Después de 24 horas de incubación se observan colonias blancas de 1 a 2 mm con grandes zonas de  $\beta$ -hemólisis (fig. 19-2).

Se ha estudiado detalladamente la estructura antigénica de *S. pyogenes*. El marco estructural básico de la pared celular es la capa de peptidogluano, la cual tiene una composición parecida a la de otras bacterias grampositivas. En el interior de la pared celular se encuentran los antígenos específicos de grupo y de tipo. El **carbohidrato específico de grupo**, el cual constituye aproximadamente el 10% del peso seco de la célula (**antígeno del grupo A de Lancefield**), es un dímero de *N*-acetilglucosamina y de ramosa. Este antígeno se usa para clasificar a los estreptococos del grupo A y distinguirlos de otros grupos de estreptococos. La **proteína M** es la principal proteína específica de tipo que se asocia a los estreptococos virulentos. Se compone de dos cadenas polipeptídicas que forman una hélice alfa. La proteína se ancla

**Tabla 19-1** Estreptococos importantes

| Microorganismo         | Origen histórico  |
|------------------------|---|
| <i>Streptococcus</i>   | <i>streptus</i> , flexible; <i>coccus</i> , grano o baya (un grano o baya flexible; en referencia al aspecto de las largas y flexibles cadenas de cocos)  |
| <i>S. agalactiae</i>   | <i>agalactia</i> , necesidad de leche (la cepa inicial [bautizada como <i>S. mastitidis</i> ] originaba mastitis bovina)  |
| <i>S. anginosus</i>    | <i>anginosus</i> , relativo a la angina   |
| <i>S. constellatus</i> | <i>constellatus</i> , tachonado de estrellas (la cepa aislada inicialmente se encontraba inmersa en agar y la colonia de mayor tamaño estaba rodeada de otras colonias más pequeñas; la formación en satélite no tiene lugar alrededor de las colonias situadas sobre la superficie de una placa de agar) |
| <i>S. dysgalactiae</i> | <i>dys</i> , enfermo, duro; <i>galactia</i> , relativo a la leche (pérdida de la secreción de leche; las cepas causaban mastitis bovina)  |
| <i>S. gallolyticus</i> | <i>gallatum</i> , galato; <i>lyticus</i> , aflojar (capaz de hidrolizar o digerir el metil galato)  |
| <i>S. intermedius</i>  | <i>intermedius</i> , intermedio (confusión inicial acerca de si se trataba de una bacteria aerobia o anaerobia)   |
| <i>S. mitis</i>        | <i>mitis</i> , leve (se pensó, erróneamente, que producía infecciones leves)  |
| <i>S. mutans</i>       | <i>mutans</i> , cambiante (cocos que pueden adoptar un aspecto bacilar, en especial cuando se aíslan inicialmente en un cultivo)  |
| <i>S. pneumoniae</i>   | <i>pneumon</i> , los pulmones (causa neumonía)  |
| <i>S. pyogenes</i>     | <i>pyus</i> , pus; <i>gennaio</i> , engendrar o producir (productor de pus; se asocia habitualmente a la formación de pus en heridas)   |
| <i>S. salivarius</i>   | <i>salivarius</i> , salivar (se detecta en la saliva de la boca)  |

a la membrana citoplásmica, se extiende a través de la pared celular y sobresale por encima de la superficie celular. El extremo carboxilo, que está anclado en la membrana citoplásmica, y la porción de la molécula incluida en la pared celular están muy conservadas (por secuencia de aminoácidos) en todos los estreptococos del grupo A. El extremo amino, que se extiende sobre la superficie celular, origina las diferencias antigénicas observadas entre los más de cien serotipos de proteínas M. Las proteínas M se subdividen en moléculas de clase I y de clase II. Las proteínas M de clase I comparten los antígenos expuestos, mientras que las proteínas M de clase II carecen de antígenos expuestos comunes. A pesar de que las cepas portadoras de ambas clases de antígenos pueden provocar infecciones supurativas y glomerulonefritis, tan sólo las bacterias que contienen proteínas M de clase I (antígenos expuestos comunes) producen fiebre reumática. La

**Tabla 19-2** Clasificación de estreptococos β-hemolíticos comunes

| Grupo | Especie representativa    | Enfermedades   |
|-------|---------------------------|--|
| A     | <i>S. pyogenes</i>        | Faringitis, infecciones de la piel y los tejidos blandos, bacteriemia, fiebre reumática, glomerulonefritis aguda   |
|       | grupo <i>S. anginosus</i> | Abscesos   |
| B     | <i>S. agalactiae</i>      | Enfermedad neonatal, endometritis, infecciones de heridas, infecciones del tracto urinario, bacteriemia, neumonía, infecciones de la piel y de los tejidos blandos |
| C     | <i>S. dysgalactiae</i>    | Faringitis, glomerulonefritis aguda  |
| F, G  | grupo <i>S. anginosus</i> | Abscesos   |
|       | <i>S. dysgalactiae</i>    | Faringitis, glomerulonefritis aguda  |

**Tabla 19-3** Clasificación del grupo viridans de *Streptococcus*

| Grupo        | Especies representativas   | Enfermedades  |
|--------------|--|---|
| Anginosus    | <i>S. anginosus</i> ,<br><i>S. constellatus</i> ,<br><i>S. intermedius</i>             | Abscesos cerebrales, orofaríngeos y en la cavidad peritoneal  |
| Mitis        | <i>S. mitis</i> ,<br><i>S. pneumoniae</i> ,<br><i>S. oralis</i>                        | Endocarditis subaguda, sepsis en pacientes neutropénicos, neumonía, meningitis  |
| Mutans       | <i>S. mutans</i> , <i>S. sobrinus</i>  | Caries dental, bacteriemia  |
| Salivarius   | <i>S. salivarius</i>   | Bacteriemia, endocarditis   |
| Bovis        | <i>S. gallolyticus</i> subespecie <i>gallolyticus</i> , subespecie <i>pasteurianus</i> | Bacteriemia asociada a cáncer digestivo (subespecie <i>gallolyticus</i> ); meningitis (subespecie <i>pasteurianus</i> ) |
| No agrupados | <i>S. suis</i>   | Meningitis, bacteriemia, síndrome del shock tóxico estreptocócico   |

clasificación epidemiológica de *S. pyogenes* se basa en el análisis de las secuencias del gen *emm* que codifica las proteínas M.

Otros componentes importantes de la pared celular de *S. pyogenes* son las **proteínas de tipo M**, el **ácido lipoteicoico** y la **proteína F**. Las proteínas de tipo M están codificadas por un complejo de más de 20 genes que componen la superfamilia de genes *emm*. Estos genes codifican las proteínas M, las proteínas de tipo M y otras proteínas que se unen a las inmunoglobulinas (Ig). El ácido lipoteicoico y la proteína F facilitan la unión a las células del hospedador, al formar un complejo con la fibronectina que se encuentra presente en la superficie de las células del hospedador.

Algunas cepas de *S. pyogenes* tienen una **cápsula** externa de ácido hialurónico, que no se diferencia a nivel antigénico del ácido hialurónico presente en los tejidos conjuntivos de mamífero. Dado que la cápsula puede proteger a la bacteria de la fagocitosis, las cepas encapsuladas son las responsables más probables de las infecciones sistémicas graves.

## Patogenia e inmunidad

La virulencia de los estreptococos del grupo A está determinada por la capacidad de las bacterias de adherirse a la superficie de las células del hospedador, invadir las células epiteliales y producir una variedad de toxinas y de enzimas.

### Interacciones hospedador-parásito iniciales

*S. pyogenes* dispone, además, de otros mecanismos para evitar la opsonización y la fagocitosis. La **cápsula de ácido hialurónico** es poco inmunogénica e interfiere con la fagocitosis. Las **proteínas M** interfieren también con la fagocitosis al bloquear la unión del componente C3b del complemento, un mediador importante en la fagocitosis. C3b puede ser degradado también por el factor H que se une a la superficie celular de la proteína M. Las proteínas de tipo M se asemejan a ella en su estructura y se hallan bajo el mismo control regulador. Estas proteínas interfieren en la fagocitosis al unirse ya sea al fragmento Fc de los anticuerpos o a la fibronectina, que bloquea la activación del complemento por la ruta alternativa y reduce la cantidad de C3b unido. Por último, todas las cepas de *S. pyogenes* tienen en la superficie una **peptidasa de C5a**. Esta serina proteasa inactiva C5a, molécula quimioatrayente de neutrófilos y fagocitos mononucleares, y protege la bacteria de una depuración precoz de los tejidos infectados.



## CUADRO 19-1

Resumen de *Streptococcus pyogenes* (grupo A)

## Biología, virulencia y enfermedades

- Cocos grampositivos de crecimiento rápido, que se disponen en cadenas; carbohidratos específicos del grupo (antígeno A) y proteínas específicas del tipo (proteína M) en la pared celular
- La virulencia se determina por la capacidad de evitar la fagocitosis (mediada principalmente por la cápsula, las proteínas M y similares a M, la C5a peptidasa), adherirse a las células del hospedador e invadirlas (proteína M, ácido lipoteicoico, proteína F) y producir toxinas (exotoxinas pirógenas del estreptococo, estreptolisina S, estreptolisina O, estreptocinasa, ADNasas)
- Responsable de enfermedades supurativas (faringitis, infecciones de los tejidos blandos, síndrome del shock tóxico estreptocócico) y no supurativas (fiebre reumática, glomerulonefritis)

## Epidemiología

- Colonización transitoria del tracto respiratorio superior y colonización de la piel cuando la enfermedad se produce por cepas de reciente adquisición (antes de que se generen anticuerpos protectores)
- Faringitis e infecciones de partes blandas causadas típicamente por cepas con diferentes proteínas M
- Transmisión de persona a persona mediante las gotitas respiratorias (faringitis) o a través de heridas de la piel después del contacto directo con un individuo infectado, con un fómite o con un artrópodo vector
- Las personas de más riesgo para padecer la enfermedad son los niños de 5 a 15 años (faringitis); los niños de entre 2 y 5 años que tienen mala higiene (pioderma); los pacientes con infecciones de los tejidos blandos (síndrome del shock tóxico estreptocócico); los pacientes con antecedentes de faringitis estreptocócicas (fiebre reumática, glomerulonefritis) o infecciones de tejidos blandos (glomerulonefritis)

## Diagnóstico

- La microscopía resulta útil en las infecciones de tejidos blandos, pero no para la faringitis o las complicaciones supurativas
- Las pruebas directas para el antígeno del grupo A resultan útiles para el diagnóstico de faringitis estreptocócica, pero los resultados negativos se deben confirmar con cultivo o pruebas moleculares
- Los aislamientos identificados por la reacción negativa con la catalasa y positiva con PYR (L-pirrolidonil arilamidasa), susceptibilidad a la bacitracina y presencia de antígeno específico del grupo (antígeno del grupo A)
- La prueba de antiestreptolisina O (ASLO) resulta útil para confirmar la fiebre reumática o la glomerulonefritis asociadas a la faringitis estreptocócica; se deben realizar pruebas anti-ADNasa para la glomerulonefritis asociada a faringitis o infecciones de tejidos blandos

## Tratamiento, prevención y control

- Se emplea penicilina V o amoxicilina para tratar la faringitis; cefalosporina oral o macrólido en los pacientes alérgicos a la penicilina; penicilina intravenosa más clindamicina en las infecciones sistémicas
- El estado de portador orofaríngeo que ocurre después del tratamiento se puede volver a tratar; no está indicado el tratamiento en portadores asintomáticos de larga duración porque los antibióticos pueden alterar la flora protectora normal
- En los pacientes con faringitis, iniciar tratamiento antibiótico en los primeros 10 días previene la aparición de fiebre reumática
- En los pacientes con historia de fiebre reumática, se debe administrar profilaxis antibiótica antes de las intervenciones (p. ej., dentales) que puedan producir bacteriemias que den lugar a endocarditis
- Para la glomerulonefritis, no está indicado ningún tratamiento o profilaxis antibiótica específica

## CUADRO 19-2

## Enfermedades por estreptococos: resúmenes clínicos

*Streptococcus pyogenes* (grupo A)

## Infecciones supurativas

- Faringitis:** faringe enrojecida con presencia frecuente de exudados; la linfadenopatía cervical puede ser prominente
- Escarlatina:** exantema eritematoso difuso que comienza en el tórax y se extiende posteriormente a las extremidades; complicación de faringitis estreptocócica
- Pioderma:** infección cutánea localizada con vesículas que avanzan a pústulas; sin indicios de enfermedad sistémica
- Erisipela:** infección cutánea localizada con dolor, inflamación, adenopatía y síntomas sistémicos
- Celulitis:** infección cutánea que afecta a los tejidos subcutáneos
- Fascitis necrosante:** infección profunda de la piel que provoca la destrucción de capas musculares y de tejido adiposo
- Síndrome del shock tóxico estreptocócico:** infección multiorgánica que remedia el síndrome del shock tóxico estafilocócico; no obstante, la mayor parte de los pacientes presentan bacteriemia e indicios de fascitis

**Otras enfermedades supurativas:** se han reconocido otras infecciones, como la septicemia puerperal, la linfangitis y la neumonía

## Infecciones no supurativas

- Fiebre reumática:** caracterizada por alteraciones inflamatorias del corazón (pancarditis), articulaciones (desde artralgiás hasta artritis), vasos sanguíneos y tejidos subcutáneos
- Glomerulonefritis aguda:** inflamación aguda de los glomérulos renales con edema, hipertensión, hematuria y proteinuria
- Streptococcus agalactiae* (grupo B)**

- Enfermedad neonatal de comienzo precoz:** en el transcurso de los 7 días siguientes al nacimiento, los neonatos infectados desarrollan signos y síntomas de neumonía, meningitis y septicemia
- Enfermedad neonatal de comienzo tardío:** más de 1 semana después del nacimiento, los neonatos presentan signos y síntomas de bacteriemia con meningitis
- Infecciones en mujeres gestantes:** más a menudo, se manifiestan con infecciones del aparato urinario;

## CUADRO 19-2

## Enfermedades por estreptococos: resúmenes clínicos (cont.)

pueden provocar bacteriemia y complicaciones diseminadas

**Infecciones en otros pacientes adultos:** las enfermedades más frecuentes son la bacteriemia, la neumonía, las infecciones óseas y articulares y las infecciones cutáneas y de tejidos blandos

**Otros estreptococos  $\beta$ -hemolíticos**

**Formación de abscesos en tejidos profundos:** asociada al grupo de *S. anginosus*

**Faringitis:** asociada a *S. dysgalactiae*; la enfermedad remeda la causada por *S. pyogenes*; puede complicarse con glomerulonefritis aguda

***Streptococos del grupo viridans***

**Formación de abscesos en tejidos profundos:** asociada al grupo de *S. anginosus*

**Septicemia en pacientes neutropénicos:** asociada al grupo de *S. mitis*

**Endocarditis subaguda:** asociada a *S. mitis* y *S. salivaris*

**Caries dental:** asociada a *S. mutans*

**Neoplasias del aparato digestivo:** asociadas a *S. bovis* (*S. gallolyticus* subespecie *gallolyticus*)

**Meningitis:** asociada a *S. gallolyticus* subespecie *pasteurianus*, *S. suis* y grupo *S. mitis*

***Streptococcus pneumoniae***

**Neumonía:** inicio agudo con escalofríos intensos y fiebre mantenida; tos productiva con esputo teñido de sangre; consolidación lobular

**Meningitis:** infección grave que afecta a las meninges y cursa con cefalea, fiebre y septicemia; elevada mortalidad y graves deficiencias neurológicas en los supervivientes

**Bacteriemia:** más frecuente en pacientes aquejados de meningitis que en aquéllos con neumonía, otitis media o sinusitis; septicemia fulminante en pacientes asplénicos

Se ha demostrado que en la adherencia a las células del hospedador median más de 10 antígenos bacterianos distintos, los más importantes de los cuales son el ácido lipoteicoico, las proteínas M y la proteína F. La adherencia inicial es una interacción débil entre el ácido lipoteicoico y los sitios de unión de los ácidos grasos en la fibronectina y las células epiteliales. La adherencia posterior implica a la proteína M, la proteína F y otras adhesinas que interaccionan con los receptores específicos de las células del hospedador.

*S. pyogenes* puede invadir las células epiteliales, un proceso mediado por la proteína M y la proteína F, así como por otros antígenos bacterianos. Se considera que esta internalización es importante tanto para el mantenimiento de las infecciones persistentes (p. ej., la faringitis estreptocócica recurrente) como para la invasión de los tejidos profundos.

**Toxinas y enzimas**

Las exotoxinas pirógenas estreptocócicas (Spe), conocidas originalmente como toxinas eritrogénicas, son fabricadas por las cepas lisogénicas de los estreptococos y son semejantes

a la toxina producida por *Corynebacterium diphtheriae*. Se han descrito cuatro toxinas termolábiles inmunológicamente distintas (SpeA, SpeB, SpeC y SpeF) en *S. pyogenes* y en un reducido número de cepas estreptocócicas pertenecientes a los grupos C y G. Estas toxinas actúan como superantígenos e interaccionan tanto con los macrófagos como con los linfocitos T cooperadores con un aumento de la liberación de citocinas proinflamatorias. Se cree que esta familia de exotoxinas es responsable de muchas de las manifestaciones clínicas de las enfermedades graves por estreptococos, incluida la fascitis necrosante y el síndrome del shock tóxico estreptocócico, además del exantema observado en pacientes con escarlatina. No está claro si el exantema es consecuencia del efecto directo de la toxina sobre el lecho capilar o es secundario a la reacción de hipersensibilidad, algo que se considera más probable.

La estreptolisina S es una hemolisina estable en presencia de oxígeno, no inmunogénica y ligada a la célula que puede lisar eritrocitos, leucocitos y plaquetas. La estreptolisina S puede estimular también la liberación de los contenidos

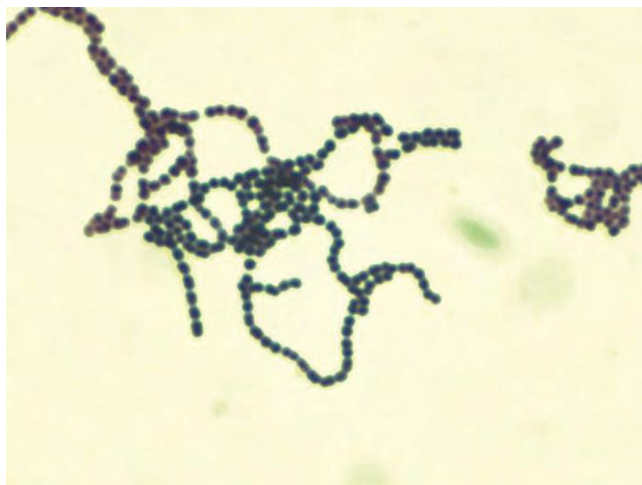


Figura 19-1 Tinción de Gram de *Streptococcus pyogenes*.

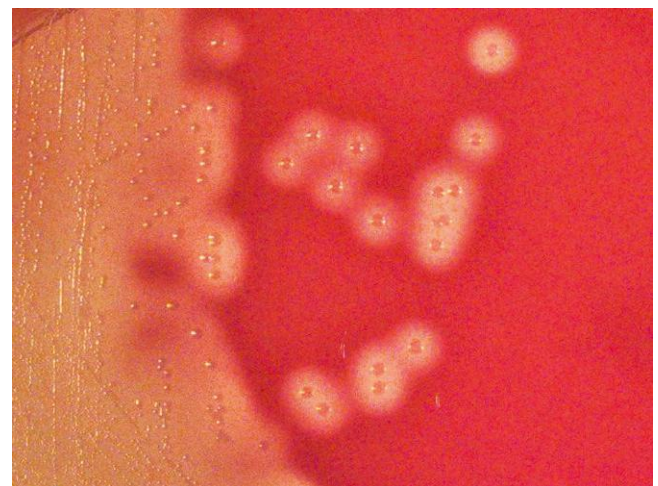


Figura 19-2 *Streptococcus pyogenes* (grupo A) se muestran típicamente como pequeñas colonias con una gran zona de hemólisis.

lisosómicos después de ser englobada por este orgánulo y provoca la subsiguiente destrucción de la célula fagocítica. La estreptolisina S se produce en presencia de suero (la S indica estable en suero) y es la responsable de la  $\beta$ -hemólisis característica que se observa en el medio de agar sangre.

La **estreptolisina O** es una hemolisina lábil al oxígeno capaz de lisar eritrocitos, leucocitos, plaquetas y células en cultivo. Esta hemolisina guarda relación antigénica con las toxinas lábiles al oxígeno que producen *Streptococcus pneumoniae*, *Clostridium tetani*, *Clostridium perfringens*, *Bacillus cereus* y *Listeria monocytogenes*. Se forman anticuerpos con facilidad frente a la estreptolisina O (**anticuerpos anti-estreptolisina O [ASLO]**), una característica que los distingue de la estreptolisina S, y sirven para demostrar una infección reciente por estreptococos del grupo A (prueba ASLO). La estreptolisina O se **inhibe de forma irreversible por el colesterol** de los lípidos cutáneos, de forma que los pacientes con infecciones cutáneas no desarrollan anticuerpos frente a ASLO.

Al menos se han descrito dos formas de **estreptocinasa (A y B)**. Estas enzimas intervienen en la degradación del plasminógeno, con la consiguiente liberación de la proteína plasmina, que a su vez se encarga de la degradación de la fibrina y el fibrinógeno. Por tanto, estas enzimas pueden lisar los coágulos de sangre y los depósitos de fibrina y facilitar la rápida diseminación de *S. pyogenes* por los tejidos infectados. Los anticuerpos frente a estas enzimas (**anticuerpos frente a estreptocinasa**) son un marcador útil de infección.

Se han descrito cuatro desoxirribonucleasas distintas a nivel inmunológico (ADNasas A-D). Estas enzimas no son citolíticas, pero pueden despolimerizar el ácido desoxirribonucleico (ADN) existente en el pus. Este proceso reduce la viscosidad del material del absceso y facilita la diseminación de los microorganismos. Los anticuerpos desarrollados frente a la ADNasa B son un marcador importante de las infecciones por *S. pyogenes* (prueba anti-ADNasa B), sobre todo en pacientes con infecciones cutáneas porque no elaboran anticuerpos frente a la estreptolisina O (v. texto anterior).

## Epidemiología

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) estimaron que en el año 2010 se registraron más de 5.000 casos de enfermedad invasiva por *S. pyogenes* en EE.UU. Se observaron 142 casos de síndrome de shock tóxico estreptocócico. Se produjeron, al menos, 10 millones de casos de enfermedad no invasiva, y la faringitis y el pioderma fueron las infecciones más frecuentes. Los estreptococos del grupo A colonizan normalmente la bucofaringe de niños sanos y adultos jóvenes. Sin embargo, el aislamiento de *S. pyogenes* en un paciente con faringitis se considera en general significativo. La colonización asintomática por *S. pyogenes* suele ser transitoria, viene regulada por la capacidad del paciente de orquestar una respuesta inmunitaria específica frente a la proteína M de la cepa colonizadora y la presencia de microorganismos competitivos en la orofaringe. Los pacientes no tratados producen anticuerpos frente a la proteína M específica de la bacteria, lo que puede determinar inmunidad de por vida; sin embargo, esta respuesta de anticuerpos se reduce en los pacientes tratados.

En general, la enfermedad por *S. pyogenes* se debe a cepas de adquisición reciente que causan infección de la faringe o la piel antes de que se produzcan anticuerpos específicos o de que los microorganismos competidores sean capaces de proliferar. La faringitis producida por *S. pyogenes* representa una enfermedad que afecta fundamentalmente a niños de edades comprendidas entre 5 y 15 años, aunque los lactantes

y los adultos también son vulnerables a esta entidad. El patógeno se transmite de una persona a otra a través de gotitas respiratorias. El hacinamiento, como en el caso de las aulas y las guarderías, incrementa la posibilidad de diseminación del microorganismo, en especial durante los meses de invierno. Las infecciones de tejidos blandos (p. ej., pioderma, erisipela, celulitis, fascitis) se ven precedidas generalmente de una colonización inicial de la piel por estreptococos del grupo A, después de la cual los microorganismos se introducen en los tejidos superficiales o profundos a través de una alteración de la barrera que constituye la piel.

## Enfermedades clínicas

### Enfermedades estreptocócicas supurativas

#### Faringitis

La **faringitis** se desarrolla generalmente entre 2 y 4 días después de la exposición al patógeno, con el inicio brusco de dolor de garganta, fiebre, malestar general y cefalea. La faringe posterior puede tener un aspecto eritematoso con presencia de exudado, y puede existir una acusada linfadenopatía cervical. A pesar de estos síntomas y signos clínicos, resulta difícil distinguir la faringitis estreptocócica de la faringitis vírica. El diagnóstico de certeza sólo se puede conseguir mediante pruebas de laboratorio específicas.

La **escarlatina** es una complicación de la faringitis estreptocócica que tiene lugar cuando la cepa infecciosa es lisogenizada por un bacteriófago que media en la producción de una exotoxina pirógena. Aparece un exantema eritematoso difuso, inicialmente en la parte superior del tórax para luego extenderse a las extremidades en un plazo de 1 o 2 días desde el inicio de los síntomas clínicos de faringitis. Generalmente respeta la zona peribucal (**palidez peribucal**), así como las palmas y las plantas. La lengua está cubierta en un primer momento de un exudado blanco amarillento, posteriormente se descama y revela una superficie roja y denudada (**«lengua aframbuesada»**). El exantema, el cual palidece con la presión, se observa mejor en el abdomen y los pliegues cutáneos (**líneas de Pastia**). El exantema desaparece a lo largo de los 5 o 7 días siguientes y es sustituido por una descamación de la capa cutánea superficial. Desde la introducción del tratamiento antimicrobiano son infrecuentes las complicaciones supurativas de la faringitis estreptocócica (como los abscesos periamigdalinos y retrofaríngeos).

#### Pioderma

El **pioderma (impétigo)** es una infección localizada y purulenta (**«pio»**) de la piel (**«derma»**) que afecta fundamentalmente las zonas expuestas (p. ej., cara, brazos, piernas). La infección comienza cuando la piel se coloniza por *S. pyogenes* tras un contacto directo con una persona o fómites infectados. Posteriormente el microorganismo se introduce en los tejidos subcutáneos a través de alguna interrupción de la barrera que supone la piel (p. ej., arañazo, picadura de insecto). Se forman vesículas que más tarde se transforman en pústulas (vesículas llenas de pus) para después romperse y producir costras. Los ganglios linfáticos regionales pueden encontrarse hipertrofiados, pero son infrecuentes los signos de infección sistémica (p. ej., fiebre, septicemia, afectación de otros órganos). Es típica la diseminación dérmica de la infección como consecuencia del rascado.

El pioderma se observa fundamentalmente en niños pequeños con malas condiciones de higiene personal, y suele registrarse durante los meses cálidos y húmedos. Aunque *S. pyogenes* es el agente etiológico de la mayor parte de las infecciones estreptocócicas cutáneas, también pueden



**Figura 19-3** Fase aguda de la erisipela en la pierna. Obsérvese el eritema en la zona afectada y la formación de ampollas. (De Emond RTD, Rowland HAK: *A color atlas of infectious diseases*, 2.ª ed., Londres, 1989, Wolfe.)

estar implicados algunos estreptococos de los grupos C y G. *Staphylococcus aureus* aparece con frecuencia en las lesiones. Las cepas estreptocócicas que provocan infecciones cutáneas son diferentes de las que causan faringitis, aunque los serotipos del pioderma pueden colonizar la faringe y dar lugar a un estado de portador permanente.

### Erisipela

La **erisipela** (*eritos*, «rojo»; *pellá*, «piel») es una infección aguda de la piel. Los pacientes presentan dolor local e inflamación (eritema, calor), linfadenomegalia y signos sistémicos (escalofríos, fiebre, leucocitosis). La piel afectada está típicamente sobrelevada y se distingue claramente de la no afectada (fig. 19-3). La erisipela se da con una frecuencia mayor en niños pequeños y ancianos, tradicionalmente afectaba la cara pero en la actualidad es más frecuente en las piernas, y por lo general se ve precedida de una infección respiratoria o cutánea por *S. pyogenes* (con menor frecuencia por estreptococos de los grupos C o G).

### Celulitis

A diferencia de lo descrito en el caso de la erisipela, la **celulitis** afecta de forma característica tanto a la piel como a los tejidos subcutáneos más profundos, y no está clara la distinción entre la piel infectada y la no infectada. Al igual que en la erisipela, se observa una infección local y síntomas sistémicos. Es necesaria la identificación precisa del microorganismo implicado ya que muchos microorganismos diferentes pueden producir celulitis.

### Fascitis necrosante

La **fascitis necrosante** (también conocida como *gangrena estreptocócica*) es una infección que se desarrolla en la zona profunda del tejido subcutáneo, se extiende a través de los planos de las fascias y se caracteriza por una extensa destrucción de los músculos y el tejido adiposo (fig. 19-4). El microorganismo (conocido en medios de comunicación como bacterias necrosantes) se introduce en el tejido a través de una solución de continuidad de la piel (p. ej., un pequeño



**Figura 19-4** Fascitis necrosante causada por *Streptococcus pyogenes*. El paciente acudió a consulta con antecedentes de 3 días de malestar, mialgia difusa y febrícula. A lo largo de las 3 horas siguientes a su llegada, el dolor se tornó atroz y se localizó en la pantorrilla. **A**, Obsérvese las dos pequeñas ampollas de color púrpura (flechas) situadas sobre la pantorrilla. **B**, La exploración quirúrgica reveló la existencia de una amplia fascitis necrosante en la pantorrilla. El paciente falleció a pesar del tratamiento quirúrgico y farmacológico agresivo. (De Cohen J, Powderly W: *Infectious diseases*, 2.ª ed., St. Louis, 2004, Mosby.)

corte o traumatismo, infección vírica con vesículas, quemadura, intervención quirúrgica). Inicialmente hay evidencia de celulitis, después de la cual se forman ampollas y aparecen la gangrena y los síntomas sistémicos. La toxicidad sistémica, la insuficiencia multiorgánica y la muerte son características de esta enfermedad, por lo que es necesario un tratamiento médico precoz para salvar al paciente. A diferencia de lo que sucede en la celulitis, que se puede tratar con antibióticos, la fascitis debe tratarse también de forma agresiva mediante el desbridamiento quirúrgico del tejido infectado.

### Síndrome del shock tóxico estreptocócico (caso clínico 19-1)

Aunque la incidencia de enfermedad grave por *S. pyogenes* ha disminuido de manera ininterrumpida tras la introducción del tratamiento antibiótico, esta tendencia se modificó mucho a finales de los años ochenta, cuando se describieron infecciones con toxicidad multisistémica. Los pacientes afectados por este síndrome presentaban al principio una inflamación de tejidos blandos en el lugar de la infección, dolor y síntomas inespecíficos, como fiebre, escalofríos, malestar general, náuseas, vómitos y diarrea. El dolor se intensifica según la enfermedad progresa hasta provocar shock e insuficiencia multiorgánica (p. ej., riñón, pulmones, hígado y corazón), características

## CASO CLÍNICO 19-1

**Síndrome del shock tóxico estreptocócico**

El síndrome del shock tóxico estreptocócico es una infección temible y mortal. Esto se demuestra en el caso publicado en 1987 por Cone y cols. (*N Engl J Med* 317:146-149, 1987). Se trataba de un varón de 46 años que había recibido un arañazo en el antebrazo por su pastor alemán y al que se le reabrió la herida en el trabajo al día siguiente. Durante la siguiente noche empezó a presentar febrícula, escalofríos, lumbalgia y mialgias. Cuando acudió al servicio de urgencias, se encontró un eritema mínimo con una secreción serosa fluida en la herida. Se realizaron cultivos de la herida y hemocultivos y se inició tratamiento con antibióticos intravenosos. A las 10 horas el paciente desarrolló confusión e hipotensión y fue trasladado a la UCI. Dado que el eritema en la región de la herida se había extendido y se habían formado múltiples ampollas en la superficie de la herida, el paciente fue llevado a quirófano y se drenó un líquido amarillento de los tejidos musculares. Los cultivos del lecho quirúrgico y también los obtenidos inicialmente de la herida mostraron *Streptococcus pyogenes*. Tras el desbridamiento quirúrgico, la situación del paciente se siguió deteriorando y sufrió alteraciones de la función hepática, fracaso renal, sufrimiento respiratorio y alteraciones cardíacas. El paciente presentó hipotensión mantenida y falleció a los 3 días del ingreso. La progresión fulminante de esta enfermedad y la insuficiencia multiorgánica ponen de manifiesto la necesidad de intervenciones médicas agresivas.

similares a las del síndrome del shock estafilocócico. Sin embargo, los pacientes con enfermedad estreptocócica sufren bacteriemia y la mayoría tiene fascitis necrosante.

Aunque los sujetos de cualquier edad son susceptibles a padecer el síndrome del shock tóxico estreptocócico, se observa un mayor riesgo de padecer la enfermedad en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), cáncer, diabetes, enfermedad pulmonar o cardíaca, infección por el virus de la varicela zóster, así como los adictos a drogas por vía parenteral y los alcohólicos. Las cepas de *S. pyogenes* responsables de este síndrome son diferentes de las cepas que producen faringitis, ya que la mayoría de las primeras corresponde a los serotipos M 1 o 3 y muchas de ellas se rodean de prominentes cápsulas mucopolisacáridas de ácido hialurónico (cepas mucoides). La producción de exotoxinas pirógenas, en especial de SpeA y SpeC, constituye otra característica destacada de este grupo de microorganismos.

**Otras enfermedades supurativas**

*S. pyogenes* se ha relacionado con otras infecciones supurativas como la septicemia puerperal, la linfangitis y la neumonía. Aunque estas infecciones todavía se observan en la actualidad, son menos frecuentes desde la introducción de los antibióticos.

**Bacteriemia**

*S. pyogenes* es uno de los estreptococos  $\beta$ -hemolíticos aislados con mayor frecuencia en los hemocultivos. Los pacientes afectados por infecciones localizadas, como faringitis, pioderma y erisipela, rara vez presentan bacteriemia. Sin embargo, los hemocultivos arrojan resultados positivos en casi todos los pacientes aquejados de fascitis necrosante y síndrome

del shock tóxico; la mortalidad de este grupo de sujetos se aproxima al 40%.

**Enfermedades estreptocócicas no supurativas****Fiebre reumática**

La **fiebre reumática** es una complicación no supurativa de la enfermedad asociada a *S. pyogenes*. Se caracteriza por la aparición de alteraciones inflamatorias que afectan el corazón, las articulaciones, los vasos sanguíneos y los tejidos subcutáneos. La afectación cardíaca se manifiesta con una pancarditis (endocarditis, pericarditis, miocarditis) y se asocia a menudo a la presencia de nódulos subcutáneos. Puede producir una lesión crónica y progresiva de las válvulas cardíacas. Las manifestaciones articulares pueden abarcar desde artralgias hasta una artritis manifiesta con afectación de numerosas articulaciones con un patrón migratorio (es decir, la afectación pasa de una articulación a otra).

La incidencia de la fiebre reumática en EE.UU. ha disminuido desde un valor máximo por encima de 10.000 casos al año recogidos en 1961 hasta los 112 casos comunicados en 1994 (el último año de declaración obligatoria). Por el contrario, la enfermedad es notablemente más frecuente en los países en vías de desarrollo y su incidencia se aproxima a 100 casos por 100.000 niños y año. La enfermedad está producida por tipos M específicos (p. ej., tipos 1, 3, 5, 6 y 18) con un sitio antigénico expuesto compartido. Además, la fiebre reumática se asocia a la faringitis estreptocócica, pero no a las infecciones cutáneas estreptocócicas. Como cabría esperar, las características epidemiológicas de esta entidad remedan a las de la faringitis estreptocócica. Es más frecuente en escolares de corta edad, sin predilección por el sexo, y se registra principalmente durante los meses más fríos del otoño e invierno. Aunque esta enfermedad afecta con mayor frecuencia a pacientes con faringitis estreptocócicas graves, hasta un tercio de éstos presenta una infección leve o asintomática. Las cepas reumatógenas inducen una enérgica respuesta de anticuerpos en todos los pacientes con faringitis. La fiebre reumática puede recurrir debido a infecciones estreptocócicas posteriores en ausencia de profilaxis antibiótica. El riesgo de recidiva disminuye con el tiempo.

Debido a que no hay una prueba diagnóstica específica para identificar a los pacientes con fiebre reumática, el diagnóstico se hace sobre la base de los hallazgos clínicos y de la evidencia documentada de una infección reciente por *S. pyogenes* como son 1) resultados positivos de cultivos de frotis faríngeo o prueba basada en ácidos nucleicos específicos; 2) detección del antígeno del grupo A en frotis faríngeo, o 3) una elevación de los anticuerpos anti-ASLO, anti-ADNasa B o anti-hialuronidasa. La ausencia de un título de anticuerpos elevado o en ascenso debería ser una importante evidencia en contra del diagnóstico de fiebre reumática.

**Glomerulonefritis aguda**

La segunda complicación no supurativa de la enfermedad estreptocócica es la **glomerulonefritis**, la cual se caracteriza por una inflamación aguda de los glomérulos renales con edema, hipertensión, hematuria y proteinuria. Algunas cepas nefrotóxicas determinadas de los estreptococos del grupo A se asocian a esta enfermedad. A diferencia de la fiebre reumática, la glomerulonefritis aguda es una secuela de las infecciones estreptocócicas piodérmicas y faríngeas; sin embargo, los serotipos M nefrogénicos son distintos en las dos enfermedades primarias. Las características epidemiológicas de la entidad son semejantes a las de la infección

estreptocócica inicial. El diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas y el hallazgo de una infección reciente por *S. pyogenes*. Los pacientes jóvenes acostumbran a disfrutar de una recuperación sin complicaciones, pero en los adultos no se ha definido adecuadamente el pronóstico a largo plazo. En este grupo de pacientes se han observado pérdidas progresivas e irreversibles de la función renal.

## Diagnóstico de laboratorio

### Microscopia

La tinción de Gram de las muestras de los tejidos afectados se puede utilizar con el fin de elaborar un diagnóstico rápido y preliminar de las infecciones de tejidos blandos o del pioderma producidas por *S. pyogenes*. Dado que los estreptococos no se observan en las tinciones de Gram de la piel no infectada, el hallazgo de cocos grampositivos agrupados en parejas o en cadenas asociados a leucocitos es relevante. Por el contrario, muchas especies de estreptococos forman parte de la microflora bucofaringea normal, por lo que la observación de estreptococos en una muestra respiratoria de un paciente aquejado de faringitis tiene escaso valor pronóstico.

### Detección de antígenos

Se pueden emplear muchas pruebas inmunológicas que utilizan anticuerpos que reaccionan con los carbohidratos específicos de grupo de la pared de la célula bacteriana para identificar los estreptococos del grupo A en frotis de faringe de forma directa. Se trata de pruebas rápidas, económicas y específicas, pero su sensibilidad es baja (posiblemente no superior al 80% o al 90%). Todos los resultados negativos se deben confirmar con una prueba alternativa. Las pruebas de antígenos no se emplean en enfermedades cutáneas o no supurativas.

### Pruebas basadas en los ácidos nucleicos

Se dispone de un ensayo comercial de sondas de ácidos nucleicos y de análisis de amplificación de ácidos nucleicos para la detección de *S. pyogenes* en las muestras de faringe. Los ensayos con sondas son menos sensibles que el cultivo, pero los ensayos de amplificación son tan sensibles como el cultivo y no se requieren pruebas de confirmación en el caso de reacciones negativas. Aunque los elevados costes de los ensayos de amplificación han limitado su empleo, debe anticiparse que en los próximos años los ensayos serán económicamente rentables y se convertirán en la prueba diagnóstica de referencia.

### Cultivo

Se deben tomar muestras de la bucofaringe posterior (p. ej., las amígdalas) a pesar de la dificultad que implica la obtención de exudados faríngeos en la población pediátrica. La densidad bacteriana es menor en las zonas anteriores de la boca y dado que la cavidad bucal (particularmente la saliva) se encuentra colonizada por bacterias que inhiben el crecimiento de *S. pyogenes*, la contaminación de una muestra bien recogida puede enmascarar o inhibir el crecimiento de *S. pyogenes*. El aislamiento de *S. pyogenes* en las infecciones cutáneas no entraña ninguna dificultad. Se levanta la costra y se cultivan el material purulento y la base de la lesión. Las muestras para cultivo no se deben obtener a partir de pústulas cutáneas abiertas en fase de drenaje, ya que podrían presentar una sobreinfección de estafilococos. Estos microorganismos se recuperan con facilidad a partir de cultivos tisulares y hemocultivos procedentes de pacientes aquejados de fascitis necrosante; por el contrario, en la piel de los pacientes

aquejados de erisipela o celulitis puede existir un número relativamente bajo de bacterias. Tal como se ha mencionado previamente, los estreptococos poseen unos requerimientos nutricionales exigentes y puede demorarse el crecimiento de *S. pyogenes* en las placas, por lo que debe utilizarse un período de incubación prolongado (2 a 3 días) antes de considerar negativo un cultivo.

### Identificación

Los estreptococos del grupo A se identifican de forma definitiva mediante la demostración del **carbohidrato específico del grupo**, una técnica que no era práctica hasta que se introdujeron las pruebas de detección de antígeno directas. La distinción entre *S. pyogenes* y otras especies de estreptococos mediante el antígeno A específico de grupo se puede determinar por su susceptibilidad a la **bacitracina** o por la presencia de la enzima **L-pirrolidonil-arilamidasa (PYR)**. La susceptibilidad a la bacitracina se analiza colocando un disco saturado de bacitracina dentro de una placa inoculada con estreptococos del grupo A y, después de una noche de incubación, las cepas que se inhiben por la bacitracina se consideran estreptococos del grupo A. La prueba PYR mide la hidrólisis de L-pirrolidonil- $\beta$ -naftilamida, que libera  $\beta$ -naftilamina, que en presencia de *p*-dimetilaminocinnamaldehído da lugar a un compuesto rojo. La ventaja de esta prueba específica es que se tarda menos de 1 minuto en determinar si la reacción es positiva (*S. pyogenes*) o negativa (todos los demás estreptococos).

### Detección de anticuerpos

Los pacientes con enfermedad por *S. pyogenes* tienen anticuerpos frente a varias enzimas específicas. Aunque los anticuerpos que se generan frente a la proteína M desempeñan una destacada función para mantener la inmunidad, estos anticuerpos aparecen tardíamente en la evolución clínica de la enfermedad y son específicos de tipo. Al contrario, la determinación de los anticuerpos frente a la estreptolisina O (**prueba de ASLO**) es útil para confirmar el diagnóstico de fiebre reumática o glomerulonefritis aguda derivadas de una infección estreptocócica faríngea reciente. Estos anticuerpos aparecen entre 3 y 4 semanas tras la exposición inicial al microorganismo y luego persisten. Los sujetos con pioderma estreptocócico no presentan un título elevado de ASLO (como se comentó antes). En pacientes con pioderma estreptocócico y con faringitis se ha documentado la aparición de otros anticuerpos frente a las enzimas estreptocócicas, en especial frente a la ADNasa B. La **prueba de la anti-ADNasa B** se debe realizar en caso de sospecha de glomerulonefritis estreptocócica.

### Tratamiento, prevención y control

*S. pyogenes* es muy sensible a la penicilina, por lo que se puede emplear penicilina V oral o amoxicilina para tratar la faringitis estreptocócica. En los pacientes con alergia a la penicilina puede utilizarse una cefalosporina oral o un macrólido. Se recomienda el empleo combinado de penicilina intravenosa con un antibiótico inhibidor de la síntesis proteica (p. ej., clindamicina) en las infecciones sistémicas graves. Las resistencias o la mala respuesta clínica han limitado la utilidad de las tetraciclinas o las sulfamidas y están aumentando las resistencias a la eritromicina y a macrólidos más recientes (p. ej., azitromicina, claritromicina). En los sujetos aquejados de infecciones graves de tejidos blandos se deben iniciar de manera precoz maniobras de drenaje y desbridamiento quirúrgico agresivo.

El paciente puede mantenerse en estado de portador orofaríngeo permanente de *S. pyogenes* después de un ciclo completo de tratamiento. Esta situación puede ser consecuencia del incumplimiento del tratamiento prescrito, la reinfección por una nueva cepa o un estado de portador permanente de un foco aislado. Se puede administrar un nuevo ciclo de tratamiento a los pacientes portadores bucofaríngeos puesto que no se han observado resistencias a la penicilina en estos pacientes. La repetición del tratamiento no está indicada en caso de persistir el estado de portador, ya que la antibioterapia prolongada puede alterar la flora bacteriana normal. El tratamiento antibiótico de los pacientes con faringitis acelera la recuperación de los síntomas y previene la fiebre reumática cuando se instaura durante los 10 primeros días del inicio de la enfermedad. No parece que el tratamiento antibiótico influya en la progresión a glomerulonefritis aguda.

Los pacientes con antecedentes de fiebre reumática requieren **profilaxis antibiótica** prolongada con el objeto de prevenir la recidiva de la enfermedad. Debido a que cualquier lesión ocasionada a las válvulas cardíacas predispone a una endocarditis, los pacientes necesitan también profilaxis antibiótica antes de ser sometidos a procedimientos que puedan provocar bacteriemias transitorias (p. ej., extracciones dentales). El tratamiento antibiótico específico no modifica la evolución de la glomerulonefritis aguda, y el tratamiento profiláctico no está indicado debido a que estos pacientes no presentan recidiva de la enfermedad.

## STREPTOCOCCUS AGALACTIAE

### (cuadro 19-3)

*S. agalactiae* es la única especie que tiene el antígeno del grupo B. Este microorganismo se describió por primera vez en un caso de septicemia puerperal. Aunque se trata de una entidad poco frecuente hoy en día, *S. agalactiae* se conoce en mayor medida por suponer una destacada causa de septicemia, neumonía y meningitis en los recién nacidos y por provocar enfermedad grave en los adultos (v. [cuadro 19-2](#)).

### Fisiología y estructura

Los estreptococos del grupo B son cocos grampositivos (0,6 a 1,2  $\mu\text{m}$ ) que forman cadenas cortas en las muestras clínicas y cadenas más largas en cultivo, características que los hacen indistinguibles de *S. pyogenes* en la tinción de Gram. Crecen bien en los medios enriquecidos con nutrientes y, en contraposición a las colonias de *S. pyogenes*, las colonias de *S. agalactiae* tienen un aspecto mantecoso y una estrecha zona de  $\beta$ -hemólisis. Algunas cepas (1-2%) no son hemolíticas, aunque su prevalencia puede haberse subestimado, puesto que las cepas no hemolíticas generalmente no se estudian con relación a la presencia del antígeno del grupo B.

Las cepas de *S. agalactiae* se pueden subdividir en función de la presencia de tres marcadores serológicos: 1) el **antígeno B** o el **antígeno polisacárido de la pared celular específico de grupo** (antígeno de agrupamiento Lancefield; compuesto de ramosa, *N*-acetilglucosamina y galactosa); 2) nueve **polisacáridos de la cápsula específicos de tipo** (Ia, Ib y II a VIII), y 3) la **proteína de superficie** conocida como **antígeno c**. Los polisacáridos específicos de tipo son importantes marcadores epidemiológicos, y los serotipos Ia, III y V son los que se asocian con mayor frecuencia a la colonización y la aparición de enfermedad. El conocimiento de los serotipos específicos que se asocian a la enfermedad y de los cambios de los patrones de prevalencia de dichos serotipos también resulta importante para el desarrollo de vacunas.

### CUADRO 19-3

#### Resumen: *Streptococcus agalactiae* (grupo B)

##### Biología, virulencia y enfermedades

Cocos grampositivos de crecimiento rápido dispuestos en cadenas; carbohidratos específicos de grupo (antígeno B) y carbohidratos capsulares específicos de tipo (Ia, Ib, II-VIII)

Virulencia determinada principalmente por la capacidad de evitar la fagocitosis (mediada por la cápsula)

Responsable de la enfermedad neonatal (enfermedad de aparición precoz y tardía con meningitis, bacteriemia, neumonía), infecciones en gestantes (endometritis, infecciones de las heridas, infecciones urinarias) y en otros adultos (bacteriemia, neumonía, infecciones óseas y articulares, infecciones cutáneas y de tejidos blandos)

##### Epidemiología

Colonización asintomática de la vía respiratoria alta y el aparato urogenital

Enfermedad de aparición precoz adquirida por el neonato a partir de la madre durante el embarazo o el parto

Los neonatos muestran un riesgo aumentado de infección si 1) se produce una rotura prematura de las membranas, un parto prolongado, un parto prematuro o una enfermedad por estreptococos del grupo B materna diseminada, y 2) la madre no tiene anticuerpos específicos frente al tipo y sus concentraciones de complemento son bajas

Las mujeres con colonización genital tienen riesgo de enfermedad posparto

Los varones y las mujeres no embarazadas con cáncer, diabetes mellitus o alcoholismo tienen un mayor riesgo de enfermedad

Sin incidencia estacional

##### Diagnóstico

Microscopia útil para meningitis (LCR), neumonía (secreciones respiratorias bajas) e infecciones de las heridas (exudado)

Las pruebas antigénicas resultan menos sensibles que la microscopia y no se deberían emplear

Los cultivos son la prueba más sensible; se necesita un medio de cultivo selectivo (p. ej., LIM) para detectar las portadoras vaginales

Se comercializan pruebas basadas en la PCR para detectar las portadoras vaginales durante el embarazo y son tan sensibles como el cultivo

Los aislamientos se identifican por la presencia de carbohidratos específicos del grupo (antígeno del grupo B) o por análisis de amplificación de ácidos nucleicos

##### Tratamiento, prevención y control

La penicilina G es el fármaco de elección; hasta identificar al patógeno se administra tratamiento empírico con antibióticos de amplio espectro (cefalosporina de amplio espectro más aminoglucósido); en pacientes con infecciones graves se emplea una combinación de penicilina y aminoglucósido; en pacientes alérgicos a la penicilina se usa vancomicina o una cefalosporina

Para bebés de alto riesgo se administra penicilina al menos 4 horas antes del parto

No hay vacunas disponibles actualmente

## Patogenia e inmunidad

El factor de virulencia más importante de *S. agalactiae* es la cápsula de polisacáridos, que interfiere con la fagocitosis hasta que el paciente genera anticuerpos específicos de tipo. Los anticuerpos que se desarrollan frente a los antígenos capsulares específicos de tipo de los estreptococos del grupo B son protectores, un hecho que explica en parte la predilección de este microorganismo por los neonatos. En ausencia de anticuerpos maternos, el neonato tiene riesgo de contraer la infección. Además, la colonización genital por estreptococos del grupo B se relaciona con mayor riesgo de parto prematuro y los niños prematuros están en situación de mayor riesgo de padecer la enfermedad. La eliminación de los estreptococos del grupo B requiere la participación de las rutas funcionales clásica y alternativa del complemento, sobre todo Ia, III y V. Como consecuencia, los niños prematuros colonizados, con valores de complemento bajos fisiológicamente o aquéllos cuyos receptores para el complemento o el fragmento Fc de los anticuerpos IgG no están expuestos en los neutrófilos tienen una mayor probabilidad de diseminación sistémica del microorganismo. Por otra parte, se ha observado que los polisacáridos capsulares específicos de tipo de los estreptococos Ia, Ib y II poseen un residuo terminal de ácido siálico. El ácido siálico puede inhibir la activación de la ruta alternativa de complemento, interfiriendo así en la fagocitosis de estas cepas de estreptococos del grupo B.

## Epidemiología

Los estreptococos del grupo B colonizan el aparato digestivo inferior y el aparato genitourinario. Entre un 10% y un 30% de las embarazadas presenta un estado transitorio de portadora vaginal, aunque la incidencia depende del momento de la gestación en el que se toma la muestra y las técnicas de cultivo utilizadas. En las mujeres no gestantes se ha observado una incidencia similar.

Aproximadamente el 60% de los niños que nacen de madres colonizadas están colonizados por los microorganismos de aquéllas. La probabilidad de colonización durante el nacimiento es más elevada cuando la madre presenta colonización con una cifra abundante de bacterias. Otros factores de riesgo de colonización neonatal son el parto prematuro, la rotura prematura de membranas y la fiebre intraparto. La enfermedad en los niños menores de 7 días se denomina enfermedad de comienzo precoz, mientras que la que aparece entre la primera semana y los 3 meses de vida se considera enfermedad de comienzo tardío. Los serotipos que se asocian con mayor frecuencia a la enfermedad de comienzo precoz son los serotipos Ia (35-40%), III (30%) y V (15%). Los serotipos Ia y V son los más habituales en la enfermedad del adulto, mientras que el serotipo III se aísla en la mayoría de los casos de enfermedad de comienzo tardío.

La colonización del neonato, con el posterior desarrollo de la enfermedad, puede darse en el útero, en el momento del nacimiento o a lo largo de los primeros meses de vida. *S. agalactiae* representa la causa más frecuente de septicemia y meningitis en el recién nacido. La administración de profilaxis antibiótica intraparto ha ocasionado una espectacular reducción de la enfermedad neonatal, pasando de unas 8.000 infecciones en el año 1993 a 1.800 en 2002.

Se registra un número más elevado de infecciones por estreptococos del grupo B en adultos (alrededor de 17.000 infecciones invasivas en 2002) que en neonatos, pero la incidencia global es más elevada en estos últimos. El riesgo de enfermedad es mayor en las mujeres embarazadas

que en hombres o mujeres no gestantes. Las infecciones del aparato genitourinario, la amnionitis, la endometritis y las infecciones de las heridas son las manifestaciones más frecuentes en las embarazadas. Las infecciones en hombres y en mujeres no embarazadas se restringen básicamente a infecciones cutáneas y de tejidos blandos, bacteriemia, septicemia urinaria (infección del aparato genitourinario con bacteriemia) y neumonía. Las situaciones que predisponen al desarrollo de la enfermedad en los adultos son la diabetes mellitus, hepatopatía o nefropatía crónicas, el cáncer y la infección por VIH.

## Enfermedades clínicas

### Enfermedad neonatal de comienzo precoz

Los síntomas clínicos de la enfermedad por estreptococos del grupo B adquirida en el útero o durante el nacimiento aparecen durante de la primera semana de vida. La enfermedad de comienzo precoz, la cual se caracteriza por bacteriemia, neumonía o meningitis, no se distingue de la septicemia producida por otros microorganismos. En la mayoría de los niños se observa afectación pulmonar, pero la afectación meníngea puede no ser aparente inicialmente, por lo que es necesario efectuar un examen del líquido cefalorraquídeo en todos los niños infectados. La tasa de mortalidad ha disminuido a menos del 5% debido al diagnóstico precoz y a la mejora del tratamiento complementario; sin embargo, una proporción comprendida entre el 15% y el 30% de los niños que sobreviven a la meningitis presentan secuelas neurológicas, como ceguera, sordera y retraso mental grave.

### Enfermedad neonatal de comienzo tardío

#### (caso clínico 19-2)

La enfermedad en niños mayores tiene un origen exógeno (p. ej., la madre, otro niño) y se desarrolla entre 1 semana y 3 meses de vida. La manifestación predominante es la **bacteriemia con meningitis**, la cual remeda la enfermedad producida por otras bacterias. A pesar de la baja tasa de mortalidad (p. ej., 3%), las complicaciones neurológicas son frecuentes en los niños con meningitis (p. ej., 25-50%).

#### CASO CLÍNICO 19-2

### Enfermedad por estreptococos del grupo B en un neonato

A continuación se describe una enfermedad de aparición tardía por estreptococos del grupo B en un neonato (Hammersen y cols.: *Eur J Ped* 126:189-197, 1977). Un recién nacido varón de 3.400 g nació a término de forma espontánea. La exploración física del lactante fue normal durante la primera semana de vida, pero el niño empezó a alimentarse de forma irregular durante la segunda semana de vida. El día 13 de vida el niño fue ingresado en el hospital por convulsiones generalizadas. Se obtuvo una pequeña cantidad de LCR denso mediante punción lumbar y se aisló *Streptococcus agalactiae* serotipo III en cultivo. A pesar del rápido inicio del tratamiento, el bebé desarrolló una hidrocefalia y se le tuvo que implantar una derivación auriculoventricular. El niño fue dado de alta a los 3,5 meses con retraso psicomotor. Este paciente ilustra un caso de meningitis neonatal causada por el serotipo más frecuente de estreptococos del grupo B en la enfermedad tardía y las complicaciones asociadas a esta infección.



### Infecciones en mujeres embarazadas

La endometritis posparto, la infección de la herida y las infecciones del aparato genitourinario son frecuentes en las mujeres durante la gestación o inmediatamente después de ésta. El pronóstico es muy favorable en las gestantes que reciben tratamiento apropiado ya que su estado de salud suele ser bueno. Las complicaciones secundarias de la bacteriemia, como la endocarditis, la meningitis y la osteomielitis, son infrecuentes.

### Infecciones en hombres y en mujeres no embarazadas

En comparación con las mujeres embarazadas que sufren una infección por estreptococos del grupo B, los hombres y las mujeres no gestantes afectados por infecciones por estreptococos del grupo B presentan generalmente una edad mayor y padecen otras entidades debilitadoras predisponentes. Las formas de presentación más frecuentes son la bacteriemia, la neumonía, las infecciones óseas y articulares, y las infecciones cutáneas y de tejidos blandos. Debido a que estos pacientes suelen presentar una alteración de su sistema inmunitario, la mortalidad es más elevada en esta población.

## Diagnóstico de laboratorio

### Detección antigénica

Existen pruebas para la detección directa de los estreptococos del grupo B en muestras urogenitales, pero resultan demasiado insensibles para la detección selectiva de las madres y la predicción de los recién nacidos de riesgo de enfermedad neonatal. Las pruebas con antígenos son poco sensibles (<30%) para emplearlas con líquido cefalorraquídeo (LCR). La tinción con Gram del LCR resulta mucho más sensible y se debería realizar.

### Pruebas basadas en los ácidos nucleicos

Una prueba de PCR basada en la amplificación de ácidos nucleicos ha sido aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) para los frotis rectales/vaginales en gestantes. Dado que la sensibilidad y especificidad de esta prueba se parecen a las del cultivo y se dispone de los resultados en menos de 1 hora, se considera una alternativa al cultivo convencional de los estreptococos del grupo B.

### Cultivo

Los estreptococos del grupo B se desarrollan con facilidad en un medio de cultivo enriquecido, produciendo grandes colonias después de 24 horas de incubación. La  $\beta$ -hemólisis puede ser difícil de detectar o no producirse, y constituye un problema para la detección del microorganismo cuando hay otros microorganismos presentes en el cultivo (p. ej., cultivo vaginal). Por tanto, en este momento los CDC recomiendan un medio de cultivo selectivo con antibióticos incorporados para suprimir el crecimiento de otros microorganismos (es decir, el medio LIM con colistina y ácido nalidíxico) para detectar los estreptococos del grupo B en mujeres entre las semanas 35 y 37 de gestación.

### Identificación

Los aislados de *S. agalactiae* se identifican de modo definitivo por la demostración del carbohidrato de la pared celular específico del grupo.

### Tratamiento, prevención y control

Los estreptococos del grupo B son sensibles a la penicilina, la cual constituye el fármaco de elección. Dado que otras bacterias pueden ser responsables de enfermedad neonatal

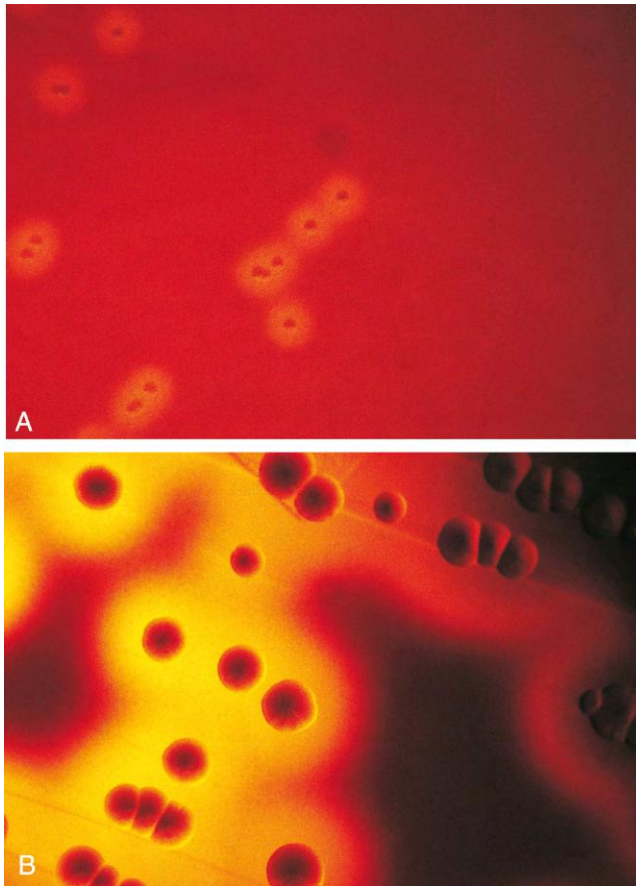
(p. ej., *S. pneumoniae*, *Listeria*, bacilos gramnegativos), debe seleccionarse un tratamiento de amplio espectro para el tratamiento empírico. Se puede emplear una cefalosporina o vancomicina en los pacientes con alergia a la penicilina. Es común la resistencia a macrólidos, clindamicina y tetraciclinas, por lo que estos fármacos no deben ser seleccionados a menos que se demuestre que son activos *in vitro*.

Se ha recomendado la exploración de todas las mujeres embarazadas entre las semanas 35 y 37 de gestación para determinar su colonización por estreptococos del grupo B en un intento para prevenir la enfermedad neonatal (consulte el siguiente documento de los CDC si se desea más información: <http://www.cdc.gov/groupbstrep/guidelines/index.html>). Se debe utilizar quimioprofilaxis en todas las mujeres colonizadas o de alto riesgo. Se considera que una mujer embarazada presenta un riesgo alto de dar a luz a un niño con una enfermedad invasiva del grupo B si ha tenido previamente otro niño con la enfermedad o existen factores de riesgo de esta entidad en el momento del nacimiento. Entre estos factores figuran los siguientes: 1) temperatura durante el parto por encima de 38 °C; 2) rotura prematura de membranas al menos 18 horas antes del parto, y 3) cultivo vaginal o rectal positivo para el microorganismo entre las semanas 35 y 37 de gestación. Se recomienda administrar penicilina G intravenosa al menos 4 horas antes del parto; en las mujeres alérgicas a la penicilina se utiliza cefazolina o clindamicina (en caso de resultado sensible) o vancomicina en las madres en alto riesgo de anafilaxia. Esta pauta asegura unas concentraciones antibióticas elevadas y protectoras en el torrente circulatorio del niño en el momento del nacimiento.

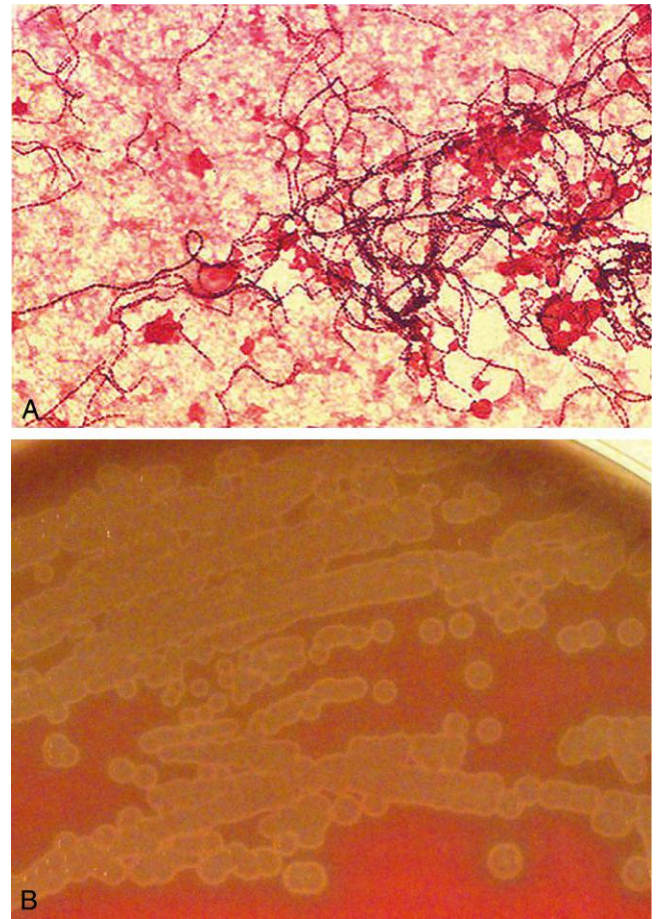
Debido a que la enfermedad del recién nacido se asocia a una disminución de los anticuerpos circulantes en la madre, se ha intentado crear una vacuna polivalente contra los serotipos Ia, Ib, II, III y V. Los polisacáridos de la cápsula son poco inmunogénicos, aunque su combinación con el toxoide tetánico mejora la inmunogenicidad de la vacuna. Algunos ensayos clínicos basados en esta vacuna polivalente han demostrado la inducción de niveles protectores de anticuerpos en modelos animales; sin embargo, no se dispone en la actualidad de una vacuna aprobada.

## OTROS ESTREPTOCOCOS $\beta$ -HEMOLÍTICOS

Entre los restantes estreptococos  $\beta$ -hemolíticos, los grupos C, F y G son los que se asocian más a menudo a enfermedad en el ser humano. Destacan el grupo de *Streptococcus anginosus* (que incluye *S. anginosus*, *Streptococcus constellatus* y *Streptococcus intermedius*) y *Streptococcus dysgalactiae*. Los miembros  $\beta$ -hemolíticos del grupo de *S. anginosus* pueden poseer el antígeno polisacárido de los grupos A, C, F o G (o carecer de antígeno específico de grupo) y *S. dysgalactiae* puede portar el antígeno del grupo C o G. Se debe recordar que una cepa individual tiene sólo un antígeno de grupo. Las cepas del grupo de *S. anginosus* crecen en pequeñas colonias (cuyo desarrollo requiere 2 días de incubación) rodeadas de una delgada zona de  $\beta$ -hemólisis (fig. 19-5A). Estas especies se asocian fundamentalmente a la formación de abscesos y no a la faringitis, en contraposición con el otro estreptococo del grupo A, *S. pyogenes*. *S. dysgalactiae* forman colonias grandes con una gran zona de  $\beta$ -hemólisis en los medios de agar sangre (fig. 19-5B), un patrón semejante al descrito para *S. pyogenes*. De modo similar a *S. pyogenes*, *S. dysgalactiae* provoca faringitis, la cual se complica algunas veces con glomerulonefritis aguda, pero nunca con fiebre reumática.



**Figura 19-5** Estreptococo perteneciente al grupo C. **A**, *S. anginosus*, especie que produce colonias pequeñas. **B**, *S. dysgalactiae*, especie formadora de colonias grandes.



**Figura 19-6** *Streptococcus mitis*. **A**, Tinción de Gram de un hemocultivo. **B**, Colonias  $\alpha$ -hemolíticas.

## ESTREPTOCOCOS VIRIDANS

El grupo de los estreptococos viridans conforma un grupo heterogéneo de estreptococos  $\alpha$ -hemolíticos y no hemolíticos. El nombre del grupo se deriva de viridis (del latín «verde»), un reflejo de la producción de un pigmento verde en los medios de agar sangre por muchas de estas bacterias (fig. 19-6). Se han identificado más de 30 especies o subespecies y la mayoría se clasifican en cinco subgrupos. Este esquema de clasificación tiene importancia clínica porque muchas de las especies de estos cinco subgrupos son responsables de enfermedades específicas (v. tabla 19-3). Algunos miembros de los estreptococos viridans (p. ej., grupo de *S. anginosus*) pueden mostrar cepas  $\beta$ -hemolíticas con polisacáridos de la pared celular específicos del grupo (lo que contribuye a la confusa taxonomía dentro de este género). Además, *S. pneumoniae* es un miembro del subgrupo de *Streptococcus mitis*. Dado que *S. pneumoniae* es el miembro más virulento del grupo viridans, se analiza por separado.

Los estreptococos viridans colonizan la orofaringe, el aparato digestivo y la vía genitourinaria. Igual que sucede con la mayoría de los estreptococos, las especies viridans son difíciles a nivel nutricional y necesitan medios de cultivo complejos suplementados con hemoderivados y una atmósfera de incubación que con frecuencia se debe aumentar con dióxido de carbono al 5-10%.

En el pasado, la mayoría de las cepas de estreptococos viridans eran muy sensibles a la penicilina y sus concentraciones mínimas inhibitoras (CMI) se encontraban por debajo

de 0,1  $\mu\text{g/ml}$ . Sin embargo, se han hecho frecuentes los estreptococos moderadamente resistentes (CMI para la penicilina de 0,2 a 2  $\mu\text{g/ml}$ ) y muy resistentes (CMI  $>2 \mu\text{g/ml}$ ). La resistencia es especialmente frecuente en el grupo *S. mitis*, dentro del cual figura *S. pneumoniae*; esta cuestión se describe con más detalle en el siguiente apartado. Las infecciones producidas por cepas moderadamente resistentes se pueden tratar, en general, mediante la combinación de penicilina y un aminoglucósido. No obstante, se deben usar antibióticos alternativos, como una cefalosporina de amplio espectro o vancomicina, en el tratamiento de las infecciones graves producidas por cepas resistentes a penicilina.

## STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE

### (cuadro 19-4)

*Streptococcus pneumoniae* fue aislado de forma independiente por Pasteur y por Steinberg hace más de 100 años. Desde entonces, la investigación con este microorganismo ha hecho posible una mayor comprensión de la genética molecular, la resistencia a antibióticos y la inmunoprofilaxis con vacunas. No obstante, la enfermedad neumocócica continúa siendo en la actualidad una causa importante de morbimortalidad.

### Fisiología y estructura

El neumococo es un coco grampositivo encapsulado. Las células tienen un diámetro de 0,5 a 1,2  $\mu\text{m}$ , con forma ovalada,

## CUADRO 19-4

Resumen de *Streptococcus pneumoniae*

## Biología, virulencia y enfermedades

Cocos grampositivos elongados dispuestos en parejas (diplococos) o cadenas cortas; la pared celular contiene ácido teicoico rico en fosforilcolina (polisacárido C), que es necesario para la actividad de la enzima autolítica (amidasa)

La virulencia viene determinada por su capacidad de colonizar la orofaringe (adherencias a las proteínas de superficie), extenderse por tejidos normalmente estériles (neumolisina, proteasa IgA), estimular la respuesta inflamatoria local (ácido teicoico, fragmentos de peptidoglucano, neumolisina) y escapar de la fagocitosis (cápsula de polisacáridos)

Responsable de neumonía, sinusitis y otitis media, meningitis y bacteriemia

## Epidemiología

La mayor parte de las infecciones están producidas por la diseminación endógena desde la nasofaringe o la orofaringe colonizadas hasta regiones alejadas (p. ej., pulmones, senos, oídos, sangre y meninges); la propagación de persona a persona mediante las gotitas respiratorias es rara

La colonización es más elevada en niños pequeños y sus contactos

Las personas con antecedentes de infección vírica del tracto respiratorio o de otras situaciones que puedan interferir con la eliminación de las bacterias de la vía respiratoria tienen riesgo aumentado de enfermedad pulmonar

Los niños y los ancianos tienen gran riesgo de meningitis

Los pacientes con enfermedades hematológicas (neoplasias, anemia de células falciformes) o con asplenia funcional están en riesgo de presentar sepsis fulminante

Aunque el microorganismo es ubicuo, la enfermedad es más frecuente en los meses fríos

## Diagnóstico

La microscopía es muy sensible, al igual que el cultivo, a no ser que el paciente haya sido tratado con antibióticos

Las pruebas antigénicas para el polisacárido C del neumococo son sensibles en el LCR (meningitis), pero no para la orina (meningitis, neumonía, otras infecciones)

Las pruebas basadas en los ácidos nucleicos no se suelen emplear para el diagnóstico

El cultivo requiere la utilización de medios enriquecidos con nutrientes (p. ej., agar sangre de carnero); el microorganismo es muy sensible a un gran número de antibióticos, por lo que el cultivo puede arrojar resultados negativos en los pacientes sometidos a un tratamiento parcial

Las cepas se identifican por la actividad catalasa (negativa), la sensibilidad a optoquina y la solubilidad en bilis

## Tratamiento, prevención y control

La penicilina es el fármaco de elección para las cepas sensibles, aunque las resistencias son cada vez más frecuentes

La vancomicina combinada con ceftriaxona se utiliza como tratamiento empírico; en pacientes con aislamientos sensibles puede usarse una cefalosporina, fluoroquinolona o vancomicina

La inmunización con una vacuna conjugada de 13 serotipos se recomienda en todos los niños menores de 2 años de edad; se recomienda la administración de una vacuna polisacárida de 23 serotipos en los adultos con riesgo de adquirir la enfermedad

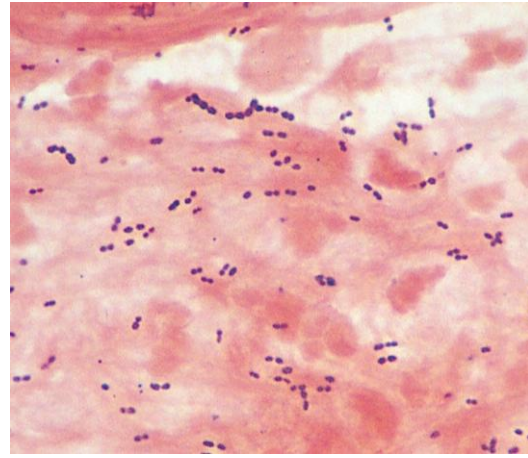


Figura 19-7 Tinción de Gram de *Streptococcus pneumoniae*.

y se disponen en parejas (diplococos) o en cadenas cortas (fig. 19-7). Las células más viejas se decoloran fácilmente y pueden teñirse como gramnegativas. La morfología de las colonias es variable. Las colonias de las cepas encapsuladas suelen ser grandes (1 a 3 mm de diámetro en agar sangre; más pequeñas en agar chocolate o medios con sangre calentada), redondas y mucoides; las colonias de las cepas no encapsuladas son más pequeñas y aplanadas. Todas las colonias experimentan un proceso de autólisis con el paso del tiempo, el cual consiste en la disolución de la porción central de la colonia que origina un aspecto de hoyuelo. Las colonias aparecen como  $\alpha$ -hemolíticas en agar sangre cuando se incuban en una atmósfera aerobia, y pueden ser  $\beta$ -hemolíticas cuando crecen en condiciones anaerobias. El aspecto  $\alpha$ -hemolítico deriva de la producción de neumolisina, una enzima que degrada la hemoglobina y genera un producto verde.

El microorganismo es exigente desde el punto de vista nutricional, y tan sólo es capaz de crecer en medios enriquecidos complementados con productos sanguíneos. *S. pneumoniae* puede fermentar carbohidratos, produciendo ácido láctico como principal derivado metabólico. *S. pneumoniae* crece con dificultad en los medios con concentraciones elevadas de glucosa debido a que el ácido láctico alcanza rápidamente valores tóxicos en estas preparaciones. De modo similar a todos los estreptococos, *S. pneumoniae* carece de actividad catalasa. A no ser que se le proporcione una fuente exógena de catalasa (p. ej., de la sangre), la acumulación de peróxido de hidrógeno inhibe el crecimiento de *S. pneumoniae*, como se observa en el agar chocolate.

Las cepas virulentas de *S. pneumoniae* se encuentran recubiertas de una **capa de polisacáridos** compleja. Los polisacáridos capsulares se han utilizado para la clasificación serológica de las cepas y en la actualidad se han identificado más de 90 serotipos diferentes. Los polisacáridos capsulares purificados de los serotipos que se aíslan con una mayor frecuencia se incluyen en la **vacuna polivalente**.

La capa de peptidoglucano de la pared celular del neumococo es la característica de un coco grampositivo. Las cadenas de oligopéptidos se encuentran unidas a las subunidades alternantes de *N*-acetilglucosamina y ácido *N*-acetilmurámico, las cuales se entrecruzan mediante puentes de pentaglicina. El otro componente fundamental de la pared celular es el ácido teicoico. En la pared celular del neumococo hay dos formas de ácido teicoico, una de las cuales se halla expuesta en la superficie celular y otra estructura similar está unida de forma covalente a los lípidos de la membrana plásmica. El ácido teicoico expuesto



está unido a la capa de peptidoglucano y se extiende a través de la cápsula que la rodea. Esta estructura específica de especie, llamada **polisacárido C**, no tiene relación alguna con los carbohidratos específicos de grupo que describió Lancefield en los estreptococos  $\beta$ -hemolíticos. El polisacárido C precipita una fracción de las globulinas séricas (**proteína C reactiva [CRP]**) en presencia de calcio. La CRP está presente en bajas concentraciones en personas sanas, pero aparece a concentraciones elevadas en pacientes con enfermedades inflamatorias agudas (por eso se emplea el seguimiento de las concentraciones de CRP para predecir la inflamación). El ácido teicoico unido a los lípidos en la membrana citoplásmica bacteriana recibe el nombre de **antígeno F** debido a su capacidad de producir reacción cruzada con los antígenos de superficie de Forssman de las células de mamífero. Ambas formas del ácido teicoico se asocian a residuos de fosforilcolina. La **fosforilcolina** es única de la pared celular de *S. pneumoniae* y desempeña un papel regulador importante en la hidrólisis de la misma. Debe existir fosforilcolina para que la autolisina neumocócica **amidasa** esté activa durante la división celular.

## Patogenia e inmunidad

Aunque *S. pneumoniae* se ha estudiado a fondo, aún queda mucho por saber sobre la patogenia de la enfermedad neumocócica. Las manifestaciones de la enfermedad se deben fundamentalmente a la respuesta del hospedador frente a la infección en mayor medida que a la producción de factores tóxicos específicos del microorganismo. Sin embargo, resulta crucial comprender el modo de colonización de la bucofaringe por *S. pneumoniae*, su diseminación a tejidos normalmente estériles, la estimulación de una respuesta inflamatoria local y los mecanismos para evitar ser destruido por las células fagocíticas.

### Colonización y migración

*S. pneumoniae* es un patógeno humano que coloniza la bucofaringe, y en situaciones específicas es capaz de diseminarse a los pulmones, los senos paranasales y el oído medio. También puede ser transportado a través de la sangre a regiones tan distales como el cerebro. La colonización inicial de la bucofaringe está mediada por la unión de las bacterias a las células epiteliales por medio de **adhesinas de superficie**. La migración posterior del microorganismo a las vías respiratorias inferiores se puede impedir cuando las bacterias están rodeadas de mucosidad y son eliminadas del aparato respiratorio mediante la acción de las células del epitelio ciliado. Las bacterias neutralizan este envoltorio a través de la producción de una **proteasa de IgA secretora** y una **neumolisina**. La IgA secretora atrapa a las bacterias en el moco al unirlas a la mucina con la región Fc del anticuerpo. La proteasa IgA bacteriana evita esta interacción. La **neumolisina**, una citotoxina semejante a la estreptolisina O de *S. pyogenes*, se une al colesterol de las membranas celulares del hospedador y crea poros. Esta actividad puede destruir tanto a las células del epitelio ciliado como a las células fagocíticas.

### Destrucción tisular

Una característica de las infecciones neumocócicas es la movilización de las células inflamatorias hacia el foco de la infección. El proceso está mediado por el ácido teicoico neumocócico, fragmentos de peptidoglucano y neumolisina. El **ácido teicoico** y los **fragmentos de peptidoglucano** activan la ruta alternativa del complemento, produciendo C5a, el cual interviene en el proceso inflamatorio. Esta actividad se ve potenciada por la **amidasa** bacteriana, la cual favorece la liberación de los componentes de la pared celular. La **neumolisina** activa la ruta

clásica del complemento, dando lugar a la producción de los componentes C3a y C5a. Como consecuencia de lo anterior, los leucocitos activados fabrican citocinas como la interleucina 1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), lo que provoca la migración de las células inflamatorias a las zonas de infección, fiebre, daño tisular y otros signos característicos de la infección estreptocócica. La producción de **peróxido de hidrógeno** por *S. pneumoniae* puede ocasionar, igualmente, daño tisular causado por los intermediarios reactivos del oxígeno.

Por último, la **fosforilcolina** de la pared de la célula bacteriana se puede unir a los receptores del factor activador de plaquetas que se expresan en la superficie de las células endoteliales, los leucocitos, las plaquetas y algunas células de tejidos como los pulmones y las meninges. Mediante su unión a estos receptores, las bacterias logran entrar en las células, donde se encuentran protegidas de la opsonización y la fagocitosis, y desde ellas se diseminan a zonas restringidas, como la sangre y el sistema nervioso central. Esta actividad facilita la diseminación de la enfermedad.

### Supervivencia fagocítica

*S. pneumoniae* sobrevive a la fagocitosis como consecuencia de la protección antifagocítica que le proporcionan su **cápsula** y la inhibición de la actividad oxidativa fagocítica de la célula mediada por neumolisina, la cual es necesaria para producir la destrucción intracelular. La virulencia de *S. pneumoniae* representa una consecuencia directa de la presencia de dicha cápsula. Las cepas encapsuladas (lisas) pueden producir enfermedad en el ser humano y en animales de experimentación, mientras que las cepas carentes de cápsula (rugosas) no son virulentas. Los anticuerpos dirigidos frente a los polisacáridos capsulares específicos de tipo confieren protección frente a la enfermedad provocada por cepas inmunológicamente relacionadas. Los polisacáridos capsulares son solubles y se conocen como **sustancias solubles específicas**. Los polisacáridos libres pueden proteger a los microorganismos viables de la fagocitosis al unirse con los anticuerpos opsonizantes.

### Epidemiología

*S. pneumoniae* habita con frecuencia en la faringe y la nasofaringe de personas sanas. La colonización es más frecuente en niños que en adultos, y es habitual en adultos que conviven con niños. La colonización tiene lugar inicialmente alrededor de los 6 meses de edad. Posteriormente, el niño es colonizado de manera transitoria por otros serotipos del microorganismo. La duración del estado de portador disminuye con cada serotipo sucesivo que coloniza, en parte debido al desarrollo de inmunidad específica de serotipo. Aunque los nuevos serotipos se adquieren a lo largo de todo el año, la incidencia de portadores y de enfermedad asociada es más elevada durante los meses fríos. Las cepas neumocócicas capaces de producir enfermedad son las mismas que se asocian al estado de portador.

La enfermedad neumocócica aparece cuando los microorganismos que colonizan la nasofaringe y la bucofaringe se diseminan hasta localizaciones alejadas, como los pulmones (neumonía), los senos paranasales (sinusitis), los oídos (otitis media) y las meninges (meningitis). En todas estas enfermedades se puede producir una diseminación hematógena de *S. pneumoniae* hacia otros lugares.

Aunque la introducción de vacunas para los niños y adultos ha reducido la incidencia de la enfermedad causada por *S. pneumoniae*, este microorganismo sigue siendo una causa frecuente de neumonía bacteriana, meningitis, otitis media y sinusitis y bacteriemia extrahospitalarias. La incidencia de

## CASO CLÍNICO 19-3

**Neumonía causada por *Streptococcus pneumoniae***

Costa y cols. (*Am J Hematol* 77:277-281, 2004) describieron el caso de una mujer de 68 años que estaba bien de salud hasta 3 días antes del ingreso hospitalario. La paciente presentó fiebre, escalofríos, aumento de la debilidad y tos productiva con dolor torácico de tipo pleurítico. En el momento del ingreso la paciente tenía fiebre, pulso acelerado y aumento de la frecuencia respiratoria con una dificultad respiratoria moderada. Los datos de laboratorio iniciales mostraron leucopenia, anemia y fracaso renal agudo. La radiografía de tórax mostró infiltrados en los lóbulos inferiores derecho e izquierdo, con derrame pleural bilateral. Se empezó el tratamiento con una fluoroquinolona y los cultivos de sangre y respiratorios fueron positivos para *S. pneumoniae*. Otras pruebas (electroforesis de proteínas en suero y orina) demostraron que la paciente tenía un mieloma múltiple. La infección se resolvió tras 14 días de antibioterapia. Esta paciente ilustra un caso clínico típico de neumonía lobular neumocócica y el aumento de la susceptibilidad a esta infección de los pacientes con alteraciones en la capacidad de eliminar microorganismos encapsulados.



**Figura 19-8** Solidificación densa del lóbulo inferior izquierdo en un paciente con neumonía causada por *Streptococcus pneumoniae*. (De Mandell G, Bennett J, Dolin R: *Principles and practice of infectious diseases*, 6.ª ed., Filadelfia, 2005, Elsevier.)

la enfermedad es más alta en niños y ancianos, ya que ambas poblaciones presentan concentraciones bajas de anticuerpos protectores dirigidos frente a los polisacáridos capsulares neumocócicos.

La neumonía tiene lugar cuando los microorganismos endógenos bucales son aspirados hacia las vías respiratorias inferiores. Aunque las cepas se pueden propagar de una persona a otra en una población cerrada a través de gotitas respiratorias presentes en el aire, las epidemias son poco frecuentes. La enfermedad aparece cuando se eluden los mecanismos de defensa (reflejo de la epiglotis, inmovilización de las bacterias por las células productoras de mucosidad que tapizan el bronquio, eliminación de los microorganismos por las células del epitelio ciliado y el reflejo de la tos), lo que permite que los microorganismos colonizadores de la bucofaringe tengan acceso a los pulmones. La enfermedad neumocócica se asocia, a menudo, con antecedentes de una infección respiratoria de origen vírico, como la gripe o el sarampión, u otras entidades que interfieren con la eliminación de las bacterias, como son la enfermedad pulmonar crónica, el alcoholismo, la insuficiencia cardíaca congestiva, la diabetes mellitus y la enfermedad renal crónica.

**Enfermedades clínicas****Neumonía (caso clínico 19-3)**

La **neumonía** neumocócica se produce cuando las bacterias se multiplican en los alvéolos. Después de ser aspiradas, las bacterias proliferan con rapidez en el líquido rico en nutrientes de edema. Los eritrocitos, los cuales se extravasan de los capilares congestivos, se acumulan en los alvéolos, seguidos de los neutrófilos y, posteriormente, de los macrófagos alveolares. La curación tiene lugar cuando se desarrollan anticuerpos específicos frente a la cápsula, lo que facilita la fagocitosis del microorganismo y la destrucción microbiana.

El inicio de las manifestaciones clínicas de la neumonía neumocócica es brusco, y consiste en un cuadro de escalofríos intensos y fiebre mantenida de 39 °C a 41 °C. Con frecuencia el paciente presenta síntomas de infección respiratoria vírica entre 1 y 3 días antes del inicio de la entidad. La mayoría de

los pacientes tiene tos productiva con esputo hemoptoico, y generalmente presenta dolor torácico (pleurítico). Como consecuencia de su asociación a la aspiración, la enfermedad suele localizarse en los lóbulos pulmonares inferiores (de ahí el nombre de **neumonía lobular**; fig. 19-8). Sin embargo, los niños y los ancianos pueden padecer una bronconeumonía más generalizada. Los pacientes generalmente se recuperan con rapidez tras la instauración de tratamiento antimicrobiano adecuado y logran la curación radiológica completa en un plazo de 2 a 3 semanas.

La tasa de mortalidad global es del 5%, aunque la probabilidad de fallecimiento se ve influida por el serotipo del microorganismo y por la edad y las enfermedades subyacentes del paciente. La tasa de mortalidad es considerablemente más elevada en pacientes con enfermedad producida por *S. pneumoniae* de tipo 3, así como en los ancianos o los aquejados de una bacteriemia documentada. Los pacientes con disfunción esplénica o esplenectomía pueden presentar, igualmente, enfermedad neumocócica grave por la disminución de la eliminación de las bacterias de la sangre y a la producción defectuosa de anticuerpos precoces. En este subgrupo la enfermedad puede asociarse a evolución fulminante y tasa de mortalidad elevada.

En los pacientes aquejados de neumonía neumocócica normalmente no se forman abscesos, excepto en los infectados por algunos serotipos específicos (p. ej., serotipo 3). Los derrames pleurales se observan en aproximadamente el 25% de los pacientes con neumonía neumocócica, y el empiema (derrame purulento) constituye una complicación infrecuente.

**Sinusitis y otitis media**

*S. pneumoniae* es causa frecuente de infecciones agudas de los senos paranasales y el oído. La enfermedad suele precederse de una infección vírica de las vías respiratorias inferiores, después de la cual los neutrófilos polimorfonucleares (leucocitos) (PMN) infiltran y obstruyen los senos y el conducto auditivo. La infección del oído medio (**otitis media**) afecta fundamentalmente a niños pequeños, pero la **sinusitis** bacteriana puede registrarse en pacientes de todas las edades.



## Meningitis

*S. pneumoniae* se puede diseminar al sistema nervioso central después de una bacteriemia, infecciones del oído o los senos o un traumatismo craneoencefálico que origine una comunicación del espacio subaracnoideo con la nasofaringe. Aunque la **meningitis por neumococos** es relativamente infrecuente en neonatos, *S. pneumoniae* constituye actualmente una causa destacada de la enfermedad tanto en niños como en adultos. La mortalidad y las secuelas neurológicas graves son entre 4 y 20 veces más frecuentes en los pacientes con meningitis por *S. pneumoniae* que en aquellos aquejados de meningitis producida por otros microorganismos.

## Bacteriemia

La **bacteriemia** aparece en una proporción comprendida entre el 25% y el 30% de los sujetos con neumonía neumocócica, y en más del 80% de los pacientes con meningitis. Por el contrario, las bacterias no suelen estar presentes en la sangre de los pacientes con sinusitis u otitis media. La endocarditis puede aparecer en individuos con válvulas cardíacas normales o previamente dañadas. Es frecuente la destrucción del tejido valvular.

## Diagnóstico de laboratorio

### Microscopia

La **tinción de Gram** de las muestras de esputo constituye un método rápido para diagnosticar la neumonía y la meningitis neumocócicas. Estos microorganismos aparecen de manera característica como diplococos grampositivos rodeados de una cápsula que no se tiñe; sin embargo, también pueden adoptar un aspecto gramnegativo debido a su tendencia a teñirse inadecuadamente (especialmente los cultivos antiguos). Además, su morfología puede distorsionarse cuando el paciente ha recibido tratamiento antibiótico. La tinción de Gram compatible con *S. pneumoniae* se puede confirmar con la reacción de **quellung** (del alemán «hinchazón»). En esta prueba se mezclan anticuerpos anticapsulares polivalentes con las bacterias para después examinar la mezcla al microscopio. La presencia de mayor refringencia alrededor de las bacterias se interpreta como una reacción positiva para *S. pneumoniae*.

### Detección de antígenos

El polisacárido C del neumococo se excreta en la orina y se puede detectar por medio de un inmunoanálisis comercializado. La orina debe concentrarse mediante ultrafiltración con anterioridad a la realización de la prueba con el fin de optimizar su sensibilidad. Se ha referido una sensibilidad del 70% en pacientes aquejados de neumonía neumocócica; no obstante, la especificidad puede ser baja, en especial en la población pediátrica. Por este motivo no se recomienda la utilización de esta prueba en niños con sospecha de infección. Esta prueba muestra una sensibilidad próxima al 100% en pacientes con meningitis neumocócica cuando se analiza el LCR; sin embargo, la sensibilidad y especificidad de esta prueba serán malas cuando se analiza la orina de los pacientes.

### Pruebas basadas en los ácidos nucleicos

Se han desarrollado sondas de ácidos nucleicos y pruebas de PCR de amplificación de ácidos nucleicos para la identificación de *S. pneumoniae* en cultivo, aunque en la actualidad no se emplean para la detección de las bacterias en muestras clínicas, como las secreciones respiratorias o el LCR.

### Cultivo

Las muestras de esputo se deben sembrar en un medio enriquecido con nutrientes y complementado con sangre.

*S. pneumoniae* se aísla en los cultivos de esputo de un 50% de los pacientes con neumonía, ya que es exigente desde el punto de vista nutricional y su proliferación se ve afectada por el crecimiento de las bacterias bucales contaminantes. La utilización de un medio selectivo ha obtenido resultados relativamente satisfactorios en el aislamiento del microorganismo a partir de muestras de esputo, pero se necesita una cierta habilidad técnica para distinguir *S. pneumoniae* de otros estreptococos  $\alpha$ -hemolíticos que acostumbran a estar presentes en la muestra. Se debe obtener un aspirado del seno o del oído medio para que se pueda diagnosticar de modo definitivo el microorganismo responsable de la sinusitis u otitis. No se deben llevar a cabo cultivos de muestras obtenidas a partir de la nasofaringe o del oído externo. No es difícil aislar *S. pneumoniae* de las muestras de líquido cefalorraquídeo, a no ser que se haya iniciado tratamiento antibiótico con anterioridad a la recogida de la muestra. Los cultivos son negativos hasta en la mitad de los pacientes que han recibido una única dosis de antibióticos.

## Identificación

Las cepas de *S. pneumoniae* se lisan con rapidez cuando se activan las autolisinas como consecuencia de su exposición a la bilis (**prueba de solubilidad de la bilis**). Por tanto, el microorganismo se puede identificar dejando caer una gota de bilis en una colonia aislada. Casi todas las colonias de *S. pneumoniae* se disuelven en el plazo de unos minutos, mientras que otros estreptococos  $\alpha$ -hemolíticos permanecen inalterados. *S. pneumoniae* se puede identificar también por su sensibilidad a la **optoquina** (etilhidrocupreína dihidrocloruro). El microorganismo se siembra en una placa de agar sangre y se coloca un disco saturado con optoquina en el centro del inóculo. Después de incubar las placas durante una noche, alrededor del disco se observa una zona de inhibición del crecimiento bacteriano. Se pueden llevar a cabo pruebas diagnósticas bioquímicas, serológicas y moleculares adicionales con el fin de lograr la identificación definitiva.

## Tratamiento, prevención y control

Históricamente, la penicilina ha sido el tratamiento de elección para la enfermedad neumocócica; sin embargo, en 1977 se describieron en Sudáfrica algunas cepas de *S. pneumoniae* resistentes a varios antibióticos entre los que figuraba la penicilina. Aunque era relativamente infrecuente un elevado nivel de resistencia (CMI de al menos 2  $\mu\text{g/ml}$ ), esta situación ha cambiado de modo espectacular a comienzos de la década de los años 90 del pasado siglo. En la actualidad se observa resistencia a penicilina hasta en la mitad de las cepas aisladas en Estados Unidos y en otros países. La resistencia a las penicilinas se asocia con una menor afinidad de los antibióticos por las proteínas de unión a la penicilina incluidas en la pared de la célula bacteriana y los pacientes infectados por bacterias resistentes presentan mayor riesgo de pronóstico desfavorable. También es común la resistencia frente a los macrólidos (p. ej., eritromicina), las tetraciclinas y, en menor grado, las cefalosporinas (p. ej., ceftriaxona). Por tanto, cuando se presente una infección grave por neumococos, se recomienda tratamiento de combinación de antibióticos hasta disponer de los resultados de las pruebas de sensibilidad *in vitro*. En el tratamiento empírico, la **vancomicina** combinada con **ceftriaxona** se utiliza habitualmente seguida de monoterapia con una cefalosporina eficaz, fluoroquinolona o vancomicina.

La investigación dedicada a prevenir o controlar la enfermedad se ha centrado en el desarrollo de vacunas anticapsulares eficaces. Se recomienda la administración de una **vacuna**

**polisacárida antineumocócica de 23 serotipos** (formada por 23 polisacáridos capsulares diferentes) en niños mayores de 2 años y en adultos. Los polisacáridos son antígenos independientes de los linfocitos T y estimulan a los linfocitos B maduros, pero no a los linfocitos T. Los niños de corta edad muestran escasa respuesta a los antígenos independientes de los linfocitos T, por lo que las vacunas polisacáridas carecen de eficacia en esta población. Por el contrario, la conjugación de los polisacáridos con proteínas estimula la respuesta mediada por los linfocitos T cooperadores, la cual provoca una potente respuesta primaria en estos niños y una eficaz respuesta de memoria al ser vacunados de nuevo. Este abordaje basado en el uso de vacunas conjugadas se ha aplicado también a otros patógenos neonatales, como *Haemophilus influenzae*. La vacunación con la **vacuna antineumocócica conjugada de 13 serotipos** se recomienda actualmente en niños menores de 2 años. Aunque una dosis única de la vacuna de 23 serotipos es por lo general eficaz, se recomienda una serie de cuatro dosis (a los 2, 4, 6 y 12 o 15 meses) en el caso de la vacuna conjugada de 13 serotipos. La eficacia de estas vacunas viene determinada por los serotipos prevalentes de *S. pneumoniae* responsables de la enfermedad invasiva en esta población. Aunque las vacunas suelen ser eficaces en las poblaciones de EE.UU. y Europa, lo son menos en poblaciones de países en vías de desarrollo, dado que los serotipos más prevalentes no están representados en estas vacunas. Además, aunque la vacuna 23-valente es inmunogénica en adultos normales y la inmunidad persiste toda la vida, es probable que esta vacuna sea menos eficaz en algunos pacientes con alto riesgo de enfermedad neumocócica, entre otros: 1) pacientes con asplenia, anemia drepanocítica, neoplasias hematológicas e infección por VIH; 2) pacientes sometidos a trasplante renal, y 3) ancianos.

## ESTUDIO DE UN CASO Y PREGUNTAS

Un hombre de 62 años con antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) acude al servicio de urgencias por presentar fiebre de 40 °C, escalofríos, náuseas, vómitos e hipotensión. El paciente tenía también expectoración amarillenta que había ido aumentando a lo largo de los 3 últimos días. La frecuencia respiratoria era de 18 rpm, y la presión sanguínea de 94/52 mm Hg. La radiografía de tórax mostraba un extenso infiltrado inflamatorio en la parte inferior del pulmón izquierdo que abarcaba el lóbulo inferior y la llingula. En varios hemocultivos y cultivos de esputo se observó el crecimiento de *S. pneumoniae*. La cepa era sensible a cefazolina, vancomicina y eritromicina, pero resistente a penicilina.

1. *¿Qué condiciones predisponentes hacen a este paciente más susceptible a la neumonía y a la bacteriemia producidas por S. pneumoniae? ¿Qué otros grupos de pacientes son vulnerables a estas infecciones? ¿Qué otras infecciones causa*

*este microorganismo y qué grupos de población son más susceptibles?*

2. *¿Cuál es el mecanismo responsable con mayor probabilidad de la resistencia a la penicilina?*
3. *¿Qué infecciones producen S. pyogenes, S. agalactiae, S. anginosus, S. dysgalactiae y los estreptococos del grupo viridans?*
4. *¿Cuáles son los principales factores de virulencia de S. pneumoniae, S. pyogenes y S. agalactiae?*
5. *S. pyogenes puede producir el síndrome del shock tóxico estreptocócico. ¿Cómo se distingue esta enfermedad de la producida por los estafilococos?*
6. *¿Qué dos enfermedades no supurativas se pueden desarrollar después de una enfermedad localizada por S. pyogenes?*

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

## BIBLIOGRAFÍA

- Ahn S-Y, Ingulli E: Acute poststreptococcal glomerulonephritis: an update, *Curr Opin Pediatr* 20:157-162, 2008.
- Centers for Disease Control and Prevention: Prevention of perinatal group B streptococcal disease, *MMWR* 59(RR-10):1-32, 2010.
- Greene CM, et al: Preventability of invasive pneumococcal disease and assessment of current polysaccharide vaccine recommendations for adults: United States, 2001-2003, *Clin Infect Dis* 43:141-150, 2006.
- Harboe Z, et al: Pneumococcal serotypes and mortality following invasive pneumococcal disease: a population-based cohort study, *PLoS Med* 6:e1000081, 2009.
- Johansson L, et al: Getting under the skin: the immunopathogenesis of *Streptococcus pyogenes* deep tissue infections, *Clin Infect Dis* 51:58-65, 2010.
- Johnson D, et al: A comparison of group A streptococci from invasive and uncomplicated infections: are virulent clones responsible for serious streptococcal infections? *J Infect Dis* 185:1586-1595, 2002.
- Johnson D, et al: The human immune response to streptococcal extracellular antigens: clinical, diagnostic, and potential pathogenetic implications, *Clin Infect Dis* 50:481-490, 2010.
- Kanjanabuch T, Kittikowit W, Eiam-Ong S: An update on acute post-infectious glomerulonephritis worldwide, *Nat Rev Nephrol* 5:259-269, 2009.
- Kaul R, et al: Population-based surveillance for group A streptococcal necrotizing fasciitis: clinical features, prognostic indicators, and microbiologic analysis of seventy-seven cases, *Am J Med* 103:18-24, 1997.
- Mitchell A, Mitchell T: *Streptococcus pneumoniae*: virulence factors and variation, *Clin Microbiol Infect* 16:411-418, 2010.
- Schrag S, Schuchat A: Easing the burden: characterizing the disease burden of neonatal group B streptococcal disease to motivate prevention, *Clin Infect Dis* 38:1209-1211, 2004.
- Stevens DL: Streptococcal toxic shock syndrome: spectrum of disease, pathogenesis, and new concepts in treatment, *Emerging Infect Dis* 1:69-78, 1995.
- Stollerman G, Dale J: The importance of the group A *Streptococcus* capsule in the pathogenesis of human infections: a historical perspective, *Clin Infect Dis* 46:1038-1045, 2008.
- Wessels M: Streptococcal pharyngitis, *N Engl J Med* 364:648-655, 2011.



## RESPUESTAS

1. *S. pyogenes* coloniza la orofaringe y la superficie cutánea y causa faringitis, infecciones de la piel y de los tejidos blandos e infecciones no supurativas (fiebre reumática, glomerulonefritis); *S. agalactiae* coloniza el tracto genital femenino y produce infecciones neonatales, así como infecciones en mujeres embarazadas y de mayor edad; *S. pneumoniae* coloniza la orofaringe y causa neumonía, sinusitis, otitis media y meningitis.

## ESTUDIO DE UN CASO: RESPUESTAS

1. La enfermedad causada por *S. pneumoniae* es más común en los niños de corta edad y en las personas de edad avanzada, poblaciones incapaces de fabricar anticuerpos protectores frente a las cápsulas neumocócicas. Además, los pacientes con enfermedad pulmonar de base, como una EPOC en este paciente, o una infección respiratoria vírica antecedente que compromete la depuración protectora del epitelio respiratorio ciliado, son susceptibles a la neumonía causada por este microorganismo. Otras infecciones causadas por *S. pneumoniae* son la otitis media (sobre todo en niños de corta edad), la sinusitis (todos los grupos de edad), la meningitis (todos los grupos de edad pero sobre todo en los niños de corta edad y en las personas de edad avanzada) y la bacteriemia (por lo general secundaria a neumonía o meningitis). Los pacientes con afecciones que interfieren en la depuración bacteriana, como alcoholismo, asplenia, insuficiencia cardíaca congestiva, diabetes mellitus y nefropatía crónica, se hallan en situación de mayor riesgo de enfermedad diseminada.

2. *S. pneumoniae* es capaz de adquirir, por transformación (intercambio de ADN entre bacterias), ADN que codifica proteínas alteradas de fijación a las penicilinas (p. ej., PBP2x, PBP2b, PBP1a). Estas nuevas PBP hacen que las bacterias sean menos sensibles a las penicilinas y a algunas cefalosporinas.

3. *S. pyogenes* (*Streptococcus* del grupo A) produce enfermedades supurativas y no supurativas. Es la causa más frecuente de faringitis bacteriana y de la complicación sistémica de la escarlatina. Otras enfermedades supurativas son el pioderma, la erisipela, la dermatopaniculosis, la fascitis necrosante, la linfangitis y la neumonía. Las enfermedades no supurativas son la fiebre reumática y la glomerulonefritis aguda. *S. agalactiae* (*Streptococcus* del grupo B) es un importante patógeno en los neonatos, en los que origina enfermedades de comienzo precoz (bacteriemia, neumonía, meningitis) y enfermedades de comienzo tardío (bacteriemia, meningitis). *S. agalactiae* causa también enfermedad en mujeres embarazadas, con mayor frecuencia infecciones urinarias pero también endocarditis, meningitis y osteomielitis. Los hombres y las mujeres de edad avanzada también son susceptibles a enfermedad que se manifiesta como neumonía, infecciones óseas y articulares e infecciones de la piel y de tejidos blandos. *S. agalactiae* se asocia más comúnmente con faringitis, que en ocasiones se complica por glomerulonefritis aguda (pero no fiebre reumática como en el caso de *S. pyogenes*). *S. anginosus*

2. El grupo *anginosus*: formación de abscesos; grupo *mitis*: septicemia en pacientes neutropénicos y endocarditis; grupo *salivarius*: endocarditis; grupo *mutans*: caries dental; grupo *bovis*: bacteriemia asociada con cáncer gastrointestinal y meningitis.

causa abscesos en los tejidos profundos, y los estreptococos viridans causan una variedad de enfermedades, las más frecuentes de las cuales son endocarditis bacteriana subaguda, caries dental y formación de abscesos.

4. El principal factor de virulencia de *S. pneumoniae* es la cápsula, que confiere protección antifagocítica. Las proteínas adhesinas de la superficie de las bacterias facilitan la colonización de la orofaringe al unirse a las células epiteliales. La fosforilcolina, presente en la pared celular bacteriana, se une a la superficie de una variedad de células (endoteliales, leucocitos, plaquetas) y permiten la entrada a estas células, en donde las bacterias quedan protegidas frente a la opsonización y la fagocitosis. El ácido teicoico, los fragmentos de peptidoglucano y la neumolisina estimulan la respuesta inflamatoria, lo que lleva a la formación de abscesos. *S. pyogenes* posee un gran conjunto de factores de virulencia. Los antígenos bacterianos (p. ej., ácido lipoteicoico, proteínas M, proteína F) median en la adherencia a las células del hospedador. Las proteínas M funcionan también para evitar la opsonización y la fagocitosis de las bacterias. Las bacterias producen también una variedad de toxinas y de enzimas citolíticas, como son las exotoxinas piógenas, las estreptolisinas (S y O), las estreptocinasas (A y B), las desoxirribonucleasas (A a D), la peptidasa C5a y la hialuronidasa. *S. agalactiae* produce enfermedad principalmente en hospedadores incapaces de fabricar una respuesta de anticuerpos anticapsulares (neonatos, personas mayores). Se desconoce el papel de las enzimas hidrolíticas (p. ej., desoxirribonucleasas, hialuronidasa, neuraminidasa, proteasas, hemolisinas).

5. El síndrome del shock tóxico estreptocócico se define como cualquier infección causada por *S. pyogenes* asociada con un súbito comienzo de shock e insuficiencia orgánica (que incluye insuficiencia renal, coagulopatías, afectación hepática, enfermedad pulmonar, necrosis de tejidos blandos, erupción eritematosa generalizada). A diferencia del shock tóxico estafilocócico, que está mediado por la toxina-1 del shock tóxico (TSST-1), la enfermedad estreptocócica se caracteriza por la presencia de bacterias en la sangre y en los tejidos afectados.

6. La fiebre reumática y la glomerulonefritis aguda son complicaciones de la enfermedad causada por *S. pyogenes*. La fiebre reumática se asocia con faringitis estreptocócica pero no infecciones cutáneas. La glomerulonefritis aguda se asocia con infecciones faríngeas y piodérmicas, pero las cepas específicas responsables de la complicación son diferentes.



1. Los enterococos, al igual que otras muchas bacterias, pueden producir infecciones del tracto urinario pero sobre todo en pacientes hospitalizados. ¿Qué características de estas bacterias son responsables de la predilección por la enfermedad en esta población?
2. ¿Qué propiedades bioquímicas se utilizan para separar estas bacterias de los estafilococos y estreptococos?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

El número de géneros de cocos grampositivos catalasa-negativos reconocidos como patógenos del ser humano continúa aumentando, aunque los géneros *Streptococcus* (v. cap. 19) y *Enterococcus* (tabla 20-1) son los aislados que más a menudo y con mayor frecuencia están implicados en la enfermedad humana (tablas 20-2 y 20-3). Los otros géneros son relativamente infrecuentes y tan sólo se describen brevemente en este capítulo.

## ENTEROCOCCUS (cuadro 20-1)

Los enterococos («cocos entéricos») se clasificaron previamente como **estreptococos del grupo D** debido a que comparten el **antígeno de la pared celular del grupo D**, un ácido teicoico con glicerol con otros estreptococos. En el año 1984, los enterococos se clasificaron en el nuevo género *Enterococcus*, el cual consta actualmente de 40 especies; sin embargo, relativamente pocas especies son patógenos importantes para los seres humanos. Las especies que se aíslan con una mayor frecuencia y que son clínicamente las más importantes son *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*. *Enterococcus gallinarum* y *Enterococcus casseliflavus* también constituyen frecuentes colonizadores del aparato digestivo del ser humano y revisten importancia porque estas especies muestran una resistencia intrínseca frente a la vancomicina.

### Fisiología y estructura

Los enterococos son cocos grampositivos que típicamente se disponen en **parejas y en cadenas cortas** (fig. 20-1). La morfología microscópica de estos microorganismos no se puede distinguir fiablemente de la de *Streptococcus pneumoniae*. Los cocos crecen de forma aerobia y anaerobia en un amplio intervalo de temperaturas (10-45 °C), en una amplia gama de valores de pH (4,6 a 9,9) y en presencia de altas concentraciones de cloruro de sodio (NaCl) y de **sales biliares**. Por tanto, hay muy pocas afecciones clínicas en las que quede inhibido el crecimiento de los enterococos. La glucosa es fermentada, con ácido L-láctico como producto terminal predominante (los enterococos reciben comúnmente la denominación de **bacterias ácido-lácticas**). Estas propiedades básicas permiten distinguir los enterococos de la mayoría de otros cocos grampositivos y catalasa-negativos. Después de 24 horas de incubación, las colonias en medio de agar sangre de carnero enriquecido son de gran tamaño y pueden tener un aspecto  $\alpha$ -hemolítico o, rara vez,  $\beta$ -hemolítico.

### Patogenia e inmunidad

Aunque los enterococos no poseen la amplia gama de factores de virulencia que se encuentran en los estafilococos o estreptococos, una enfermedad grave causada por cepas resistentes a antibióticos se ha convertido en un importante problema en los pacientes hospitalizados. La virulencia está mediada por dos propiedades generales: 1) capacidad para adherirse a los tejidos y formar biopelículas y 2) resistencia a los antibióticos. Son numerosos los factores descritos que median en la adherencia y en la formación de biopelículas, como proteínas de superficie, glucolípidos membranarios, gelatinasa y *pili*. Además, los enterococos son **intrínsecamente resistentes a muchos de los antibióticos utilizados habitualmente** (p. ej., oxacilina, cefalosporinas) o han adquirido genes de resistencia (p. ej., aminoglucósidos, vancomicina). La depuración de enterococos de la sangre y los tejidos está mediada por una rápida entrada de neutrófilos y de opsonización de las bacterias, de modo que los pacientes inmunocomprometidos son particularmente susceptibles a las infecciones enterocócicas.

### Epidemiología

Como su nombre indica, los enterococos son bacterias entéricas que se aíslan normalmente a partir de las heces del ser humano y diversos animales. Muchos de los microorganismos pertenecientes a la especie *E. faecalis* se encuentran en el intestino grueso (p. ej.,  $10^5$  a  $10^7$  microorganismos por gramo de heces) y en el aparato genitourinario. La distribución de *E. faecium* es semejante a la de *E. faecalis*, pero los microorganismos se aíslan con menores concentraciones. Los factores de riesgo significativos en relación con las infecciones enterocócicas incluyen el empleo de catéteres urinarios o intravasculares, la hospitalización prolongada y el empleo de **antibióticos de amplio espectro**, sobre todo los antibióticos intrínsecamente inactivos frente a los enterococos (p. ej., nafcilina, oxacilina, cefalosporinas).

La prevalencia de otras muchas especies de enterococos se desconoce, aunque se cree que colonizan los intestinos en cantidades pequeñas. Dos especies que se recuperan con frecuencia del intestino humano son *E. gallinarum* y *E. casseliflavus*. Estas especies relativamente avirulentas son importantes porque, aunque es raro que se asocien a enfermedad humana, son resistentes de forma intrínseca a la vancomicina y se pueden confundir con especies más importantes, como *E. faecalis* y *E. faecium*.

**Tabla 20-1** Enterococos importantes

| Microorganismo          | Origen histórico   |
|-------------------------|--|
| <i>Enterococcus</i>     | <i>enteron</i> , intestino; <i>coccus</i> , baya (coco intestinal)                                   |
| <i>E. faecalis</i>      | <i>faecalis</i> , relativo a las heces   |
| <i>E. faecium</i>       | <i>faecium</i> , de las heces  |
| <i>E. gallinarum</i>    | <i>gallinarum</i> , de las gallinas (la fuente original correspondió al intestino de aves de corral) |
| <i>E. casseliflavus</i> | <i>casseli</i> , de Kassel; <i>flavus</i> , amarillo (amarillo de Kassel)                            |

## Enfermedades clínicas

(cuadro 20-2; caso clínico 20-1)

Los enterococos son patógenos importantes, sobre todo en pacientes hospitalizados. De hecho, los enterococos son una de las causas más frecuentes de infecciones hospitalarias (**infecciones nosocomiales**). La vía urinaria es la localización más frecuente de las infecciones enterocócicas y las infecciones se asocian con frecuencia con cateterización o instrumentación urinaria. Estas infecciones pueden ser asintomáticas, cistitis no complicadas o cistitis asociadas con pielonefritis. Las infecciones peritoneales son típicamente polimicrobianas (es decir, asociadas con otras bacterias aerobias o anaerobias) y asociadas con fuga de bacterias intestinales, ya sea por traumatismo o debido a enfermedad que compromete el revestimiento intestinal. Los enterococos recuperados de la sangre pueden representar una diseminación de una infección localizada del tracto urinario, el peritoneo o una herida, o representar una infección primaria del endocardio (endocarditis). La endocarditis es una infección particularmente grave porque muchos enterococos son resistentes a la mayoría de los antibióticos utilizados más comúnmente.

## Diagnóstico de laboratorio

Los enterococos crecen con facilidad en medios no selectivos como el agar sangre y el agar chocolate. Aunque los enterococos pueden remedar a *S. pneumoniae* en las muestras teñidas con la tinción de Gram, estos microorganismos se pueden diferenciar fácilmente mediante reacciones bioquímicas sencillas. Por ejemplo, los enterococos son resistentes a la optoquina (*S. pneumoniae* es susceptible), no se disuelven cuando se exponen a la bilis (*S. pneumoniae* sí) y producen L-pirrolidionil-arilamidasa (PYR) (el único estreptococo positivo para PYR es *Streptococcus pyogenes*). La **prueba de PYR** se suele realizar con una «prueba en un punto en 5 minutos». Los cocos catalasa-negativos y PYR-positivos que se disponen en parejas o cadenas cortas se identifican como enterococos. Son necesarias pruebas fenotípicas (p. ej., la producción de pigmento, la motilidad), bioquímicas y de secuenciación de ácidos nucleicos para distinguir entre *E. faecalis*, *E. fae-*

**Tabla 20-2** Frecuencia de la colonización y las enfermedades humanas producidas por cocos grampositivos catalasa-negativos

| Género                | Colonización humana | Enfermedad humana |
|-----------------------|---------------------|-------------------|
| <i>Enterococcus</i>   | Frecuente           | Frecuente         |
| <i>Streptococcus</i>  | Frecuente           | Frecuente         |
| <i>Abiotrophia</i>    | Infrecuente         | Infrecuente       |
| <i>Granulicatella</i> | Infrecuente         | Infrecuente       |
| <i>Leuconostoc</i>    | Infrecuente         | Infrecuente       |
| <i>Pediococcus</i>    | Infrecuente         | Rara              |
| <i>Lactococcus</i>    | Infrecuente         | Rara              |
| <i>Aerococcus</i>     | Infrecuente         | Rara              |

**Tabla 20-3** Cocos grampositivos catalasa-negativos y sus enfermedades

| Microorganismo        | Enfermedades   |
|-----------------------|--|
| <i>Abiotrophia</i>    | Bacteriemia, endocarditis (válvulas nativas y protésicas), abscesos cerebrales y meningitis nosocomiales, infecciones oculares           |
| <i>Aerococcus</i>     | Bacteriemia, endocarditis, infecciones del aparato urinario  |
| <i>Enterococcus</i>   | Bacteriemia, endocarditis, infecciones del aparato urinario, peritonitis, infecciones de heridas   |
| <i>Granulicatella</i> | Bacteriemia, endocarditis (válvulas nativas y protésicas), infecciones oculares  |
| <i>Lactococcus</i>    | Bacteriemia en pacientes inmunodeprimidos, endocarditis (válvulas nativas y protésicas), infecciones del aparato urinario, osteomielitis |
| <i>Leuconostoc</i>    | Infecciones oportunistas, incluidas bacteriemia, infecciones de las heridas, infecciones del sistema nervioso central y peritonitis      |
| <i>Pediococcus</i>    | Infecciones oportunistas, incluida bacteriemia en pacientes gravemente inmunodeprimidos  |
| <i>Streptococcus</i>  | Véase el capítulo 19   |

*cium* y otras especies de *Enterococcus*, pero esta cuestión queda fuera del alcance de este texto.

## Tratamiento, prevención y control

El tratamiento antimicrobiano de las infecciones enterocócicas es complicado, ya que la mayor parte de los antibióticos no son bactericidas a las concentraciones relevantes en la clínica. El tratamiento de las infecciones graves ha consistido tradicionalmente en la **combinación sinérgica de un aminoglucósido y un antibiótico capaz de inhibir la síntesis de pared celular** (p. ej., ampicilina, vancomicina); sin embargo, algunos antibióticos que actúan sobre la pared celular no tienen actividad frente a los enterococos (p. ej., nafcilina, oxacilina, cefalosporinas). La ampicilina y la penicilina son generalmente ineficaces frente a *E. faecium* y la resistencia a la vancomicina (sobre todo en *E. faecium*) es común. Además, más del 25% de los enterococos son resistentes a los aminoglucósidos, y la resistencia a los aminoglucósidos y a la vancomicina resulta especialmente preocupante debido a que está codificada en plásmidos y se puede transferir a otras bacterias.

Se han desarrollado nuevos antibióticos que pueden tratar las infecciones por enterococos resistentes a ampicilina, vancomicina o aminoglucósidos. Entre ellos se encuentran el linezolid, la quinupristina/dalfopristina y algunas quinolonas. Por desgracia, la resistencia a linezolid aumenta de forma constante, la quinupristina/dalfopristina no se activa frente a *E. faecalis* (el enterococo más aislado). Los enterococos sensibles a ampicilina y resistentes a aminoglucósidos pueden tratarse con ampicilina más daptomicina, imipenem o linezolid. Los resistentes a ampicilina y sensibles a aminoglucósidos pueden tratarse con un aminoglucósido combinado con vancomicina (si es activa), linezolid o daptomicina. Si son resistentes a ambos, entonces el tratamiento puede incluir daptomicina, linezolid o vancomicina combinados con otro agente activo.

Resulta complicado prevenir y controlar las infecciones enterocócicas. El uso racional del tratamiento antibiótico y la instauración de medidas apropiadas para el control de la infección (p. ej., aislamiento de los pacientes infectados, uso de batas y de guantes por parte de cualquier profesional que entre en contacto con el paciente) pueden reducir el riesgo de colonización por estas bacterias, pero es poco probable la eliminación completa de las infecciones.

**CUADRO 20-1**

**Resumen de *Enterococcus***

**Biología, virulencia y enfermedades**

Cocos grampositivos que se disponen en parejas y en cadenas cortas (similares a las de *Streptococcus pneumoniae*)  
 Pared celular con antígeno específico de grupo (ácido teicoico con glicerol del grupo D)  
 La virulencia viene mediada por la capacidad de adherirse a las superficies del hospedador y la resistencia al tratamiento antibiótico  
 Las enfermedades incluyen infecciones urinarias, peritonitis (en general polimicrobianas), infecciones de las heridas y bacteriemia con o sin endocarditis

**Epidemiología**

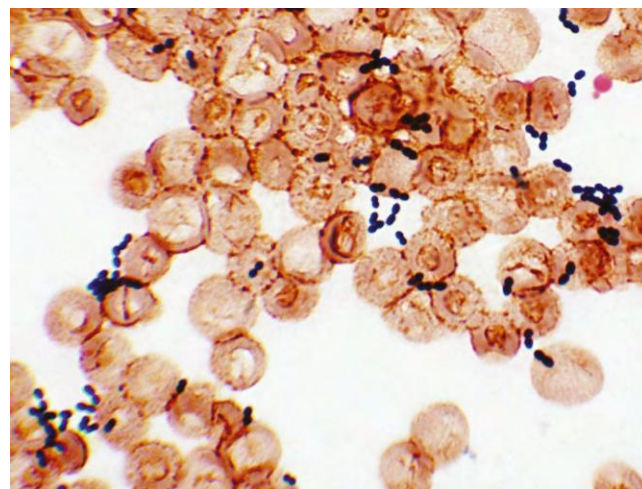
Coloniza el aparato digestivo de los humanos y los animales; se disemina a otras superficies mucosas cuando los antibióticos de amplio espectro eliminan la población bacteriana normal  
 La estructura de la pared celular es la típica de las bacterias grampositivas, por lo que es capaz de sobrevivir en el medio ambiente durante largos períodos de tiempo  
 La mayoría de las infecciones provienen de la microflora bacteriana del paciente; algunas se deben a la transmisión horizontal de paciente a paciente  
 Los pacientes de mayor riesgo son los que permanecen hospitalizados durante períodos de tiempo prolongados y reciben antibióticos de amplio espectro (fundamentalmente cefalosporinas, a las que los enterococos son resistentes de forma natural)

**Diagnóstico**

Crece fácilmente en medios comunes no selectivos. Se diferencia de los microorganismos parecidos mediante pruebas sencillas (catalasa-negativos, PYR-positivos, resistentes a bilis y optoquina)

**Tratamiento, prevención y control**

El tratamiento de las infecciones graves necesita la combinación de un aminoglucósido con un antibiótico que inhiba la síntesis de la pared celular (penicilina, ampicilina o vancomicina). Los nuevos agentes utilizados para las bacterias resistentes a antibióticos son linezolid, quinupristina/dalfopristina y fluoroquinolonas seleccionadas  
 La resistencia a antibióticos es cada vez más frecuente, y las infecciones con muchos microorganismos (especialmente *E. faecium*) no son tratables con antibióticos  
 La prevención y el control de las infecciones requieren una restricción cuidadosa del uso de antibióticos y la puesta en marcha de unas adecuadas prácticas de control de infecciones



**Figura 20-1** Tinción de Gram de un hemocultivo con *Enterococcus faecalis*.

**CUADRO 20-2**

**Enfermedades enterocócicas: resúmenes clínicos**

**Infección del aparato urinario:** la disuria y la piuria son más frecuentes en pacientes hospitalizados con una sonda urinaria permanente y sometidos a tratamiento antibiótico con cefalosporinas de amplio espectro  
**Peritonitis:** inflamación y dolor con la palpación del intestino tras un traumatismo o una intervención quirúrgica abdominal; se inicia de forma aguda, con estado febril y con hemocultivos positivos; habitualmente una infección polimicrobiana  
**Bacteriemia:** asociada con una infección localizada o con endocarditis  
**Endocarditis:** infección del endotelio o las válvulas cardíacas; asociada a bacteriemia persistente; puede manifestarse de forma aguda o crónica

**CASO CLÍNICO 20-1**

**Endocarditis por enterococos**

Zimmer y cols. (*Clin Infect Dis* 37:e29-e30, 2003) describieron las dificultades para tratar a un paciente con endocarditis por enterococos. Se trataba de un varón de 40 años con hepatitis C, hipertensión y nefropatía terminal, que desarrolló fiebre y escalofríos durante la hemodiálisis. En los 2 meses previos a este episodio, recibió tratamiento con ampicilina, levofloxacino y gentamicina por una endocarditis por estreptococos del grupo B. Los cultivos realizados durante la hemodiálisis mostraron *Enterococcus faecalis* resistente a levofloxacino y gentamicina. Como el paciente era alérgico a la ampicilina, recibió tratamiento con linezolid. La ecocardiografía mostró una vegetación en las válvulas mitral y tricúspide. En un período de 3 semanas, el gasto cardíaco del paciente empeoró de forma que se optó por desensibilizar al paciente frente a la ampicilina y comenzar tratamiento con este fármaco y estreptomomicina. Tras 25 días de ingreso hospitalario, se procedió al recambio de las válvulas lesionadas del paciente y se prolongó el tratamiento durante 6 semanas más. El uso de antibióticos de amplio espectro predispuso a este paciente con unas válvulas cardíacas ya lesionadas a una endocarditis por *Enterococcus* y el tratamiento se complicó por la resistencia del germen identificado a muchos de los antibióticos más empleados.

**OTROS COCOS GRAMPOSITIVOS CATALASA-NEGATIVOS**

Otros cocos o cocabacilos grampositivos catalasa-negativos que se asocian a enfermedad en el ser humano son *Abiotrophia*, *Granulicatella*, *Leuconostoc*, *Lactococcus*, *Pediococcus*, *Aerococcus* y otros géneros aislados con menor frecuencia. Son **patógenos oportunistas**.

*Abiotrophia* y *Granulicatella*, conocidos con anterioridad como **estreptococos nutricionalmente deficientes**, son problemáticos debido a que en un principio logran proliferar en los caldos de cultivo con sangre o los cultivos mixtos, pero no crecen posteriormente cuando son subcultivados en agar sangre de carnero, a no ser que el medio contenga pirodoxal (vitamina B<sub>6</sub>). *Leuconostoc* y *Pediococcus* pueden remedar a los estreptococos, pero son **resistentes a vancomicina**, una característica que no se ha visto en los estreptococos. *Lactococcus* se puede identificar incorrectamente como *Enterococcus* y *Aerococcus* («coco del aire») es un microorganismo que se transmite por el aire, y puede contaminar la piel del paciente o la muestra mientras está siendo recogida o procesada en el laboratorio. Resulta difícil identificar a la mayor parte de estos microorganismos con precisión sin emplear herramientas moleculares como la secuenciación génica, pero conocer su existencia y sus características clínicas sirve de ayuda.

## ESTUDIO DE UN CASO Y PREGUNTAS

Un hombre de 72 años ingresó en el hospital con fiebre de hasta 40 °C, mialgias y sintomatología respiratoria. El diagnóstico clínico de gripe se confirmó con el aislamiento en el laboratorio del virus de la gripe en las secreciones respiratorias. La hospitalización de este paciente se complicó como consecuencia del desarrollo de una neumonía por *Staphylococcus aureus* resistente a oxacilina, la cual fue tratada durante 2 semanas con vancomicina. El empeoramiento de la función respiratoria hizo necesario el uso de ventilación asistida, lo que dio lugar a una sobreinfección por *Klebsiella pneumoniae*. Se añadió ceftazidima (una cefalosporina)

y gentamicina al tratamiento del paciente. Tras 4 semanas de hospitalización, el paciente desarrolló septicemia. En tres hemocultivos se aisló *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina, gentamicina y ampicilina.

1. ¿Qué condiciones predisponentes hicieron a este paciente más susceptible a la infección por *E. faecium*?
2. ¿Cuál es el origen más probable de este microorganismo?
3. ¿Qué factores intervienen en la virulencia de los enterococos?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

## BIBLIOGRAFÍA

- Arias C, Contreras G, Murray B: Management of multidrug-resistant enterococcal infections, *Clin Microbiol Infect* 16:555-562, 2010.
- Facklam R, Elliott JA: Identification, classification, and clinical relevance of catalase-negative, gram-positive cocci, excluding the streptococci and enterococci, *Clin Microbiol Rev* 8:479-495, 1995.
- Fisher K, Phillips C: The ecology, epidemiology and virulence of *Enterococcus*, *Microbiol* 155:1749-1757, 2009.
- Garbutt JM, et al: Association between resistance to vancomycin and death in cases of *Enterococcus faecium* bacteremia, *Clin Infect Dis* 30:466-472, 2000.
- Handwerger S, et al: Infection due to *Leuconostoc* species: six cases and review, *Rev Infect Dis* 12:602-610, 1990.
- Hegstad K, et al: Mobile genetic elements and their contribution to the emergence of antimicrobial resistant *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium*, *Clin Microbiol Infect* 16:541-554, 2010.
- Murray BE: Vancomycin-resistant enterococci, *Am J Med* 101:284-293, 1997.
- Sava I, et al: Pathogenesis and immunity in enterococcal infections, *Clin Microbiol Infect* 16:533-540, 2010.

## RESPUESTAS

---

1. Las bacterias son resistentes a muchos de los antibióticos utilizados comúnmente (oxacilina, cefalosporinas, aminoglucósidos, vancomicina), por lo que las infecciones se observan más comúnmente en pacientes hospitalizados durante períodos de tiempo prolongados y que reciben antibióticos de amplio espectro.

## ESTUDIO DE UN CASO: RESPUESTAS

---

1. El factor que ha influido sobre la sensibilidad de este paciente a la infección por *Enterococcus* es el tratamiento previo con vancomicina y gentamicina (ineficaz frente a este microorganismo particular) y una cefalosporina (siempre ineficaz frente a los enterococos). La prolongada hospitalización, así como la edad, aumentaron también el riesgo de este paciente a la infección. Sin embargo, estos

2. Los estafilococos son catalasa-positivos a diferencia de los estreptococos y enterococos: los enterococos son PYR-positivos, mientras que la mayoría de los estreptococos (excepto *S. pyogenes*) son PYR-negativos. La morfología microscópica de los enterococos (cocos grampositivos en parejas) es también un rasgo distintivo (los estafilococos en racimos y la mayoría de estreptococos en cadenas largas).

factores aumentaron el riesgo global de infección por muchos microorganismos y no específicamente por enterococos.

2. El origen más probable de este microorganismo es el tracto gastrointestinal. Se encuentra de modo infrecuente en el tracto respiratorio.

3. El factor de virulencia más importante en los enterococos es la resistencia a los antibióticos. No producen potentes toxinas y las enzimas hidrolíticas producidas no se han asociado con una patología específica.

Dos horas después de una cena, una familia compuesta por cuatro miembros tuvo espasmos abdominales agudos con náusea y vómitos. La enfermedad tuvo una duración menor de un día.

1. *Bacillus cereus* se asocia con dos formas de intoxicación alimentaria. Comente la epidemiología y la forma de presentación clínica de cada una de ellas.
2. *Bacillus cereus* se asocia también con infecciones oculares. Comente la epidemiología y la forma de presentación clínica. ¿Qué factor de virulencia es importante en estas infecciones?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

La familia Bacillaceae comprende una colección variada de bacterias, que incluye microorganismos que sólo crecen en condiciones aerobias o anaerobias, microorganismos que tienen forma cocácea o bacilar y son grampositivos o gramnegativos. La característica compartida por todos ellos es la capacidad de formar endosporas (fig. 21-1). A pesar de las docenas de géneros incluidos dentro de esta familia, los estudiantes sólo deben conocer dos importantes: *Bacillus* (microorganismos formadores de esporas aerobios y anaerobios facultativos; tabla 21-1) y *Clostridium* (microorganismos formadores de esporas anaerobios estrictos; v. cap. 36).

El género *Bacillus* incluye casi 250 especies. Por suerte, las especies con interés médico son relativamente limitadas. *Bacillus anthracis*, el microorganismo responsable del carbunco, es el miembro más importante de este género. Esta especie se considera una de las más temidas como agentes para la guerra biológica, y desde la liberación de esporas de *B. anthracis* en el sistema de correos de EE.UU. en 2001, se ha puesto de relieve todavía más el posible peligro que representa este microorganismo. La otra especie con importancia clínica de este género es *Bacillus cereus*, que es responsable de gastroenteritis, infecciones oculares traumáticas, sepsis originadas en catéteres y, en menos ocasiones, neumonías graves.

## BACILLUS ANTHRACIS (cuadro 21-1)

### Fisiología y estructura

*B. anthracis* es un microorganismo grande ( $1 \times 3$  a  $8 \mu\text{m}$ ) que se dispone de forma aislada o en parejas de bacilos (fig. 21-2), o bien como cadenas largas en forma de serpiente. Aunque las esporas se observan con facilidad en los cultivos de 2 o 3 días, no se pueden apreciar en las muestras clínicas.

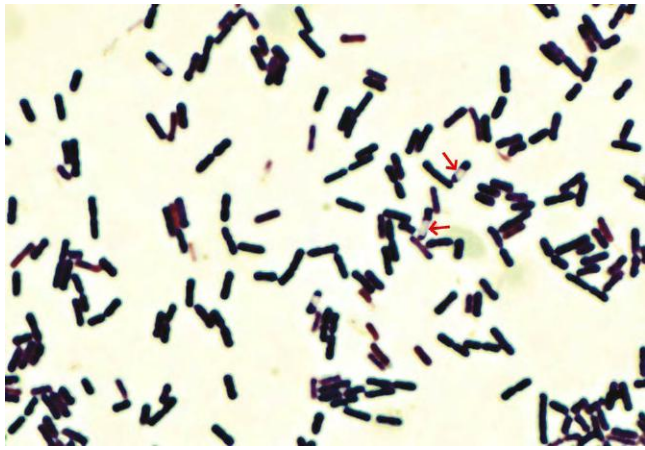
Dada la importancia médica única de *B. anthracis* es importante comprender los detalles funcionales de sus toxinas. Las cepas virulentas de *B. anthracis* portan genes que codifican tres componentes proteicos tóxicos en un plásmido de gran tamaño, pXO1. Cada una de estas proteínas, **antígeno protector (PA)**, **factor del edema (EF)** y **factor letal (LF)**, no son tóxicas de por sí, pero dan lugar a unas potentes toxinas cuando se combinan: el PA más el EF originan la **toxina del edema**, mientras que la unión del PA más el LF origina la **toxina letal**. El PA es una proteína de 83 kDa que se une a uno de dos receptores en la superficie de las células del hos-

pedador y que están presentes en muchas células y tejidos (p. ej., cerebro, corazón, intestino, pulmón, músculo esquelético, páncreas, macrófagos). Tras la unión del PA a su receptor, las furina proteasas del hospedador degradan este antígeno y liberan un pequeño fragmento, pero mantienen el fragmento de 63 kDa (PA<sub>63</sub>) en la superficie celular. Los fragmentos PA<sub>63</sub> se asocian a la superficie celular y forman un complejo en forma de anillo compuesto por siete fragmentos (precursor de poro o «preporo»). Este complejo heptamérico es capaz de unirse a tres moléculas de LF y/o EF. Ambos factores reconocen el mismo sitio de unión de PA<sub>63</sub>, de modo que el mecanismo de unión es competitivo. La formación del complejo estimula la endocitosis y el movimiento hacia un compartimento ácido. En este entorno, el complejo heptamérico crea un poro transmembranario y libera LF y EF al citoplasma celular. El LF es una **proteasa dependiente del zinc** capaz de escindir la cinasa de proteínas activadas por mitógenos (MAP) y provocar la muerte celular mediante un mecanismo que aún no se conoce adecuadamente. El EF es una **adenil ciclasa dependiente de calmodulina** que incrementa las concentraciones intracelulares de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) y origina un edema. El EF se relaciona con las adenil ciclasas producidas por *Bordetella pertussis* y *Pseudomonas aeruginosa*.

Un segundo e importante factor de virulencia de *B. anthracis* es una prominente **cápsula** polipeptídica (formada por ácido poli-D-glutámico). La cápsula se observa en muestras clínicas, no se produce *in vitro* a no ser que se utilicen unas condiciones especiales de cultivo. Tres genes (*capA*, *capB* y *capC*) intervienen en la síntesis de esta cápsula y se encuentran en un segundo plásmido (pXO2). Tan sólo se ha identificado un serotipo de cápsula, presumiblemente porque la cápsula se compone exclusivamente de ácido glutámico.

### Patogenia e inmunidad

Los principales factores responsables de la virulencia de *B. anthracis* son la cápsula, la toxina de edema y la toxina letal. La cápsula inhibe la fagocitosis de las células en fase de replicación. La actividad adenil ciclasa de la toxina de edema origina la acumulación de líquidos característica del carbunco. La actividad de la metaloproteasa de zinc de la toxina letal estimula la liberación de factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e interleucina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), así como otras citocinas proinflamatorias, por parte de los macrófagos. Esta toxina interviene, igualmente, en la lisis de macrófagos en



**Figura 21-1** *Bacillus cereus*. Las áreas transparentes en los bacilos grampositivos son esporas no teñidas (flechas).

ciertos cultivos celulares. El PA es la proteína dotada de una mayor inmunogenicidad (de donde proviene su nombre) de las principales proteínas de *B. anthracis*. Tanto LF como EF inhiben el sistema inmunitario del organismo hospedador.

### Epidemiología

El **carbunco** es una enfermedad que afecta fundamentalmente a los herbívoros; el ser humano se infecta como consecuencia de la exposición a animales o a productos animales contaminados. La enfermedad constituye un problema grave en aquellos países que no llevan a cabo (o no pueden hacerlo) campañas de vacunación animal (p. ej., la enfermedad establecida en la fauna africana). Por el contrario, las infecciones naturales por *B. anthracis* únicamente se observan de forma excepcional en EE.UU.; tan sólo se han descrito cinco casos en el período comprendido entre 1981 y 1999. Este dato estadístico podría carecer de sentido en la actualidad debido a la contaminación deliberada de empleados del U.S. Postal Service con esporas de *B. anthracis* en el año 2001. El riesgo de exposición de una población amplia a este peligroso patógeno se ha incrementado notablemente en esta era de bioterrorismo. Algunos países y ciertos grupos terroristas independientes han diseñado programas de guerra bacteriológica. Iraq, la antigua Unión Soviética y el grupo terrorista japonés Aum Shinrikyo han realizado experimentos utilizando *B. anthracis* como arma. De hecho, gran parte de la información disponible acerca del carbunco adquirido por inhalación se recopiló tras la liberación accidental de esporas en 1979 en Sverdlovsk en la antigua Unión Soviética (al menos 79 casos de carbunco con 68 muertes) y la contaminación de empleados del U.S. Postal Service por cartas que contenían *B. anthracis* (11 pacientes con carbunco por inhalación y 11 pacientes con carbunco cutáneo).

La infección del ser humano por *B. anthracis* (cuadro 21-2) se adquiere por una de las tres vías siguientes: **inoculación**, **ingestión** e **inhalación**. Aproximadamente el 95% de las

**Tabla 21-1** Especies importantes de *Bacillus*

| Microorganismo      | Origen histórico   |
|---------------------|--|
| <i>Bacillus</i>     | <i>bacillum</i> , pequeña barra  |
| <i>B. anthracis</i> | <i>anthrax</i> , carbón, un carbúnculo (en referencia a la herida necrótica negra asociada al carbunco cutáneo)      |
| <i>B. cereus</i>    | <i>cereus</i> , de cera, de color de cera (en referencia a las colonias con una superficie mate o de cristal helado) |

### CUADRO 21-1

#### Resumen de *Bacillus anthracis*

##### Biología, virulencia y enfermedades

- Bacilos grampositivos formadores de esporas, inmóviles y no hemolíticos
- Cápsula polipeptídica constituida por ácido poli-D-glutámico que se observa en las muestras clínicas
- Las cepas virulentas también producen tres toxinas que se combinan para formar la toxina de edema (combinación del antígeno protector y del factor del edema) y la toxina letal (antígeno protector con factor letal)
- B. anthracis* infecta fundamentalmente a los herbívoros, con los humanos como anfitriones accidentales
- Se aísla rara vez en los países desarrollados, pero es prevalente en zonas pobres donde no se vacuna a los animales
- El mayor riesgo asociado al carbunco en los países industrializados corresponde a la utilización de *B. anthracis* como agente de terrorismo biológico
- Se reconocen tres formas de carbunco: cutáneo (que es más frecuente en humanos), digestivo y por inhalación (bioterrorismo)

##### Diagnóstico

- El microorganismo está presente a elevadas concentraciones en las muestras clínicas (la microscopía suele arrojar resultados positivos) y crece con facilidad en condiciones *in vitro*
- La identificación preliminar se basa en la morfología microscópica (bacilos grampositivos inmóviles) y de las colonias (colonias adherentes no hemolíticas). Se confirma al demostrar la presencia de la cápsula y la lisis por un fago gamma o resultados positivos en la prueba de DFA frente al polisacárido específico de pared celular

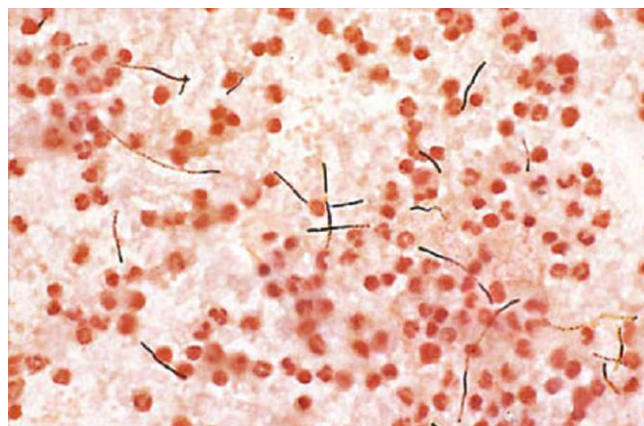
##### Tratamiento, prevención y control

- El carbunco por inhalación o gastrointestinal o el asociado a bioterrorismo debe ser tratado con ciprofloxacino o doxiciclina, en combinación con uno o dos antibióticos adicionales (p. ej., rifampicina, vancomicina, penicilina, imipenem, clindamicina, claritromicina)
- El carbunco cutáneo de adquisición natural puede ser tratado con amoxicilina
- La vacunación del ganado y de las personas de las zonas endémicas puede controlar la enfermedad, pero las esporas son difíciles de eliminar de la tierra contaminada
- La vacunación animal es eficaz, pero las vacunas humanas tienen una utilidad limitada
- Se están estudiando tratamientos alternativos que interfieren con la actividad de las toxinas del carbunco

infecciones de carbunco en el ser humano se deben a la inoculación de las esporas de *Bacillus* a través de piel expuesta, bien a partir de tierra contaminada o de productos animales infectados como la piel, el pelo de la cabra y la lana.

La ingestión del bacilo es muy infrecuente en el ser humano, pero representa una vía frecuente de infección en los herbívoros. La tierra o los productos animales contaminados pueden permanecer infectados durante años como consecuencia de la capacidad de este microorganismo de formar esporas resistentes.

El carbunco por inhalación se ha llamado tradicionalmente **enfermedad de los cardadores de lana**, ya que la mayoría de



**Figura 21-2** *Bacillus anthracis* en la sangre de un paciente aquejado de carbunco por inhalación.

las infecciones en el ser humano son consecuencia de la inhalación de las esporas de *B. anthracis* durante el procesamiento de pelo de cabra. Aunque en la actualidad constituye una fuente infrecuente de infección en el ser humano, la inhalación constituye la vía de infección más probable en el caso de las armas biológicas y se cree que la dosis infecciosa del microorganismo es baja. No hay transmisión de una persona a otra debido a que la replicación bacteriana se da en los ganglios linfáticos mediastínicos en lugar de en el árbol broncopulmonar.

### Enfermedades clínicas (caso clínico 21-1)

De forma característica, el carbunco cutáneo comienza con el desarrollo de una pápula indolora en el lugar de la inoculación que se transforma rápidamente en una úlcera rodeada de vesículas para convertirse posteriormente en una escara

### CASO CLÍNICO 21-1

#### Carbunco por inhalación

Bush y cols. (N Engl J Med 345:1607-1610, 2001) publicaron el primer caso de carbunco por inhalación provocado por el ataque bioterrorista de 2001 en EE.UU. El paciente era un varón de 63 años que vivía en Florida y tenía unos antecedentes de 4 días de fiebre, mialgias y malestar sin síntomas de localización. La mujer le llevó al hospital de área porque se despertó por la mañana con fiebre, vómitos y confusión. A la exploración tenía 39 °C de temperatura, una presión arterial de 150/80 mm Hg, un pulso de 110 y una frecuencia respiratoria de 18. No presentaba dificultad respiratoria. Se inició tratamiento con la sospecha de meningitis bacteriana. La radiografía de tórax inicial mostraba infiltrados basales y ensanchamiento del mediastino. La tinción con Gram del LCR demostró muchos neutrófilos y bacilos grandes grampositivos. Se sospechó un carbunco y se inició el tratamiento con penicilina. A las 24 horas del ingreso los cultivos del LCR y el hemocultivo confirmaron *Bacillus anthracis*. Durante el primer día de ingreso el paciente sufrió una crisis convulsiva de tipo gran mal y hubo que intubarlo. Durante el segundo día desarrolló hipotensión y azoemia con el consiguiente fracaso renal. Al tercer día presentó una hipotensión refractaria y el paciente falleció por una parada cardíaca. Este paciente ilustra la rapidez con la que se deterioran los pacientes con un carbunco por inhalación, a pesar del diagnóstico rápido y el correcto tratamiento antimicrobiano. Aunque el aparato respiratorio es la vía de exposición, los pacientes no sufren una neumonía, sino que las alteraciones de la radiografía de tórax se deben a una mediastinitis hemorrágica.

### CUADRO 21-2

#### Enfermedades causadas por *Bacillus*: resúmenes clínicos

##### *Bacillus anthracis*

**Carbunco cutáneo:** pápula indolora que progresa a una úlcera con vesículas alrededor y posteriormente a la formación de una escara; pueden aparecer adenopatías dolorosas, edema y signos sistémicos

**Carbunco digestivo:** se forman úlceras en el punto de invasión (p. ej., boca, esófago, intestino), que se asocian a adenopatías regionales, edema y sepsis

**Carbunco por inhalación:** los signos inespecíficos iniciales se siguen de una sepsis de rápida aparición con fiebre, edema y adenopatías (ganglios mediastínicos); síntomas meníngeos en la mitad de los pacientes, y la mayor parte de los pacientes con carbunco por inhalación fallecen salvo que se inicie tratamiento de forma inmediata

##### *Bacillus cereus*

**Gastroenteritis:** la forma emética se caracteriza por la rápida aparición de vómitos y dolor abdominal, de corta duración; la forma diarreaica se caracteriza por una aparición más prolongada y diarrea y dolores cólicos abdominales de mayor duración

**Infecciones oculares:** destrucción rápida y progresiva del ojo tras la introducción traumática de la bacteria en su interior

**Enfermedad pulmonar grave:** enfermedad pulmonar grave parecida al carbunco en pacientes inmunocompetentes

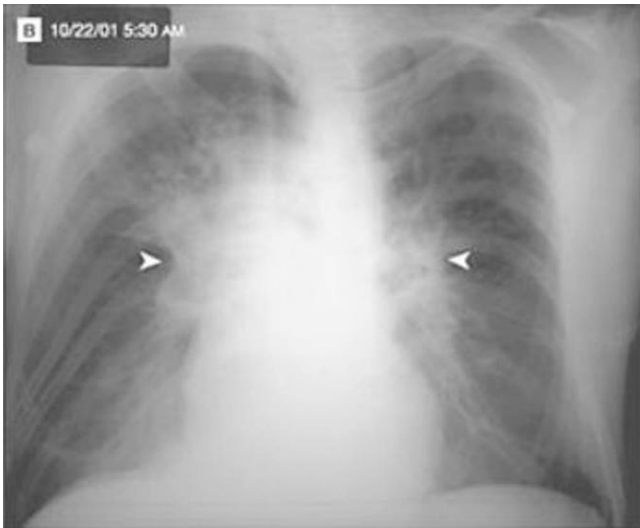
necrótica (fig. 21-3). Pueden aparecer signos sistémicos, linfadenopatías dolorosas y edema masivo. La tasa de mortalidad en los pacientes con carbunco cutáneo no tratado es del 20%.

Los síntomas clínicos del carbunco digestivo dependen de la zona de infección. Cuando los microorganismos invaden la porción superior del tubo digestivo, se forman úlceras en la boca o el esófago, lo cual comporta un aumento de las linfadenopatías regionales, el edema y la septicemia. El paciente presenta náuseas, vómitos y malestar general cuando el microorganismo invade el ciego o el íleon terminal, y el



**Figura 21-3** Carbunco cutáneo en el que se observa un notable eritema, edema y la rotura de vesículas. (De Cohen J, Powderly WG: *Infectious diseases*, 2.ª ed., St. Louis, 2004, Mosby.)





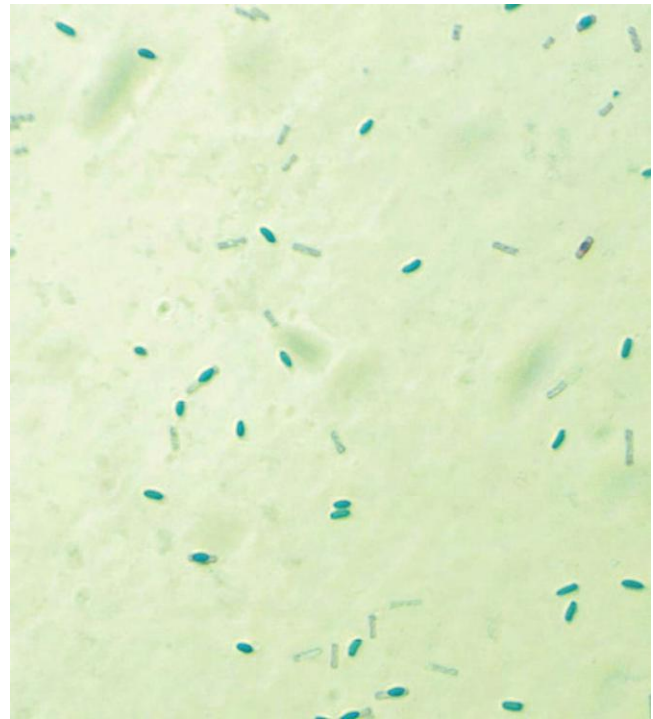
**Figura 21-4** Carhunco por inhalación en el que se aprecia la presencia de adenopatía mediastínica (*puntas de flecha*).

cuadro evoluciona con rapidez a una enfermedad sistémica. La mortalidad asociada al carhunco digestivo se acerca al 100%.

A diferencia de lo que ocurre con las otras dos formas de carhunco, el **carhunco por inhalación** se puede asociar a un período prolongado de latencia (2 meses o más) durante el cual la persona infectada permanece asintomática. Las esporas pueden permanecer en estado de latencia en las fosas nasales o bien alcanzar las vías respiratorias inferiores, donde los macrófagos alveolares ingieren las esporas inhaladas y las transportan a los ganglios linfáticos mediastínicos. Los síntomas clínicos iniciales de la entidad son inespecíficos: fiebre, mialgias, tos no productiva y malestar. La segunda fase de la enfermedad es más espectacular, con un empeoramiento rápido de la fiebre y el edema, y adenopatía mediastínica (la cual origina el ensanchamiento mediastínico que se observa en la radiografía de tórax; *fig. 21-4*). A pesar de que la vía de infección corresponde a la inhalación, rara vez se desarrolla enfermedad pulmonar. En un 50% de los sujetos que han contraído la entidad por inhalación se aprecian signos meníngeos. Casi todos los casos evolucionan a shock y muerte a lo largo de los 3 días siguientes al comienzo de los síntomas a no ser que exista sospecha de carhunco y se instaure un tratamiento de forma inmediata. Las pruebas serológicas indican que no existe una forma de carhunco por inhalación subclínica o asintomática. Casi todos los pacientes que sufren la enfermedad fallecen salvo que se apliquen de forma inmediata medidas médicas.

### Diagnóstico de laboratorio

Las infecciones por *B. anthracis* se caracterizan por la presencia de elevadísimas concentraciones de microorganismos en las heridas, los ganglios linfáticos afectados y la sangre. El carhunco es una de las pocas enfermedades bacterianas en la que se reconocen los microorganismos en una tinción con Gram de un frotis de sangre periférica (*v. fig. 21-2*). Por consiguiente, la detección de las bacterias en la microscopia y los cultivos no supone ningún problema. La dificultad diagnóstica radica en la distinción de *B. anthracis* de otros miembros taxonómicamente cercanos del grupo de *B. cereus*. La identificación preliminar de *B. anthracis* se basa en las morfologías de sus células al microscopio y de sus colonias. Los microorganismos aparecen en forma de bacilos grampositivos



**Figura 21-5** *Bacillus cereus*. Las esporas retienen el colorante verde de malaquita en esta tinción especial para esporas, y las células vegetativas se muestran en color gris o incoloras.

delgados y largos que se disponen de forma independiente o formando cadenas de gran longitud. Las esporas no aparecen en las muestras clínicas, sino tan sólo en cultivos incubados en atmósfera pobre en dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ) y se visualizan con mayor facilidad al aplicar una tinción especial para estas estructuras (como verde malaquita; *fig. 21-5*). La **cápsula** de *B. anthracis* se produce *in vivo*, pero típicamente no se observa en cultivo. La cápsula se observa por medio de una tinción de contraste, como la tinta china (la cápsula rechaza las partículas de tinta, de modo que el trasfondo, pero no el área que rodea a las bacterias, presenta una tonalidad oscura), la tinción de azul de metileno (reacción de M'Fadyean) o una prueba con un anticuerpo fluorescente directo (DFA) frente al polipéptido capsular. Las colonias cultivadas en agar sangre de carnero son de gran tamaño, carecen de pigmentación y presentan una superficie seca de «cristal molido» y bordes irregulares con proyecciones a lo largo de las estrías de inoculación de la muestra en la placa (lo que se conoce como morfología de «la cabeza de Medusa»). Las colonias son relativamente pegajosas y se adhieren al agar cuyo borde se parece a la clara de huevo montada cuando se separa de la placa con un asa de siembra. A diferencia de *B. cereus*, las colonias **no son hemolíticas**; *B. anthracis* no son móviles en las pruebas de movilidad, como la observación de bacilos aislados en una gota suspendida del medio de cultivo. La identificación definitiva de microorganismos inmóviles no hemolíticos semejantes a *B. anthracis* se efectúa en un laboratorio de referencia mediante la demostración de la producción de cápsula (microscopia o DFA) y lisis de la bacteria con un fago gamma o resultados positivos en una prueba de DFA frente a un polisacárido específico de la pared celular de *B. anthracis*. Asimismo, se han puesto a punto pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (*p. ej.*, reacción en cadena de la polimerasa [PCR]), las cuales se llevan a cabo en laboratorios de referencia. Se dispone de equipos comerciales de PCR.

## Tratamiento, prevención y control

Aunque la penicilina ha sido el fármaco de elección para el tratamiento de la enfermedad por *B. anthracis*, se ha observado resistencia en cepas naturales, así como resistencia a sulfamidas y cefalosporinas de espectro extendido. Además, puede seleccionarse resistencia a otros antibióticos en cepas de laboratorio, de modo que ha de considerarse este hecho en el tratamiento del carbunco asociado con el bioterrorismo. La recomendación para el tratamiento empírico actual es el empleo de **ciprofloxacino** o **doxiciclina** combinado con uno o dos antibióticos adicionales (p. ej., rifampicina, vancomicina, penicilina, imipenem, clindamicina, claritromicina). Aunque se observa resistencia a la penicilina en el carbunco de adquisición natural, aún se recomienda la penicilina oral (**amoxicilina**) para el carbunco cutáneo de adquisición natural.

El control de la enfermedad humana adquirida de forma natural exige el control de la enfermedad animal, lo que implica la **vacunación del ganado** en las regiones endémicas, así como la incineración o el enterramiento de los animales que hayan muerto por carbunco. La erradicación completa del carbunco es improbable puesto que las esporas de los microorganismos pueden existir durante muchos años en el suelo. Por otra parte, también es improbable la eliminación completa de las infecciones de carbunco debido a la vigencia de la amenaza de infecciones de origen bioterrorista.

También se ha utilizado la vacunación para proteger: 1) a la población que reside en las zonas donde la enfermedad es endémica; 2) a la población que trabaja con productos animales importados de países con carbunco endémico, y 3) al personal militar. Aunque las vacunas actuales parecen ser eficaces, la investigación acerca de vacunas menos tóxicas es una cuestión urgente en la medicina actual. Los abordajes alternativos para inactivar las toxinas del carbunco se han centrado en el PA y su receptor diana. La infusión pasiva de anticuerpos monoclonales humanos frente al PA de *B. anthracis* evitó la muerte en un modelo animal de carbunco por inhalación y se toleró bien por parte de voluntarios humanos. Los complejos peptídicos sintéticos que antagonizan los receptores para el PA en la superficie celular se han empleado también para neutralizar la toxina del carbunco en modelos animales. Todavía se tiene que demostrar cómo se pueden utilizar estos abordajes alternativos para el tratamiento de la enfermedad humana.

## BACILLUS CEREUS

Las especies de *Bacillus*, con excepción de *B. anthracis*, son fundamentalmente patógenos oportunistas que tienen una capacidad de virulencia relativamente baja. Aunque se ha constatado que muchas de estas especies producen enfermedades, *B. cereus* representa con claridad el patógeno más importante, y la gastroenteritis, las infecciones oculares y las septicemias relacionadas con el catéter son las entidades que se observan con una frecuencia mayor, así como casos infrecuentes de neumonía grave (cuadro 21-3).

### Patogenia

La gastroenteritis producida por *B. cereus* está mediada por una de **dos enterotoxinas** (tabla 21-2). La enterotoxina **termoestable** y resistente a la proteólisis produce la **forma emética** de la enfermedad, mientras que la enterotoxina **termolábil** causa la **forma diarreica** de la enfermedad. La enterotoxina termolábil es similar a las enterotoxinas producidas por *Escherichia coli* y *Vibrio cholerae*; esta toxina estimula el sistema de la adenil ciclasa-adenosina monofosfato cíclico de las células epiteliales,

### CUADRO 21-3

#### Resumen de *Bacillus cereus*

##### Biología, virulencia y enfermedades

Bacilos grampositivos móviles, formadores de esporas  
Enterotoxina termoestable y termolábil con el calor  
La destrucción tisular está mediada por enzimas citotóxicas, como la cereolisina y la fosfolipasa C  
Ubicuos en todo el mundo  
Las personas de riesgo son las que consumen comida contaminada con la bacteria (p. ej., arroz, carne, vegetales, salsas), las que sufren lesiones penetrantes (p. ej., en el ojo), las que reciben inyecciones intravenosas y pacientes inmunodeprimidos expuestos a *B. cereus*  
Capaz de provocar una enfermedad similar al carbunco en pacientes inmunocompetentes

##### Diagnóstico

Aislamiento del microorganismo en la comida implicada o en muestras no fecales (p. ej., ojo, herida)

##### Tratamiento, prevención y control

Las infecciones gastrointestinales se tratan de forma sintomática  
Las infecciones oculares u otras enfermedades invasivas precisan la retirada de los cuerpos extraños y el tratamiento con vancomicina, clindamicina, ciprofloxacino o gentamicina  
La enfermedad gastrointestinal se previene mediante la preparación adecuada de la comida (p. ej., los alimentos se deben consumir inmediatamente después de su preparación o se deben refrigerar)

dando lugar a una diarrea acuosa importante. No se conoce el mecanismo de acción de la enterotoxina termoestable.

Tampoco se conoce adecuadamente la patogenia de las infecciones oculares por *B. cereus*. Se han implicado, al menos, tres toxinas: la **toxina necrótica** (una enterotoxina termolábil), la **cereolisina** (una potente hemolisina cuyo nombre deriva del de la especie) y la **fosfolipasa C** (una potente lecitinasa). Es posible que la rápida destrucción del ojo característica de las infecciones por *B. cereus* sea consecuencia de la interacción de estas toxinas y otros factores no identificados.

Las especies de *Bacillus* pueden colonizar de forma transitoria la piel y aislarse en los hemocultivos como contaminantes sin significación clínica. Sin embargo, en presencia de un cuerpo extraño intravascular, estos microorganismos pueden ser responsables de bacteriemia persistente y de signos de septicemia (p. ej., fiebre, escalofríos, hipotensión y shock).

**Tabla 21-2** Intoxicación alimentaria por *Bacillus cereus*

|                               | Forma emética                          | Forma diarreica                        |
|-------------------------------|--|--|
| Alimento implicado            | Arroz                                  | Carne, vegetales                       |
| Período de incubación (horas) | <6 (media, 2)                          | >6 (media, 9)                          |
| Síntomas                      | Vómitos, náuseas, espasmos abdominales | Diarrea, náuseas, espasmos abdominales |
| Duración (horas)              | 8-10 (media, 9)                        | 20-36 (media, 24)                      |
| Enterotoxina                  | Termoestable                           | Termolábil                             |

## Epidemiología

*B. cereus* y otras especies de *Bacillus* son microorganismos ubicuos que están presentes en prácticamente todos los ambientes. Casi todas las infecciones se originan a partir de una fuente ambiental (p. ej., tierra contaminada). El aislamiento de estas bacterias de las muestras clínicas sin que exista una enfermedad característica representa generalmente una contaminación carente de relevancia clínica.

## Enfermedades clínicas

Como se ha descrito previamente, *B. cereus* origina dos formas de intoxicación alimentaria: la **enfermedad que cursa con vómitos (forma emética)** y la **enfermedad diarreica (forma diarreica)**. En la mayoría de los pacientes, la forma emética se debe al consumo de arroz contaminado. La mayor parte de las bacterias muere durante la cocción inicial del arroz, pero las esporas termorresistentes son capaces de sobrevivir. Las esporas germinan cuando el arroz cocido no se refrigera, y las bacterias se pueden multiplicar rápidamente. La enterotoxina termoestable que se libera no se destruye al calentar de nuevo el arroz. La forma emética de la enfermedad es una intoxicación, que se debe a la ingesta de la enterotoxina, no de la bacteria. Por tanto, tras un período corto de incubación de 1 a 6 horas, aparece una enfermedad de corta duración (menos de 24 horas). Los síntomas consisten en vómitos, náuseas y espasmos abdominales. Generalmente no provoca fiebre ni diarrea. Se ha asociado, igualmente, a la aparición de insuficiencia hepática fulminante con el consumo de comida contaminada con grandes cantidades de toxina emética, la cual altera el metabolismo mitocondrial de los ácidos grasos. Afortunadamente, puede decirse que se trata de una complicación rara.

La forma diarreica de la intoxicación alimentaria por *B. cereus* es consecuencia del consumo de carne, verduras o salsas contaminadas. Se observa un período de incubación más prolongado, durante el cual los microorganismos se multiplican en el aparato digestivo del paciente y sigue la liberación de la enterotoxina termolábil. Esta enterotoxina origina diarrea, náuseas y espasmos abdominales. Esta forma de enfermedad se prolonga generalmente a lo largo de 1 o más días.

Las **infecciones oculares** por *B. cereus* se contraen generalmente con posterioridad a una lesión penetrante y traumática del ojo con un objeto contaminado del suelo (**caso clínico 21-2**). La panoftalmitis por *Bacillus* es un proceso de progresión rápida que en casi todos los casos termina con la pérdida completa de la percepción de la luz durante las 48 horas siguientes a la lesión. Los consumidores de drogas por vía parenteral pueden contraer también infecciones diseminadas con manifestaciones oculares.

**Otras infecciones comunes** por *B. cereus* y otras especies de *Bacillus* son las infecciones de los catéteres y de las derivaciones del sistema nervioso central, la endocarditis (más frecuente en drogodependientes por vía parenteral), así como la neumonitis, la bacteriemia y la meningitis en pacientes afectados por inmunodepresión grave. También se ha publicado que la ingesta de té por los pacientes inmunodeprimidos se asocia a un aumento del riesgo de enfermedad invasiva por *B. cereus*.

Una forma rara de enfermedad por *B. cereus* merece especial atención: **una neumonía grave que se parece al carbunco en pacientes inmunodeprimidos**. Se han publicado cuatro casos de pacientes con esta enfermedad, todos ellos trabajadores de la industria del metal y que residían en Texas o Louisiana, que sufrieron esta enfermedad. El aspecto

## CASO CLÍNICO 21-2

### Endoftalmitis traumática por *Bacillus cereus*

La endoftalmitis secundaria a la introducción traumática dentro del ojo de *Bacillus cereus* no es rara, por desgracia. Se trata de una presentación típica. Un varón de 44 años sufrió una lesión traumática ocular mientras trabajaba en su huerto doméstico, porque se le clavó un trozo de metal en el ojo izquierdo. Este fragmento le produjo lesiones corneales y en la cápsula anterior y posterior del cristalino. Durante las siguientes 12 horas, el paciente desarrolló cada vez más dolor con pus en el ojo. Fue intervenido quirúrgicamente para aliviar la presión ocular, drenar el pus y administrar antibióticos intravítreos (vancomicina, ceftazidima) y dexametasona. El cultivo del líquido aspirado demostró *B. cereus*. Durante el postoperatorio se añadió ciprofloxacino al tratamiento. A pesar de la rápida intervención quirúrgica y médica y las inyecciones de antibióticos intravítreos, la inflamación intraocular persistió y fue preciso enucleo el ojo. Este paciente ilustra los riesgos asociados a las lesiones oculares penetrantes y la necesidad de intervenir de forma agresiva si se desea conservar el ojo.

más interesante es que estas cepas contenían los genes de la toxina pXOI de *B. anthracis* y todos ellos estaban encapsulados, aunque no se correspondía con la cápsula de ácido poli- $\gamma$ -D-glutámico de *B. anthracis*. Estas cepas suponen un riesgo potencial y parece que pueden facilitar la transferencia de los genes de virulencia de *B. anthracis* al ubicuo *B. cereus*.

## Diagnóstico de laboratorio

De modo similar a lo que sucede con *B. anthracis*, *B. cereus* y otras especies se pueden cultivar con facilidad a partir de muestras clínicas recogidas de pacientes con la forma emética de intoxicación alimentaria. Dado que los individuos pueden hallarse transitoriamente colonizados con *B. cereus*, debe cultivarse el alimento sospechoso (p. ej., arroz, carne, verduras) para obtener la confirmación de la existencia de enfermedad transmitida por alimentos. En la práctica, no se realizan de modo habitual ni cultivos ni pruebas para detectar las enterotoxinas termoestable o termolábil, por lo que la mayoría de los casos se diagnostican con criterios epidemiológicos. Los microorganismos de tipo *Bacillus* crecen con rapidez y se detectan con facilidad con la tinción de Gram y con el cultivo de las muestras obtenidas de los ojos infectados, los cultivos intravenosos y otras localizaciones.

## Tratamiento, prevención y control

Debido a que la evolución de la gastroenteritis por *B. cereus* es de corta duración y carece de complicaciones, el tratamiento sintomático es adecuado. El tratamiento de otras infecciones por *Bacillus* se complica por su evolución rápida y progresiva y por la alta incidencia de multiresistencia a fármacos (p. ej., *B. cereus* porta genes de resistencia a las penicilinas y a las cefalosporinas). En el tratamiento de estas infecciones se pueden utilizar **vancomicina, clindamicina, ciprofloxacino y gentamicina**. Las penicilinas y las cefalosporinas no son efectivas. Las infecciones oculares se deben tratar con rapidez. La intoxicación alimentaria se puede prevenir por medio del consumo rápido de los alimentos después de cocinados y la refrigeración de la comida sobrante.



## ESTUDIO DE UN CASO Y PREGUNTAS

Una empleada del servicio postal de 56 años de edad acudió al médico con fiebre, diarrea y vómitos. Se le ofreció un tratamiento sintomático y fue dada de alta del servicio de urgencias del ambulatorio local. Cinco días más tarde regresó al centro refiriendo escalofríos, tos seca y dolor torácico pleurítico. La radiografía de tórax mostró un pequeño infiltrado derecho y derrames bilaterales, pero no reveló ningún indicio de ensanchamiento mediastínico. Ingresó en el hospital y su estado respiratorio y los derrames pleurales empeoraron durante el día siguiente. Una tomografía computarizada (TC) del tórax puso de manifiesto la presencia de adenopatía mediastínica y cervical. Se recogieron muestras de líquido pleural y sangre para su cultivo, el cual arrojó resultados positivos para bacilos grampositivos formadores de cadenas largas en el plazo de 10 horas.

1. Los datos clínicos sugieren que esta mujer presenta carbunco por inhalación. ¿Qué pruebas se deberían realizar para confirmar la identificación de la cepa?
2. ¿Cuáles son los factores de virulencia de *B. anthracis*?
3. Describa los mecanismos de acción de las toxinas producidas por esta especie.
4. Describa las dos formas de intoxicación alimentaria por *B. cereus*. ¿Qué toxina es la responsable de cada forma? ¿En qué difiere la presentación clínica de estas dos enfermedades?
5. *B. cereus* puede provocar infecciones oculares. ¿Cuáles son los dos factores de riesgo de esta enfermedad?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

Visite [www.StudentConsult.com](http://www.StudentConsult.com) para ver una animación que muestra las funciones de las toxinas de *B. anthracis*.

## BIBLIOGRAFÍA

- Avashia S, et al: Fatal pneumonia among metal workers due to inhalation exposure to *Bacillus cereus* containing *Bacillus anthracis* toxin genes, *Clin Infect Dis* 44:414-416, 2006.
- Baggett HC, et al: No evidence of a mild form of inhalational *Bacillus anthracis* infection during a bioterrorism-related inhalational anthrax outbreak in Washington, D.C., in 2001, *Clin Infect Dis* 41:991-997, 2005.
- Basha S, et al: Polyvalent inhibitors of anthrax toxin that target host receptors, *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:13509-13513, 2006.
- Bell CA, et al: Detection of *Bacillus anthracis* DNA by LightCycler PCR, *J Clin Microbiol* 40:2897-2902, 2002.
- Bottone E: *Bacillus cereus*, a volatile human pathogen, *Clin Microbiol Rev* 23:382-398, 2010.
- Collier RJ, Young JAT: Anthrax toxin, *Annu Rev Cell Dev Biol* 19: 45-70, 2003.
- Doganay M, Metan G, Alp E: A review of cutaneous anthrax and its outcome, *J Infect Public Health* 3:98-105, 2010.
- Hoffmaster A, et al: Characterization of *Bacillus cereus* isolates associated with fatal pneumonias: strains are closely related to *Bacillus anthracis* and harbor *B. anthracis* virulence genes, *J Clin Microbiol* 44:3352-3360, 2006.
- Krantz BA, et al: A phenylalanine clamp catalyzes protein translocation through the anthrax toxin pore, *Science* 309:777-781, 2005.
- Mahtab M, Leppla SH: The roles of anthrax toxin in pathogenesis, *Curr Opin Microbiol* 7:19-24, 2004.
- Melnyk RA, et al: Structural determinants for the binding of anthrax lethal factor to oligomeric protective antigen, *J Biol Chem* 281: 1630-1635, 2006.
- Pickering AK, Merkel TJ: Macrophages release tumor necrosis factor alpha and interleukin-12 in response to intracellular *Bacillus anthracis* spores, *Infect Immun* 72:3072-3096, 2004.
- Saleeby CM, et al: Association between tea ingestion and invasive *Bacillus cereus* infection among children with cancer, *Clin Infect Dis* 39:1536-1539, 2004.
- Subramanian GM, et al: A Phase I study of PAmAb, a fully human monoclonal antibody against *Bacillus anthracis* protective antigen, in healthy volunteers, *Clin Infect Dis* 41:12-20, 2005.
- Turnbull PC: Introduction: anthrax history, disease and ecology, *Curr Top Microbiol Immunol* 271:1-19, 2002.



## RESPUESTAS

1. La forma emética de la intoxicación alimentaria se asocia con el consumo de arroz contaminado con *B. cereus*. Se produce la enterotoxina termoestable cuando las bacterias son capaces de crecer en el arroz. Dado que es una intoxicación, el período de incubación y la duración de la enfermedad son cortos. La forma diarreica de la enfermedad se asocia con carnes y verduras contaminadas. Esta forma de la enfermedad, que se

caracteriza por diarrea, náuseas y espasmos abdominales, tiene una incubación y duración de la enfermedad más prolongadas porque las bacterias pueden replicarse en el paciente.

2. Las infecciones oculares por *B. cereus* se asocian típicamente con una lesión ocular traumática, en la que un cuerpo extraño contaminado por tierra golpea el ojo, introduciendo bacterias en el interior del ojo. La enfermedad progresa rápidamente por la destrucción tisular producida por la necrotoxina, cereolisina y fosfolipasa C.

## ESTUDIO DE UN CASO: RESPUESTAS

1. Dado que los pacientes con carbunco por inhalación tienen sepsis fulminante, los hemocultivos son el método más sensible para la detección del microorganismo. Aunque son relativamente pocas las bacterias que producen enfermedad con grandes cifras de microorganismos en la sangre, *B. anthracis* es una excepción. Se trata de una de las pocas enfermedades en las que la tinción de Gram puede poner de manifiesto el microorganismo. Los pacientes con carbunco por inhalación pueden tener también síntomas meníngeos. Por este motivo, se debe obtener líquido cefalorraquídeo para tinción de Gram y cultivo. Aunque con frecuencia se recogen secreciones respiratorias, el rendimiento de estas muestras es relativamente bajo.

2. *B. anthracis* posee genes que codifican tres proteínas: antígeno protector (PA), factor de edema (EF) y factor letal (LF). Cuando el PA se combina con el EF, se forma la toxina de edema, con lo que se produce un aumento en las concentraciones intracelulares de AMPc y posteriormente edema. Cuando el PA se combina con el LF se forma la toxina letal, que produce la muerte celular por un mecanismo o mecanismos no del todo comprendidos. El otro factor de virulencia producido por *B. anthracis* es una cápsula polipeptídica que consta de ácido poli-D-glutámico, que interfiere en la fagocitosis.

3. El PA se une a receptores específicos del hospedador que están presentes en muchas células y tejidos (p. ej., cerebro, corazón, intestino, pulmón, músculo esquelético, páncreas, macrófagos). Después de unirse a estos receptores, una proteasa del hospedador desdobra el PA, y se retiene en la superficie celular un fragmento de 63 kDa. Estos fragmentos se autoasocian, formando un poro compuesto de siete fragmentos. A continuación este poro puede unirse a tres moléculas de LF o de EF. El LF o EF es transportado al interior celular en donde ejerce sus efectos. El LF es una metaloproteasa que desdobra las MAP cinasa cinasas, lo que lleva a la muerte celular por mecanismos no definidos. El EF es una adenilato ciclasa que aumenta las concentraciones intracelulares de AMPc, con lo que se produce edema.

4. *B. cereus* produce dos enterotoxinas. La enterotoxina termoestable resistente a proteasas produce la forma emética, o con vómitos, de la enfermedad por un mecanismo desconocido. La enterotoxina termolábil es similar a las enterotoxinas producidas por *V. cholerae* y *E. coli* y produce una forma de enfermedad diarreica al estimular el sistema de adenilato ciclasa-AMPc para hipersegregar líquidos.

5. Las afecciones que se asocian con las infecciones oculares por *B. cereus* son 1) lesiones traumáticas penetrantes en el globo ocular con un objeto contaminado por tierra y 2) contaminación de drogas intravenosas con *B. cereus*.

## Listeria y Erysipelothrix

*Listeria* y *Erysipelothrix* son dos bacilos grampositivos de importancia médica que producen enfermedades muy distintas.

1. ¿Qué población de pacientes son más susceptibles a las infecciones causadas por estas bacterias y de qué modo se contraen estas infecciones?
2. ¿En qué medida es similar el tratamiento de las infecciones por *Listeria* a las causadas por otro patógeno grampositivo?
3. ¿Por qué es difícil realizar el diagnóstico de laboratorio de las infecciones por *Erysipelothrix*?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

Los bacilos grampositivos, aerobios y no esporulados son un grupo heterogéneo de bacterias. Algunos de ellos representan patógenos bien reconocidos del ser humano (como *Corynebacterium diphtheriae*, *Mycobacterium tuberculosis*), otros son fundamentalmente patógenos animales que pueden producir enfermedad en el ser humano (p. ej., *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Rhodococcus equi*) y algunos son patógenos oportunistas que acostumbran a infectar a pacientes ingresados o inmunodeprimidos (como *Corynebacterium jeikeium*). La detección e identificación de estos microorganismos en el laboratorio puede resultar compleja a pesar de la característica presentación clínica de estas entidades. Otra propiedad que resulta de utilidad para la identificación preliminar de la bacteria es su **morfología microscópica**. Dentro del grupo de bacilos gramnegativos de forma uniforme figuran *Listeria* y *Erysipelothrix* (tabla 22-1), las especies en las que se centra este capítulo. Los bacilos de morfología corineforme (entre los que se encuentra el género *Corynebacterium*) engloban un amplio grupo de bacilos de forma irregular (descritos en el cap. 23). El grupo final de bacterias baciliformes se caracteriza por la presencia de ácidos micólicos de cadena larga en la pared celular. Este componente de dicha pared dificulta la tinción de las células mediante la tinción de Gram, lo que impulsó el desarrollo de la tinción de acidorresistencia. Las bacterias con acidorresistencia total o parcial incluyen los géneros *Nocardia*, *Rhodococcus* y *Mycobacterium* (descritas en los caps. 24 y 25).

### LISTERIA MONOCYTOGENES (cuadro 22-1)

El género *Listeria* está formado por 10 especies, de las que *Listeria monocytogenes* y *Listeria ivanovii* son los únicos patógenos reconocidos. *L. monocytogenes* representa un destacado patógeno del ser humano, mientras que *L. ivanovii* constituye en esencia un patógeno animal. *L. monocytogenes* es un bacilo grampositivo pequeño (0,4 a 0,5 × 0,5 a 2 μm) no ramificado y anaerobio facultativo capaz de proliferar dentro de un amplio abanico de temperaturas (1 °C a 45 °C) y una elevada concentración de sal. Estos **bacilos cortos** aparecen de forma aislada, en parejas o en cadenas cortas (fig. 22-1) y se pueden confundir con *Streptococcus pneumoniae* o *Enterococcus*, lo cual reviste importancia debido

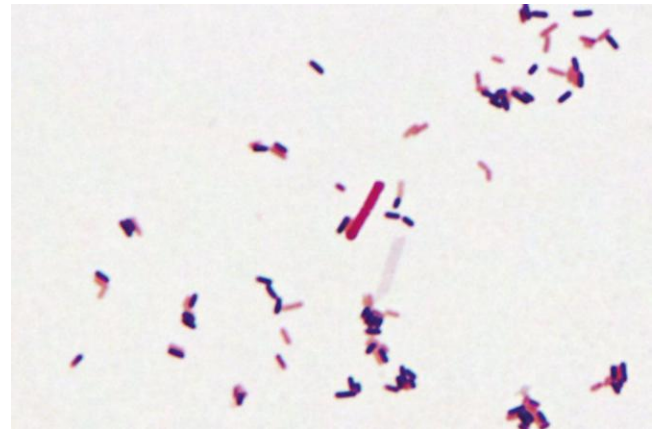
a que tanto *S. pneumoniae* como *L. monocytogenes* pueden producir meningitis. Estos microorganismos son **móviles** a temperatura ambiente, pero no a 37 °C, y muestran una movilidad característica por viraje cuando se examina una gota del caldo de cultivo en el microscopio. *L. monocytogenes* muestra una **débil β-hemólisis** al crecer en placas de agar sangre de carnero. Estos rasgos diferenciales (morfología en la tinción de Gram, motilidad, β-hemólisis) son útiles para la identificación preliminar de *Listeria*. Aunque las bacterias se encuentran ampliamente distribuidas en la naturaleza, la enfermedad humana es infrecuente y está limitada a varias poblaciones bien definidas, como los neonatos, los ancianos, las mujeres embarazadas y los pacientes con deficiencias de la inmunidad celular.

### Patogenia e inmunidad

*L. monocytogenes* es un **patógeno facultativo intracelular**. Tras la ingesta de alimentos contaminados, *L. monocytogenes* puede sobrevivir a la exposición a enzimas proteolíticas, ácido gástrico y sales biliares gracias a la acción protectora de los genes de respuesta al estrés. A continuación las bacterias pueden adherirse a las células anfitrionas mediante la interacción de las proteínas de la superficie bacteriana (p. ej., internalina A [InlA]) con los receptores para las glucoproteínas en la superficie de la célula anfitriona (p. ej., cadherina epitelial [E-cadherina]). Otras internalinas (p. ej., InlB) pueden reconocer receptores en una gama de células anfitrionas más amplia. Los estudios con modelos animales han puesto de manifiesto que esta infección se inicia en los enterocitos o en las células M de las placas de Peyer. Después de penetrar en las células, el pH ácido del fagolisosoma que rodea a las bacterias activa una citolisina formadora de poros (**listeriolisina O**) y dos enzimas diferentes de **fosfolipasa C**, lo que conlleva la liberación de las bacterias en el citosol de la célula. Las bacterias se replican y posteriormente se mueven a través de la célula hasta la membrana celular. Este movimiento está mediado por una proteína bacteriana, **ActA**, la cual se localiza en la superficie celular en un extremo de la bacteria y coordina el **ensamblaje de la actina**. Los extremos distales de la parte final de la actina permanecen fijos mientras el ensamblaje ocurre en la zona adyacente al extremo de la bacteria. Por tanto, la bacteria es empujada hacia la membrana celular y se forma una protrusión (filópodo) que obliga a la bacteria a pasar a la célula adyacente. Una vez que la bacteria es ingerida por la

**Tabla 22-1** *Listeria* y *Erysipelothrix*

| Microorganismo          | Origen histórico  |
|-------------------------|---|
| <i>Listeria</i>         | <i>Listeria</i> , recibe su nombre del cirujano inglés Lord Joseph Lister   |
| <i>L. monocytogenes</i> | <i>monocytum</i> , una célula sanguínea o monocito; <i>genero</i> , producir (productor de monocitos; los extractos de membrana estimulan la producción de monocitos en el conejo, aunque no en la enfermedad del ser humano) |
| <i>Erysipelothrix</i>   | <i>erythros</i> , rojo; <i>pella</i> , piel; <i>thrix</i> , pelo (microorganismo delgado con aspecto de pelo que origina una lesión roja o inflamatoria)  |
| <i>E. rhusiopathiae</i> | <i>rhusios</i> , rojo; <i>pathos</i> , enfermedad (enfermedad roja)   |



**Figura 22-1** Tinción de Gram de *Listeria monocytogenes* en cultivo. *Listeria* se muestra en forma de pequeños bacilos grampositivos; algunos se decoloran con facilidad y aparecen como gramnegativos. El bacilo gramnegativo en el centro de la fotografía, mucho más grande, es *Escherichia coli*.

**CUADRO 22-1**

**Resumen de *Listeria***

**Biología, virulencia y enfermedades**

Cocobacilos grampositivos que con frecuencia se disponen en parejas, por lo que se parecen a los enterococos y a *Streptococcus pneumoniae*

Patógeno facultativo intracelular que puede evitar la eliminación mediada por anticuerpos

Las cepas virulentas producen factores de adhesión a la célula (internalinas), hemolisinas (listeriolisina O, dos fosfolipasas C) y una proteína que media en la motilidad de la actina (ActA)

Capacidad de crecer a 4 °C, en un amplio rango de pH y en presencia de sal, lo que puede ocasionar elevadas concentraciones de bacterias en los alimentos contaminados

**Epidemiología**

Se aísla de la tierra, el agua, la vegetación y de varios animales, incluido el ser humano (portadores gastrointestinales de bajo grado)

La enfermedad se asocia con el consumo de alimentos contaminados (p. ej., leche y queso contaminados, carnes procesadas, vegetales crudos [especialmente repollo]) o con la diseminación transplacentaria de la madre al neonato; los casos esporádicos y epidémicos ocurren durante todo el año

Los neonatos, los ancianos y las mujeres gestantes, así como los pacientes con defectos de la inmunidad celular, tienen riesgo aumentado de padecer esta enfermedad

**Diagnóstico**

La microscopía no es sensible; los cultivos requieren incubación durante 2 o 3 días o enriquecimiento a 4 °C

Móviles a temperatura ambiente, débilmente β-hemolíticos y capaces de crecer a 4 °C y elevadas concentraciones de sal

**Tratamiento, prevención y control**

El tratamiento de elección para la enfermedad grave es penicilina o ampicilina, sola o en combinación con gentamicina

Las personas de riesgo deben evitar el consumo de alimentos de origen animal crudos o parcialmente cocinados, quesos no curados y verduras crudas sin lavar

célula adyacente, se repite el proceso de **lisis fagolisosómica**, **replicación bacteriana** y **movimiento direccional**. La entrada en los macrófagos después de haber atravesado las células que recubren el intestino conduce a las bacterias hasta el hígado y el bazo, lo que produce la diseminación de la enfermedad. Los genes responsables de la lisis de la membrana, la replicación intracelular y el desplazamiento direccional se agregan y están regulados por un solo gen, el gen *prfA* o el «**factor regulador positivo**».

La inmunidad humoral es relativamente poco importante en el desarrollo de las infecciones por *L. monocytogenes*. Estas bacterias se pueden replicar en los macrófagos y moverse en el interior de las células, evitando así la eliminación mediada por anticuerpos. Por este motivo, los pacientes con deficiencias de la **inmunidad celular**, pero no de la humoral, son especialmente susceptibles a las infecciones graves.

**Epidemiología**

*L. monocytogenes* se aísla de diversas fuentes ambientales y de las heces de mamíferos, aves, peces y otros animales. La fuente principal de la infección con este microorganismo es el consumo de alimentos contaminados; sin embargo, puede producirse la transmisión entre humanos principalmente de la madre al hijo en el útero o en el momento del nacimiento. Se estima que una proporción comprendida entre el 1% y el 5% de los individuos sanos son portadores fecales. Debido a que estos microorganismos son ubicuos, es probable que la exposición y la colonización transitoria ocurran en la mayoría de individuos. Se ha calculado que cada año se notifican alrededor de 800 infecciones en los EE.UU. No obstante, muchas infecciones de carácter leve no se registran. Se han documentado algunos brotes extensos asociados al consumo de **productos alimentarios contaminados**. Por ejemplo, un brote registrado en el año 1999 obligó a retirar 14 millones de kilogramos de carne contaminada y unos 7 millones de kilogramos de pavo y pollo procesados en un segundo brote que afectó a varios estados en 2000. Muchas personas estuvieron expuestas a las bacterias antes de que se llevase a cabo la retirada. La incidencia de la enfermedad es también desproporcionada en las **poblaciones de alto riesgo**, como los neonatos, los ancianos, las mujeres embarazadas y los pacientes con deficiencias graves de la inmunidad celular (como receptores de trasplantes, aquejados de linfomas o del síndrome de inmunodeficiencia adquirida [SIDA]).

La listeriosis humana es una enfermedad esporádica que se ve durante todo el año, con epidemias focales y casos esporádicos de listeriosis asociados con el consumo de carne poco hecha (p. ej., salchichas de pavo, carnes frías), leche o queso no pasteurizados o contaminados, vegetales crudos mal lavados y repollo. Debido a que *Listeria* puede crecer en un amplio intervalo de valores de pH, así como a temperaturas frías, los alimentos con un pequeño número de microorganismos pueden presentar una notable contaminación tras un período prolongado de refrigeración. Si la comida no está cocinada o lo ha sido de manera inadecuada (p. ej., preparación en el microondas de carne de vaca o salchichas de pavo) antes de ser consumida, puede aparecer la enfermedad. Aunque las infecciones por *Listeria* son relativamente infrecuentes, es la causa principal de muertes atribuidas a enfermedades de transmisión alimentaria en los EE.UU.

## Enfermedades clínicas (cuadro 22-2)

### Enfermedad neonatal

Se han descrito dos formas de enfermedad neonatal: 1) la **enfermedad de comienzo precoz**, adquirida en el útero por vía transplacentaria, y 2) la **forma de comienzo tardío**, que se adquiere en el nacimiento o poco después de éste. La enfermedad de aparición precoz puede ocasionar aborto, mortinatos o partos prematuros. La **granulomatosis infantil-séptica** es una forma grave de listeriosis de comienzo precoz, que se caracteriza por la formación de abscesos y granulomas

en múltiples órganos y una elevada mortalidad salvo que se trate de forma inmediata.

La enfermedad de comienzo tardío ocurre 2 o 3 semanas después del nacimiento en forma de meningitis o de meningoencefalitis con septicemia. Los signos y los síntomas clínicos no son exclusivos de esta entidad, por lo que se deben excluir otras causas de enfermedades neonatales del sistema nervioso central, como la enfermedad por estreptococos del grupo B.

### Infecciones en mujeres embarazadas

La mayoría de las infecciones en las mujeres embarazadas se producen en el tercer trimestre cuando la inmunidad celular está más alterada. Las mujeres embarazadas padecen típicamente síntomas pseudogripales que pueden resolverse sin tratamiento. A menos que se obtengan hemocultivos en mujeres embarazadas febriles sin otra fuente de infección (p. ej., infección del tracto urinario), la bacteriemia por listeria y el riesgo neonatal asociado puede ser pasado por alto.

### Enfermedad en adultos sanos

La mayoría de las infecciones por *Listeria* en adultos sanos son asintomáticas o se manifiestan en forma de una enfermedad leve de tipo gripal. En algunos pacientes se desarrolla una gastroenteritis aguda autolimitada, caracterizada por un período de incubación de 1 día, seguido de 2 días de síntomas, que incluyen diarrea acuosa, fiebre, náuseas, cefalea, mialgias y artralgias. A diferencia de estas enfermedades autolimitadas, la listeriosis en pacientes de edad avanzada y los afectos de deficiencias de la inmunidad celular reviste mayor gravedad.

### Meningitis en adultos (caso clínico 22-1)

La meningitis es la forma más frecuente de infección por *Listeria* diseminada en adultos. Aunque los signos y síntomas clínicos de la meningitis producida por este microorganismo

#### CUADRO 22-2

#### *Listeria* y *Erysipelothrix*: resúmenes clínicos

##### *Listeria monocytogenes*

###### Enfermedad neonatal

**Enfermedad de comienzo precoz** («granulomatosis infantiséptica»): se adquiere en el útero a través de la placenta y se caracteriza por la formación de abscesos diseminados y granulomas en varios órganos

**Enfermedad de comienzo tardío**: adquirida durante el nacimiento o poco después del mismo; se manifiesta con meningitis o meningoencefalitis con septicemia

**Enfermedad en adultos sanos**: habitualmente representa una enfermedad pseudogripal acompañada o no de gastroenteritis

**Enfermedad en embarazadas o pacientes con deficiencias de la inmunidad celular**: se manifiesta con bacteriemia primaria o bien con enfermedad diseminada con hipotensión y meningitis

##### *Erysipelothrix rhusiopathiae*

**Erisipeloide**: una lesión cutánea inflamatoria pruriginosa y dolorosa con un borde violáceo elevado y una zona despejada central; rara vez se desarrolla una infección cutánea difusa con manifestaciones sistémicas

**Enfermedad cutánea generalizada**: infección cutánea difusa caracterizada por lesiones, ya sea en el área general de la lesión inicial o en otras localizaciones de la piel; son frecuentes la fiebre y las artralgias, pero los hemocultivos suelen ser negativos

**Enfermedad septicémica**: la recuperación de bacterias a partir de muestras de sangre se asocia habitualmente a endocarditis (en su forma aguda o bien en la crónica más frecuente); rara vez se observa la formación de abscesos, meningitis u osteomielitis

#### CASO CLÍNICO 22-1

##### Meningitis por *Listeria* en un varón inmunodeprimido

El siguiente paciente, publicado por Bowie y cols. (*Ann Pharmacother* 38:58-61, 2004), ilustra la presentación clínica de la meningitis por *Listeria*. Un varón de 73 años con artritis reumatoide refractaria fue traído por sus familiares al hospital de área por bajo nivel de conciencia y unos antecedentes de 3 días de evolución con cefaleas, náuseas y vómitos. En ese momento estaba siendo tratado con infliximab, metotrexato y prednisona por la artritis reumatoide. A la exploración el paciente tenía rigidez de nuca, fiebre, un pulso de 92 latidos/min y una presión arterial de 179/72 mmHg. Ante la sospecha de meningitis, se recogieron muestras de líquido cefalorraquídeo y sangre para cultivos. La tinción de Gram del LCR fue negativa y creció *Listeria* en la sangre y el LCR. El paciente recibió tratamiento con vancomicina, se suspendió infliximab y se recuperó sin problemas. El infliximab se ha asociado a una monocitopenia dependiente de la dosis. Como los monocitos son efectores clave para la eliminación de *Listeria*, este paciente inmunodeprimido tenía un riesgo específico de infección por este microorganismo. Es típico que la tinción de Gram no detecte *Listeria* en el LCR, porque las bacterias no se multiplican a niveles detectables.



no son específicos, se debe sospechar *Listeria* en todos los pacientes con un órgano trasplantado, cáncer o en mujeres embarazadas en las que aparece meningitis. La enfermedad se asocia a una elevada mortalidad (20-50%) y secuelas neurológicas importantes en los supervivientes.

### Bacteriemia primaria

Los pacientes con bacteriemia pueden tener unos antecedentes no llamativos de escalofríos y de fiebre (frecuentemente observados en mujeres embarazadas) o una forma de presentación más aguda con fiebre elevada e hipotensión. Sólo los pacientes con inmunodepresión grave y los recién nacidos de mujeres embarazadas con sepsis parecen tener riesgo de muerte.

### Diagnóstico de laboratorio

#### Microscopia

Las preparaciones del líquido cefalorraquídeo (LCR) teñidas con Gram no suelen revelar la presencia de estos microorganismos debido a que las bacterias están generalmente presentes en concentraciones inferiores al límite de detección (p. ej.,  $10^4$  bacterias o menos por mililitro de LCR). Este rasgo los diferencia de la mayor parte de los restantes patógenos bacterianos del sistema nervioso central, los cuales están presentes en concentraciones de 100 a 1.000 veces superiores. Cuando la tinción de Gram muestra microorganismos, suele tratarse de cocobacilos grampositivos intracelulares y extracelulares. Se debe tener cuidado para distinguirlos de otras bacterias, como *S. pneumoniae*, *Enterococcus* y *Corynebacterium*.

#### Cultivo

*Listeria* crece en la mayoría de los medios convencionales de laboratorio, formando pequeñas colonias redondas en los medios de agar después de 1 o 2 días de incubación. Puede ser necesario usar medios selectivos o un **enriquecimiento en frío** (almacenar la muestra en la nevera durante un período prolongado) para detectar listerias en muestras contaminadas con bacterias de crecimiento rápido. La  $\beta$ -hemólisis en medios de agar sangre de carnero puede servir para distinguir *Listeria* de otras bacterias morfológicamente parecidas; sin embargo, la hemólisis es generalmente débil y puede no observarse inicialmente. La hemólisis se favorece mediante el cultivo de los microorganismos en la proximidad de colonias de *Staphylococcus aureus*  $\beta$ -hemolítico. Esta hemólisis potenciada se conoce como prueba positiva de CAMP (Christie, Atkins, Munch-Petersen). La motilidad característica de este microorganismo en un medio líquido o en el agar semisólido también es útil para la identificación preliminar de las listerias. Todos los bacilos grampositivos que se aíslan en la sangre o en el LCR se deben identificar para distinguir entre *Corynebacterium* (un supuesto contaminante) y *Listeria*.

#### Identificación

Se utilizan pruebas bioquímicas seleccionadas para identificar de forma definitiva al patógeno, lo que tiene su importancia porque *L. monocytogenes*, la única especie responsable de enfermedad humana, debe ser diferenciada de otras especies de *Listeria* que pueden contaminar los productos alimenticios. Se emplean métodos serológicos y de tipado molecular en las investigaciones epidemiológicas. Se han descrito 13 serotipos; sin embargo, los serotipos 1/2a, 1/2b y 4b son responsables de la mayoría de las infecciones en los neonatos y en los adultos, por lo que el serotipado no suele ser de utilidad en las investigaciones epidemiológicas. La electroforesis en gel

de campo pulsado (PFGE) es el método molecular utilizado con mayor frecuencia en las investigaciones epidemiológicas de brotes sospechosos.

### Tratamiento, prevención y control

Dado que la mayor parte de los antibióticos sólo son bacteriostáticos para *L. monocytogenes*, la combinación de **gentamicina con penicilina o ampicilina** es el tratamiento de elección de las infecciones graves. Las listerias son resistentes de forma natural a las cefalosporinas y se han descrito resistencias frente a los macrólidos, las fluoroquinolonas y las tetraciclinas, que pueden limitar la utilidad de estos compuestos. La combinación trimetoprima-sulfametoxazol es bactericida para *L. monocytogenes* y se ha empleado con éxito. Otros antibióticos, como linezolid, daptomicina y tigeciclina, han mostrado buena actividad *in vitro*, pero no se han empleado ampliamente en el tratamiento de pacientes.

Debido a que *Listeria* es ubicua y a que la mayoría de las infecciones son esporádicas, la prevención y el control son difíciles. Las personas con riesgo alto de infección deben evitar comer alimentos crudos o parcialmente cocinados de origen animal, quesos no curados y vegetales crudos sin lavar. No se dispone de vacuna y no se ha estudiado la profilaxis antibiótica en pacientes de alto riesgo.

## ERYSIPELOTHRIX RHUSIOPATHIAE

### (cuadro 22-3)

#### Fisiología y estructura

El género *Erysipelothrix* tiene tres especies, de las que *E. rhusiopathiae* es la responsable de la enfermedad en el ser humano. *E. rhusiopathiae* es un bacilo grampositivo, esporógeno y anaerobio facultativo de distribución universal en los animales salvajes y domésticos. Los bacilos son delgados ( $0,2$  a  $0,5 \times 0,8$  a  $2,5 \mu\text{m}$ ) y, en ocasiones, pleomorfos, con tendencia a formar filamentos de hasta  $60 \mu\text{m}$  de longitud («aspecto de pelo»). Se pueden decolorar fácilmente y aparecer como gramnegativos (fig. 22-2). Estos microorganismos son microaerófilos, por lo que prefieren una atmósfera pobre en oxígeno y complementada con dióxido de carbono (5-10%  $\text{CO}_2$ ). Se observan colonias pequeñas y lisas; después de 2-3 días de incubación se observan colonias de mayor tamaño y rugosas. A menos que haya colonias rugosas, las colonias lisas pueden pasar desapercibidas a no ser que se inspeccionen cuidadosamente las placas de cultivo.

#### Patogenia

Se sabe poco acerca de los factores específicos de virulencia de *Erysipelothrix*. Se cree que la producción de neuraminidasa es importante para el anclaje y la entrada a las células epiteliales y una cápsula parecida a los polisacáridos protege a la bacteria de la fagocitosis.

#### Epidemiología

*Erysipelothrix* es un microorganismo ubicuo de distribución universal. Se puede recuperar de las amígdalas y del tracto digestivo de muchos animales salvajes y domésticos, incluidos mamíferos, aves y peces. La colonización es especialmente intensa en **cerdos** y en **pavos**. El suelo rico en material orgánico y las aguas subterráneas contaminadas con residuos animales pueden facilitar la diseminación horizontal entre animales. Las bacterias son resistentes a la desecación y pueden sobrevivir en el terreno durante meses o años. Además, *E. rhusiopathiae* es resistente a las

## CUADRO 22-3

Resumen de *Erysipelothrix*

## Biología, virulencia y enfermedades

Bacilos grampositivos pleomorfos y delgados que pueden formar largos filamentos (es decir, 60  $\mu\text{m}$ )

Se cree que la producción de neuraminidasa es importante para la unión y penetración a las células epiteliales y una cápsula parecida a polisacáridos protege a las bacterias de la fagocitosis

La enfermedad en el ser humano se suele corresponder con una infección cutánea localizada o septicemia asociada a endocarditis

## Epidemiología

Coloniza diversos organismos, en especial el cerdo y el pavo

Habita en el suelo rico en materia orgánica y en las aguas subterráneas contaminadas con residuos procedentes de los animales colonizados

Patógeno infrecuente en EE. UU.

Enfermedad ocupacional de carniceros, procesadores de carne, granjeros, avicultores, manipuladores de pescado y veterinarios

## Diagnóstico

Se observan bacilos grampositivos filamentosos de gran longitud en la tinción de Gram de una muestra procedente del borde en expansión de la lesión

Crece adecuadamente en agar sangre y agar chocolate incubados en una atmósfera de  $\text{CO}_2$  al 5-10%

## Tratamiento, prevención y control

La penicilina es el fármaco de elección en las enfermedades localizada y sistémica; se puede utilizar el ciprofloxacino o la clindamicina en las infecciones cutáneas localizadas en los pacientes alérgicos a la penicilina y, en el caso de las infecciones diseminadas, se puede considerar la ceftriaxona o el imipenem; el microorganismo es sensible a cefalosporinas, fluoroquinolonas, eritromicina y clindamicina; sensibilidad variable a aminoglucósidos y sulfonamidas; resistente a vancomicina

Los trabajadores se deben tapar las zonas de piel expuestas cuando manejen animales o productos animales

Se debe vacunar a los cerdos

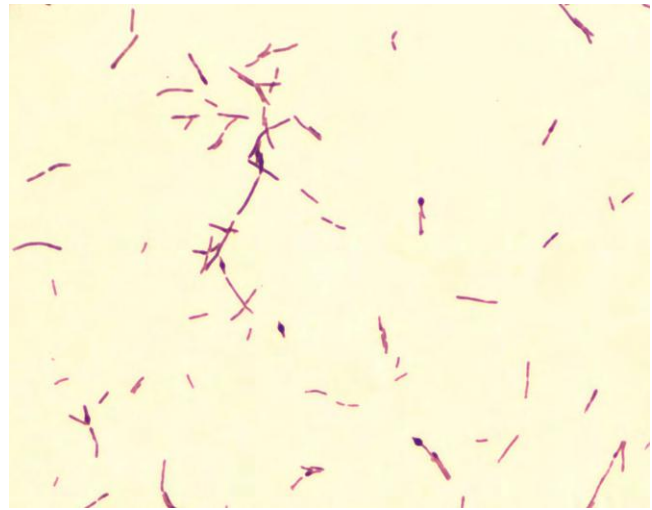


Figura 22-2 Tinción de Gram de *Erysipelothrix rhusiopathiae* en cultivo. Obsérvese la longitud variable de los bacilos y su aspecto «gramnegativo».

## CASO CLÍNICO 22-2

Endocarditis por *Erysipelothrix*

La endocarditis causada por *E. rhusiopathiae* es una enfermedad poco frecuente, pero bien reconocida. El siguiente caso fue publicado por Artz y cols. (*Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 20:587-588, 2001) y es típico de esta enfermedad. Un varón de 46 años, carnicero y con antecedentes de alcoholismo, fue ingresado en el hospital con un exantema eritematoso en la mitad superior del cuerpo y con artralgias en los hombros. La anamnesis demostró una historia de 4 semanas de evolución con sudoración nocturna y escalofríos diarios, que el paciente había atribuido al consumo de alcohol. La exploración física mostró hepatoesplenomegalia, se detectó un soplo sistólico a la auscultación y la ecocardiografía demostró una válvula aórtica calcificada con insuficiencia leve sin vegetaciones. Se obtuvieron cinco muestras para hemocultivo y todas fueron positivas para *E. rhusiopathiae* a los 2 días. El paciente fue trasladado a cirugía para sustitución valvular y se identificaron abscesos paravalvulares durante la intervención. Tras la reparación quirúrgica el paciente recibió clindamicina y penicilina y se recuperó por completo. Este caso ilustra los factores de riesgo (p. ej., carnicero, alcoholismo), la evolución crónica y la utilidad de la cirugía combinada con la antibioterapia eficaz (p. ej., penicilina, clindamicina).

elevadas concentraciones de sal y al condimentado y proceso de ahumado. La enfermedad por *Erysipelothrix* en el ser humano es una zoonosis (diseminación desde animales al ser humano) y constituye una entidad de tipo profesional. Los carniceros, los manipuladores de carne, los granjeros, los que trabajan con las aves de corral, los manipuladores de pescado y los veterinarios presentan un riesgo alto de adquirir la enfermedad. Las infecciones cutáneas se producen de forma característica con posterioridad a la inoculación subcutánea del microorganismo a través de una abrasión o una herida penetrante que sucede durante la manipulación de los productos o la tierra contaminada. La incidencia de la enfermedad en el ser humano se desconoce debido a que la infección por *Erysipelothrix* no es una enfermedad de declaración obligatoria.

## Enfermedades clínicas

(v. cuadro 22-2; caso clínico 22-2)

La enfermedad animal, sobre todo en cerdos, está bien reconocida, pero la enfermedad humana es menos frecuente. Se han descrito las tres formas siguientes de infección del ser humano por *E. rhusiopathiae*: 1) infección cutánea localizada (**erisipeloide**), (no ha de confundirse con las erisipelas estreptocócicas); 2) enfermedad cutánea generalizada, y 3) forma **septicémica**. El erisipeloide es una lesión inflamatoria cutánea que se desarrolla en el lugar del traumatismo tras un período de incubación comprendido entre 2 y 7 días. La lesión, que generalmente se encuentra en los dedos o en las manos, es violácea y tiene un borde elevado. Se extiende lentamente

de forma periférica conforme desaparece la decoloración de su zona central. La lesión es dolorosa y pruriginosa, y el paciente experimenta una sensación pulsátil o de quemazón. La supuración es infrecuente, una característica que distingue el erisipeloide de las erisipelas estreptocócicas. Aunque puede remitir de forma espontánea, su resolución se acelera con un tratamiento antibiótico adecuado. La infección cutánea difusa se caracteriza por el desarrollo de lesiones en el área general de la lesión inicial o en otras localizaciones cutáneas. Son comunes los signos sistémicos de fiebre y artralgias, pero los hemocultivos suelen ser negativos.

La forma septicémica de las infecciones por *Erysipelothrix* es infrecuente, pero cuando aparece se suele asociar a endocarditis. La endocarditis por *Erysipelothrix* puede tener un inicio agudo, aunque generalmente es subagudo. Es frecuente la afectación de válvulas cardíacas que ya se encontraban dañadas (fundamentalmente la válvula aórtica). Las restantes complicaciones sistémicas (p. ej., formación de abscesos, meningitis, osteomielitis) son relativamente infrecuentes.

### Diagnóstico de laboratorio

Los bacilos se localizan sólo en el tejido profundo de la lesión. Por eso se deben tomar muestras de biopsia gruesas o aspirados profundos del margen de la lesión. La tinción con Gram de la muestra es típicamente negativa, aunque la presencia de **bacilos grampositivos delgados** asociados con una lesión característica y la historia clínica pueden ser diagnósticas. *E. rhusiopathiae* no es exigente desde el punto de vista nutricional y es capaz de desarrollarse en la mayoría de los medios de laboratorio convencionales incubados en presencia de CO<sub>2</sub> (5% al 10%); sin embargo, el crecimiento es lento y los cultivos se deben incubar 3 días o más antes de considerarlos negativos. La ausencia tanto de motilidad como de producción de catalasa distingue a este microorganismo de *Listeria*. Lleva a cabo una fermentación débil y produce sulfuro de hidrógeno en agar triple azúcar-hierro. La serología no resulta útil para el diagnóstico, dado que la respuesta de anticuerpos es débil en las infecciones humanas.

### Tratamiento, prevención y control

*Erysipelothrix* es sensible a **penicilina**, la cual constituye el antibiótico de elección tanto para la forma localizada como para la enfermedad sistémica. Las cefalosporinas, los carbapenems, las fluoroquinolonas y la clindamicina son también activos *in vitro*, pero el microorganismo presenta una sensibilidad variable a los macrólidos, las sulfamidas y los aminoglucósidos, y es resistente a vancomicina. En los pacientes alérgicos a la penicilina se puede utilizar el ciprofloxacino o la clindamicina en las infecciones cutáneas localizadas, y se debe considerar el empleo de ceftriaxona o imipenem

en las infecciones diseminadas. Las infecciones en personas con un alto riesgo profesional se previenen mediante el uso de guantes y otros protectores adecuados en las zonas de piel expuestas. La vacunación se utiliza para controlar la enfermedad en el cerdo.

## ESTUDIO DE UN CASO Y PREGUNTAS

Un hombre de 35 años fue hospitalizado debido a cefaleas, fiebre y confusión. Había recibido un trasplante renal 7 meses antes, después de lo cual había recibido fármacos inmunodepresores con el propósito de evitar el rechazo del órgano. Se tomó una muestra de LCR, con un recuento de 36 células/mm<sup>3</sup> con un 96% de leucocitos polimorfonucleares, concentración de glucosa de 40 mg/dl y concentración de proteínas de 172 mg/dl. La tinción de Gram del LCR fue negativa para microorganismos, pero crecieron cocobacilos grampositivos en los hemocultivos y en los cultivos del LCR.

1. ¿Cuál es la causa más probable de la meningitis de este paciente?
2. ¿Cuáles son las posibles fuentes de este microorganismo?
3. ¿Qué factores de virulencia se asocian a este microorganismo?
4. ¿Cómo se trataría esta enfermedad? ¿Qué antibióticos son eficaces *in vitro*? ¿Qué antibióticos son ineficaces?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

### BIBLIOGRAFÍA

Allerberger F, Wagner M: Listeriosis: a resurgent foodborne infection, *Clin Microbiol Infect* 16:16-23, 2010.

Freitag N, Port G, Miner M: *Listeria monocytogenes*—from saprophyte to intracellular pathogen, *Nat Rev Microbiol* 7:623-628, 2009.

Gorby GL, Peacock JE Jr: *Erysipelothrix rhusiopathiae* endocarditis: microbiologic, epidemiologic, and clinical features of an occupational disease, *Rev Infect Dis* 10:317-325, 1988.

Gray MJ, Freitag NE, Boor KJ: How the bacterial pathogen *Listeria monocytogenes* mediates the switch from environmental Dr. Jekyll to pathogenic Mr. Hyde, *Infect Immun* 74:2505-2512, 2006.

Liu D: Identification, subtyping and virulence determination of *Listeria monocytogenes*, an important foodborne pathogen, *J Med Microbiol* 55:645-659, 2006.

Pamer EG: Immune responses to *Listeria monocytogenes*, *Nat Rev Immunol* 4:812-823, 2004.

Safdar A, Armstrong D: Listeriosis in patients at a comprehensive cancer center, 1955-1997, *Clin Infect Dis* 37:359-364, 2003.

Wang Q, et al: Review—*Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Vet Microbiol* 140:405-417, 2010.

Wing E, Gregory S: *Listeria monocytogenes*: clinical and experimental update, *J Infect Dis* 185(Suppl 1):S18-S24, 2002.

## RESPUESTAS

1. Las infecciones por *Listeria* se asocian con la ingesta de alimentos contaminados (p. ej., queso, leche, pavo, verduras crudas) o diseminación transplacentaria de la madre al hijo. Las enfermedades más comunes son la enfermedad neonatal, la bacteriemia en mujeres embarazadas y la enfermedad diseminada, que incluye meningitis en estas poblaciones, así como en pacientes inmunodeprimidos. Las infecciones por *Erysipelothrix* se transmiten a partir de animales colonizados (p. ej., cerdos, pavos) a los humanos. Los individuos que trabajan con animales son los que se encuentran en situación

de mayor riesgo (p. ej., carniceros, trabajadores en industrias cárnicas, granjeros, trabajadores en explotaciones avícolas, manipuladores de pescado, veterinarios). La mayoría de las infecciones son infecciones cutáneas localizadas, aunque también puede producirse endocarditis.

2. El patrón de sensibilidad antimicrobiano en *Listeria* es similar al de los enterococos (p. ej., resistente a cefalosporinas y oxacilina).

3. Morfológicamente *Erysipelothrix* se asemeja a los bacilos gramnegativos, por lo que puede demorarse un diagnóstico exacto.

## ESTUDIO DE UN CASO: RESPUESTAS

1. El cocobacilo grampositivo más común que causa meningitis en los pacientes inmunosuprimidos es *L. monocytogenes*. También se debe considerar *S. pneumoniae*, la causa más común de meningitis bacteriana en los Estados Unidos. Aunque *S. pneumoniae* es un diplococo grampositivo, las células elongadas pueden ser tomadas erróneamente por bacilos grampositivos cortos (cocobacilos) por los microscopistas inexpertos. Sin embargo, *Listeria* son móviles y producen una débil  $\beta$ -hemólisis en medios de agar sangre, propiedades no compartidas por *S. pneumoniae*.

2. Los orígenes más comunes de este microorganismo son los quesos blandos y las carnes frías. *Listeria* puede multiplicarse en estos productos alimenticios hasta alcanzar unas altas concentraciones, aun cuando estén almacenados en un refrigerador. Otros orígenes de este microorganismo

son la leche contaminada y las verduras crudas, como el repollo.

3. *Listeria* es un patógeno intracelular, lo que le permite evitar la fagocitosis. Las cepas virulentas producen también factores de unión a las células y hemolisinas. La capacidad del microorganismo para crecer a temperaturas frías permite que pequeñas cifras de microorganismos se multipliquen hasta conseguir unas concentraciones que pueden producir enfermedad.

4. El tratamiento de las infecciones por *Listeria* se complica por el hecho de que el microorganismo es naturalmente resistente a muchos de los antibióticos utilizados de modo habitual, como las cefalosporinas. El tratamiento de elección de las infecciones graves es una combinación de ampicilina o penicilina con un aminoglucósido. Se han de llevar a cabo pruebas de sensibilidad antimicrobiana porque se ha observado un aumento de la resistencia.

# Corynebacterium y otros bacilos grampositivos

Aunque la difteria se observa de modo muy infrecuente en los Estados Unidos, se siguen notificando infecciones en todo el mundo.

1. ¿Por qué no se observa la difteria en los Estados Unidos pero sí se encuentra en otros países?
2. ¿Por qué carece de utilidad una tinción de Gram de un exudado faríngeo o hemocultivo para el diagnóstico de la difteria? ¿De qué modo se realizaría el diagnóstico en caso de sospecha de difteria?
3. ¿Qué factor de virulencia es responsable de las manifestaciones clínicas de la difteria?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

Los bacilos grampositivos aerobios son un grupo heterogéneo de bacterias que se han agrupado de forma poco exacta según su morfología, propiedades de tinción y contenido de guanina más citosina (G + C). Las bacterias que se analizan en este capítulo guardan una amplia relación con su morfología con la técnica de Gram: tienen una **forma irregular**. Este grupo se suele denominar bacterias **corineformes** («en forma de porra») e incluyen los géneros *Corynebacterium* y otros relacionados (tabla 23-1).

El género *Corynebacterium* es un grupo grande y heterogéneo de más de 100 especies y subespecies que poseen una pared celular que contiene arabinosa, galactosa, ácido meso-diaminopimélico (meso-DAP) y (en la mayoría de las especies) ácidos micólicos de cadenas cortas (de 22 a 36 átomos de carbono). Aunque los organismos con ácidos micólicos de cadenas intermedias o largas se tiñen con las técnicas acidorresistentes (v. caps. 24 y 25), los microorganismos de tipo *Corynebacterium* no son acidorresistentes. La tinción de Gram de estas bacterias revela la presencia de agregados y cadenas cortas de bacilos de forma irregular (semejantes a un garrote) (fig. 23-1). Las corinebacterias son aerobias o anaerobias facultativas, inmóviles y catalasa-positivas. La mayoría de las especies, pero no todas, fermentan los carbohidratos y generan moléculas de ácido láctico. Aunque muchas especies crecen bien en los medios de laboratorio comunes, algunas especies necesitan complementos lipídicos para desarrollarse adecuadamente (cepas lipofílicas).

Las corinebacterias son ubicuas en las plantas y en los animales, y colonizan normalmente la piel, el aparato respiratorio superior, el aparato digestivo y el aparato genitourinario del ser humano. Aunque todas las especies de corinebacterias se pueden comportar como patógenos oportunistas, unas pocas se asocian con una mayor frecuencia a enfermedades (tabla 23-2). La más conocida de éstas es *Corynebacterium diphtheriae*, el agente etiológico de la difteria.

Se han descrito otros géneros de bacterias corineformes. Al final de este capítulo se exponen de forma breve tres géneros que se han asociado con una frecuencia mayor con la enfermedad humana (*Arcanobacterium*, *Rothia*, *Tropheryma*).

## CORYNEBACTERIUM DIPHTHERIAE (cuadro 23-1)

### Fisiología y estructura

*C. diphtheriae* es un bacilo pleomorfo (0,3 a 0,8 × 1 a 8 μm) que se tiñe de manera irregular. Después de una noche de incubación en un medio de agar sangre, se pueden apreciar colonias de 1 a 3 mm. Se pueden usar medios más selectivos para recuperar este patógeno de muestras contaminadas con otros microorganismos. Esta especie se subdivide en cuatro biotipos en función de la morfología de sus colonias y sus propiedades bioquímicas: *belfanti*, *gravis*, *intermedius* y *mitis*. La mayor parte de las enfermedades se debe al biotipo *mitis*.

### Patogenia e inmunidad

La **toxina diftérica** es el principal factor de virulencia de *C. diphtheriae*. El gen *tox*, que codifica la exotoxina, se introduce en las cepas de *C. diphtheriae* mediante un bacteriófago lisogénico (fago β). Son necesarios dos pasos para que se secrete el producto activo del gen: 1) escisión proteolítica de la secuencia adelantada de la proteína *tox* durante la secreción desde la pared bacteriana, y 2) escisión de la molécula de la toxina en dos polipéptidos (A y B) que permanecen unidos mediante un enlace disulfuro. Esta proteína de 58.300 Da es un ejemplo de la clásica **exotoxina A-B**.

Existen tres regiones funcionales en la molécula de toxina, una región catalítica en la subunidad A, una región de unión al receptor y una región de translocación en la subunidad B. El receptor de la toxina es el factor de crecimiento epidérmico de unión a la heparina, que está presente en la superficie de muchas células eucariotas, fundamentalmente en el corazón y en las células nerviosas; su presencia explica los síntomas cardíacos y neurológicos que se observan en los pacientes con difteria grave. La región de la translocación se inserta en la membrana endosómica y facilita el movimiento de la región catalítica hacia el citosol tras la unión de la toxina a la célula del hospedador. La subunidad A finaliza entonces la síntesis de proteínas de dicha célula al inactivar el factor de elongación 2 (EF-2), un factor necesario para el movimiento de las nuevas cadenas peptídicas que se están formando en los ribosomas.

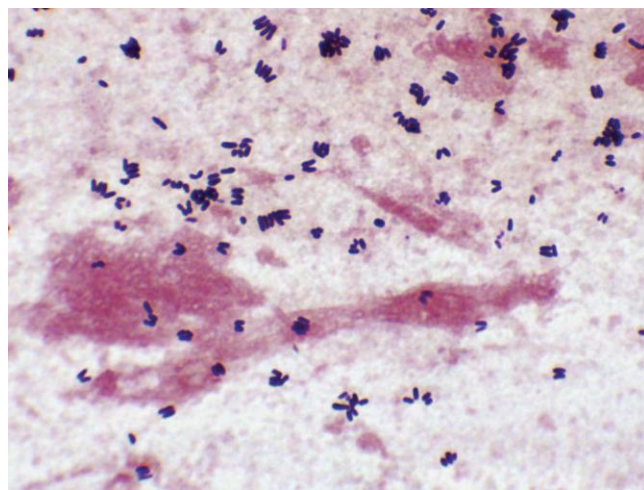
**Tabla 23-1** Bacterias corineformes importantes

| Microorganismo               | Origen histórico   |
|------------------------------|--|
| <i>Corynebacterium</i>       | <i>coryne</i> , garrote; <i>bakterion</i> , pequeña barra (pequeña barra en forma de garrote)  |
| <i>C. diphtheriae</i>        | <i>diphtheria</i> , cuero o piel (en referencia a la membrana curtida que se forma en la faringe en una fase inicial)  |
| <i>C. jeikeium</i>           | <i>jeikeium</i> (especie clasificada en un principio como grupo JK)  |
| <i>C. urealyticum</i>        | <i>urea</i> , urea; <i>lyticum</i> , lisar (capaz de lisar la urea; especie que hidroliza con rapidez la urea)   |
| <i>C. amycolatum</i>         | <i>a</i> , carente; <i>mycolatum</i> , relativo a los ácidos micólicos (especie que no presenta ácidos micólicos en su pared celular)  |
| <i>C. pseudotuberculosis</i> | <i>pseudo</i> , como; <i>tuberculosis</i> (produce infecciones purulentas crónicas [p. ej., tuberculosis] en ovejas y otros animales de sangre caliente)                         |
| <i>C. ulcerans</i>           | <i>ulcerans</i> (puede originar úlceras faríngeas semejantes a las producidas por <i>C. diphtheriae</i> )  |
| <i>Arcanobacterium</i>       | <i>arcanus</i> , secretor; <i>bacterium</i> , barra (bacteria secretora; microorganismo de crecimiento lento cuyo aislamiento resulta complicado)                                |
| <i>Rothia mucilaginosa</i>   | Recibe este nombre en honor a Roth, el microbiólogo que estudió inicialmente este grupo de microorganismos; <i>mucilaginosa</i> quiere decir «mucoide» (microorganismo mucoide). |

Debido a que el recambio de EF-2 es muy lento y a que sólo existe alrededor de una molécula por ribosoma en cada célula, se ha estimado que una única molécula de exotoxina puede inactivar todo el contenido de EF-2 en una célula para interrumpir por completo la síntesis de proteínas en la célula del hospedador. La síntesis de la toxina está regulada por un elemento codificado en un cromosoma, el represor de la toxina diftérica (DTxR). Esta proteína, que se activa en presencia de concentraciones elevadas de hierro, se puede unir al operador del gen de la toxina y evitar la producción de la misma.

### Epidemiología

La difteria es una enfermedad de distribución universal, fundamentalmente en las zonas urbanas desfavorecidas donde existen condiciones de hacinamiento y el nivel de inmunidad inducida por la vacuna es bajo. La mayor epidemia registrada



**Figura 23-1** Tinción de Gram del género *Corynebacterium* en una muestra de esputo.

**Tabla 23-2** Especies de *Corynebacterium* asociadas a enfermedades humanas

| Microorganismo                | Enfermedades   |
|-------------------------------|--|
| <i>C. diphtheriae</i>         | Difteria (respiratoria, cutánea); faringitis y endocarditis (cepas no toxigénicas)   |
| <i>C. jeikeium</i> (grupo JK) | Septicemia, endocarditis, infección de heridas, infecciones asociadas a cuerpos extraños (catéter, anastomosis, prótesis)                  |
| <i>C. urealyticum</i>         | Infecciones del tracto urinario (incluidas pielonefritis y cistitis con litiasis alcalina), septicemia, endocarditis, infección de heridas |
| <i>C. amycolatum</i>          | Infección de heridas, infecciones asociadas a cuerpos extraños, septicemia, infecciones del tracto urinario, infecciones respiratorias     |
| <i>C. pseudotuberculosis</i>  | Linfadenitis, linfagitis ulcerosa, formación de abscesos, difteria respiratoria  |
| <i>C. ulcerans</i>            | Difteria respiratoria  |

### CUADRO 23-1

#### Resumen de *Corynebacterium diphtheriae*

##### Biología, virulencia y enfermedades

Bacilos pleomorfos grampositivos  
El principal factor de virulencia es la toxina diftérica, una exotoxina A-B; inhibe la síntesis de proteínas  
El agente etiológico de la difteria; existen formas respiratorias y cutáneas

##### Epidemiología

Distribución universal que se mantiene por los portadores asintomáticos y por los pacientes infectados  
El ser humano es el único reservorio conocido, siendo portador en la orofaringe y en la piel  
Se transmite de persona a persona mediante la exposición a las gotas respiratorias o el contacto cutáneo  
La enfermedad se observa en niños o en adultos no vacunados o con disminución de la inmunidad que viajan a países con enfermedad endémica  
La difteria es infrecuente en EE.UU. y en otros países con programas de vacunación activos.

##### Diagnóstico

El examen microscópico es inespecífico; se observa la formación de gránulos metacromáticos en *C. diphtheriae* y otras corinebacterias  
Se deben llevar a cabo cultivos en medios no selectivos (agar sangre) y selectivos (agar cisteína-telurito, medio de cultivo Tinsdale, agar colistina-nalidíxico)  
La identificación de sospecha de *C. diphtheriae* se puede basar en la presencia de cisteinasa y la ausencia de piracinamidas; la identificación definitiva se realiza mediante pruebas bioquímicas o secuenciación de los genes específicos de la especie  
La demostración de exotoxina se fundamenta en la prueba de Elek o en la reacción en cadena de la polimerasa

##### Tratamiento, prevención y control

Infecciones tratadas con antitoxina diftérica para neutralizar la exotoxina; utilización de penicilina o eritromicina para eliminar *C. diphtheriae* y acabar con la producción de toxina y vacunación de pacientes convalecientes con el toxoide diftérico con el fin de estimular la formación de anticuerpos protectores  
Administración de la vacuna diftérica y de las dosis de recuerdo a la población susceptible

a finales del siglo XX ocurrió en la antigua Unión Soviética, donde en 1994 se documentaron casi 48.000 casos y 1.746 fallecimientos. *C. diphtheriae* se mantiene en la población como consecuencia del estado de **portador asintomático** en la bucofaringe o en la piel de las personas inmunizadas. Se transmite de una persona a otra a través de gotitas respiratorias o mediante contacto cutáneo. El **ser humano** representa el **único reservorio conocido** de este microorganismo.

La difteria se ha convertido en una enfermedad infrecuente en EE.UU. gracias a la introducción de un programa de vacunación activa, como lo demuestra el hecho de que en 1921 se recogieran más de 200.000 casos, pero desde 2003 no se han notificado casos. Un análisis de las infecciones por *C. diphtheriae* en el Reino Unido, entre 1986 y 2008, identificó que el principal factor de riesgo de infección fue el viaje de individuos no inmunizados a países con enfermedad endémica (p. ej., Subcontinente Indio, África, Sudeste Asiático). La difteria es fundamentalmente una enfermedad pediátrica, pero la incidencia más elevada corresponde a los grupos de más edad en las zonas donde se implementaron programas de vacunación activa para la población pediátrica. También se producen infecciones cutáneas por *C. diphtheriae* toxigénico (difteria cutánea), aunque no se conoce cuál es su incidencia debido a que se trata de una enfermedad cuya declaración no es obligatoria.

## Enfermedades clínicas

La presentación clínica de la difteria viene determinada por: 1) el lugar de la infección; 2) el estado inmunitario del paciente, y 3) la virulencia del microorganismo. La exposición a *C. diphtheriae* puede originar colonización asintomática de las personas con inmunidad completa, enfermedad respiratoria leve en las personas parcialmente inmunizadas o enfermedad fulminante, y algunas veces mortal, en pacientes no inmunizados (cuadro 23-2). La toxina diftérica se produce en el sitio de infección y luego se disemina a través de la sangre para producir los signos sistémicos de la difteria. No es preciso que el microorganismo penetre en la sangre para producir enfermedad.

### Difteria respiratoria (caso clínico 23-1)

Los síntomas de la difteria que afectan al aparato respiratorio se desarrollan después de un período de incubación de 2 a 4 días. Los microorganismos se multiplican en el interior de células epiteliales de la faringe o de superficies adyacentes e inicialmente producen un daño localizado como consecuencia de la actividad de la exotoxina. El inicio es abrupto, con malestar general, dolor de garganta, **faringitis exudativa** y febrícula. El exudado se transforma en una **seudomembrana** formada por bacterias, linfocitos, células plasmáticas, fibrina y células muertas que puede recubrir las amígdalas, la úvula y el paladar, y se puede extender en la parte superior hasta la nasofaringe y en la parte inferior hasta la laringe

#### CUADRO 23-2

##### *Corynebacterium diphtheriae*: resúmenes clínicos

**Difteria respiratoria:** comienzo brusco con faringitis exudativa, garganta irritada, febrícula y malestar; se forma una pseudomembrana sobre la faringe; en enfermos en estado crítico las complicaciones más significativas son cardíacas y neurológicas

**Difteria cutánea:** se forma una pápula en la piel que evoluciona a una úlcera de evolución tórpida; pueden aparecer signos sistémicos

#### CASO CLÍNICO 23-1

##### Difteria respiratoria

Lurie y cols. (*JAMA* 291:937-938, 2004) publicaron el último caso de difteria respiratoria visto en EE.UU. Un varón de 63 años no vacunado desarrolló un dolor de garganta mientras pasaba 1 semana de vacaciones en la zona rural de Haití. A los 2 días de regresar a Pennsylvania, acudió a un hospital local por dolor de garganta y dificultad para la deglución. Recibió tratamiento con antibióticos orales, pero a los 2 días acudió de nuevo con escalofríos, sudoración, dificultad para tragar y respirar, náuseas y vómitos. Presentaba una reducción del murmullo vesicular en el pulmón izquierdo y las radiografías confirmaron los infiltrados pulmonares con una hiperplasia de la epiglotis. La laringoscopia mostró exudados amarillentos en las amígdalas, la parte posterior de la faringe y el paladar blando. Fue ingresado en la unidad de vigilancia intensiva y recibió tratamiento con azitromicina, ceftriaxona, nafcilina y esteroides, pero en los 4 días posteriores presentó hipotensión y febrícula. Los cultivos fueron negativos para *Corynebacterium diphtheriae*. Al octavo día de evolución la radiografía de tórax mostró infiltrados en las bases pulmonares derecha e izquierda y se observó un exudado blanquecino compatible con una pseudomembrana de *C. diphtheriae* sobre las estructuras supraglóticas. Los cultivos en aquel momento seguían siendo negativos para *C. diphtheriae*, pero las pruebas de PCR para la detección del gen de la exotoxina fueron positivas. A pesar del tratamiento agresivo, el paciente siguió empeorando y falleció a los 17 días del ingreso por complicaciones cardíacas. Este paciente ilustra 1) el factor de riesgo de un paciente no inmunizado que viaja a una región endémica, 2) la forma de presentación clásica de la difteria respiratoria grave, 3) los retrasos asociados con el diagnóstico de una enfermedad poco frecuente y 4) las dificultades que tienen actualmente los laboratorios para aislar el microorganismo en cultivo.

(fig. 23-2). La pseudomembrana se encuentra firmemente adherida al tejido respiratorio y es difícil de desprender sin que sangre el tejido subyacente (característico de la difteria). Cuando el paciente se recupera tras alrededor de 1 semana de enfermedad, la membrana se desprende y es expectorada. Las complicaciones sistémicas en los pacientes con formas graves de la enfermedad afectan principalmente al corazón y el sistema nervioso. Es posible detectar evidencias de **miocarditis** en la mayor parte de los pacientes con difteria, que se manifiestan típicamente a las 1-2 semanas de la enfermedad y cuando los síntomas faríngeos empiezan a mejorar. Los síntomas pueden aparecer de forma aguda o gradual y su gravedad se acentúa hasta la insuficiencia cardíaca congestiva, las arritmias cardíacas y la muerte. La **neurotoxicidad** es proporcional a la gravedad de la enfermedad primaria, que viene condicionada por la inmunidad de los pacientes. La mayor parte de los enfermos con una enfermedad primaria grave sufren neuropatía, que inicialmente se limita al paladar blando y la faringe, pero que posteriormente condiciona una parálisis oculomotora y ciliar que evoluciona a una neuritis periférica.

##### Difteria cutánea

La difteria cutánea se adquiere por el contacto de la piel con otras personas infectadas. El microorganismo coloniza la piel y llega al tejido subcutáneo a través de interrupciones de la



**Figura 23-2** Faringe de una mujer de 39 años con una difteria confirmada en bacteriología. La fotografía se obtuvo a los 4 días de la aparición de fiebre, malestar y dolor de garganta. La hemorragia ocasionada por la eliminación de la membrana mediante raspado se reconoce como una zona oscura en el lado izquierdo. (De Mandell G, Bennett J, Dolin R: *Principles and practice of infectious diseases*, 7.ª ed., Filadelfia, 2010, Elsevier Churchill Livingstone.)

barrera de la piel. En primer lugar se forma una pápula, que posteriormente se transforma en una **úlcer crónica que no desaparece**, la cual se recubre en algunas ocasiones de una membrana grisácea. Es frecuente encontrar también *Staphylococcus aureus* o *Streptococcus pyogenes* en la herida.

### Diagnóstico de laboratorio

El tratamiento inicial de un paciente con difteria se instaura sobre la base del diagnóstico clínico, no de los resultados de laboratorio, debido a la imposibilidad de disponer de los resultados definitivos en un plazo inferior a 1 semana.

#### Microscopia

Los resultados del examen microscópico del material clínico no son fiables. Se han descrito gránulos metacromáticos en las bacterias teñidas con azul de metileno, pero esta propiedad no es específica de *C. diphtheriae*.

#### Cultivo

Las muestras para aislar *C. diphtheriae* se deben recoger de la nasofaringe y de la garganta, y se deben inocular tanto en una placa de agar sangre enriquecido no selectivo como en un medio especialmente preparado para este microorganismo (p. ej., agar sangre con cisteína-telurito [CTBA], medio de cultivo Tinsdale, agar colistina-nalidíxico [CNA]). El telurito inhibe el crecimiento de la mayor parte de las bacterias respiratorias y los bacilos gramnegativos y se reduce por *C. diphtheriae*, lo que da lugar a un color característico gris o negro del agar. La degradación de la cisteína por la actividad cisteinasa de *C. diphtheriae* genera un halo pardo alrededor de las colonias. El CTBA se puede almacenar mucho tiempo (algo práctico en el caso de cultivos que se realizan con poca frecuencia), pero inhibe algunas cepas de *C. diphtheriae*. El medio de cultivo Tinsdale es el mejor para recuperar *C. diphtheriae* en muestras clínicas, pero se puede almacenar poco tiempo y necesita suero de caballo. Dado que las infecciones causadas por *C. diphtheriae* rara vez se observan en áreas no endémicas, no se suele disponer de CTBA y de medio de Tinsdale en la mayoría de los laboratorios. El CNA se utiliza comúnmente para el aislamiento selectivo de bacterias grampositivas; por tanto, es una alternativa práctica como medio de cultivo. Independientemente del medio de

cultivo utilizado, todos los aislamientos que se parezcan a *C. diphtheriae* deben ser identificados mediante pruebas bioquímicas y se debe confirmar la presencia de exotoxina de la difteria porque hay cepas atoxigénicas.

#### Identificación

La identificación de sospecha de *C. diphtheriae* se puede realizar por la presencia de cistinasa y la ausencia de piricinamidasas (dos reacciones enzimáticas que se determinan con rapidez). Las pruebas bioquímicas más amplias o la secuenciación de ácidos nucleicos de los genes específicos de cada especie son necesarias para reconocer la especie.

#### Pruebas de toxicidad

Todas las cepas de *C. diphtheriae* se deben analizar con respecto a la producción de exotoxina. El patrón de referencia para la detección de la toxina diftérica es un ensayo de inmunodifusión *in vitro* (prueba de Elek). Un método alternativo es la detección del gen de la exotoxina con empleo de un **método de amplificación de los ácidos nucleicos basado en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR)**. Esta prueba es capaz de detectar el gen *tox* en cepas clínicas y directamente en muestras clínicas (p. ej., los exudados de la membrana diftérica o el material de biopsia). Aunque esta prueba es rápida y específica, las cepas en las que no se expresa el gen *tox* (presumiblemente porque se expresa el **represor de la toxina diftérica**) pueden dar una señal positiva. Las cepas no toxigénicas de *C. diphtheriae* no producen la difteria clásica; sin embargo, no deben ser pasadas por alto ya que estas cepas se han asociado con otras enfermedades con significación clínica, como la septicemia, la endocarditis, la artritis séptica, la osteomielitis y la formación de abscesos.

### Tratamiento, prevención y control

El aspecto más importante del tratamiento de la difteria es la administración precoz de la **antitoxina diftérica** con el fin de neutralizar de forma específica la exotoxina antes de que ésta se una a la célula del hospedador. La muerte celular es inevitable tras la internalización de la toxina. Lamentablemente, dado que inicialmente puede no ser sospechada, puede producirse una progresión importante de la enfermedad antes de que se administre la antitoxina. Se usa también el tratamiento antibiótico con **penicilina** o con **eritromicina** para destruir las células de *C. diphtheriae* e inhibir la producción de exotoxina. También es importante el reposo en cama, el aislamiento para evitar una diseminación secundaria y, en los pacientes con difteria respiratoria, el mantenimiento de la permeabilidad de la vía aérea. La **vacunación con el toxoide** es necesaria tras la recuperación del paciente, ya que un gran número de sujetos no logra fabricar anticuerpos protectores con posterioridad a una infección natural.

La difteria sintomática se puede prevenir mediante la vacunación activa de las personas con toxoide diftérico. El toxoide, no tóxico e inmunogénico, se prepara tratando la toxina con formalina. Inicialmente, los niños reciben cinco inyecciones de esta preparación con antígenos del tétanos y de la tos ferina (**vacuna DTP**) a los 2, 4, 6, 15 o 18 meses de vida, así como a los 4 o 6 años. Después de esta edad, se recomienda la administración de vacunaciones de recuerdo con el toxoide diftérico combinado con el toxoide tetánico cada 10 años. Está bien demostrada la eficacia de la inmunización, ya que la enfermedad queda restringida a los individuos no inmunes o inmunizados de forma incompleta.

Las personas que están en contacto estrecho con pacientes aquejados de difteria confirmada presentan riesgo de padecer

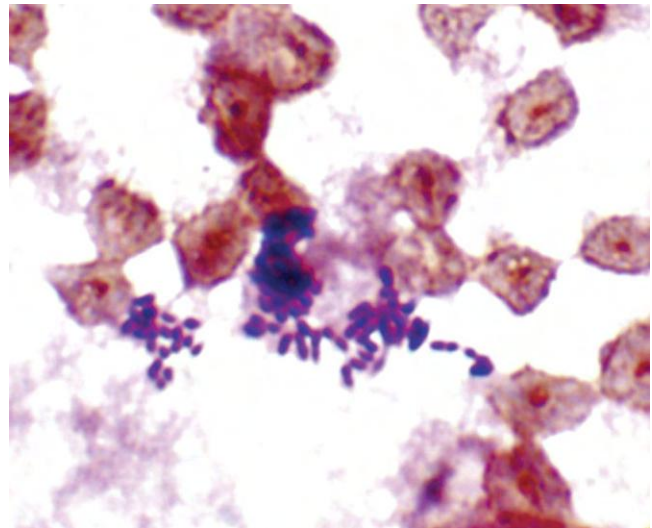


la enfermedad. Se deben obtener muestras nasofaríngeas para cultivo de todos los contactos cercanos, e instaurar inmediatamente el tratamiento profiláctico con eritromicina o penicilina. Cualquier contacto que no haya completado la serie de vacunaciones frente a la difteria, o bien no haya recibido una dosis de recuerdo a lo largo de los últimos 5 años, debe recibir una dosis de recuerdo del toxoide. Las personas expuestas a la difteria cutánea se deben tratar del mismo modo porque se ha descrito que son más contagiosas que los pacientes con difteria respiratoria. Si la infección cutánea o respiratoria está producida por una cepa no toxigénica, no es necesario administrar profilaxis a los contactos.

## OTRAS ESPECIES DE *CORYNEBACTERIUM*

Muchas otras especies de *Corynebacterium* forman parte de la microflora natural del ser humano y son capaces de producir enfermedad. Las especies más frecuentes se recogen en la tabla 23-2 y se resumen en el cuadro 23-3.

*Corynebacterium jeikeium* (fig. 23-3) es un patógeno oportunista bien conocido en los pacientes inmunodeprimidos, fundamentalmente en los que tienen alteraciones hematológicas o catéteres intravasculares. La gente sana no suele ser portadora de este microorganismo, pero su piel puede presentar colonización hasta en el 40% de las personas hospitalizadas, independientemente de cuál sea su situación inmunitaria. Los factores predisponentes para la enfermedad son



**Figura 23-3** Tinción de Gram de *Corynebacterium jeikeium* en un hemocultivo. Obsérvese la forma de cocobacilos pequeños.

la hospitalización prolongada, la neutropenia, el tratamiento previo o concomitante con antibióticos o quimioterápicos, así como la existencia de un catéter intravenoso. Este microorganismo suele mostrar una acusada resistencia a los antibióticos, por lo que el tratamiento antibiótico durante la hospitalización puede favorecer la colonización cutánea. El microorganismo puede penetrar después a través de un catéter intravenoso y producir enfermedad en un paciente inmunodeprimido.

*Corynebacterium urealyticum* no se aísla con frecuencia en las personas sanas; sin embargo, esta especie es un patógeno importante del aparato urinario. Como su nombre indica, *C. urealyticum*, el cual constituye un importante productor de ureasa, puede producir la suficiente ureasa como para alcalinizar la orina, lo que hace posible la formación de **cálculos renales de estruvita**. Los factores de riesgo que se asocian a las infecciones por *C. urealyticum* son la inmunodepresión, los trastornos del aparato genitourinario, los antecedentes de una intervención urológica o la antibioterapia previa. Existen otras corinebacterias productoras de ureasa que se asocian a infecciones urinarias, pero la más frecuente es *C. urealyticum*.

*Corynebacterium amycolatum* se encuentra en la piel, pero no en la bucofaringe. Esta especie es la que se aísla con mayor frecuencia en las muestras clínicas, aunque su importancia se ha subestimado debido a que a menudo se confunde con otras especies de corinebacterias. Esta especie, al igual que *C. jeikeium* y *C. urealyticum*, es resistente a muchos antibióticos y es un importante patógeno oportunista que produce infecciones por cuerpos extraños, infecciones de las heridas, de las vías respiratorias bajas o del tracto urinario.

*Corynebacterium pseudotuberculosis* y *Corynebacterium ulcerans* están íntimamente relacionados con *C. diphtheriae* y pueden portar el gen de la exotoxina de la difteria. Aunque rara vez se observan infecciones humanas causadas por *C. pseudotuberculosis*, se ha descrito que *C. ulcerans* es la causa más común de difteria. Los factores de riesgo de las infecciones por *C. ulcerans* son el consumo de leche y productos lácteos crudos de vacas y cabras y la exposición a animales colonizados, entre ellos perros y gatos domésticos.

Se han asociado otras muchas especies de *Corynebacterium* a infecciones oportunistas. Estas bacterias están presentes con frecuencia en las superficies cutáneas y mucosas, por lo que su aislamiento en las muestras clínicas puede ser un hallazgo importante o bien limitarse únicamente a una

### CUADRO 23-3

#### Resumen de otras especies de *Corynebacterium*

##### Biología, virulencia y enfermedades

- Bacilos pleomorfos grampositivos
- Algunas especies con importancia clínica necesitan lípidos, como Tween 80, para crecer bien (p. ej., *C. jeikeium*, *C. urealyticum*)
- La exotoxina diftérica A-B puede encontrarse en *C. ulcerans* y *C. pseudotuberculosis*
- Los patógenos del tracto urinario producen ureasa (p. ej., *C. urealyticum*)
- Muchas especies son capaces de adherirse a los cuerpos extraños (p. ej., catéteres, anastomosis, prótesis)
- Algunas especies son resistentes a la mayoría de los antibióticos (p. ej., *C. amycolatum*, *C. jeikeium*, *C. urealyticum*)
- Entre las enfermedades están septicemia, endocarditis, infecciones asociadas a cuerpos extraños, infecciones de heridas, infecciones del tracto urinario, infecciones respiratorias, incluida la difteria

##### Epidemiología

- La mayoría de las infecciones son endógenas (producidas por especies que forman parte de la flora bacteriana normal del hospedador en la superficie cutánea o en las membranas mucosas)

##### Diagnóstico

- Los cultivos en medios no selectivos son fiables, aunque el crecimiento puede ser lento, y se pueden necesitar medios suplementados con lípidos

##### Tratamiento, prevención y control

- El tratamiento con antibióticos eficaces elimina el microorganismo
- Retirada del cuerpo extraño

contaminación de la muestra. La identificación específica de estos microorganismos más allá del género posiblemente carezca de importancia.

El tratamiento de las infecciones por *Corynebacterium* puede ser problemático. *C. jeikeium*, *C. urealyticum* y *C. amycolatum* son generalmente resistentes a la mayoría de los antibióticos, por lo que los pacientes infectados suelen recibir vancomicina. Las otras especies suelen presentar una mayor sensibilidad al tratamiento antibiótico, pero puede ser necesario efectuar una prueba de sensibilidad *in vitro* antes de proceder a seleccionar el tratamiento determinado. La difteria causada por *C. ulcerans* y *C. pseudotuberculosis* debe ser tratada del mismo modo que la enfermedad causada por *C. diphtheriae*.

## OTROS GÉNEROS CORINEFORMES

Otros géneros de bacilos grampositivos de forma irregular pueden colonizar al ser humano y producir enfermedades (tabla 23-3). *Arcanobacterium* es uno de los géneros corineformes más frecuentes asociados a enfermedad humana. Esta bacteria puede provocar faringitis y un exantema del tipo de la escarlatina, que recuerda a la enfermedad estreptocócica, infecciones polimicrobianas de heridas y, con menor frecuencia, infecciones sistémicas como la septicemia y la endocarditis. Estas infecciones se pueden tratar con penicilina o eritromicina.

*Rothia mucilaginosa*, el miembro más importante de este género, coloniza la orofaringe. Dos propiedades son importantes: Esta especie adopta forma cocoide más que bacilar y las colonias son mucoides y pegajosas. Esta propiedad de adherencia se expresa *in vivo* porque los microorganismos se pueden adherir a las válvulas cardíacas lesionadas y producir una endocarditis. La actividad de los antibióticos frente a *R. mucilaginosa* resulta impredecible, de forma que se deben realizar pruebas de susceptibilidad *in vitro*.

*Tropheryma whippelii* es la bacteria responsable de la enfermedad de Whipple, un trastorno caracterizado por artralgias, diarrea, dolor abdominal, pérdida de peso, adeno-patías, fiebre e hiperpigmentación cutánea. Históricamente esta enfermedad se diagnosticaba por la clínica y por la identificación de inclusiones positivas con el ácido peryódico de Schiff en los macrófagos espumosos que infiltraban la lámina propia del intestino delgado. Aunque los cultivos *in vitro* de estas muestras eran negativos siempre, se pudo confirmar el origen bacteriano de la enfermedad con técnicas de diagnóstico molecular. El microorganismo puede crecer lentamente

en las células en cultivo de tejidos, pero no se han establecido cultivos sin células. La confirmación de laboratorio de esta enfermedad clínica se realiza en este momento con la amplificación mediante PCR de una secuencia específica del ADN bacteriano de esta especie. El tratamiento recomendado en este momento son 2 semanas de penicilina y estreptomycin parenterales, seguidas de trimetoprima-sulfametoxazol oral durante 1 año o más.

## ESTUDIO DE UN CASO Y PREGUNTAS

Un hombre de 78 años con antecedentes de hipertensión acudió al hospital por un cuadro de cefalea grave de 4 horas de evolución. Se encontraron indicios de hemorragia subaracnoidea e hidrocefalia, por lo que hubo de colocarse una derivación auriculoventricular izquierda. Una semana después de la intervención comenzó con fiebre. *C. jeikeium* se aisló en los hemocultivos y en los cultivos del líquido que posteriormente se recogió de la derivación.

1. ¿Qué factores de riesgo se asocian a las infecciones por *C. jeikeium*?
2. ¿Qué antibioterapia se puede administrar en las infecciones por este microorganismo?
3. Nombre dos especies de *Corynebacterium* que normalmente sean resistentes a múltiples antibióticos.
4. ¿Qué enfermedades se asocian a estos microorganismos?
5. La difteria está causada por una exotoxina producida por *C. diphtheriae*, *C. ulcerans* y *C. pseudotuberculosis*. Explique la síntesis y el modo de acción de la exotoxina diftérica.

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

Visite [www.StudentConsult.com](http://www.StudentConsult.com) para ver una animación que muestra el funcionamiento de la toxina diftérica.

## BIBLIOGRAFÍA

- Coyle MA, Lipsky BA: Coryneform bacteria in infectious diseases: clinical and laboratory aspects, *Clin Microbiol Rev* 3:227-246, 1990.
- Esteban J, et al: Microbiological characterization and clinical significance of *Corynebacterium amycolatum* strains, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 18:518-521, 1999.
- Fenollar F, et al: Whipple's disease, *N Engl J Med* 356:55-66, 2007.
- Funke G, et al: Clinical microbiology of coryneform bacteria, *Clin Microbiol Rev* 10:125-159, 1997.
- George MJ: Clinical significance and characterization of *Corynebacterium* species, *Clin Microbiol Newsletter* 17:177-180, 1995.
- McNeil M, Brown J: The medically important aerobic actinomycetes: epidemiology and microbiology, *Clin Microbiol Rev* 7:357-417, 1994.
- Pascual C, et al: Phylogenetic analysis of the genus *Corynebacterium* based on 16S rRNA gene sequences, *Int J Syst Bacteriol* 45:724-728, 1995.
- Popovic T, et al: Molecular epidemiology of diphtheria in Russia, 1985-1994, *J Infect Dis* 174:1064-1072, 1996.
- Soriano F, et al: Urinary tract infection caused by *Corynebacterium* group D2: report of 82 cases and review, *Rev Infect Dis* 12:1019-1034, 1990.
- Wagner K, et al: Diphtheria in the United Kingdom, 1986-2008: the increasing role of *Corynebacterium ulcerans*, *Epidemiol Infect* 138:1519-1530, 2010.

**Tabla 23-3** Bacilos grampositivos corineformes que se asocian con menos frecuencia a enfermedades en el ser humano

| Microorganismo         | Enfermedades   |
|------------------------|--|
| <i>Arcanobacterium</i> | Faringitis, celulitis, infección de heridas, formación de abscesos, septicemia, endocarditis |
| <i>Rothia</i>          | Endocarditis, infecciones asociadas a cuerpos extraños                                       |
| <i>Tropheryma</i>      | Enfermedad de Whipple  |



## RESPUESTAS

1. La difteria se previene por medio de la inmunización activa de las personas con el toxoide diftérico. En los Estados Unidos se administra a los niños cinco inyecciones del toxoide combinadas con los antígenos de la tos ferina y del tétanos (vacuna DTP), seguida de una vacunación de refuerzo con tétanos cada 10 años. La enfermedad se observa en países en los que no está establecido un programa de vacunación.

2. La observación de bacilos grampositivos en un exudado faríngeo no es específico de *C. diphtheriae* porque en los exudados faríngeos se observan comúnmente especies de *Corynebacterium*. Aunque los microbiólogos experimentados puedan tener un elevado índice de sospecha

cuando se observan las bacterias en una muestra teñida, la exactitud de esta prueba sería baja excepto en una situación de brote. Igualmente, por lo general las infecciones permanecen localizadas en las lesiones faríngeas, por lo que los hemocultivos suelen ser negativos. El cultivo es el método de laboratorio habitual para el diagnóstico de la difteria. La demostración de la producción de una toxina es importante porque se han descrito cepas atoxigénicas. Otra posibilidad es que se puede detectar el gen que codifica la exotoxina por amplificación de ácidos nucleicos basada en la PCR.

3. La exotoxina diftérica es responsable de la enfermedad clínica. Se trata de una toxina A-B (dos componentes) que se une a la superficie de las células cardíacas y nerviosas, produciendo síntomas cardíacos y neurológicos.

## ESTUDIO DE UN CASO: RESPUESTAS

1. *C. jeikeium* es un patógeno oportunista que produce con mayor frecuencia enfermedad en pacientes inmunocomprometidos, sobre todo en los afectos de trastornos hematológicos o catéteres intravasculares. El microorganismo es capaz de conseguir acceso a partir de la piel o de las membranas mucosas de estos pacientes a la sangre y establecer la enfermedad.

2. Esta especie de *Corynebacterium* es relativamente resistente a los antibióticos. El antibiótico más fiable para el tratamiento de las infecciones graves es la vancomicina.

3. Otras dos especies asociadas comúnmente con la resistencia a antibióticos son *C. urealyticum* y *C. amycolatum*.

4. *C. urealyticum* se asocia más comúnmente con infecciones del tracto urinario, y afecta frecuentemente a los riñones (pielonefritis), con formación de cálculos renales. Con menor frecuencia, este microorganismo causa infecciones de heridas, septicemia y endocarditis. *C. amycolatum* es un

patógeno oportunista aislado comúnmente en muestras clínicas. Se asocia con infecciones por cuerpos extraños (p. ej., infecciones de catéter), infecciones de heridas y septicemia.

5. Las cepas de *C. diphtheriae* responsables de la difteria están infectadas por un bacteriófago lisogénico portador del gen *tox*. El gen codifica la exotoxina responsable de la enfermedad. Después de la transcripción del gen, la secuencia directora es desdoblada de la proteína Tox durante la secreción de la célula bacteriana. Posteriormente se desdobra la molécula de la toxina en dos polipéptidos, A y B, que permanecen unidos por un puente disulfuro (es la clásica exotoxina A-B). La subunidad B de la exotoxina se une a receptores presentes en la superficie de muchas células eucarióticas (incluidas las células cardíacas y nerviosas) e inserta la secuencia de translocación en la membrana endosómica. Se facilita así el movimiento de la región catalítica de la subunidad A al interior del citosol celular. A continuación la subunidad A termina la síntesis proteica de la célula del hospedador al inactivar EF-2, que se requiere para el movimiento de las cadenas peptídicas en los ribosomas.

## Nocardia y bacterias relacionadas

1. En este capítulo se comentan cuatro géneros: *Nocardia*, *Rhodococcus*, *Gordonia* y *Tsukamurella*. ¿Qué propiedad comparten? ¿De qué modo se pueden diferenciar?
2. ¿Qué población de pacientes se halla en mayor riesgo de infecciones por estos microorganismos y cuáles son las enfermedades más comunes?
3. No es frecuente reconocer las infecciones causadas por estos microorganismos. ¿Por qué?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

Los géneros que se comentan en este capítulo son bacilos grampositivos aerobios, que se tiñen de forma débil con técnicas de ácido-alcohol resistencia (es decir, resisten la decoloración con soluciones de ácidos débiles) por la presencia de ácidos micólicos de cadenas de longitud media en la pared celular. *Nocardia* es el microorganismo ácido-alcohol resistente más importante y será el centro de atención principal en este capítulo; sin embargo, se comentarán brevemente otros tres géneros: *Rhodococcus*, *Gordonia* y *Tsukamurella* (tabla 24-1). Las bacterias ácido-alcohol resistentes con ácidos micólicos de cadena larga en la pared celular incluyen el género *Mycobacterium*, que se analiza en el siguiente capítulo. El espectro de las infecciones asociadas a los géneros débilmente ácido-alcohol resistentes es amplio e incluye colonizaciones insignificantes, infecciones cutáneas, enfermedad pulmonar, infecciones sistémicas e infecciones oportunistas (tabla 24-2).

### NOCARDIA (cuadro 24-1)

#### Fisiología y estructura

Las nocardias son bacilos aerobios estrictos que forman filamentos ramificados en los tejidos y los cultivos. Estos filamentos se parecen a las hifas generadas por los hongos y antes se pensaba que *Nocardia* era un hongo; sin embargo, los microorganismos tienen una pared celular grampositiva y otras estructuras celulares propias de las bacterias. La mayor parte de los aislados se tiñen mal con la tinción de Gram y parecen gramnegativos con cuentas intracelulares grampositivas (fig. 24-1). La razón de esta tinción es que las nocardias tienen una estructura célula-pared similar a la de las micobacterias (v. cap. 25), con numerosos ácidos grasos ramificados (p. ej., ácido tuberculoesteárico, ácido meso-diaminopimélico [meso-DAP], ácidos micólicos) presentes en la pared celular. La longitud de los ácidos micólicos en las nocardias (50 a 62 átomos de carbono) es más corta que en las micobacterias (70 a 90 átomos de carbono). Esta diferencia podría explicar por qué, a pesar de que ambos géneros son ácido-alcohol resistentes, *Nocardia* se describe como «ácido-alcohol resistente débil», es decir, es preciso emplear una solución decolorante débil de ácido clorhídrico para demostrar la ácido-alcohol resistencia de las nocardias (fig. 24-2). Esta característica también resulta de utilidad para distinguir a *Nocardia* de otros microorganismos de morfología semejante, como *Actinomyces* (v. cap. 37). La mayor parte de las cepas de *Nocardia* presentan treha-

losa unida a dos moléculas de ácido micólico (trehalosa-6, 6'-dimicolato; *cord factor*). El cord factor es un importante factor de virulencia que facilita su supervivencia intracelular (v. apartado «Patogenia e inmunidad»).

Las especies de *Nocardia* son catalasa-positivas, oxidan carbohidratos y son capaces de crecer en la mayoría de los medios de laboratorio no selectivos para bacterias, micobacterias y hongos; sin embargo, su aislamiento puede requerir entre 3 y 5 días de incubación antes de que se puedan reconocer las colonias en las placas de cultivo, por lo que se debe notificar al laboratorio que los cultivos deben ser incubados más tiempo del habitual de 1 a 2 días. Las colonias inicialmente tienen un aspecto de color blanco pero puede ser muy variable, de seco a céreo, de blanco a anaranjado (fig. 24-3). Las hifas aéreas (hifas que se proyectan desde la superficie de la colonia) y se suelen observar al visualizar las colonias con un microscopio de disección (fig. 24-4). La combinación de la presencia de hifas aéreas y la ácido-alcohol resistencia son distintivas del género *Nocardia* y pueden emplearse para la rápida identificación de sospecha del género.

La clasificación taxonómica del género es, dicho sencillamente, un «revoltijo», y en la actualidad se reconoce que la mayor parte de los microorganismos descritos en la bibliografía están clasificados de forma incorrecta. Tradicionalmente, estos microorganismos se han clasificado en función de su capacidad de utilizar carbohidratos y descomponer diversos sustratos, así como por sus patrones de sensibilidad antimicrobiana. Recientemente se han logrado entender las verdaderas relaciones taxonómicas existentes entre los distintos miembros del género a través de las técnicas de secuenciación génica. En la actualidad se han identificado casi 100 especies, muchas más de las que se pueden identificar por pruebas bioquímicas. Por suerte, la mayor parte de las infecciones son producidas por relativamente pocas especies y la identificación de este grupo de microorganismos a nivel de género, combinado con las pruebas de susceptibilidad *in vitro*, resulta suficiente para tratar a la mayor parte de los pacientes.

#### Patogenia e inmunidad

Aunque se ha descrito la producción de toxinas y hemolisinas por las nocardias, no se ha definido la función de estos factores en la enfermedad. Aparentemente, el principal factor asociado a la virulencia sería la capacidad de las cepas patógenas de evitar su eliminación por los fagocitos. Cuando estos últimos entran en contacto con bacterias, se produce un aumento repentino de la actividad oxidativa que genera

**Tabla 24-1** Bacilos grampositivos y débilmente ácido-alcohol resistentes

| Microorganismo      | Origen histórico  |
|---------------------|---|
| <i>Nocardia</i>     | Se llama así en honor al veterinario francés Edmond Nocard  |
| <i>Rhodococcus</i>  | <i>rhodo</i> , rosa o de color rojo; <i>coccus</i> , baya (cocos de color rojo)                                     |
| <i>Gordonia</i>     | Se llama así en honor a la microbióloga norteamericana Ruth Gordon  |
| <i>Tsakamurella</i> | Se llama así en honor al microbiólogo japonés Michio Tsukamura, que describió el aislamiento inicial de este género |

metabolitos tóxicos del oxígeno (como peróxido de hidrógeno y superóxido). Las cepas patógenas de *Nocardia* se protegen de estos metabolitos por medio de la secreción de **catalasa** y **superóxido-dismutasa**. Igualmente, la superóxido-dismutasa asociada a la superficie confiere protección a las bacterias. Las nocardias también pueden sobrevivir y **replicarse en los macrófagos** al 1) evitar la fusión del fagosoma-lisosoma (mediada por el **cord factor**), 2) evitar la acidificación del fagosoma y 3) evitar la erradicación mediada por la fosfatasa ácida a través de la utilización metabólica de esta enzima como fuente de átomos de carbono.

**Epidemiología**

Las infecciones por *Nocardia* son **exógenas** (es decir, producidas por microorganismos que normalmente no forman parte de la microflora humana). La presencia ubicua del microorganismo en suelo enriquecido en materia orgánica y el gran número de pacientes inmunodeprimidos de los hospitales se ha traducido en un importante aumento de la enfermedad producida por esta bacteria. El incremento es especialmente notable en los grupos de alto riesgo, como los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o que tienen otras deficiencias de las células T, pacientes sometidos a tratamiento inmunosupresor por trasplantes de médula ósea o de órganos sólidos y pacientes inmunocompetentes que presentan compromiso de la función pulmonar por bronquitis, enfisema, asma, bronquiectasias y proteinosis alveolar. La enfermedad broncopulmonar se desarrolla después de la colonización inicial del tracto respiratorio superior por la inhalación y posteriormente aspiración de secreciones orales a las vías respiratorias inferiores. La nocardiosis cutánea

**Tabla 24-2** Enfermedades de algunos actinomicetos patógenos

| Microorganismo      | Enfermedades  | Frecuencia  |
|---------------------|---|-------------|
| <i>Nocardia</i>     | Enfermedades pulmonares (bronquitis, neumonía, abscesos pulmonares); infecciones cutáneas primarias o secundarias (p. ej., micetoma, infecciones linfocutáneas, celulitis, abscesos subcutáneos); infecciones secundarias del SNC (p. ej., meningitis, abscesos cerebrales) | Frecuente   |
| <i>Rhodococcus</i>  | Enfermedades pulmonares (neumonía, abscesos pulmonares); enfermedades diseminadas (p. ej., meningitis, pericarditis); infecciones oportunistas (p. ej., infección de heridas, peritonitis, endoftalmítis traumática)  | Infrecuente |
| <i>Gordonia</i>     | Infecciones oportunistas  | Rara        |
| <i>Tsakamurella</i> | Infecciones oportunistas  | Rara        |

**CUADRO 24-1**

**Resumen de *Nocardia***

**Biología, virulencia y enfermedades**

- Bacilos grampositivos filamentosos y parcialmente ácido-alcohol resistentes; pared celular con ácido micólico
- Aerobio estricto capaz de crecer en casi todos los medios bacterianos, fúngicos y micobacterianos no selectivos; no obstante, puede necesitar incubación prolongada (3 días o más)
- La virulencia se asocia a la capacidad de evitar la destrucción intracelular
- Catalasa y superóxido dismutasa: inactivan metabolitos tóxicos del oxígeno (como peróxido de hidrógeno y superóxido)
- Cord factor: impide la eliminación intracelular de la bacteria en los fagocitos al interferir en la fusión de los fagosomas con lisosomas
- La enfermedad primaria suelen ser infecciones broncopulmonares (p. ej., enfermedad cavitaria) o cutáneas primarias (p. ej., micetoma, infección linfocutánea, celulitis, abscesos subcutáneos)
- Diseminación sobre todo al sistema nervioso central (p. ej., abscesos cerebrales) o a la piel

**Epidemiología**

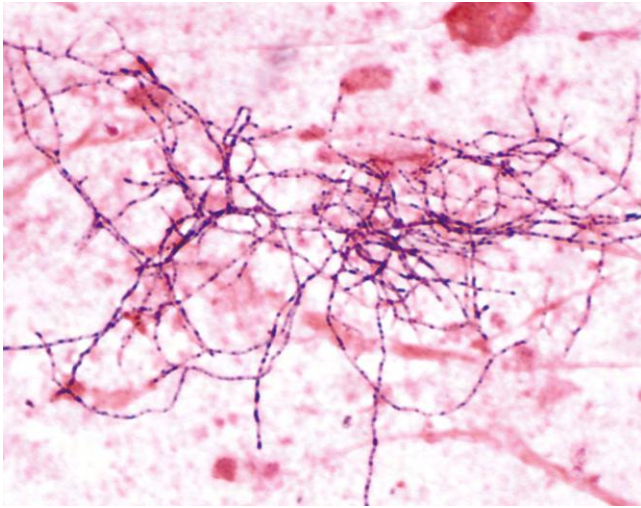
- Distribución universal en suelos enriquecidos con materia orgánica
- Las infecciones exógenas se adquieren por inhalación (pulmonar) o inoculación traumática (cutánea)
- Patógeno oportunista, que produce con más frecuencia enfermedad en pacientes inmunodeprimidos con deficiencias de linfocitos T (receptores de trasplante, pacientes con neoplasias, pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana, pacientes en tratamiento con corticoides)

**Diagnóstico**

- La microscopia es sensible y relativamente específica cuando se observan microorganismos ramificados y parcialmente ácido-alcohol resistentes
- El cultivo es lento e implica un período de incubación de hasta 1 semana; el aislamiento de *Nocardia* en cultivos mixtos puede precisar de medios selectivos (p. ej., agar tamponado con extracto de levadura de carbón)
- La identificación a nivel de género puede efectuarse a partir del aspecto microscópico y macroscópico de la bacteria (ramificaciones, bacilos ácido-alcohol resistentes en colonias con hifas aéreas)
- La identificación a nivel de especie exige el análisis genómico de la mayor parte de las cepas

**Tratamiento, prevención y control**

- Las infecciones se tratan mediante antibioterapia y el cuidado adecuado de la herida
- Se utiliza trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX) como tratamiento empírico inicial en las infecciones cutáneas de los pacientes inmunocompetentes; el tratamiento de las infecciones graves y de las infecciones cutáneas en los pacientes inmunocomprometidos debe incluir TMP-SMX más amikacina en las infecciones pulmonares o cutáneas y TMP-SMX más imipenem o una cefalosporina en las infecciones del sistema nervioso central; se recomienda un tratamiento prolongado (hasta 12 meses)
- No se puede evitar la exposición debido a la ubicuidad de las nocardias

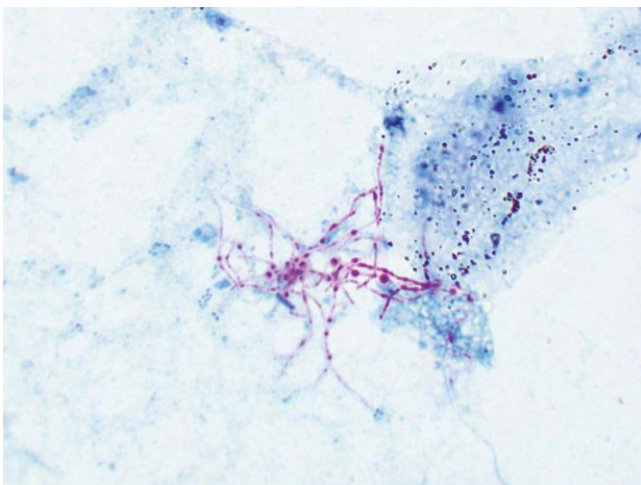


**Figura 24-1** Tinción de Gram de una especie de *Nocardia* en un esputo. Obsérvense los delicados filamentos arrosariados.

primaria se desarrolla después de la introducción traumática de microorganismos en el interior de los tejidos subcutáneos y la afectación cutánea secundaria que típicamente sigue a la diseminación a partir de una localización pulmonar.

### Enfermedades clínicas (cuadro 24-2)

La **enfermedad broncopulmonar** (caso clínico 24-1) causada por los miembros del género *Nocardia* no se puede distinguir de las infecciones por otros microorganismos piógenos, si bien la primera se suele desarrollar con mayor lentitud y la enfermedad pulmonar primaria por *Nocardia* afecta casi siempre a pacientes inmunodeprimidos. Generalmente están presentes signos como tos, disnea y fiebre, aunque no son diagnósticos. Son frecuentes la cavitación y la extensión a la pleura. Aunque el cuadro clínico no sea específico de *Nocardia*, se debe considerar la participación de estos microorganismos en los pacientes inmunodeprimidos aquejados de neumonía con cavitación, en especial en presencia de indicios de diseminación al sistema nervioso central (SNC)



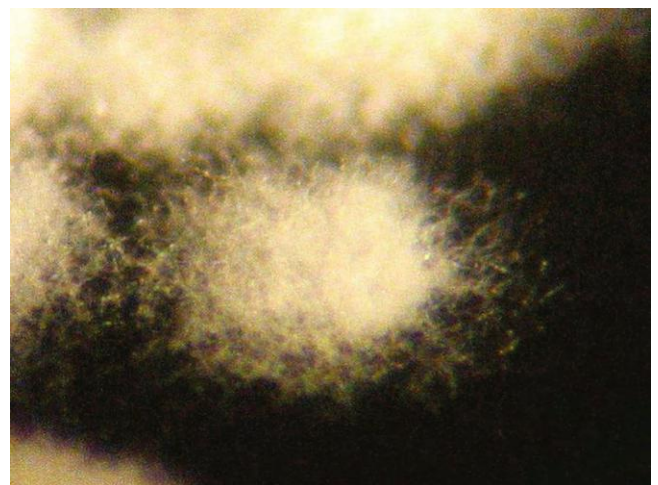
**Figura 24-2** Tinción ácido-alcohol resistente de especies de *Nocardia* en un esputo. A diferencia de las micobacterias, los miembros del género *Nocardia* no retienen de forma regular la tinción («parcialmente ácido-alcohol resistentes»).



**Figura 24-3** Colonias de *Nocardia*.

o a los tejidos subcutáneos. Si se diagnostica una infección pulmonar o diseminada por *Nocardia* en un paciente sin una enfermedad de base, se debería realizar un estudio inmunológico exhaustivo.

Las **infecciones cutáneas** pueden ser infecciones primarias (como micetoma, infecciones linfocutáneas, celulitis, abscesos subcutáneos) o bien deberse a la diseminación secundaria de los microorganismos desde una infección pulmonar primaria. El **micetoma** es una infección indolora crónica caracterizada por una inflamación subcutánea localizada, con afectación de los tejidos subyacentes, el músculo y el hueso, supuración y formación de múltiples fístulas (estrecha trayectoria desde el foco de infección hasta la superficie cutánea). Varios microorganismos pueden producir un micetoma, aunque *Nocardia brasiliensis* constituye la causa más frecuente en Norteamérica, Centroamérica y Sudamérica. Las **infecciones linfocutáneas** se manifiestan con nódulos cutáneos y ulceraciones a lo largo de los vasos linfáticos y afectación de los ganglios linfáticos regionales. Estas infecciones remedan las infecciones cutáneas producidas por algunas especies de micobacterias y el hongo *Sporothrix schenckii*. Asimismo,



**Figura 24-4** Hifas aéreas de *Nocardia*.

## CUADRO 24-2

**Nocardiosis: resúmenes clínicos**

**Enfermedad broncopulmonar:** enfermedad pulmonar indolente con necrosis y formación de abscesos; es frecuente la diseminación al sistema nervioso central o la piel

**Micetoma:** enfermedad destructiva progresiva crónica que afecta generalmente a las extremidades y se caracteriza por granulomas supurativos, fibrosis y necrosis progresivas y formación de fístulas

**Enfermedad linfocutánea:** infección primaria o diseminación secundaria a una localización cutánea; se caracteriza por la formación de un granuloma crónico y nódulos subcutáneos eritematosos y, finalmente, úlceras

**Celulitis y abscesos subcutáneos:** formación de úlceras granulomatosas con eritema circundante y afectación mínima o ninguna de los ganglios linfáticos de drenaje

**Absceso cerebral:** infección crónica acompañada de fiebre, cefaleas y deficiencias locales relacionadas con la localización del (de los) absceso(s) de lento crecimiento

*Nocardia* puede originar **lesiones ulcerativas crónicas, abscesos subcutáneos y celulitis** (fig. 24-5).

Hasta un tercio de los pacientes con infecciones por *Nocardia* presenta afectación del encéfalo, por lo general con formación de **abscesos cerebrales** únicos o múltiples. La enfermedad se puede manifestar inicialmente como una meningitis crónica.

**Diagnóstico de laboratorio**

En los pacientes con afectación pulmonar se deben recoger varias muestras de esputo. La detección microscópica y el aislamiento de *Nocardia* en cultivos de las muestras de sujetos aquejados de enfermedad cutánea o del SNC resultan

## CASO CLÍNICO 24-1

**Nocardiosis diseminada**

Shin y cols. (*Transpl Infect Dis* 8:222-225, 2006) describieron un caso de un varón de 63 años que fue sometido a un trasplante hepático por una cirrosis secundaria a hepatitis C. El paciente recibió tratamiento inmunodepresor, incluido tacrolimús y prednisona, durante 4 meses, momento en el cual volvió al hospital con fiebre y dolor en la parte inferior de la pierna. Aunque la radiografía de tórax era normal, la ecografía mostró un absceso en el músculo sóleo. Se identificaron bacilos grampositivos con tinción débil en la técnica de Gram del pus aspirado del absceso y *Nocardia* creció tras 3 días de incubación. Se empezó tratamiento con imipenem; sin embargo, el paciente sufrió convulsiones a los 10 días y desarrolló una parálisis parcial del lado izquierdo. Los estudios radiológicos cerebrales mostraron tres lesiones. Se cambió el tratamiento por ceftriaxona y amikacina. El absceso subcutáneo y las lesiones cerebrales mejoraron de forma progresiva y el paciente recibió el alta tras 55 días de ingreso. Este paciente ilustra la tendencia de *Nocardia* a infectar a pacientes inmunodeprimidos y diseminarse hacia el encéfalo, además de la lenta velocidad de crecimiento del microorganismo en cultivo y la necesidad secundaria de mantener un tratamiento prolongado.



**Figura 24-5** Lesión cutánea causada por *Nocardia*. (De Sorrell TC y cols.: *Nocardia* species. En Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (editores): *Principles and practice of infectious diseases*, 6.ª ed., Filadelfia, 2004, Elsevier Churchill Livingstone.)

relativamente sencillos como consecuencia de su distribución homogénea en el tejido y el material de los abscesos. Las delicadas hifas producidas por *Nocardia* al desarrollarse en un tejido remedan a las observadas en *Actinomyces*; no obstante, las nocardias se tiñen mal con la tinción de Gram y suelen ser ligeramente ácido-alcohol resistentes (v. fig. 24-2).

Las nocardias crecen en la mayoría de los medios de laboratorio cuando se incuban en una atmósfera con dióxido de carbono al 5% o 10%, aunque la presencia de estos microorganismos de desarrollo lento se puede ver ensombrecida por la de otras bacterias comensales de crecimiento más rápido. La muestra remitida para el análisis de *Nocardia* se inoculará en medios selectivos cuando exista la posibilidad de contaminación por otras bacterias (p. ej., bacterias orales del esputo). Se han obtenido resultados satisfactorios con el medio empleado para aislar las especies de *Legionella* (**agar tamponado con extracto de levadura de carbón [BCYE]**). En efecto, este medio se usa para recuperar *Nocardia* y *Legionella* de las muestras pulmonares. *Nocardia* crece algunas veces en los medios utilizados para el aislamiento de micobacterias y hongos; no obstante, este abordaje es menos fiable que el uso de medios bacterianos específicos. Es importante comunicar al laboratorio la sospecha de nocardiosis dado que la mayoría de los laboratorios no incuba de forma sistemática las muestras clínicas durante más de 1 o 2 días. La detección en medios de cultivo de las especies pertenecientes a *Nocardia* requiere un período más prolongado (1 semana).

La identificación inicial de *Nocardia* no resulta complicada. Los miembros del género se clasifican en un primer momento por la presencia de **bacilos filamentosos parcialmente ácido-alcohol resistentes** e **hifas aéreas** en la superficie de la colonia. Sin embargo, la identificación definitiva a nivel de especie reviste una dificultad mayor porque la mayoría de las especies no pueden ser identificadas de forma exacta por pruebas bioquímicas, aunque muchos laboratorios continúan empleándolas. La identificación precisa de casi todas las especies implica el análisis molecular de los genes del ácido ribonucleico (ARN) ribosómico y los genes constitutivos (p. ej., gen de la proteína de shock térmico). Por otra parte, *Nocardia*, así como otras bacterias y hongos, pueden ser identificadas de modo rápido y exacto a nivel de especie por análisis de proteínas con empleo de espectrometría de masas. Aunque este enfoque de la identificación de los microorganismos se ha introducido sólo recientemente en el laboratorio diagnóstico, probablemente se convertirá en el método de elección en los próximos años.

### Tratamiento, prevención y control

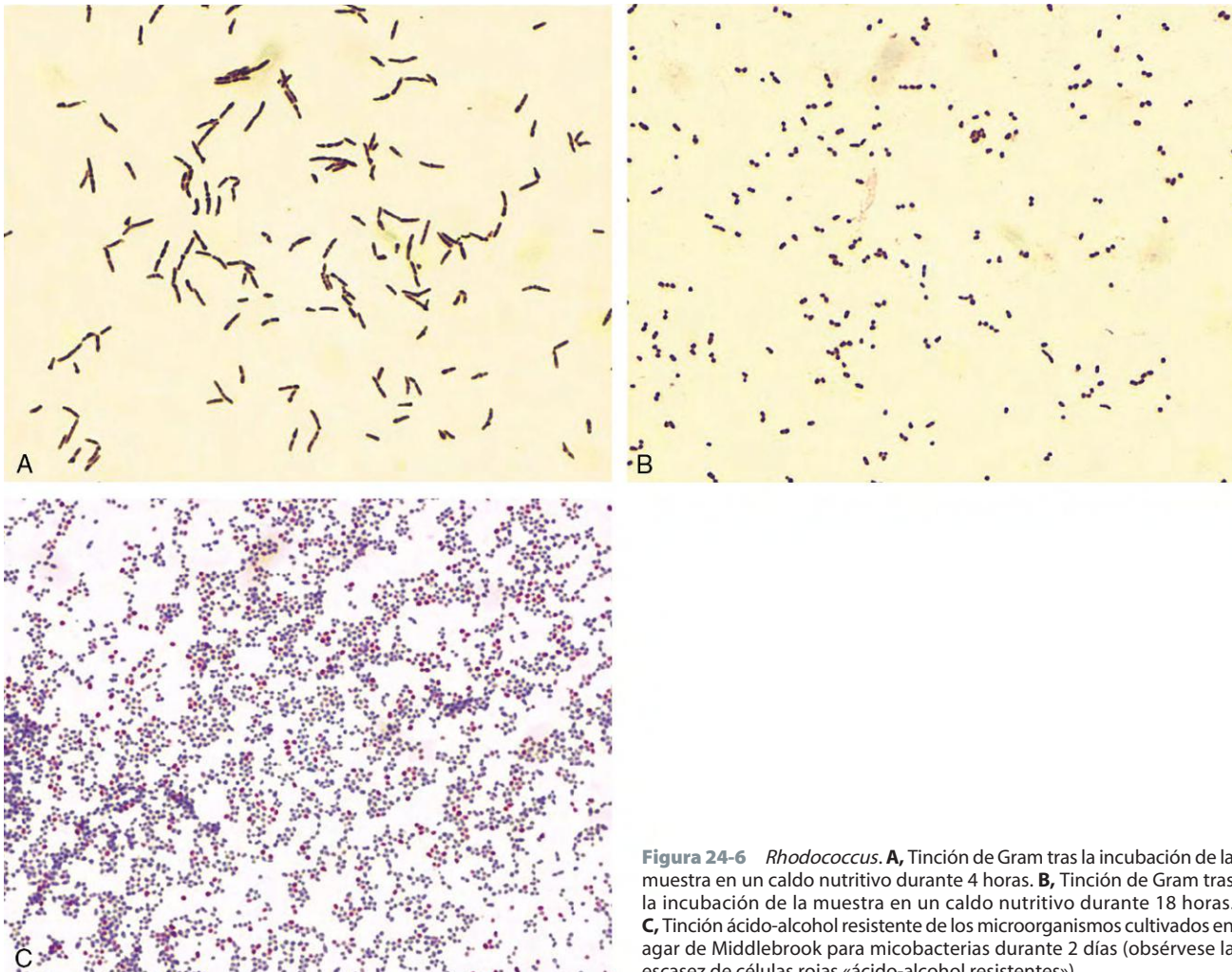
Los antibióticos con actividad frente a *Nocardia* son trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX), amikacina, imipenem y cefalosporinas de amplio espectro (p. ej., ceftriaxona, cefotaxima). Dado que la sensibilidad a los antibióticos puede variar según los aislados individuales, se deben llevar a cabo pruebas de sensibilidad antimicrobiana para guiar el tratamiento específico. Se puede emplear el TMP-SMX como tratamiento empírico inicial en las infecciones cutáneas en pacientes inmunocomprometidos. El tratamiento antibiótico en las infecciones graves y en las infecciones cutáneas en los pacientes inmunocomprometidos debe incluir dos o tres antibióticos, como TMP-SMX más amikacina en las infecciones pulmonares o cutáneas y TMP-SMX más imipenem o cefalosporina en las infecciones del SNC. Debido al lento crecimiento de *Nocardia* y a que se asocia con recidivas terapéuticas, se recomienda un tratamiento prolongado (hasta 12 meses). Aunque la respuesta clínica es favorable en los pacientes con infecciones localizadas, el pronóstico de los pacientes inmunodeprimidos con enfermedad diseminada es desfavorable.

Resulta imposible impedir la exposición a las nocardias debido a su ubicuidad. No obstante, la enfermedad broncopulmonar producida por estas bacterias es infrecuente en los individuos inmunocompetentes y las infecciones cutáneas primarias se pueden prevenir mediante el cuidado adecuado de las heridas.

Se pueden reducir las complicaciones asociadas a la enfermedad diseminada al considerar la nocardiosis en el diagnóstico diferencial de los pacientes inmunodeprimidos con enfermedad pulmonar cavitaria e instaurar un tratamiento precoz.

### RHODOCOCCUS

El género *Rhodococcus* está formado por bacterias grampositivas con ácido-alcohol resistencia débil y un aspecto bacilar inicial que posteriormente se transforma en formas cocoides (fig. 24-6). Puede observarse una ramificación rudimentaria, aunque no se aprecian las delicadas formas filamentosas ramificadas observadas a menudo en las nocardias. *Rhodococcus equi* es el patógeno humano más importante. Inicialmente, se consideraba que *R. equi* (llamado anteriormente *Corynebacterium equi*) constituía un patógeno animal, especialmente en herbívoros, y rara vez producía enfermedades laborales en los granjeros o los veterinarios. Sin embargo, este microorganismo se ha convertido en un patógeno cada vez más frecuente en pacientes inmunodeprimidos (p. ej., los infectados por el VIH o los receptores de un trasplante). Resulta sorprendente que la mayor parte de los pacientes no haya estado en contacto con animales de pasto ni expuesto a suelo contaminado por estiércol de herbívoros. El incremento de la incidencia de la infección en el ser humano podría relacionarse tanto con el aumento del número de pacientes



**Figura 24-6** *Rhodococcus*. **A**, Tinción de Gram tras la incubación de la muestra en un caldo nutritivo durante 4 horas. **B**, Tinción de Gram tras la incubación de la muestra en un caldo nutritivo durante 18 horas. **C**, Tinción ácido-alcohol resistente de los microorganismos cultivados en agar de Middlebrook para micobacterias durante 2 días (obsérvese la escasez de células rojas «ácido-alcohol resistentes»).



con enfermedades inmunodepresoras, en especial el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), como con el mayor conocimiento del microorganismo. Es probable que anteriormente muchos aislamientos se hayan pasado por alto o identificado de forma errónea como bacterias corineformes sin relevancia clínica.

Al igual que *Nocardia*, *R. equi* es un microorganismo intracelular facultativo que sobrevive en el interior de los macrófagos y origina una inflamación granulomatosa con Se ha identificado un gran número de factores de virulencia, aunque todavía no se conoce con detalle la fisiopatología precisa de las infecciones. Los sujetos con reducción de la producción de interferón  $\gamma$  parecen ser incapaces de erradicar la bacteria de las infecciones pulmonares.

Los pacientes inmunodeprimidos presentan de forma característica **enfermedad pulmonar invasiva** (p. ej., nódulos pulmonares, consolidación, abscesos pulmonares) y con frecuencia se observan indicios de diseminación hematogénea a localizaciones distantes (ganglios linfáticos, meninges, pericardio y piel). Los rhodococos producen generalmente **infecciones oportunistas en los individuos inmunocompetentes** (p. ej., infecciones cutáneas postraumáticas, peritonitis en pacientes con diálisis de larga evolución, endoftalmitis traumática).

Los rhodococos crecen con facilidad en medios no selectivos incubados aerobianamente, aunque es posible que el pigmento de color salmón o rosado característico no sea evidente hasta pasados 4 días. Generalmente, las colonias son **mucoides**, si bien pueden observarse también formas secas. Los microorganismos se identifican inicialmente por su lento crecimiento, su morfología macroscópica y microscópica y la capacidad de **ácido-alcohol resistencia** débil (en especial, al crecer en medios selectivos para micobacterias). La identificación definitiva a nivel de especie es problemática; el microorganismo es relativamente inerte por lo que no son de utilidad las pruebas bioquímicas. Al igual que *Nocardia*, la identificación exacta a nivel de especie requiere ya sea la secuenciación génica o el perfil proteico por espectrometría de masas.

El tratamiento de las infecciones por *Rhodococcus* entraña diversas dificultades. A pesar de que las pruebas *in vitro* y en modelos animales han permitido definir combinaciones específicas de fármacos como eficaces, el éxito del tratamiento de estos procesos ha sido limitado en el ser humano, en especial en los pacientes inmunodeprimidos con bajos recuentos de linfocitos CD4 (mortalidad, 50%) en comparación con los inmunocompetentes (mortalidad, 20%). La recomendación actual en relación con el tratamiento de las infecciones localizadas en los pacientes inmunocompetentes es el empleo ya sea de un macrólido de espectro extendido (p. ej., azitromicina, claritromicina) o de una fluoroquinolona (p. ej., levofloxacino). Las infecciones diseminadas y las infecciones en pacientes inmunodeprimidos deben tratarse con combinaciones de dos o más antibióticos, con al menos uno de ellos con una excelente penetración en los macrófagos (p. ej., vancomicina, imipenem, aminoglucósidos, levofloxacino, rifampicina, ciprofloxacino). No se deben usar las penicilinas ni las cefalosporinas ya que la resistencia a estos fármacos es frecuente en los rhodococos, y es preciso confirmar la eficacia de cualquier antibiótico mediante pruebas *in vitro*.

## GORDONIA Y TSUKAMURELLA

*Gordonia* (anteriormente conocida como *Gordona*) y *Tsakamurella* se clasificaban previamente en el género *Rhodococcus* debido a que son semejantes desde el punto de vista morfológico,

contienen ácidos micólicos y son parcialmente ácido-alcohol resistentes. Los microorganismos se encuentran en el suelo y son patógenos oportunistas infrecuentes en el ser humano. *Gordonia* se ha asociado a infecciones pulmonares y cutáneas, así como a infecciones nosocomiales, como las causadas por la contaminación de catéteres intravasculares. *Tsakamurella* se ha relacionado con infecciones por catéteres. Se debe evaluar minuciosamente la importancia del aislamiento de cualquiera de estos microorganismos en una muestra clínica.

## ESTUDIO DE UN CASO Y PREGUNTAS

Un paciente de 47 años, el cual se había sometido a un trasplante renal y recibido prednisona y azatioprina durante 2 años, ingresó en un hospital universitario. Dos semanas antes había observado la aparición de tos seca y persistente. Cinco días antes de su ingreso, la tos se tornó productiva y apareció dolor pleurítico. El día del ingreso, el paciente presentaba insuficiencia respiratoria leve y las radiografías de tórax mostraban un infiltrado parcheado en el lóbulo superior derecho. Las muestras de esputo se remitieron inicialmente para cultivo bacteriano; los resultados fueron negativos después de 2 días de incubación. El tratamiento antibiótico con cefalotina no fue eficaz, por lo que se recogieron nuevas muestras para cultivo de bacterias, micobacterias, especies de *Legionella* y hongos. Tras 4 días de incubación, se aisló *Nocardia* en los medios inoculados para micobacterias, *Legionella* y hongos.

1. ¿Por qué no creció el microorganismo inicialmente? ¿Qué se puede hacer para superar este problema?
2. Si el microorganismo se disemina, ¿cuáles son los dos tejidos que se afectan con mayor frecuencia?
3. ¿Cuál es la presentación más frecuente de la enfermedad por *N. brasiliensis*?
4. ¿Qué enfermedad produce *Rhodococcus* en los pacientes inmunodeprimidos?
5. ¿Qué propiedad microscópica comparte este último microorganismo con *Nocardia*? ¿Qué otros dos géneros expuestos en este capítulo presentan también esta característica?
6. ¿Qué bacterias producen micetoma? ¿Cuál es la causa más común en EE.UU.?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

## BIBLIOGRAFÍA

- Ambrosioni J, Lew D, Garbino J: Nocardiosis: updated clinical review and experience at a tertiary center, *Infection* 38:89-97, 2010.
- Beaman B, Beaman L: *Nocardia* species: host-parasite relationships, *Clin Microbiol Rev* 7:213-264, 1994.
- Bouza E, et al: *Tsakamurella*: a cause of catheter-related blood stream infections, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 28:203-210, 2009.
- Conville PS, Witebsky FG: *Nocardia* and other aerobic actinomycetes, ed 10, Borriello P, Murray P, Funke G, editors: *Topley and Wilson's microbiology and microbial infections*, 2, London, 2005, Edward Arnold.
- Conville PS, Witebsky FG: *Nocardia*, *Rhodococcus*, *Gordonia*, *Actinomyces*, *Streptomyces*, and other aerobic actinomycetes. In Murray PR, et al, editor: *ASM Manual of clinical microbiology*, ed 9, Washington, DC, 2007, American Society for Microbiology Press.
- Dodiuk-Gad R, et al: Cutaneous nocardiosis: report of two cases and review of the literature, *Internat J Derm* 49:1380-1385, 2010.
- Giguere S, et al: Role of the 85-kilobase plasmid and plasmid-encoded virulence-associated protein A in intracellular survival and virulence of *Rhodococcus equi*, *Infect Immun* 67:3548-3557, 1999.

Martinez R, Reyes S, Menendez R: Pulmonary nocardiosis: risk factors, clinical features, diagnosis and prognosis, *Curr Opin Pulm Med* 14:219-227, 2008.

Steingrube V, et al: Rapid identification of clinically significant species and taxa of aerobic actinomycetes, including *Actinomadura*, *Gordona*, *Nocardia*, *Rhodococcus*, *Streptomyces*, and *Tsukamurella* isolates,

by DNA amplification and restriction endonuclease analysis, *J Clin Microbiol* 35:817-822, 1997.

Weinstock D, Brown A: *Rhodococcus equi*: an emerging pathogen, *Clin Infect Dis* 34:1379-1385, 2002.

Yamshchikov A, Schuetz A, Lyon G: *Rhodococcus equi* infection, *Lancet Infect Dis* 10:350-359, 2010.

## RESPUESTAS

1. Los cuatro géneros se tiñen débilmente con los colorantes para comprobar la propiedad de ácido-alcohol resistencia. *Nocardia* forma largos filamentos que se ramifican y las colonias tienen comúnmente hifas aéreas (aspecto enmarañado). Se trata del único género con ambas propiedades. *Rhodococcus* se muestra inicialmente como bacilos cortos que luego evolucionan a cocos. Las colonias pueden tener color rojo, pero este color se desarrolla típicamente después de algunos filamentos ramificados en días de incubación. *Gordonia* y *Tsukamurella* se muestran con forma de bacilos cortos y han de diferenciarse por pruebas bioquímicas.

## ESTUDIO DE UN CASO: RESPUESTAS

1. Los microorganismos son bacterias con un crecimiento relativamente lento. Aunque es posible observar el crecimiento después de 2 días de incubación, los cultivos pueden requerir hasta 7 días de incubación antes de que se detecte crecimiento. Es algo particularmente problemático con las muestras de esputo en las que las bacterias de crecimiento rápido de la orofaringe pueden confundir las colonias de *Nocardia*. Si se sospecha *Nocardia*, se debe realizar una incubación prolongada en agar de BCYE.

2. Los tejidos con mayor probabilidad de quedar afectados por las infecciones diseminadas por *Nocardia* son la piel y el cerebro.

3. *N. brasiliensis* se asocian más comúnmente con infecciones cutáneas primarias (p. ej., abscesos que se forman en el sitio de traumatismo, micetoma).

2. Las infecciones por estos microorganismos se dan principalmente en los pacientes inmunocomprometidos, incluidos los que han sido sometidos a trasplante de médula ósea o de órganos sólidos y los individuos infectados por el VIH. *Gordonia* y *Tsukamurella* se asocian con frecuencia con infecciones de los catéteres intravenosos.

3. Aunque estos microorganismos pueden crecer en medios de laboratorio de empleo habitual, con frecuencia requieren de 3 a 5 días de incubación antes de que se observen las colonias. Por tanto, si se incuba la muestra durante el período habitual de 1 o 2 días, puede no observarse crecimiento. Además, a menos que se realice una tinción de ácido-alcohol resistencia, los microorganismos pueden ser tomados erróneamente por un *Corynebacterium* y ser pasados por alto.

4. Las infecciones por *Rhodococcus* en humanos se dan más comúnmente en pacientes inmunocomprometidos (p. ej., pacientes con SIDA, pacientes trasplantados), que por lo general se manifiestan con enfermedad pulmonar invasiva (p. ej., abscesos pulmonares, nódulos pulmonares, consolidación).

5. *Rhodococcus* y *Nocardia* son débilmente ácido-alcohol resistentes. Esta propiedad se observa mejor con las colonias cultivadas en medios utilizados para el aislamiento de micobacterias (p. ej., medio de Löwenstein-Jensen, agar Middlebrook). Otros géneros parcialmente ácido-alcohol resistentes son *Tsukamurella* y *Gordonia*.

6. Bacterias y hongos seleccionados pueden producir un micetoma. Las causas bacterianas más frecuentes de micetoma en el continente americano son *N. brasiliensis* y, con menor frecuencia, otras especies de *Nocardia*.

1. ¿Qué propiedades importantes distinguen Mycobacterium de otros géneros de bacilos grampositivos?
2. ¿Por qué se halla infectada por *M. tuberculosis* una tercera parte de la población mundial?
3. ¿Qué poblaciones se hallan en riesgo de infección por *M. avium* o *M. fortuitum*?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

El género *Mycobacterium* (tabla 25-1) está formado por bacilos aerobios inmóviles y no esporulados con un tamaño de  $0,2$  a  $0,6 \times 1$  a  $10 \mu\text{m}$ . En algunos casos, estos bacilos forman filamentos ramificados; sin embargo, éstos pueden romperse con facilidad. La pared celular es rica en lípidos, lo que hace que su superficie sea hidrofóbica y confiere a las micobacterias resistencia frente a muchos desinfectantes y frente a las tinciones habituales de laboratorio. Cuando han sido teñidos, los bacilos tampoco se pueden decolorar con las soluciones ácidas, motivo por el que reciben el nombre de **bacilos ácido-alcohol resistentes**. La mayoría de las micobacterias se dividen lentamente y los cultivos requieren una incubación de hasta 8 semanas antes de que se detecte crecimiento porque la estructura de la pared celular es compleja y el microorganismo tiene unos requerimientos de crecimiento estrictos.

Las micobacterias son una causa muy importante de morbilidad y mortalidad, especialmente en los países con recursos sanitarios limitados. En la actualidad, se han identificado más de 150 especies de micobacterias, muchas de las cuales están asociadas a enfermedad en el ser humano (tabla 25-2). A pesar de la abundancia de especies micobacterianas, los grupos o las especies que se enumeran a continuación causan la mayor parte de las infecciones en el ser humano: *M. tuberculosis*, *M. leprae*, complejo *M. avium*, *M. kansasii*, *M. fortuitum*, *M. chelonae* y *M. abscessus*.

## FISIOLOGÍA Y ESTRUCTURA DE LAS MICOBACTERIAS

Las bacterias se clasifican en el género *Mycobacterium* en función de 1) su capacidad de ácido-alcohol resistencia, 2) la presencia de **ácidos micólicos** con 70 a 90 átomos de carbono y 3) un elevado contenido (61%-71%) de guanina + citosina (G + C) en su ácido desoxirribonucleico (ADN). Aunque otras especies de bacterias pueden ser ácido-alcohol resistentes (p. ej., *Nocardia*, *Rhodococcus*, *Tsukamurella*, *Gordonia*), se tiñen con menor intensidad (**ácido-alcohol resistencia parcial**) y las cadenas de sus ácidos micólicos son más cortas.

Las micobacterias poseen una **pared celular** compleja y **rica en lípidos** (fig. 25-1). Esta pared celular es la responsable de muchas de las propiedades características de las bacterias (p. ej., su ácido-alcohol resistencia, crecimiento lento, resistencia a detergentes, resistencia a los antibióticos antibacterianos frecuentes y la respuesta inmunitaria del hospedador:

antigenicidad). La estructura básica de la pared celular es característica de las bacterias grampositivas: una membrana citoplásmica interna cubierta con una gruesa capa de peptidoglucanos y carente de membrana externa. No obstante, la estructura de la pared celular micobacteriana es notablemente más compleja que la de cualquier otra bacteria grampositiva. En la membrana plasmática se anclan proteínas, manósido de fosfatidilinositol y **lipoarabinomanano (LAM)**. El LAM presenta una relación funcional con los liposacáridos O antigénicos presentes en otras bacterias. También se detectan otros lípidos, glucolípidos y peptidoglucolípidos. Los componentes lipídicos representan el 60% del peso de la pared celular. A lo largo de las capas de la pared celular se intercalan proteínas transportadoras y porinas, las cuales constituyen el 15% del peso de la misma. Las proteínas constituyen antígenos importantes a nivel biológico ya que estimulan la respuesta inmunitaria celular del paciente. Se usan preparaciones parcialmente purificadas de estos derivados proteicos (**derivados proteicos purificados o PPD**) como pruebas de reactividad cutánea para determinar la exposición a *M. tuberculosis*. Se han empleado preparaciones similares de otras micobacterias como reactivos específicos cutáneos.

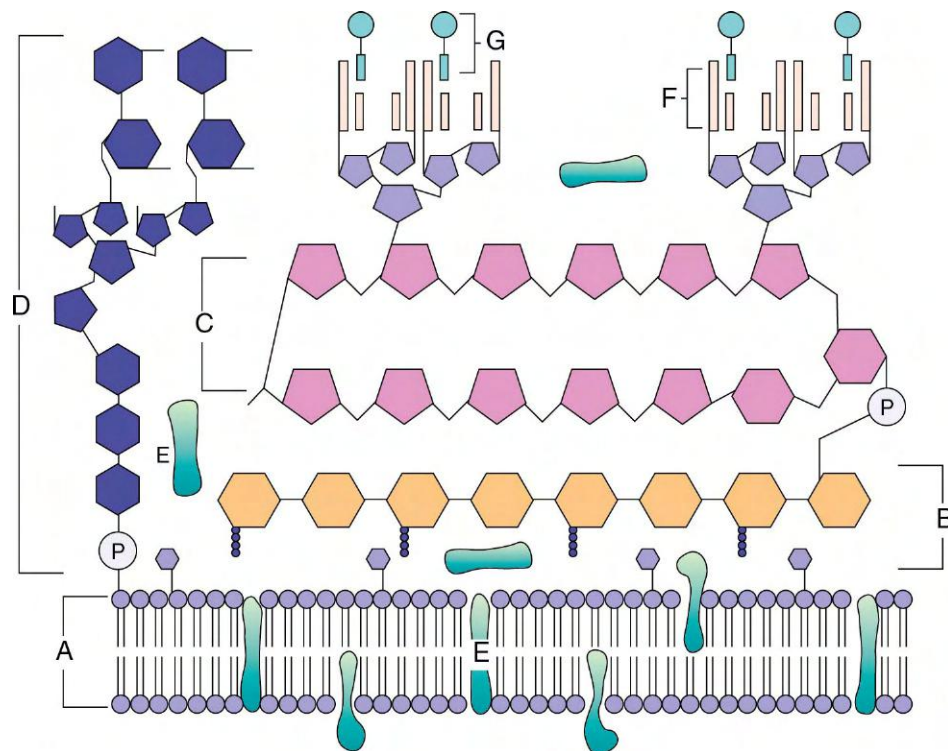
Las características de crecimiento y morfológicas de las colonias se utilizan en la identificación preliminar de las micobacterias. Como se ha expuesto previamente, *M. tuberculosis* y otras especies relacionadas (conocidas como complejo *M. tuberculosis*) son bacterias de crecimiento lento. Las colonias de estas bacterias no están pigmentadas o tienen un color beis (fig. 25-2). Las otras micobacterias, que actualmente se denominan «micobacterias no tuberculosas» o MNT, fueron clasificadas inicialmente por Runyon en función de la velocidad de crecimiento y la pigmentación (tabla 25-2). Las micobacterias pigmentadas producen **carotenoides intensamente amarillos** que se pueden estimular por la exposición a la luz (organismos fotocromógenos; fig. 25-3) o producirse en ausencia de luz (organismos escotocromógenos). La **clasificación de Runyon** de las MNT está formada por cuatro grupos: fotocromógenos de crecimiento lento (p. ej., *M. kansasii*, *M. marinum*); escotocromógenos de crecimiento lento (p. ej., *M. gordonae*, un microorganismo no patógeno que se aísla con frecuencia); micobacterias no pigmentadas de crecimiento lento (p. ej., *M. avium*, *M. intracellulare*), y micobacterias de crecimiento rápido (p. ej., *M. fortuitum*, *M. chelonae*, *M. abscessus*). Los métodos que se emplean en la actualidad para la detección e identificación rápida de las micobacterias han reducido la importancia de este esquema. A pesar de ello, un *Mycobacterium* pigmentado o de crecimiento rápido no se debería confundir nunca con *M. tuberculosis*.

Tabla 25-1 Micobacterias relevantes

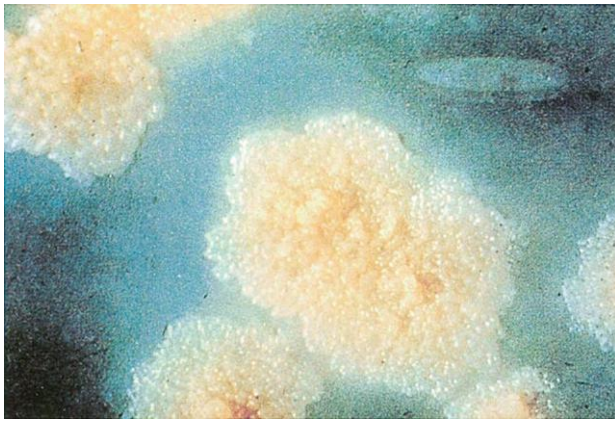
| Microorganismo           | Origen histórico  |
|--------------------------|---|
| <i>Mycobacterium</i>     | <i>myces</i> , hongo; <i>bakterium</i> , pequeña barra (bacilo semejante a un hongo)  |
| <i>M. abscessus</i>      | <i>abscessus</i> , relativo a los abscesos (origina la formación de abscesos)   |
| <i>M. avium</i>          | <i>avis</i> , relativo a las aves (provoca una enfermedad tuberculoide en las aves)   |
| <i>M. chelonae</i>       | <i>chelone</i> , tortuga  |
| <i>M. fortuitum</i>      | <i>fortuitum</i> , fortuito, accidental (en referencia a su papel como patógeno oportunista)  |
| <i>M. haemophilum</i>    | <i>haema</i> , sangre; <i>philos</i> , amante (amante de la sangre; en referencia a la necesidad de sangre o hemina para su desarrollo <i>in vitro</i> )  |
| <i>M. intracellulare</i> | <i>intra</i> , interior; <i>cella</i> , pequeña habitación (en el interior de las células; en referencia a la localización intracelular de esta micobacteria)   |
| <i>M. kansasii</i>       | <i>kansasii</i> , oriundo de Kansas (donde se aisló por primera vez el microorganismo)  |
| <i>M. leprae</i>         | <i>lepra</i> , relativo a la lepra (causante de lepra)  |
| <i>M. marinum</i>        | <i>marinum</i> , relativo al mar (bacteria asociada a agua dulce y agua salada contaminadas)  |
| <i>M. tuberculosis</i>   | <i>tuberculum</i> , pequeña tumefacción o tubérculo; <i>osis</i> , caracterizado por (caracterizado por tubérculos; en referencia a la formación de tubérculos en los pulmones de los pacientes infectados) |

Tabla 25-2 Clasificación de micobacterias patógenas seleccionadas para el ser humano

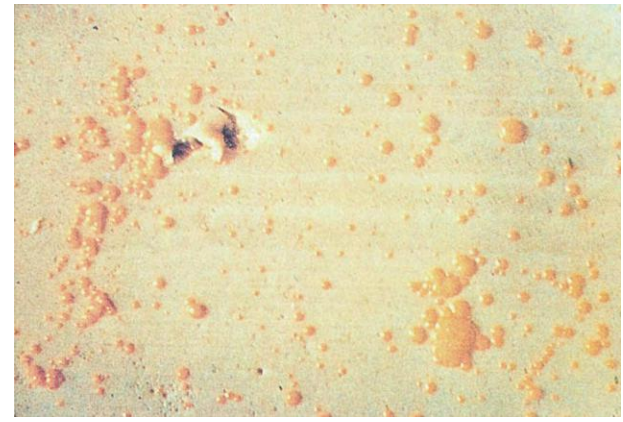
| Microorganismo   | Patogenicidad         | Frecuencia en EE.UU. |
|--|-----------------------|----------------------|
| <b>Complejo <i>M. tuberculosis</i></b>                     |                       |                      |
| <i>M. tuberculosis</i>                                     | Patógeno estricto     | Frecuente            |
| <i>M. leprae</i>   | Patógeno estricto     | Infrecuente          |
| <i>M. africanum</i>  | Patógeno estricto     | Rara                 |
| <i>M. bovis</i>  | Patógeno estricto     | Rara                 |
| <i>M. bovis</i> (cepa BCG)                                 | Patógeno ocasional    | Rara                 |
| <b>Micobacterias no tuberculosas de crecimiento lento</b>  |                       |                      |
| Complejo <i>M. avium</i>                                   | Generalmente patógeno | Frecuente            |
| <i>M. kansasii</i>   | Generalmente patógeno | Frecuente            |
| <i>M. marinum</i>  | Generalmente patógeno | Infrecuente          |
| <i>M. simiae</i>   | Generalmente patógeno | Infrecuente          |
| <i>M. szulgai</i>  | Generalmente patógeno | Infrecuente          |
| <i>M. genavense</i>  | Generalmente patógeno | Infrecuente          |
| <i>M. haemophilum</i>                                      | Generalmente patógeno | Infrecuente          |
| <i>M. malmoense</i>  | Generalmente patógeno | Infrecuente          |
| <i>M. ulcerans</i>   | Generalmente patógeno | Infrecuente          |
| <i>M. scrofulaceum</i>                                     | Patógeno ocasional    | Infrecuente          |
| <i>M. xenopi</i>   | Patógeno ocasional    | Infrecuente          |
| <b>Micobacterias no tuberculosas de crecimiento rápido</b> |                       |                      |
| <i>M. abscessus</i>  | Patógeno ocasional    | Frecuente            |
| <i>M. chelonae</i>   | Patógeno ocasional    | Frecuente            |
| <i>M. fortuitum</i>  | Patógeno ocasional    | Frecuente            |
| <i>M. mucogenicum</i>                                      | Patógeno ocasional    | Infrecuente          |



**Figura 25-1** Estructura de la pared celular micobacteriana. Consta de (A) membrana plásmica, (B) peptidoglucano, (C) arabinogalactano, (D) lipoarabinomanano con cabeza de manosa, (E) proteínas asociadas a la membrana plasmática y a la pared celular, (F) ácidos micólicos y (G) moléculas de glucolípidos de superficie asociados a los ácidos micólicos. (Modificado de Karakousis y cols.: *Mycobacterium tuberculosis* cell wall lipids and the host immune response, *Cell Microbiol* 6:105-116, 2004.)



**Figura 25-2** Colonias de *Mycobacterium tuberculosis* en agar de Löwenstein-Jensen después de 8 semanas de incubación. (De Baron EJ, Peterson LR, Finegold SM: *Bailey and Scott's diagnostic microbiology*, 9.ª ed., St. Louis, 1994, Mosby.)



**Figura 25-3** Colonias de *Mycobacterium kansasii* en agar de Middlebrook; el pigmento se desarrolla después de una breve exposición a la luz.

## MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

(cuadro 25-1)

### Patogenia e inmunidad

*M. tuberculosis* es un patógeno intracelular capaz de producir infecciones de por vida. En el período de exposición, *M. tuberculosis* ingresa en las vías respiratorias y las partículas

infecciosas alcanzan los alvéolos, donde son digeridas por los macrófagos alveolares. A diferencia de la mayor parte de las bacterias fagocitadas, *M. tuberculosis* impide la fusión del fagosoma con los lisosomas (al inhibir la molécula de unión específica, el autoantígeno endosómico temprano 1 [EEA1]). El fagosoma es capaz de fusionarse a otras vesículas intracelulares para facilitar el acceso del patógeno a nutrientes y su proceso de replicación intravacuolar. Las bacterias fagocitadas

#### CUADRO 25-1

##### Resumen de *Mycobacterium tuberculosis*

###### Biología, virulencia y enfermedades

- Bacilos aerobios, grampositivos débiles y fuertemente ácido-alcohol resistentes
- Pared celular rica en lípidos, lo que hace al microorganismo resistente a desinfectantes, detergentes, antibióticos antibacterianos frecuentes, la respuesta inmune del hospedador y tinciones tradicionales
- Capaz de crecimiento intracelular en los macrófagos alveolares inactivados
- La enfermedad depende fundamentalmente de la respuesta del hospedador frente a la infección
- La infección primaria es pulmonar
- La diseminación a otras localizaciones ocurre fundamentalmente en pacientes inmunodeprimidos

###### Epidemiología

- Universal; un tercio de la población mundial está infectada por este microorganismo
- Hay 9 millones de casos nuevos cada año y 2 millones de muertes
- La enfermedad es más frecuente en el Sudeste Asiático, África Subsahariana y Europa del Este
- Hubo algo más de 11.000 nuevos casos en EE.UU. en 2010
- Las poblaciones con mayor riesgo de padecer la enfermedad son los pacientes inmunodeprimidos (fundamentalmente los infectados por VIH), los alcohólicos y los adictos a drogas, los vagabundos y aquellos que están expuestos a otros individuos infectados
- El ser humano es el único reservorio natural
- La transmisión de una persona a otra ocurre a través de aerosoles infectados

###### Diagnóstico

- La prueba cutánea de tuberculina y las pruebas de liberación de IFN- $\gamma$  son indicadores sensibles de la exposición al microorganismo
- La microscopia y el cultivo son sensibles y específicos
- La detección directa mediante sondas moleculares es relativamente insensible excepto en las muestras positivas para microorganismos ácido-alcohol resistentes
- La identificación se basa con mayor frecuencia en la utilización de sondas moleculares específicas de especie

###### Tratamiento, prevención y control

- Se necesitan pautas con múltiples fármacos y cursos de tratamiento prolongados para prevenir la aparición de cepas resistentes a fármacos
- Isoniacida (INH), etambutol, pirazinamida y rifampicina durante 2 meses seguidos de 4 a 6 meses de INH y rifampicina u otras combinaciones alternativas de antimicrobianos
- La profilaxis de la exposición a la tuberculosis puede incluir INH durante 6-9 meses, rifampicina durante 4 meses; la pirazinamida y el etambutol o el levofloxacino se utilizan durante 6-12 meses después de estar expuesto a *M. tuberculosis* multirresistente
- Inmunoprofilaxis con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG) en los países endémicos
- El control de la enfermedad se hace con vigilancia activa, medidas profilácticas y terapéuticas y un control exhaustivo de cada caso

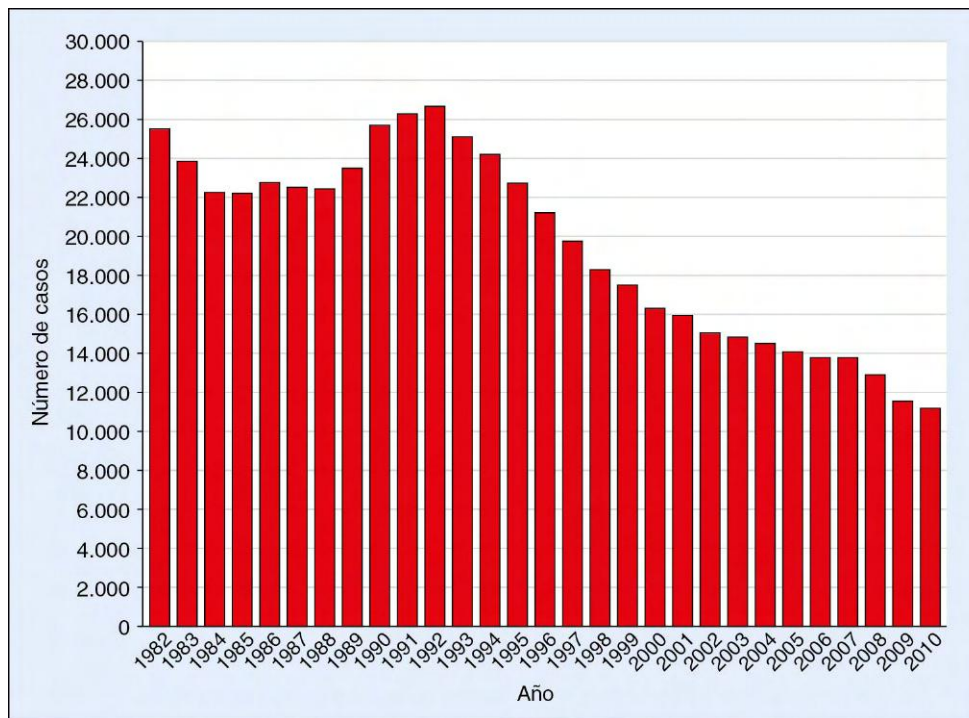


Figura 25-4 Incidencia de infecciones por *Mycobacterium tuberculosis* en EE.UU., 1982-2010.

también pueden eludir la destrucción mediada por los macrófagos con la formación de intermediarios reactivos del nitrógeno creados entre el óxido nítrico y los aniones superóxido al catabolizar catalíticamente los oxidantes generados.

Los macrófagos secretan **interleucina 12 (IL-12)** y **factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )** en respuesta a la infección por *M. tuberculosis*. Estas citocinas aumentan la inflamación localizada al reclutar linfocitos T y células citolíticas espontáneas (NK) hacia las zonas de los macrófagos infectados, incluida la diferenciación de los linfocitos T en **linfocitos TH1 (linfocitos T cooperadores)** con la consiguiente secreción de **interferón  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )**. Cuando existe IFN- $\gamma$ , los macrófagos infectados se activan, lo que aumenta la fusión entre los fagosomas y los lisosomas y la destrucción intracelular. El TNF- $\alpha$  estimula la producción de óxido nítrico y los intermediarios reactivos del nitrógeno relacionados, lo que potencia la destrucción intracelular. Los pacientes con una producción disminuida de IFN- $\gamma$  o TNF- $\alpha$  o que sufren defectos en los receptores para estas citocinas tienen un mayor riesgo de sufrir infecciones graves por micobacterias.

La eficacia de la eliminación bacteriana depende en parte del tamaño del foco de infección. Los macrófagos alveolares, las células epitelioides y las **células gigantes de Langhans** (células epitelioides fusionadas) con las micobacterias intracelulares forman el núcleo central de una masa necrótica que se rodea de una pared densa de macrófagos y de linfocitos T CD4, CD8 y NK. Esta estructura, que se llama **granuloma**, impide la diseminación posterior de las bacterias. Si en el momento en que los macrófagos son estimulados hay una pequeña carga antigénica, el granuloma es pequeño y las bacterias son destruidas con mínimo daño tisular; sin embargo, si hay muchas bacterias, los grandes granulomas necróticos o caseosos se vuelven encapsulados con fibrina que de modo eficaz protegen las bacterias de la destrucción por los macrófagos. Las bacterias pueden permanecer latentes en esta fase o se pueden reactivar algunos años más tarde, cuando disminuye la respuesta inmunitaria del paciente

como consecuencia de la edad o por una enfermedad o un tratamiento inmunodepresor. Este es el motivo de que la enfermedad pueda no desarrollarse hasta etapas tardías de la vida en pacientes expuestos a *M. tuberculosis*.

## Epidemiología

Aunque la tuberculosis se puede producir en primates y en animales de laboratorio como las cobayas, **el ser humano constituye el único reservorio natural**. La enfermedad se transmite por contacto estrecho de una persona con otra mediante la inhalación de aerosoles infecciosos. Las partículas grandes quedan atrapadas en las superficies mucosas y son eliminadas por la acción de los cilios del árbol respiratorio. Sin embargo, las partículas pequeñas que contienen de uno a tres bacilos tuberculosos pueden llegar hasta los alvéolos y comenzar una infección.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que una tercera parte de la población mundial presenta una infección por *M. tuberculosis*. En este momento se producen casi 9 millones de casos nuevos y 2 millones de muertes por *M. tuberculosis* anualmente (es decir, una muerte cada 20 segundos). Las regiones de máxima incidencia son el África Subsahariana, el Sudeste Asiático y Europa del Este. En EE.UU. la incidencia de tuberculosis ha disminuido de forma progresiva desde 1992 (fig. 25-4). En 2010 se comunicaron algo más de 11.000 casos y casi el 60% de las infecciones afectaron a personas extranjeras. Otros grupos de población con riesgo elevado de enfermedad por *M. tuberculosis* son las personas «sin techo», los alcohólicos, los drogadictos, los reclusos y los individuos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Puesto que es difícil erradicar la enfermedad en estos pacientes, la diseminación de la infección a otros grupos de población, como los profesionales sanitarios, constituye un importante problema de salud. Esta circunstancia es especialmente cierta en los casos de *M. tuberculosis* mutirresistente, ya que los pacientes que reciben un tratamiento inadecuado pueden constituir un foco de infección durante períodos de tiempo prolongados.

## CASO CLÍNICO 25-1

***Mycobacterium tuberculosis* resistente a fármacos**

El riesgo de tuberculosis activa está aumentado de forma significativa en los individuos infectados por VIH. Por desgracia, este problema se complica por la aparición de cepas de *M. tuberculosis* resistentes a fármacos en esta población. Este hecho se demostró en una publicación de Gandhi y cols. (*Lancet* 368:1575-1580, 2006), que estimó la prevalencia de tuberculosis en Sudáfrica entre enero de 2005 y marzo de 2006. Estos autores identificaron 475 pacientes con tuberculosis confirmada mediante cultivo, de los que un 39% sufrían infección por cepas resistentes a múltiples fármacos (MDR TB) y un 6% tenían cepas extremadamente resistentes (XDR TB). Todos los pacientes con XDR TB tenían una coinfección por VIH y un 98% de estos pacientes fallecieron. La prevalencia elevada de MDR TB y la evolución de la XDR TB representan un riesgo grave para los programas de tratamiento de la tuberculosis y ponen de manifiesto la importancia de las pruebas de diagnóstico rápido.

**Enfermedades clínicas (caso clínico 25-1)**

Aunque la tuberculosis puede afectar a cualquier órgano, la mayoría de las infecciones en pacientes inmunocompetentes están restringidas a los pulmones. El foco pulmonar inicial se encuentra en los campos pulmonares medios o inferiores, donde los bacilos tuberculosos se pueden multiplicar libremente. Se activa la inmunidad celular del hospedador, y cesa la replicación de las micobacterias en la mayoría de los pacientes entre 3 y 6 semanas después de la exposición al microorganismo. Alrededor del 5% de los pacientes expuestos a *M. tuberculosis* evoluciona hasta desarrollar una enfermedad activa a lo largo de los 2 años siguientes, y entre un 5% y un 10% desarrolla la enfermedad en una fase posterior.

La probabilidad de que la infección progrese a una enfermedad activa depende tanto de la dosis infecciosa como del estado inmunológico del paciente. Por ejemplo, alrededor del 10% de los pacientes infectados por VIH y bajo recuento de linfocitos T CD4 desarrolla enfermedad activa durante el año siguiente a la exposición en comparación con el 10% de riesgo de enfermedad durante toda la vida en los pacientes VIH negativos. En los sujetos con una infección por VIH, la enfermedad suele aparecer antes del inicio de otras infecciones oportunistas, se disemina con una frecuencia dos veces mayor a localizaciones extrapulmonares y puede conducir rápidamente a la muerte.

Los signos y síntomas clínicos de la tuberculosis son el reflejo de la localización de la infección y la enfermedad primaria normalmente se restringe a las vías respiratorias inferiores. La enfermedad tiene un comienzo insidioso. Los pacientes suelen tener síntomas inespecíficos como malestar general, adelgazamiento, tos y sudoración nocturna. El esputo puede ser escaso o hemoptísico y purulento. La producción de esputos hemoptísicos se asocia a la destrucción tisular (**enfermedad cavitada**). El diagnóstico clínico se apoya en 1) los indicios radiológicos de enfermedad pulmonar (fig. 25-5), 2) los resultados positivos en la prueba de reactividad cutánea y 3) la detección en el laboratorio de micobacterias al microscopio o en cultivo. En los pacientes con enfermedad activa, como neumonitis o formación de abscesos y cavitación, suelen estar afectados los dos lóbulos superiores o tan sólo uno de ellos.

La tuberculosis extrapulmonar puede ser el resultado de la diseminación hematogena de los bacilos durante la fase inicial de multiplicación. Puede no haber indicios de enfermedad pulmonar en pacientes con **tuberculosis diseminada**.

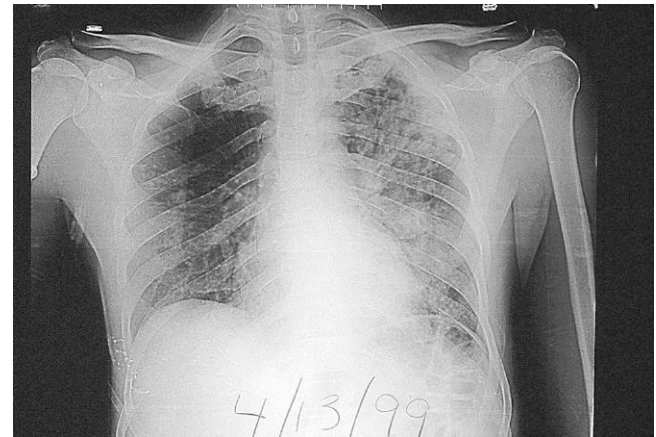


Figura 25-5 Tuberculosis pulmonar.

**MYCOBACTERIUM LEPRAE (cuadro 25-2)****Patogenia e inmunidad**

La lepra (conocida también como enfermedad de Hansen) está causada por *M. leprae*. Debido a que las bacterias se multiplican muy lentamente, el período de incubación es prolongado y los síntomas se desarrollan hasta 20 años después de la infección. Al igual que las manifestaciones clínicas de

## CUADRO 25-2

**Resumen de *Mycobacterium leprae*****Biología, virulencia y enfermedades**

- Bacilos débilmente grampositivos y fuertemente ácido-alcohol resistentes
- Pared celular rica en lípidos
- No se puede cultivar en medios artificiales
- Enfermedad principalmente por la respuesta del hospedador ante la infección
- Formas tuberculoide (paucibacilar) y lepromatosa (multibacilar) de lepra

**Epidemiología**

- Menos de 300.000 nuevos casos referidos en el año 2005, la mayor parte de ellos en India, Nepal y Brasil
- Unos 100 casos nuevos notificados en EE.UU. cada año
- La forma lepromatosa de la enfermedad, pero no la tuberculoide, es muy infecciosa
- La transmisión ocurre de una persona a otra mediante contacto directo o inhalación de aerosoles infecciosos

**Diagnóstico**

- La microscopía es sensible en la lepra lepromatosa, pero no en la forma tuberculoide
- Se necesitan pruebas cutáneas para confirmar la lepra tuberculoide
- El cultivo carece de utilidad

**Tratamiento, prevención y control**

- La forma tuberculoide se trata con rifampicina y dapsona durante 6 meses; a esta pauta se añade clofacimina para el tratamiento de la forma lepromatosa durante, al menos, 12 meses
- La enfermedad se controla con el diagnóstico y el tratamiento precoz de las personas infectadas



**Tabla 25-3** Manifestaciones clínicas e inmunológicas de la lepra

| Características           | Lepra tuberculoides  | Lepra lepromatosa   |
|---------------------------|--|---|
| Lesiones cutáneas         | Escasas placas eritematosas o hipopigmentadas con centros planos y bordes elevados y bien definidos; afectación de los nervios periféricos con pérdida completa de la sensibilidad; aumento de tamaño visible de los nervios | Muchas máculas, pápulas y nódulos eritematosos; gran destrucción de los tejidos (p. ej., cartilago nasal, huesos, orejas); afectación nerviosa difusa con pérdida sensitiva parcheada; los nervios no presentan hipertrofia |
| Anatomía patológica       | Infiltración de linfocitos alrededor de un centro de células epiteliales; presencia de células de Langhans; se ven pocos bacilos ácido-alcohol resistentes o ninguno   | Predominio de macrófagos «espumosos», pocos linfocitos; no hay células de Langhans; numerosos bacilos ácido-alcohol resistentes en las lesiones cutáneas y de los órganos internos  |
| Infeciosidad              | Baja   | Alta  |
| Respuesta inmune          | Hipersensibilidad retardada reactividad a la lepromina   | Ausencia de reactividad con la lepromina  |
| Valor de inmunoglobulinas | Normal   | Hipergammaglobulinemia  |
| Eritema nodoso            | Ausente  | Generalmente presente   |

la infección por *M. tuberculosis*, las manifestaciones clínicas de la lepra dependen de la reacción inmunitaria del paciente frente a las bacterias. La lepra se manifiesta con lepra lepromatosa o lepra tuberculoides, y existen también formas intermedias. Los pacientes aquejados de **lepra tuberculoides** (llamada también **enfermedad de Hansen paucibacilar**) muestran una importante reacción inmunitaria celular con numerosos linfocitos y granulomas en los tejidos, pero un número relativamente bajo de bacterias (tabla 25-3). Al igual que en las infecciones por *M. tuberculosis* en pacientes inmunocompetentes, las bacterias producen citocinas que intervienen en la activación de los macrófagos, la fagocitosis y la eliminación de los bacilos.

Los pacientes con **lepra lepromatosa (enfermedad de Hansen multibacilar)** desarrollan una importante respuesta humoral, pero también una deficiencia específica en la respuesta celular frente a los antígenos de *M. leprae*. Por tanto, habitualmente se observa un gran número de bacterias en los macrófagos dérmicos y en las células de Schwann de los nervios periféricos. Como era de esperar, es la forma más infecciosa de lepra.

### Epidemiología

La lepra fue descrita en el año 600 a. C. y se reconoció en civilizaciones antiguas, como China, Egipto e India. La **prevalencia global de lepra ha disminuido de forma drástica** tras el uso generalizado del tratamiento. En 1985 se confirmaron más de 5 millones de casos, que contrastan con menos de 300.000 a los 20 años. En la actualidad un 90% de los casos se producen en Brasil, Madagascar, Mozambique, Tanzania y Nepal. En EE.UU. la lepra es poco frecuente y cada año se notifican unos 100 casos. La mayoría de los casos ocurren en California y Hawái, y lo hacen fundamentalmente en inmigrantes procedentes de México, Asia, África y las islas del Pacífico. Es interesante señalar que la lepra es endémica en los **armadillos** de Texas y de Louisiana, produciendo una enfermedad parecida a la forma muy infecciosa de lepra lepromatosa en el ser humano. Por tanto, los armadillos representan un potencial foco endémico en EE.UU.

La lepra se transmite por el contacto de una persona con otra. Aunque no se conoce cuál es la vía de infección más importante, se cree que *M. leprae* se disemina por medio de la inhalación de aerosoles infecciosos o a través de contacto cutáneo con secreciones respiratorias y exudados de las heridas. En las secreciones nasales de los pacientes con lepra lepromatosa se hallan numerosos *M. leprae*.

*M. leprae* no puede crecer en cultivos acelulares. Por tanto, la confirmación de laboratorio de la lepra requiere hallazgos anatomopatológicos compatibles con la enfermedad

clínica acompañados de la **reactividad en las pruebas cutáneas a la lepromina en la lepra tuberculoides** o la presencia de **bacterias ácido-alcohol resistentes en las lesiones en pacientes con lepra lepromatosa**.

### Enfermedades clínicas

La lepra representa una infección crónica que afecta a la piel y los nervios periféricos. El abanico de afectación tisular se ve determinado por el estado inmunitario del hospedador, como se ha indicado anteriormente (tabla 25-3). La forma tuberculoides (fig. 25-6) es más leve y se caracteriza por la presencia de máculas hipopigmentadas en la piel. La forma lepromatosa (fig. 25-7) se asocia a lesiones cutáneas desfigurantes, nódulos, placas, engrosamiento dérmico y afectación de la mucosa nasal.

### COMPLEJO MYCOBACTERIUM AVIUM (cuadro 25-3)

La clasificación de las micobacterias del complejo *M. avium* se ha definido recientemente por estudios genómicos. En la actualidad se reconocen dos especies, *M. avium* y *M. intracellulare*, y cuatro subespecies (tabla 25-4). La mayor parte de los trabajos publicados se refieren a *M. avium* o el complejo *M. avium* como causa de enfermedad humana. Sin embargo, parece que las cepas responsables de la enfermedad aviar (*M. avium* subespecie *avium*) son distintas de las cepas que provocan la mayor parte de la enfermedad humana (*M. avium*



**Figura 25-6** Lepra tuberculoides. Las lesiones tuberculoides iniciales se caracterizan por la presencia de máculas insensibles con hipopigmentación. (De Cohen J, Powderly WB: *Infectious diseases*, 2.ª ed., St. Louis, 2004, Mosby.)



**Figura 25-7** Lepra lepromatosa. Infiltración difusa de la piel por numerosos nódulos de tamaño variable, cada uno de los cuales contiene un gran número de bacterias. (De Cohen J, Powderly WB: *Infectious diseases*, 2.ª ed., St. Louis, 2004, Mosby.)

#### CUADRO 25-3

##### Resumen del complejo *Mycobacterium avium*

###### Biología, virulencia y enfermedades

- Bacilos débilmente grampositivos y fuertemente ácido-alcohol resistentes
- Pared celular rica en lípidos
- Enfermedad principalmente por la respuesta del hospedador ante la infección
- La enfermedad incluye la colonización asintomática, la enfermedad pulmonar crónica localizada, el nódulo solitario o la enfermedad diseminada, sobre todo en pacientes con SIDA

###### Epidemiología

- Distribución universal, pero la enfermedad se ve con más frecuencia en los países donde la tuberculosis es menos frecuente
- Se adquiere fundamentalmente a través de la ingestión de agua o alimentos contaminados; se cree que la inhalación de aerosoles infectados desempeña un papel menor en la transmisión
- Los pacientes con más riesgo de padecer la enfermedad son aquellos que están inmunodeprimidos (especialmente los pacientes con SIDA) y los que tienen enfermedades pulmonares de larga evolución

###### Diagnóstico

- La microscopia y el cultivo son sensibles y específicos

###### Tratamiento, prevención y control

- Las infecciones se tratan durante períodos prolongados con claritromicina o azitromicina combinadas con etambutol y rifabutina
- La profilaxis en los pacientes con SIDA que tienen un número bajo de células CD4 consiste en claritromicina, azitromicina o rifabutina; este tratamiento ha disminuido mucho la incidencia de la enfermedad

**Tabla 25-4** Complejo *Mycobacterium avium*

| Especie  | Enfermedad   |
|--|--|
| <i>M. avium</i> subespecie <i>avium</i>            | Tuberculosis aviaria   |
| <i>M. avium</i> subespecie <i>hominissuis</i>      | Enfermedad en humanos y cerdos; enfermedad diseminada en pacientes con infección por VIH, linfadenitis cervical en niños; enfermedad pulmonar crónica en adolescentes con fibrosis quística y adultos ancianos con enfermedad pulmonar de base |
| <i>M. avium</i> subespecie <i>silvaticum</i>       | Enfermedad en las palomas  |
| <i>M. avium</i> subespecie <i>paratuberculosis</i> | Enfermedad entérica granulomatosa crónica en rumiantes (enfermedad de Johne) y posiblemente en humanos (enfermedad de Crohn)   |
| <i>M. intracellulare</i>                           | Enfermedad pulmonar en pacientes inmunocompetentes   |

subespecie *hominissuis*). *M. avium* subespecie *silvaticum* no se ha relacionado con enfermedad humana y en la literatura médica se ha discutido el papel de *M. avium* subespecie *paratuberculosis*, que es el agente responsable de la enteritis granulomatosa crónica (enfermedad de Johne) en los rumiantes, como causa de la enteritis granulomatosa crónica en las personas (enfermedad de Crohn). Estas diferencias taxonómicas tienen importancia para comprender la epidemiología y patogenia de las cepas del complejo *M. avium* responsables de enfermedad humana. Sin embargo, en este texto sólo voy a emplear los términos *M. avium* (*M. avium* subespecie *hominissuis*) y complejo *M. avium* (*M. avium* y *M. intracellulare*).

Las dos especies del complejo *M. avium* (MAC, un término de uso frecuente en este momento) producen enfermedad en pacientes inmunocompetentes, mientras que la enfermedad en pacientes infectados por VIH se suele deber a *M. avium*. Antes de la epidemia del VIH la recuperación de los microorganismos en una muestra clínica solía interpretarse como colonización transitoria o, con menor frecuencia, enfermedad pulmonar crónica. La afectación pulmonar en personas inmunocompetentes se manifiesta de tres formas distintas. Más a menudo, la enfermedad aparece en hombres de edad media o mayores con antecedentes de tabaquismo y **enfermedad pulmonar de base**. Estos pacientes suelen presentar una forma cavitaria de evolución lenta que remeda la tuberculosis en la radiografía de tórax. La segunda forma de infección por MAC se observa en mujeres ancianas no fumadoras, las cuales muestran infiltrados lingulares o del lóbulo medio con aspecto nodular parcheado en la radiografía con bronquiectasia asociada (bronquios con dilatación crónica). Esta variante es indolente y se ha asociado a una significativa morbimortalidad. Se ha propuesto que la enfermedad afecta a ancianas maniáticas que suprimen de manera crónica el reflejo de la tos, lo que origina alteraciones inflamatorias en los pulmones y las predispone a contraer sobreinfecciones por MAC. Esta enfermedad específica se ha bautizado con el nombre de **síndrome de Lady Windermere** por el principal personaje de una obra de Oscar Wilde. La tercera forma de enfermedad por MAC se caracteriza por la formación de un **nódulo pulmonar solitario**. El complejo *M. avium* es la especie microbacteriana más frecuentemente aislada en el nódulo pulmonar solitario.

Ha aparecido un nuevo abanico de enfermedad en los **pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)**, lo que hace que la infección por el complejo *M. avium* sea la enfermedad micobacteriana más frecuente en los pacientes

## CASO CLÍNICO 25-2

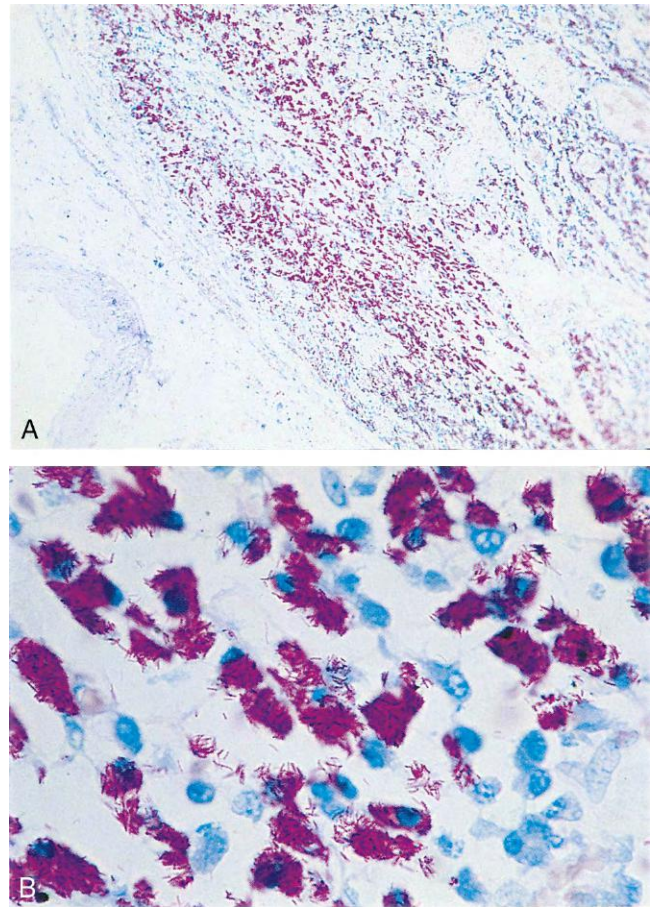
**Infección por *Mycobacterium avium* en un paciente con SIDA**

Woods y Goldsmith (*Chest* 95:1355-1357, 1989) describieron un paciente con SIDA evolucionado que falleció por una infección diseminada por *M. avium*. Este paciente era un varón de 27 años que acudió a consulta en octubre de 1985 por una historia de 2 semanas de evolución de disnea progresiva y tos no productiva. Se detectó *Pneumocystis* en el lavado broncoalveolar y la serología confirmó que el paciente estaba infectado por VIH. Se trató al paciente con trimetoprima-sulfametoxazol con buenos resultados y se le dio de alta. El paciente estuvo estable hasta mayo de 1987, cuando acudió por fiebre persistente y disnea. Durante la siguiente semana desarrolló un dolor torácico subesternal grave con un soplo por fricción pericárdico. La ecocardiografía demostró un derrame pequeño. El paciente pidió el alta en contra de la opinión de los médicos, pero volvió de nuevo con tos persistente, fiebre y dolor en el tórax y el brazo izquierdo. Se realizó una pericardiocentesis diagnóstica y se extrajeron 220 ml de líquido. Se sospechó una pericarditis tuberculosa y se comenzó el tratamiento antimicobacteriano adecuado. Sin embargo, durante las 3 semanas siguientes el paciente fue desarrollando una insuficiencia cardíaca progresiva y falleció. Se recuperó *M. avium* del líquido pericárdico y en los cultivos de la autopsia del pericardio, el bazo, el hígado, las glándulas suprarrenales, los riñones, el intestino delgado, los ganglios y la hipófisis. Aunque la pericarditis por *M. avium* era poco frecuente, la diseminación extensa de la micobacteria en pacientes con SIDA era frecuente antes de empezar el uso habitual de la profilaxis con azitromicina.

estadounidenses. En contraposición a lo que ocurre en otros grupos de pacientes, la infección por el complejo *M. avium* en los pacientes con SIDA suele ser diseminada y no respeta casi ningún órgano (caso clínico 25-2). La magnitud de estas infecciones es notable; los tejidos de algunos pacientes están prácticamente rellenos de micobacterias (fig. 25-8) y existen cientos de miles de bacterias por mililitro de sangre. Las infecciones diseminadas devastadoras causadas por el complejo *M. avium* son especialmente frecuentes en los pacientes en los estadios terminales de trastornos inmunitarios con recuentos de linfocitos T CD4 inferiores a 10 células/mm<sup>3</sup>. Por suerte, las infecciones por el complejo MAC son notablemente menos frecuentes en sujetos infectados por VIH como consecuencia de la administración de un tratamiento antirretrovírico eficaz y de la utilización rutinaria de antibióticos profilácticos. Aunque algunos pacientes con SIDA desarrollan enfermedades relacionadas con el complejo *M. avium* después de la exposición pulmonar (p. ej., aerosoles infecciosos de agua contaminada), se cree que la mayoría de las infecciones se produce tras la ingestión de bacterias. No se ha demostrado transmisión entre las personas. Después de la exposición a las micobacterias se inicia la replicación en ganglios linfáticos localizados, seguida de la diseminación sistémica. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad no se observan hasta que el número de bacilos en proceso de replicación altera la función normal del órgano.

**OTRAS MICOBACTERIAS DE CRECIMIENTO LENTO**

Muchas otras micobacterias de crecimiento lento pueden producir enfermedad en el ser humano, y se siguen descubriendo nuevas especies conforme se desarrollan mejores



**Figura 25-8** Tejido de un paciente con SIDA que está infectado por el complejo *Mycobacterium avium*, fotografiado a pequeño aumento (A) y a gran aumento (B).

métodos diagnósticos. También sigue aumentando el abanico de enfermedades producido por estas micobacterias, en gran parte debido a que enfermedades como el SIDA, las neoplasias y el trasplante de órganos con el consiguiente uso de tratamientos inmunodepresores han creado una población de pacientes que son muy vulnerables a microorganismos con un potencial de virulencia relativamente bajo. Algunas micobacterias producen enfermedades idénticas a la tuberculosis pulmonar (p. ej., *Mycobacterium bovis*, *M. kansasii*); otras especies suelen provocar infecciones localizadas en el tejido linfático (*Mycobacterium scrofulaceum*) y otras que crecen adecuadamente a bajas temperaturas originan principalmente infecciones cutáneas (*Mycobacterium ulcerans*, *M. marinum*, *Mycobacterium haemophilum*). Sin embargo, se puede observar enfermedad diseminada en pacientes con SIDA que están infectados con estas mismas especies, así como por micobacterias relativamente infrecuentes (p. ej., *Mycobacterium genavense*, *Mycobacterium simiae*).

La mayoría de estas micobacterias se han aislado a partir de muestras de agua y de suelo, y alguna vez de animales infectados (p. ej., *M. bovis* produce tuberculosis bovina). Con frecuencia, el aislamiento de estas micobacterias en las muestras clínicas tan sólo representa una colonización transitoria por los microorganismos que el paciente ha ingerido. Con la excepción de *M. bovis* y de otras micobacterias estrechamente relacionadas con *M. tuberculosis*, no ocurre la transmisión de persona a persona de estas micobacterias.

## MICOBACTERIAS DE CRECIMIENTO RÁPIDO

Como se ha descrito en un apartado anterior, las MNT se han subdividido en especies de crecimiento lento y especies de crecimiento rápido (capaces de crecer en un período de incubación inferior a 7 días). Esta distinción es importante porque las especies de crecimiento rápido tienen un potencial de virulencia relativamente bajo, se tiñen irregularmente con las tinciones tradicionales para micobacterias y son más sensibles a los antibióticos antibacterianos «convencionales» que a los fármacos que se usan para tratar las infecciones micobacterianas. Las cepas aisladas con mayor frecuencia son *M. fortuitum*, *M. chelonae*, *M. abscessus* y *M. mucogenicum*.

Las micobacterias de crecimiento rápido rara vez producen infecciones diseminadas. Por el contrario, se asocian generalmente a una enfermedad que aparece tras la introducción de las bacterias en los tejidos subcutáneos profundos **por un traumatismo o por infecciones yatrogénicas** (p. ej., infecciones asociadas a catéteres intravenosos, vendajes contaminados en las heridas, prótesis como las válvulas cardíacas, diálisis peritoneal o broncoscopia). No obstante, la incidencia de infecciones por estos microorganismos está aumentando conforme se hacen más intervenciones invasivas en los pacientes hospitalizados, y los adelantos en la asistencia a los pacientes alargan la esperanza de vida de los pacientes inmunodeprimidos. Las infecciones oportunistas en pacientes inmunocompetentes son cada vez más frecuentes (caso clínico 25-3).

## DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Las distintas pruebas de laboratorio que se emplean en el diagnóstico de las infecciones por micobacterias se recogen en el cuadro 25-4.

## Diagnóstico inmunológico

La prueba empleada normalmente para evaluar la respuesta del paciente a la exposición a *M. tuberculosis* es la **prueba cutánea de la tuberculina**. La reactividad a la inyección intradérmica de antígenos micobacterianos puede diferenciar a las personas infectadas de las no infectadas y se suele encontrar una reacción positiva en la PPD a las 3-4 semanas de la exposición a *M. tuberculosis*. El único indicio de infección por micobacterias en muchos pacientes es una reacción cutánea positiva que dura toda la vida, junto con los indicios radiológicos de la calcificación de focos que inicialmente fueron activos en el pulmón o en otros órganos.

Los métodos para preparar el antígeno han sido modificados muchas veces desde que se desarrollaron estas pruebas. El antígeno de tuberculina que se recomienda en este momento es un PPD de la pared celular de la micobacteria. En esta prueba se inyecta una cantidad determinada del antígeno (5 unidades tuberculina de PPD) en la capa intradérmica de la piel del paciente. Se mide la reactividad de la prueba cutánea (definida por el diámetro de la zona de induración) a las 48 horas. Los pacientes infectados por *M. tuberculosis* pueden no mostrar respuesta a la prueba cutánea con tuberculina si son anérgicos (arreactivos frente a los antígenos, algo que se cumple especialmente en los pacientes con infección por VIH); por tanto, siempre se deben emplear antígenos controles al realizar la prueba de tuberculina. Además, los pacientes procedentes de países en los que se suele realizar la vacunación con *M. bovis* atenuado (**bacilo de Calmette-Guérin [BCG]**) (v. epígrafe «Inmunoprofilaxis» en este mismo capítulo) tendrán resultados positivos de la prueba cutánea.

En estos últimos años se han introducido las **pruebas de liberación *in vivo* de IFN- $\gamma$**  como una alternativa a la prueba cutánea con PPD. Estas pruebas utilizan inmunoensayos para

### CASO CLÍNICO 25-3

#### Infecciones por micobacterias en los salones de belleza

En septiembre de 2000 (Winthrop KL y cols.: *N Engl J Med* 346:1366-1371, 2002) un médico comunicó al California Department of Health cuatro casos de forunculosis de la extremidad inferior en mujeres. En cada una de las pacientes se inició con pequeñas pápulas eritematosas que aumentaban de tamaño y evolucionaban a abscesos dolorosos, fluctuantes y violáceos en semanas. Los cultivos para bacterias de las lesiones fueron negativos y las pacientes no respondieron al tratamiento antibiótico empírico. Todas estas mujeres habían acudido al mismo centro de belleza para arreglarse las uñas antes de comenzar a desarrollar los forúnculos. Como consecuencia de las investigaciones realizadas en este centro de belleza se identificaron 110 mujeres con forunculosis. Se cultivó *Mycobacterium fortuitum* en las lesiones de 32 pacientes y también en los baños de pies que realizaban las mujeres antes de la pedicura. El factor de riesgo para sufrir la enfermedad identificado fue haberse afeitado las piernas. Se han publicado otros brotes similares, que demuestran los riesgos asociados a la contaminación de las aguas por micobacterias de crecimiento rápido, las dificultades para confirmar estas infecciones en los cultivos de bacterias convencionales que se incuban de forma característica durante 1-2 días solamente y la necesidad de administrar un tratamiento antibiótico eficaz.

### CUADRO 25-4

#### Diagnóstico de laboratorio de las enfermedades por micobacterias

##### Diagnóstico inmunológico

Prueba cutánea de la tuberculina  
Pruebas de liberación de IFN- $\gamma$

##### Microscopia

Tinción de Ziehl-Neelsen (ácido-alcohol resistencia calentando)  
Tinción de Kinyoun (ácido-alcohol resistencia sin calentar)  
Tinción ácido-alcohol resistencia con fluorocromo Truant

##### Pruebas basadas en los ácidos nucleicos

Pruebas de amplificación de los ácidos nucleicos (AAN)

##### Cultivo

Medios de agar sólido o con huevo  
Medios líquidos

##### Identificación

Propiedades morfológicas  
Reacciones bioquímicas  
Análisis de los lípidos de la pared celular  
Sondas de ácidos nucleicos  
Secuenciación de los ácidos nucleicos

medir el IFN- $\gamma$  producido por los linfocitos T sensibilizados por los antígenos de *M. tuberculosis*. Si un individuo se hubiera infectado previamente por *M. tuberculosis*, la exposición de los linfocitos T sensibilizados de la sangre a antígenos específicos de este microorganismo condiciona la producción de IFN- $\gamma$ . Las pruebas iniciales que utilizaron PPD como antígeno estimulador se han sustituido por pruebas de segunda generación, que emplean antígenos más específicos (p. ej., **diana antigénica secretada de forma precoz 6 [ESAT-6]**, **proteína 10 del filtrado del cultivo [CFP-10]**) y se pueden emplear para discriminar entre infecciones por *M. tuberculosis* y la vacunación con la BCG. Aunque estas pruebas son sensibles y muy específicas, su complejidad técnica limita su utilidad en este momento.

La reactividad a la **lepromina**, la cual se prepara a partir de *M. leprae* inactivado, tiene valor para confirmar el diagnóstico clínico de lepra tuberculoides. La induración papular se desarrolla entre 3 y 4 días después de la inyección intradérmica del antígeno. Esta prueba no es útil para la identificación de los pacientes con lepra lepromatosa porque dichos pacientes son anérgicos al antígeno.

### Microscopia

La detección microscópica de los bacilos ácido-alcohol resistentes en las muestras clínicas es el método más rápido para confirmar la enfermedad por micobacterias. La muestra clínica se tiñe con carbolfucsina (métodos de **Ziehl-Neelsen** o de **Kinyoun**) o con colorantes fluorescentes de auramina-rodamina (método del **fluorocromo de Truant**), se decolora con una solución de ácido-alcohol y a continuación se aplica una tinción de contraste. Las muestras se examinan con un microscopio óptico o con

un microscopio de fluorescencia en el caso de utilizar colorantes fluorescentes (fig. 25-9). El método del fluorocromo es más sensible porque la muestra se puede observar rápidamente con bajo aumento para zonas de fluorescencia, y posteriormente se confirma la presencia de bacterias ácido-alcohol resistentes con un mayor aumento.

Se detecta la presencia de bacilos mediante tinciones de ácido-alcohol al microscopio aproximadamente en la mitad de las muestras con resultados positivos en el cultivo. La sensibilidad de esta prueba es elevada en 1) las muestras respiratorias (especialmente las procedentes de pacientes con indicios radiológicos de cavitación) y 2) en las muestras a partir de las cuales se aísla un gran número de micobacterias en los cultivos. Por tanto, una reacción positiva al ácido-alcohol se correlaciona con mayor infecciosidad. La especificidad de la prueba es superior al 95% cuando se realiza de forma cuidadosa.

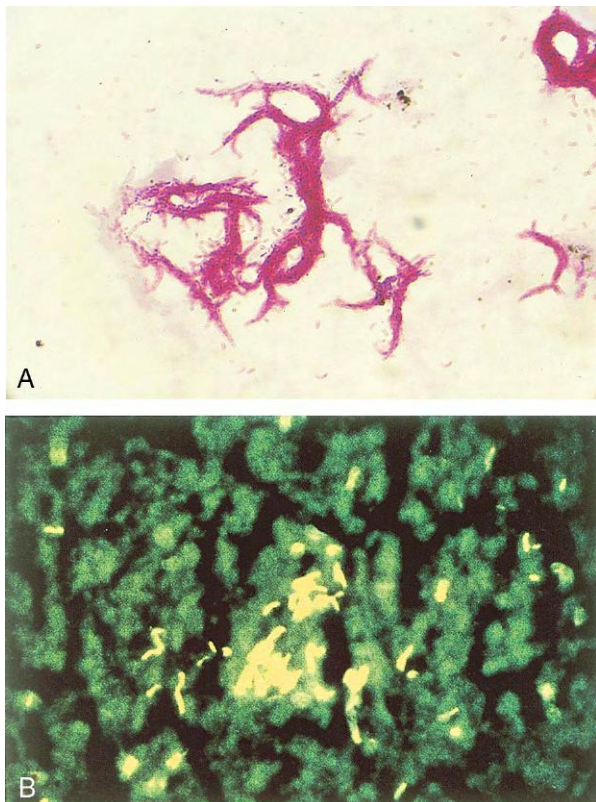
### Pruebas basadas en los ácidos nucleicos

Aunque la microscopia proporciona una información útil de la presencia de enfermedad por micobacterias, no puede identificar a la especie concreta de micobacteria implicada en la infección. Por este motivo se han desarrollado técnicas de detección de secuencias de ácidos nucleicos específicos de las micobacterias presentes en las muestras clínicas. Debido a la posible existencia de un número reducido de bacterias en la muestra, varias empresas han puesto a punto algunas técnicas de amplificación (p. ej., reacción en cadena de la polimerasa [PCR]). Los métodos que se usan en la actualidad son específicos para *M. tuberculosis* pero relativamente insensibles. Además, no se pueden utilizar estas pruebas para identificar micobacterias no tuberculosas. Se ha demostrado que un gen que codifica una proteína secretora, el **gen *secA***, es una diana útil para la identificación de todas las especies de micobacterias directamente en las muestras clínicas. Es posible amplificar este gen mediante PCR y después se puede secuenciar la porción específica de la especie para determinar la identidad del microorganismo aislado. La prueba es muy sensible en muestras con bacilos ácido-alcohol resistentes y específica, pero resulta relativamente insensible en los frotis negativos. En 2010 se introdujo una prueba de amplificación por PCR que lleva 1 hora en su realización. Puede detectar *M. tuberculosis* en muestras clínicas y determinar también la sensibilidad a la rifampicina, como marcador subrogado de las cepas multirresistentes. Aunque la prueba inicial es cara, los nuevos productos comerciales podrían permitir una prueba rápida de rutina en países con una elevada incidencia de enfermedad en donde no son prácticos la microscopia y el cultivo.

### Cultivo

Las micobacterias que producen enfermedad pulmonar, fundamentalmente en pacientes con indicios de cavitación, abundan en las secreciones respiratorias (p. ej.,  $10^8$  bacilos/mililitro o más). El aislamiento de los microorganismos casi está asegurado en los pacientes en los que se recogen las primeras muestras respiratorias de la mañana durante 3 días consecutivos; sin embargo, es más difícil aislar *M. tuberculosis* y otras micobacterias de otras localizaciones en pacientes con enfermedad diseminada (p. ej., aparato genitourinario, tejidos, líquido cefalorraquídeo). En estos casos, se debe recoger un número mayor de muestras para cultivo y se deben procesar grandes cantidades de líquido o tejidos.

La proliferación *in vitro* de las micobacterias se complica por el hecho de que la mayor parte de las cepas crecen lentamente y se pueden ver ensombrecidas por las bacterias



**Figura 25-9** Tinciones de ácido-alcohol resistencia de *Mycobacterium tuberculosis*. **A**, Tinción con carbolfucsina utilizando el método de Kinyoun. **B**, Tinción con los colorantes fluorescentes auramina y rodamina utilizando el método del fluorocromo de Truant.



de crecimiento rápido que normalmente colonizan al ser humano. Por tanto, algunas muestras, como las de esputo, se tratan inicialmente con **reactivos descontaminantes** (p. ej., hidróxido de sodio al 2%) con el fin de eliminar los microorganismos que pueden dar lugar a resultados confusos. Las micobacterias pueden tolerar tratamientos alcalinos de corta duración que destruyen las bacterias de crecimiento rápido y permiten el aislamiento selectivo de las micobacterias. La descontaminación extensa de la muestra elimina a las micobacterias, por lo que este método no se lleva a cabo cuando se analizan muestras que normalmente son estériles o se espera la presencia de un reducido número de micobacterias.

Anteriormente, las muestras se inoculaban en medios con huevo (p. ej., **Löwenstein-Jensen**) y con agar (p. ej., **Middlebrook**), y la detección de *M. tuberculosis*, el complejo *M. avium* y otras micobacterias de crecimiento lento solía requerir de 4 a 8 semanas. Sin embargo, este período se ha acortado como consecuencia de la introducción del uso de **caldos de cultivo** especiales que facilitan el desarrollo rápido de las micobacterias. Por tanto, el período medio necesario para el crecimiento *in vitro* de las micobacterias se ha acortado en 10-21 días.

La capacidad de *M. tuberculosis* de crecer rápidamente en medios de cultivo se ha empleado para la realización de pruebas de sensibilidad rápidas. La técnica **MODS** o **ensayo de sensibilidad al fármaco mediante observación al microscopio** emplea un microscopio de luz invertida para analizar las placas con 24 pocillos inoculadas con medio de cultivo de Middlebrook y un esputo descontaminado. En general se puede detectar el crecimiento de *M. tuberculosis* en forma de marañas o cordones de crecimiento en el cultivo a la semana de incubación. La incorporación al medio de cultivo de fármacos antimicobacterianos permite un estudio de sensibilidad directo rápido con las muestras clínicas. Esta técnica está disponible de forma generalizada en los laboratorios que atienden a los países en vías de desarrollo en los que las cepas de *M. tuberculosis* resistentes a fármacos son abundantes.

Algunas especies micobacterianas (p. ej., *M. marinum*, *M. haemophilum*, *M. malmoense*) precisan una **temperatura de incubación** inferior que la empleada para la mayoría de los cultivos (30 °C frente a 37 °C). Además, el desarrollo de *M. haemophilum* exige la complementación del medio de cultivo con hemina o citrato de amonio férrico. Dado que las infecciones por estos microorganismos afectan de forma típica a la piel, los laboratorios deben cultivar muestras superficiales (p. ej., biopsias y lesiones cutáneas) a 30 °C y 37 °C y al menos en un medio de cultivo suplementado con hemina.

## Identificación

Las propiedades de crecimiento y la morfología de las colonias se pueden emplear para la identificación preliminar de las especies más frecuentes de micobacterias. Las micobacterias se pueden identificar de manera definitiva con una gran variedad de técnicas. Las pruebas bioquímicas son el método convencional de identificación de las micobacterias; sin embargo, no se dispone de los resultados durante 3 o más semanas y muchas especies no pueden ser identificadas con este planteamiento. Las **sondas moleculares específicas de especie** son los métodos más útiles para identificar a las micobacterias que se aíslan con mayor frecuencia (p. ej., *M. tuberculosis*, *M. avium*, *M. kansasii*) y dado que muchos microorganismos están presentes en el cultivo en el momento de la detección inicial, no es necesaria la amplificación de la secuencia genómica diana. Los sistemas basados en sondas comerciales que se usan en la actualidad son rápidos

(duración de la prueba, 2 horas), sensibles y específicos. Las especies de micobacterias para las cuales no existen sondas se pueden identificar mediante la amplificación de secuencias de genes específicos de la especie (p. ej., regiones hipervariables del gen del ARNr 16S o gen *secA*), seguida de un análisis de las secuencias para identificar la especie. Este método es rápido (1-2 días), no se limita por la disponibilidad de sondas específicas y es probable que sustituya a los métodos de identificación alternativos.

## TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

### Tratamiento

El tratamiento y la profilaxis de las infecciones por micobacterias, al contrario de lo que ocurre con la mayoría de las infecciones bacterianas, son complejos y controvertidos. Las micobacterias de crecimiento lento son resistentes a la mayoría de los antibióticos que se usan para tratar otras infecciones bacterianas. En general, los pacientes deben tomar múltiples antibióticos durante un período prolongado (p. ej., un período mínimo de 6 a 9 meses), ya que, de lo contrario, se desarrollarán cepas resistentes a los antibióticos. En 1990 se observaron los primeros casos de ***M. tuberculosis* multirresistente (MDR-TB)**; resistente al menos a isoniácida y rifampicina) en pacientes con SIDA y en personas «sin techo» de Nueva York y de Miami. Aunque ha habido una disminución en los Estados Unidos de las infecciones por estas cepas resistentes, su prevalencia está aumentando de forma espectacular en los países en desarrollo. Además, han aparecido nuevas cepas de *M. tuberculosis* resistentes, llamadas **TB extremadamente resistentes (XDR)**, en la mayoría de las regiones del mundo. Estas cepas, que se definen como MDR-TB que son resistentes a fluoroquinolonas y al menos uno de los fármacos de segunda línea (p. ej., kanamicina, amikacina, capreomicina), pueden ser intratables.

Las diversas pautas terapéuticas que se han desarrollado frente a tuberculosis sensible y resistente son demasiado complejas para revisarlas de manera exhaustiva (consulte la página web de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades [CDC], [www.cdc.gov/tb/](http://www.cdc.gov/tb/)). Casi todas las pautas comienzan con 2 meses de isoniácida (isonicotinil hidracina [INH]), etambutol, pirazinamida y rifampicina, y se siguen de 4 a 6 meses de INH y rifampicina u otras combinaciones farmacológicas. Las modificaciones de estos protocolos terapéuticos vienen determinadas por la sensibilidad al fármaco del microorganismo aislado y la población de pacientes.

A lo largo de la última década el tratamiento de la lepra ha reducido notablemente la incidencia global de esta enfermedad. Las pautas terapéuticas recomendadas por la OMS (<http://WHO.int/lep>) han diferenciado a los sujetos con la forma tuberculoide (paucibacilar) de los afectados por la variante lepromatosa (multibacilar). La primera se debe tratar con rifampicina y dapsona durante un período mínimo de 6 meses, mientras que el tratamiento de la segunda debe incluir clofacimina y ha de prolongarse durante 12 meses. Se debe recordar que muchos investigadores estiman que el tratamiento óptimo de estos pacientes exige la prolongación de la antibioterapia durante un período más prolongado. No se debe emplear monoterapia antimicrobiana frente a ninguna de las dos formas.

El complejo *M. avium* y otras micobacterias de crecimiento lento son resistentes a los agentes antimicobacterianos más frecuentes. Una pauta que se recomienda en la actualidad frente a las infecciones por MAC es claritromicina o

azitromicina combinadas con etambutol y rifampicina. La *American Thoracic Society* ha recomendado que las infecciones por *M. kansasii* se traten con INH, rifampicina y etambutol. La duración del tratamiento y la selección de los fármacos frente a la infección por estas especies y otras micobacterias de crecimiento lento vienen determinadas por 1) la respuesta al tratamiento y 2) la interacción entre estos fármacos y otros agentes que esté recibiendo el paciente (p. ej., interacciones tóxicas y farmacocinéticas de estos fármacos con los inhibidores de las proteasas empleados en el tratamiento de la infección por VIH). Consulte el artículo publicado por Griffith y cols. que se recoge en la bibliografía para obtener información adicional acerca del tratamiento de las infecciones por micobacterias no tuberculosas.

Al contrario que las micobacterias de crecimiento lento, las especies de crecimiento rápido son resistentes a los agentes antimicobacterianos que se usan más a menudo, pero presentan sensibilidad a antibióticos como claritromicina, imipenem, amikacina, cefoxitina y sulfamidas. La actividad específica de estos fármacos se debe determinar mediante pruebas *in vitro*. Puesto que las infecciones por estas micobacterias están generalmente restringidas a la piel o se asocian a prótesis, también es necesario el desbridamiento quirúrgico o la retirada de la prótesis.

### Quimioprofilaxis

La *American Thoracic Society* y los CDC han estudiado varios regímenes profilácticos que se usan en pacientes (VIH positivos y VIH negativos) expuestos a *M. tuberculosis*. Los regímenes que se han recomendado incluyen INH una o dos veces por semana durante 6-9 meses o rifampicina diaria durante 4 meses. Los pacientes que han estado expuestos a *M. tuberculosis* resistente deberían recibir profilaxis con pirazinamida y etambutol o levofloxacino durante un período comprendido entre 6 y 12 meses. Puesto que las infecciones intracelulares por el complejo *M. avium* son muy frecuentes en los pacientes con SIDA, se recomienda administrar quimioprofilaxis en los pacientes que tienen recuentos de linfocitos T CD4+ inferiores a 50 células/ $\mu$ l. Se recomienda la profilaxis con claritromicina o azitromicina. Se han utilizado combinaciones de estos tres fármacos, pero generalmente son más tóxicas y su eficacia no supera la de cualquiera de ellos por separado. No es necesaria quimioprofilaxis en pacientes con otras infecciones por micobacterias.

### Inmunoprofilaxis

La vacunación con *M. bovis* atenuado (BCG) se usa con frecuencia en países donde la tuberculosis es endémica y es una causa importante de morbimortalidad. Esta práctica puede conducir a una reducción significativa de la incidencia de tuberculosis cuando el BCG se administra a personas jóvenes (es menos eficaz en adultos). No obstante, la vacunación con BCG no se puede usar en sujetos inmunodeprimidos (p. ej., pacientes con infección por VIH). Por tanto, es improbable que sea útil en países con una alta prevalencia de SIDA (p. ej., África) o para el control de la extensión de la tuberculosis resistente a fármacos. Otro problema adicional asociado a la vacunación con el BCG es que se obtienen resultados positivos en la prueba cutánea en todos los pacientes que pueden persistir durante un período prolongado. Sin embargo, la prueba de reactividad cutánea suele ser débil, por lo que un resultado muy positivo (p. ej., más de 20 mm de induración) es generalmente significativo. Las pruebas de segunda generación de liberación de IFN- $\gamma$  no se ven afectadas por la vacunación frente al BCG, de forma que se pueden utilizar para la detección selectiva en esta población. La inmunización

con BCG no se usa mucho en EE.UU. ni en otros países en los que la incidencia de tuberculosis es baja.

### Control

Debido a que un tercio de la población mundial está infectado por *M. tuberculosis*, la eliminación de esta enfermedad es muy poco probable. Sin embargo, la enfermedad se puede controlar con una combinación de vigilancia activa, intervenciones profilácticas y terapéuticas y el seguimiento cuidadoso de los casos.

## ESTUDIO DE UN CASO Y PREGUNTAS

Un hombre de 35 años con antecedentes de adicción a drogas por vía parenteral acudió al hospital con antecedentes de tos seca y persistente, fiebre, malestar general y anorexia. A lo largo de las 4 semanas anteriores había perdido 7 kg y presentado escalofríos y sudoración. Una radiografía de tórax reveló un infiltrado parcheado en los campos pulmonares. Debido a que el paciente tenía tos no productiva, se indujo el esputo y se remitió la muestra para cultivo de bacterias, hongos y micobacterias, así como para el examen de *Pneumocystis*. Se llevaron a cabo hemocultivos y pruebas para el VIH. Se determinó que el paciente era VIH positivo. Los resultados de todos los cultivos fueron negativos tras 2 días de incubación; sin embargo, los cultivos obtuvieron resultados positivos para *M. tuberculosis* después de otra semana de incubación.

1. ¿Qué peculiaridades presenta la pared celular de las micobacterias y qué efectos biológicos se pueden atribuir a esta estructura?
2. ¿Por qué es *M. tuberculosis* más virulento en pacientes con infección por VIH que en sujetos VIH negativos?
3. ¿Cuáles son las dos presentaciones clínicas de las infecciones por *M. leprae*? ¿En qué se diferencian las pruebas diagnósticas en estas dos presentaciones?
4. ¿Por qué se tienen que tratar las infecciones por micobacterias durante al menos 6 meses?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

### BIBLIOGRAFÍA

- Appelberg R: Pathogenesis of *Mycobacterium avium* infection, *Immunol Res* 35:179-190, 2006.
- Bottasso O, et al: The immuno-endocrine component in the pathogenesis of tuberculosis, *Scan J Immunol* 66:166-175, 2007.
- Centers for Disease Control and Prevention: Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons—2002 recommendations of the U.S. Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America, *MMWR* 51(RR-8):1-53, 2002.
- De Groot M, Huit G: Infections due to rapidly growing mycobacteria, *Clin Infect Dis* 42:1756-1763, 2006.
- Drobniewski F, et al: Antimicrobial susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis*, *Clin Microbiol Infect* 13:1144-1156, 2007.
- Flynn JL, Chan J: Immune evasion by *Mycobacterium tuberculosis*: living with the enemy, *Curr Opin Immunol* 15:450-455, 2003.
- Griffith D, et al: An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases, *Am J Respir Crit Care Med* 175:367-416, 2007.
- Jacobson K, et al: *Mycobacterium kansasii* infections in patients with cancer, *Clin Infect Dis* 30:965-969, 2000.
- Karakousis PC, Bishai WR, Dorman SE: Microreview: *Mycobacterium tuberculosis* cell envelope lipids and the host immune response, *Cell Microbiol* 6:105-116, 2004.
- Mazurek G, et al: Updated guidelines for using interferon gamma release assays to detect *Mycobacterium tuberculosis* infection—United States, 2010, *MMWR Recomm Rep* 59(RR-5):1-24, 2010.



- Shah MK, et al: *Mycobacterium haemophilum* in immunocompromised patients, *Clin Infect Dis* 33:330-337, 2001.
- Smith I: *Mycobacterium tuberculosis* pathogenesis and molecular determinants of virulence, *Clin Microbiol Rev* 16:463-496, 2003.
- Turenne C, et al: *Mycobacterium avium* in the postgenomic era, *Clin Microbiol Rev* 20:205-229, 2007.
- Ulrichs T, Kaufmann S: New insights into the function of granulomas in human tuberculosis, *J Pathol* 208:261-269, 2006.
- Wells C, et al: HIV infection and multidrug-resistant tuberculosis—the perfect storm, *J Infect Dis* 196:S86-S107, 2007.
- Yew W, Leung C: Update in tuberculosis 2006, *Am J Respir Crit Care Med* 175:541-546, 2007.





## RESPUESTAS

1. Las micobacterias tienen una pared celular rica en lípidos que es responsable de muchas de las características de las bacterias, tales como la ácido-alcohol resistencia, el crecimiento lento, la resistencia a los detergentes y la resistencia a los antibióticos antibacterianos comunes.

2. *M. tuberculosis* puede establecer infecciones crónicas y persistir en el individuo infectado de por vida. A medida que disminuye la inmunidad durante el envejecimiento o por enfermedad, los microorganismos pueden volverse

activos, comenzar la replicación y producir enfermedad. Dado que el microorganismo es muy infeccioso, puede diseminarse de persona a persona y llegar a establecerse en la totalidad de la comunidad.

3. *M. avium* es un patógeno oportunista, que muy comúnmente infecta a pacientes inmunocomprometidos, pero también a individuos con enfermedad pulmonar crónica, como bronquiectasias. *M. fortuitum* y las otras micobacterias de «crecimiento rápido» son patógenos oportunistas introducidos en heridas o que contaminan los catéteres intravenosos.

## ESTUDIO DE UN CASO: RESPUESTAS

1. Las micobacterias tienen la singularidad de poseer ácidos micólicos de cadena larga (es decir, de 70 a 90 carbonos) en la pared celular. Esta peculiaridad de poseer una pared celular rica en lípidos hace que los microorganismos sean ácido-alcohol resistentes y que resistan la acción de los detergentes, de los antibióticos antibacterianos comunes y de muchos procedimientos de desinfección.

2. En un hospedador normal, la replicación de las micobacterias estimula los linfocitos T cooperadores (CD4<sup>+</sup>) y citotóxicos (CD8<sup>+</sup>). Los linfocitos T liberan IFN- $\gamma$  y otras citocinas que activan los macrófagos, que pueden sumergir y destruir las micobacterias. Dado que los pacientes VIH positivos tienen una reducción de las células CD4<sup>+</sup>, se ve obstaculizada la eliminación de las micobacterias. De este modo, estos pacientes tienen una progresión más rápida de la enfermedad que los pacientes inmunocompetentes.

3. El espectro de la enfermedad clínica causada por *M. leprae* oscila entre la lepra tuberculoide y la lepra lepromatosa. La lepra tuberculoide es una forma más leve caracterizada por máculas cutáneas hipopigmentadas,

una cantidad relativamente pequeña de bacilos observados en el tejido y una intensa reacción inmunitaria celular (prueba cutánea positiva). La forma lepromatosa de la lepra se asocia con lesiones cutáneas desfigurativas, nódulos, placas, engrosamiento dérmico y afectación de la mucosa nasal. Los pacientes con la forma lepromatosa tienen una intensa respuesta de anticuerpos a los bacilos pero un defecto en la inmunidad celular. Dado que la inmunidad celular es responsable de la eliminación de los bacilos, este defecto se acompaña de una abundancia de bacilos que se observan en los tejidos infectados.

4. Las micobacterias son microorganismos que se multiplican con relativa lentitud. Por ello, se requiere un tratamiento prolongado para eliminar las bacterias. Aproximadamente 1 de cada 100.000 a 1.000.000 de bacterias desarrolla resistencia a un antibiótico utilizado en el tratamiento. Es típico observar grandes cifras de bacilos en una infección, por lo que si sólo se utiliza un único antibiótico para el tratamiento, se seleccionarán rápidamente bacilos resistentes. Por tanto, es frecuente utilizar múltiples antibióticos durante muchos meses para tratar a un paciente infectado.

## Neisseria y géneros relacionados

1. *Neisseria gonorrhoeae* y *Neisseria meningitidis* son los miembros más importantes del género *Neisseria*. ¿De qué modo se diferencia este género de otras bacterias y qué propiedades del crecimiento distinguen estas dos especies de otros miembros del género?
2. ¿Cuáles son los principales factores de virulencia de cada uno de los microorganismos?
3. ¿Por qué existe una vacuna para *N. meningitidis* pero no para *N. gonorrhoeae*? ¿Qué serogrupo no queda cubierto por la vacuna frente a *N. meningitidis* y por qué motivo es importante este hecho?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

Tres géneros con relevancia médica se hallan en la familia Neisseriaceae: *Neisseria*, *Eikenella* y *Kingella* (tabla 26-1). Los restantes géneros incluidos en esta familia rara vez originan enfermedad en el ser humano y no se describen en este capítulo. El género *Neisseria* engloba 28 especies, con 10 especies detectadas en el ser humano, dos de las cuales, *Neisseria gonorrhoeae* y *Neisseria meningitidis*, son patógenas estrictas en el ser humano. Las demás especies están presentes de forma frecuente en las superficies mucosas de la orofaringe y la nasofaringe, y en algunos casos colonizan las membranas mucosas anogenitales. Las enfermedades causadas por *N. gonorrhoeae* y *N. meningitidis* son bien conocidas y las restantes especies de *Neisseria* tienen escasa virulencia y generalmente producen infecciones oportunistas. *Eikenella corrodens* y *Kingella kingae* colonizan la orofaringe del ser humano y son también patógenos oportunistas.

### NEISSERIA GONORRHOEAE Y NEISSERIA MENINGITIDIS (cuadros 26-1 y 26-2)

Las infecciones por *N. gonorrhoeae*, sobre todo la gonorrea, enfermedad de transmisión sexual, se han conocido durante siglos. A pesar de la eficacia del tratamiento antibiótico, continúa siendo en la actualidad una de las enfermedades de transmisión sexual más frecuentes en EE.UU. La presencia de *N. gonorrhoeae* en una muestra clínica siempre se considera significativa. En cambio, las cepas de *N. meningitidis* pueden colonizar la nasofaringe de personas sanas sin producir enfermedad o pueden producir meningitis contraída en la comunidad, sepsis fulminante y rápidamente mortal o bronconeumonía. La progresión rápida desde una buena salud a una enfermedad con riesgo de muerte causa temor y pánico en las comunidades, a diferencia de la reacción frente a casi cualquier otro patógeno.

#### Fisiología y estructura

Las especies de *Neisseria* son bacterias gramnegativas aerobias, normalmente con forma cocoide (diámetro comprendido entre 0,6 y 1  $\mu\text{m}$ ), que se disponen en parejas (diplococos) cuyos lados adyacentes se aplanan para adoptar una morfología semejante a la de un grano de café (fig. 26-1). Todas las especies son oxidasa-positivas y casi todas sintetizan catalasa;

propiedades que, junto a la morfología en la tinción de Gram, hacen posible la identificación rápida de sospecha de una cepa clínica. Generan ácido por oxidación de carbohidratos (no por fermentación). Las cepas de *N. gonorrhoeae* fabrican ácido a través de la oxidación de la glucosa, mientras que las de *N. meningitidis* son capaces de oxidar tanto glucosa como maltosa. Otros carbohidratos no son oxidados por estas especies y este patrón de utilización de carbohidratos es útil para diferenciar las cepas patógenas de otras especies de *Neisseria*.

Las especies no patógenas de *Neisseria* crecen en agar sangre y agar nutriente (medio general para bacterias sin requerimientos nutricionales exigentes) incubado a una temperatura de 35 °C a 37 °C. Por el contrario, *N. meningitidis* muestra una variable capacidad de desarrollo en este agar y *N. gonorrhoeae* no crece en este medio porque tiene unos requerimientos nutricionales complejos. Todas las cepas de *N. gonorrhoeae* requieren cistina y una fuente de energía (p. ej., glucosa, piruvato, lactato), y muchas cepas han de ser complementadas con medios con aminoácidos, purinas, pirimidinas y vitaminas. Se añade almidón soluble a los medios con el fin de neutralizar el efecto tóxico de los ácidos grasos. Por tanto, *N. gonorrhoeae* no crece en el agar sangre, pero sí lo hace en el agar chocolate y otros medios de cultivo enriquecidos. La temperatura óptima de crecimiento oscila entre 35 °C y 37 °C, y la supervivencia de los microorganismos es escasa a temperaturas inferiores. Una atmósfera complementada con dióxido de carbono al 5% es necesaria para el crecimiento de *N. gonorrhoeae*, o lo favorece. Aunque la naturaleza exigente de este microorganismo hace difícil su recuperación de las muestras clínicas, su transmisión por vía sexual de una persona a otra es sencilla.

La estructura de la pared celular de *N. gonorrhoeae* y *N. meningitidis* es la habitual en las bacterias gramnegativas ya que incluye una delgada capa de peptidoglucano entre las membranas citoplasmáticas interna y externa. El principal factor de virulencia para *N. meningitidis* es la cápsula de polisacárido. La superficie externa de *N. gonorrhoeae* no se encuentra recubierta de una verdadera cápsula de carbohidratos; sin embargo, la superficie celular de *N. gonorrhoeae* tiene una carga negativa de tipo capsular. Las diferencias antigénicas en la cápsula de polisacárido de *N. meningitidis* son la base para la clasificación de estas bacterias en serogrupos *in vitro* y desempeñan un papel prominente si una cepa

**Tabla 26-1** Especies relevantes de la familia Neisseriaceae

| Microorganismo         | Origen histórico   |
|------------------------|--|
| <i>Neisseria</i>       | Su nombre procede del físico alemán Albert Neisser, el cual efectuó la primera descripción del microorganismo responsable de la gonorrea |
| <i>N. gonorrhoeae</i>  | <i>gone</i> , semilla; <i>rhoia</i> , flujo (flujo de semillas; en referencia a la enfermedad gonorrea)                                  |
| <i>N. meningitidis</i> | <i>meningis</i> , cubierta del cerebro; <i>itis</i> , inflamación (inflamación de las meninges como en la meningitis)                    |
| <i>Eikenella</i>       | Recibió su nombre de M. Eiken, quien nombró por primera vez la especie tipo de este género   |
| <i>E. corrodens</i>    | <i>corrodens</i> , que roe o come (en referencia al hecho de que las colonias de este microorganismo «se comen» el agar)                 |
| <i>Kingella</i>        | Su designación proviene de la bacterióloga estadounidense Elizabeth King   |

dada causa enfermedad. En este momento se reconocen 13 serogrupos y la mayor parte de las infecciones se relacionan con los serogrupos A, B, C, Y y W135.

Las cepas patógenas y no patógenas de *Neisseria* poseen *pili* que se extienden desde la membrana citoplasmática hacia la membrana externa. Los *pili* intervienen en diversas funciones, como la unión a las células del hospedador, la transferencia de material genético y la movilidad, y la presencia de estas estructuras en *N. gonorrhoeae* y *N. meningitidis* parece revestir una gran importancia para su capacidad patógena. Estos *pili* están compuestos por subunidades proteicas repetidas (**pilinas**), cuya expresión está controlada por el complejo de genes *pil*. La expresión de los *pili* se asocia a la virulencia, en parte porque los *pili* intervienen en la adhesión a las células epiteliales no ciliadas, a la vez que proporcionan un mecanismo de resistencia ante la destrucción mediada por los neutrófilos. Las proteínas de las pilinas tienen una región conservada en el extremo aminoterminal y una región hipervariable en el extremo carboxiterminal expuesto. La porción carboxilo terminal de la proteína pilina se puede fosforilar y glucosilar y se asocia a una segunda proteína, llamada **PilC**, que contribuye a su diversidad antigénica. La ausencia de inmunidad ante la reinfección por *N. gonorrhoeae* es el resultado en parte de la variación antigénica entre las pilinas, y en parte de la variación de fase en la expresión de las pilinas: ambos factores complican los intentos de desarrollar una vacuna eficaz frente a la gonorrea.

En la membrana externa se localizan otras importantes familias de proteínas. Las **proteínas porina** representan un grupo de proteínas integrales de dicha membrana que forman poros o canales para permitir el paso de nutrientes al interior de la célula y la salida de los productos de desecho. *N. gonorrhoeae* y *N. meningitidis* poseen dos genes de porinas, *porA* y *porB*. Sus productos génicos, las **proteínas PorA** y **PorB**, se expresan en *N. meningitidis*, pero el gen *porA* está silenciado en *N. gonorrhoeae*. En consecuencia, **PorB** no constituye simplemente la principal proteína de la membrana externa de *N. gonorrhoeae* (se estima que un 60% de las proteínas de la membrana externa del gonococo), sino que ha de funcionar correctamente para permitir la supervivencia de este patógeno. Parecería una diana lógica para una vacuna; sin embargo, **PorB** se expresa en forma de dos clases diferentes de antígenos, **PorB1A** y **PorB1B**, y existe un gran número de variantes serológicas. Por tanto, aunque todos los gonococos expresan la proteína **PorB**, el gran número de antígenos y la variación antigénica de esta proteína condicionan que sea una mala diana para el desarrollo de vacunas.

**CUADRO 26-1****Resumen de *Neisseria gonorrhoeae*****Biología, virulencia y enfermedades**

Diplococos gramnegativos con requerimientos exigentes de crecimiento  
 Crecen mejor a 35-37 °C en atmósfera húmeda suplementada con CO<sub>2</sub>  
 Oxidasa y catalasa-positivos; producción de ácido a partir de glucosa de forma oxidativa  
 Membrana externa con múltiples antígenos; proteínas *pili*; proteínas *Por*; proteínas *Opa*; proteína *Rmp*; receptores proteicos de transferrina, lactoferrina y hemoglobina; lipooligosacárido; proteasa de la inmunoglobulina; β-lactamasa  
 Consulte la [tabla 26-2](#) en la que se resumen los factores de virulencia  
 Consulte el [cuadro 26-3](#) en el que se resumen las enfermedades clínicas

**Epidemiología**

Los humanos son los únicos hospedadores naturales  
 Los portadores pueden ser asintomáticos, en especial las mujeres  
 Transmisión fundamentalmente por contacto sexual  
 Se describieron más de 300.000 casos en EE.UU. en el año 2010 (se cree que la verdadera incidencia de la enfermedad podría duplicar, como mínimo, esta cifra)  
 La enfermedad es más frecuente en personas de raza negra, en personas de entre 15 y 24 años, en los habitantes del sudeste de EE.UU. y en las personas que tienen múltiples relaciones sexuales  
 Alto riesgo de enfermedad diseminada en pacientes con alteraciones en los últimos componentes del complemento

**Diagnóstico**

La tinción de Gram de las muestras uretrales es precisa sólo en hombres sintomáticos  
 El cultivo es sensible y específico, pero se ha sustituido por pruebas de amplificación de ácidos nucleicos en casi todos los laboratorios

**Tratamiento, prevención y control**

Se administra ceftriaxona en los casos sin complicaciones  
 En las infecciones complicadas con *Chlamydia*, se debe añadir doxiciclina o azitromicina  
 En los neonatos, profilaxis con nitrato de plata al 1%; la oftalmía del neonato se trata con ceftriaxona  
 La prevención consiste en la educación de los pacientes, el uso de preservativos o espermicidas con nonoxinol 9 (sólo parcialmente eficaz) y el seguimiento exhaustivo de las parejas sexuales de los pacientes infectados  
 No se dispone de vacunas eficaces

**PorB** constituye un componente destacado de la capacidad de virulencia de *N. gonorrhoeae* porque estas proteínas interfieren en la desgranulación de los neutrófilos (es decir, la fusión del fagolisosoma que comportaría la destrucción de las bacterias intracelulares) y quizás protejan a las bacterias frente a la respuesta inflamatoria del hospedador. Por otra parte, la proteína **PorB**, junto a otras adhesinas, facilita la invasión de las células epiteliales por las bacterias. Finalmente, la expresión de algunos antígenos **PorB** confiere resistencia

## CUADRO 26-2

Resumen de *Neisseria meningitidis*

## Biología, virulencia y enfermedades

- Diplococos gramnegativos con requerimientos nutricionales exigentes
- Crecen mejor a 35-37 °C en atmósfera húmeda
- Oxidasa y catalasa-positivos; ácido producido por oxidación de la glucosa y de la maltosa
- Los antígenos de la superficie externa incluyen a la cápsula de polisacáridos, los *pili* y los lipooligosacáridos (LOS)
- La cápsula protege a las bacterias de la fagocitosis mediada por anticuerpos
- Los receptores específicos para los *pili* meningocócicos de tipo IV permiten la colonización de la nasofaringe y la replicación; la modificación postraduccional de los *pili* favorece la penetración en la célula del hospedador y la diseminación de persona a persona
- Las bacterias pueden sobrevivir a la muerte intracelular en ausencia de inmunidad humoral
- La endotoxina media la mayor parte de las manifestaciones clínicas
- Consulte el [cuadro 26-3](#) en el que se resumen las enfermedades clínicas

## Epidemiología

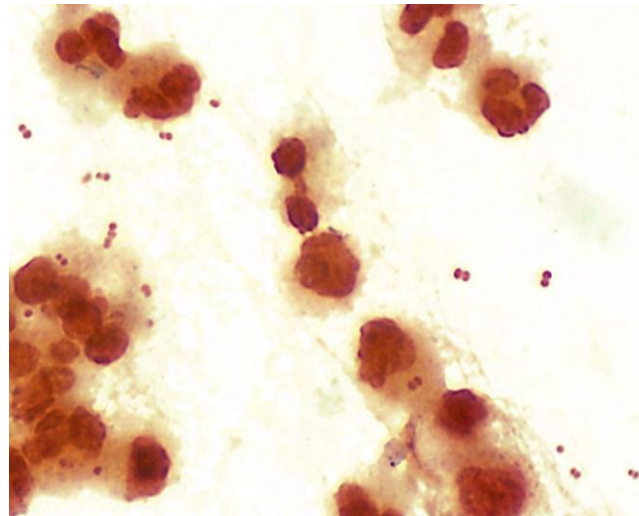
- Los humanos son los únicos hospedadores naturales
- La transmisión de persona a persona ocurre por la aerosolización de las secreciones del tracto respiratorio
- La incidencia más elevada de la enfermedad ocurre en niños menores de 5 años, en personas institucionalizadas y en pacientes con defectos en los últimos factores del complemento
- La meningitis y la meningococcemia generalmente se deben a los serogrupos B, C e Y; la neumonía a los serogrupos Y y W135; los serogrupos A y W135 se asocian con la enfermedad en los países en vías de desarrollo
- La enfermedad ocurre en todo el mundo, fundamentalmente en los meses secos y fríos

## Diagnóstico

- La tinción de Gram del líquido cefalorraquídeo es sensible y específica, pero su utilidad es limitada en las muestras de sangre (generalmente hay muy pocos microorganismos presentes, salvo en las sepsis devastadoras)
- El cultivo es definitivo, pero el microorganismo es exigente y muere rápidamente si se expone al frío o a la desecación
- Las pruebas para detectar los antígenos meningocócicos no son sensibles ni específicas

## Tratamiento, prevención y control

- Los lactantes con lactancia materna tienen inmunidad pasiva (6 primeros meses)
- Debe comenzarse un tratamiento empírico con cefotaxima o ceftriaxona; si el aislamiento es sensible a penicilina, se debe cambiar el tratamiento a penicilina G
- La quimioprofilaxis en los contactos con personas aquejadas de la enfermedad consiste en la administración de rifampicina, ciprofloxacino o ceftriaxona
- Para la inmunoprofilaxis, la vacunación es un complemento de la quimioprofilaxis; se utiliza sólo para los serogrupos A, C, Y y W135; no se dispone de una vacuna eficaz para el serogrupo B



**Figura 26-1** *Neisseria meningitidis* en el líquido cefalorraquídeo. Se aprecia la distribución espacial de las parejas de cocos con sus lados adyacentes juntos, un rasgo característico de este género.

a las bacterias frente a la destrucción sérica mediada por el complemento.

Las **proteínas Opa** (proteínas de opacidad) son una familia de proteínas de membrana que intervienen en la unión con las células epiteliales y las células fagocíticas, y desempeñan una destacada función en la señalización intercelular. Cepas aisladas pueden expresar múltiples alelos de estas proteínas. Las células de *N. gonorrhoeae* que expresan las proteínas Opa tienen un aspecto opaco cuando crecen en cultivo (de ahí el origen del nombre). Las colonias opacas se recuperan con más frecuencia en pacientes con enfermedad localizada (es decir, endocervicitis, uretritis, faringitis, proctitis) y las colonias transparentes se asocian sobre todo a la enfermedad inflamatoria pélvica y las infecciones diseminadas.

El tercer grupo de proteínas de la membrana externa son unas proteínas muy conservadas, las **proteínas Rmp** (proteínas de reducción modificable). Estas proteínas estimulan los anticuerpos bloqueantes que interfieren en la actividad bactericida sérica frente a las neiserias patógenas.

El hierro es fundamental para el desarrollo y el metabolismo de *N. gonorrhoeae* y *N. meningitidis*. Estas neiserias patógenas son capaces de competir con el hospedador humano por el hierro al **unir la transferrina de la célula del hospedador** a ciertos receptores de la superficie bacteriana. Es probable que la especificidad de la unión a la transferrina humana constituya el motivo debido al cual estas especies son patógenos estrictos del ser humano. La presencia de este receptor las diferencia de las restantes bacterias, las cuales sintetizan sideróforos para quelar átomos de hierro. Igualmente, los gonococos poseen un abanico de receptores superficiales específicos para otros complejos férricos del hospedador, como lactoferrina y hemoglobina.

Otro antígeno destacado de la pared celular es el **lipooligosacárido (LOS)**. Se compone de lípido A y una región central del oligosacárido, pero carece del antígeno polisacárido O presente en el lipopolisacárido (LPS) de la mayoría de los bacilos gramnegativos. El grupo del lípido A posee actividad de endotoxina. Tanto *N. gonorrhoeae* como *N. meningitidis* liberan de manera espontánea **porciones de la membrana externa** durante su crecimiento rápido. Estas porciones contienen LOS y proteínas de superficie, y pueden favorecer la toxicidad mediada por la endotoxina y proteger

**Tabla 26-2** Factores de virulencia de *Neisseria gonorrhoeae*

| Factor de virulencia                 | Efecto biológico   |
|--------------------------------------|--|
| Pilina                               | Proteína que interviene en la adhesión inicial a las células humanas no ciliadas (p. ej., epitelio vaginal, trompa de Falopio y cavidad oral); interfiere en la muerte producida por los neutrófilos |
| Proteína Por (proteína I)            | Proteína porina que facilita la supervivencia intracelular al evitar la fusión de los fagolisosomas en los neutrófilos   |
| Proteína Opa (proteína II)           | Proteína de opacidad que interviene en la adhesión firme a las células eucariotas  |
| Proteína Rmp (proteína III)          | Proteína de reducción modificable que protege a otros antígenos de superficie (proteína Por, lipooligosacárido) de los anticuerpos bactericidas  |
| Proteínas que se unen a transferrina | Intervienen en la adquisición de hierro para el metabolismo bacteriano   |
| Proteínas que se unen a lactoferrina | Intervienen en la adquisición de hierro para el metabolismo bacteriano   |
| Proteínas que se unen a hemoglobina  | Intervienen en la adquisición de hierro para el metabolismo bacteriano   |
| LOS                                  | Lipooligosacárido que tiene actividad de endotoxina  |
| Proteasa de IgA1                     | Destruye la inmunoglobulina A1 (su papel en la virulencia es desconocido)  |
| $\beta$ -lactamasa                   | Hidroliza el anillo $\beta$ -lactámico de la penicilina  |

a las bacterias en fase de replicación mediante la captación de anticuerpos frente a proteínas.

*N. gonorrhoeae* y *N. meningitidis* sintetizan una **proteasa de inmunoglobulina (Ig) A1**, la cual escinde la región bisagra de IgA1. Esta acción genera fragmentos Fc y Fab inactivos desde el punto de vista inmunitario. Algunas cepas de *N. gonorrhoeae* también son capaces de fabricar  **$\beta$ -lactamasas** que degradan la penicilina.

### Patogenia e inmunidad (tabla 26-2)

Los gonococos se adhieren a las células mucosas, penetran en las células y se multiplican, y posteriormente pasan a través de ellas al espacio subepitelial, donde se produce la infección. Los *pili*, las proteínas PorB y Opa intervienen en la fijación y la penetración en las células del hospedador. El LOS gonocócico estimula la respuesta inflamatoria y la liberación del **factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )**, que es el responsable de la mayoría de los síntomas que se asocian a la enfermedad gonocócica.

IgG<sub>3</sub> es el principal anticuerpo de tipo IgG que se forma como respuesta a la infección gonocócica. Aunque la respuesta humoral frente a PorB es mínima, se detectan con facilidad anticuerpos séricos frente a la pilina, la proteína Opa y LOS. Los anticuerpos frente a esta última molécula pueden activar el complemento, liberando el componente C5a del mismo, el cual ejerce un efecto quimioatrayente sobre los neutrófilos. Sin embargo, los anticuerpos IgG e IgA1 secretora dirigidos contra la proteína Rmp pueden inhibir esta respuesta humoral bactericida. Los experimentos con cultivos de tejidos de la nasofaringe han demostrado que los meningococos se adhieren de forma selectiva a receptores específicos para los *pili* meningocócicos de tipo IV de las células del epitelio cilíndrico no ciliado de la nasofaringe. Los meningococos sin *pili* tienen menor capacidad de unión

a estas células. Después de la unión, los meningococos se pueden multiplicar, formando grandes agregados de bacterias ancladas en las células del hospedador. A las pocas horas de la unión, los *pili* sufren una modificación postraduccional, que lleva a la desestabilización de los agregados. Se produce así una mayor capacidad de las bacterias para penetrar en las células del hospedador y liberarse en las vías respiratorias, con lo que aumenta potencialmente la transmisión de persona a persona.

La enfermedad meningocócica ocurre en pacientes que carecen de anticuerpos específicos dirigidos frente a la cápsula de polisacáridos y otros antígenos bacterianos expresados. Los recién nacidos disfrutan inicialmente de la protección que les confiere la transmisión pasiva de los anticuerpos maternos. Sin embargo, a los 6 meses de edad esta inmunidad protectora ha disminuido, un hecho que concuerda con la observación de que la incidencia de la enfermedad es mayor en niños menores de 2 años. La inmunidad puede estimularse mediante la colonización por *N. meningitidis* o por bacterias portadoras de antígenos con reactividad cruzada (p. ej., colonización por especies no encapsuladas de *Neisseria*, exposición al antígeno K1 de *Escherichia coli*, el cual presenta reactividad cruzada con el polisacárido capsular del grupo B). La actividad bactericida necesita también de la existencia del complemento. Se calcula que los pacientes con **defectos en C5, C6, C7 o C8** del complemento tienen un riesgo 6.000 veces superior de adquirir la enfermedad meningocócica. Aunque la inmunidad está mediada principalmente por la respuesta inmunitaria humoral, la respuesta linfocitaria a los antígenos meningocócicos está muy disminuida en los pacientes con enfermedad aguda.

Al igual que sucede con *N. gonorrhoeae*, los meningococos son internalizados en vacuolas fagocíticas, donde son capaces de evitar la muerte intracelular, replicarse y posteriormente migrar a los espacios subepiteliales. La cápsula de polisacáridos protege a *N. meningitidis* frente a la destrucción fagocítica. El daño vascular difuso que se asocia a las infecciones meningocócicas (p. ej., daño endotelial, inflamación de las paredes vasculares, trombosis, coagulación intravascular diseminada) se atribuye fundamentalmente a la acción de la **endotoxina de LOS** presente en la membrana externa.

### Epidemiología

La gonorrea afecta exclusivamente al ser humano; no existe ningún otro reservorio conocido. Es la segunda enfermedad de transmisión sexual más frecuente en EE.UU. (las infecciones por *Chlamydia* ocupan el primer lugar). Las tasas de infección son iguales en hombres y en mujeres, son desproporcionadamente más altas en los sujetos de raza negra que en los hispanos y los caucásicos, y son más elevadas en el sudeste estadounidense. La incidencia máxima de la enfermedad se registra en el grupo de edades comprendidas entre 15 y 24 años. En general la incidencia de la enfermedad ha disminuido desde 1978, aunque esta disminución se ha enlentecido desde 1996. En 2010 se notificaron en Estados Unidos más de 300.000 nuevas infecciones. Sin embargo, incluso esta cifra tan elevada es una estimación demasiado baja de la verdadera incidencia de la enfermedad debido a que el diagnóstico y la forma de comunicar las infecciones gonocócicas son incompletos. Los estadísticos del sistema sanitario creen que no se comunica, al menos, la mitad de las nuevas infecciones.

*N. gonorrhoeae* se transmite fundamentalmente por contacto sexual. Las mujeres tienen una probabilidad del 50% de adquirir la infección después de un único contacto con un

hombre infectado, mientras que los hombres presentan un riesgo de alrededor del 20% tras un único contacto con una mujer infectada. El riesgo de infección aumenta cuando la persona mantiene más relaciones sexuales con parejas infectadas.

El principal reservorio de gonococos son las personas con una infección asintomática. El estado de portador asintomático es más frecuente en la mujer que en el hombre. Hasta un 50% de las mujeres infectadas tienen infecciones leves o asintomáticas, mientras que la mayoría de los hombres están inicialmente sintomáticos. Los síntomas ceden generalmente en unas semanas en los individuos con enfermedad no tratada, y se establece entonces el estado de portador asintomático. La localización de la infección condiciona, igualmente, la creación del estado de portador, siendo las infecciones rectales y faríngeas más frecuentemente asintomáticas que las infecciones genitales.

La **enfermedad meningocócica endémica** ocurre en todo el mundo, y las epidemias son frecuentes en los países en desarrollo. La diseminación epidémica de la enfermedad es el resultado de la introducción de una nueva cepa virulenta en una población inmunológicamente virgen. Las pandemias de la enfermedad han sido infrecuentes en los países desarrollados desde la Segunda Guerra Mundial. De los 13 serogrupos, casi todas las infecciones están causadas por los serogrupos A, B, C, Y y W135. En Europa y en todo el continente americano, los serogrupos B, C e Y predominan en meningitis o meningococemia; los serogrupos A y W135 son los más predominantes en los países en vías de desarrollo. Los serogrupos Y y W135 se asocian con mayor frecuencia a neumonía meningocócica. *N. meningitidis* se transmite a través de las gotas respiratorias entre los contactos próximos y prolongados, como ocurre en los miembros de una familia que conviven en la misma casa o en los soldados que conviven en cuarteles. Los compañeros de clase y el personal sanitario no se consideran contactos estrechos, y no tienen un riesgo significativamente más alto de adquirir la enfermedad a no ser que estén en contacto directo con las secreciones respiratorias de una persona infectada.

El ser humano constituye el único portador natural de *N. meningitidis*. Los estudios de los portadores asintomáticos de *N. meningitidis* han puesto de manifiesto que hay una gran variabilidad en su prevalencia, desde menos del 1% hasta casi el 40%. Las tasas de portadores orales y nasofaríngeos son más elevadas en los niños en edad escolar y en los adultos jóvenes, en las poblaciones socioeconómicas desfavorecidas (debido a la transmisión horizontal de una persona a otra en áreas con hacinamiento), y no presenta variación estacional, aunque la enfermedad es más frecuente en los meses fríos y secos del año. El estado de portador es generalmente transitorio, y desaparece cuando se desarrollan anticuerpos específicos. La enfermedad endémica es más frecuente en los niños menores de 5 años, fundamentalmente en los lactantes, y en los adolescentes y adultos jóvenes. Los sujetos inmunodeprimidos, los ancianos y los que residen en poblaciones cerradas (p. ej., cuarteles, prisiones) son propensos a la infección durante las epidemias.

## NEISSERIA GONORRHOAE

### Enfermedades clínicas (cuadro 26-3)

#### Gonorrea

La infección genital en el hombre se restringe principalmente a la **uretra**. Después de 2 o 5 días de incubación aparecen un exudado uretral purulento (fig. 26-2) y disuria. Alrededor del 95% de los hombres infectados tienen síntomas agudos.

### CUADRO 26-3

#### Familia Neisseriaceae: resúmenes clínicos

##### *Neisseria gonorrhoeae*

**Gonorrea:** caracterizada por secreción purulenta en la localización afectada (p. ej., uretra, cuello del útero, epidídimo, próstata, ano) tras un período de incubación de 2 a 5 días

**Infecciones diseminadas:** diseminación de la infección desde el aparato urinario a través de la sangre hasta la piel o las articulaciones; se caracteriza por exantema pustular con base eritematosa y artritis supurativa en las articulaciones afectadas

**Ophthalmia neonatorum:** infección ocular purulenta adquirida por el neonato durante el nacimiento

##### *Neisseria meningitidis*

**Meningitis:** inflamación purulenta de las meninges asociada a cefalea, signos meníngeos y fiebre; elevada tasa de mortalidad excepto con tratamiento precoz con antibióticos eficaces

**Meningococemia:** infección diseminada caracterizada por trombosis de pequeños vasos sanguíneos y afectación multiorgánica; unión de pequeñas lesiones petequiales para formar lesiones hemorrágicas de mayor tamaño

**Neumonía:** forma más leve de enfermedad meningocócica caracterizada por bronconeumonía en sujetos con enfermedad pulmonar de base

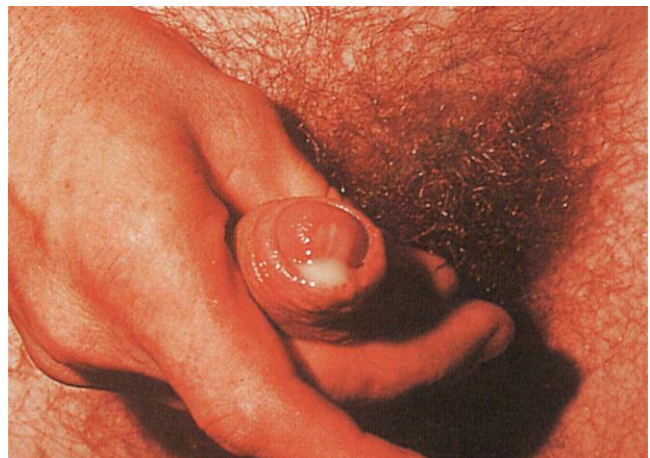
##### *Eikenella corrodens*

**Heridas por mordedura del ser humano:** la infección se asocia a la introducción traumática (p. ej., mordedura, lesión en la mano durante una pelea) de microorganismos bucales en tejidos profundos

**Endocarditis subaguda:** infección endocárdica caracterizada por la aparición gradual de febrícula, sudoración nocturna y escalofríos

##### *Kingella kingae*

**Endocarditis subaguda:** igual que en *E. corrodens*



**Figura 26-2** Secreción uretral purulenta en un hombre aquejado de uretritis. (De Morse S y cols.: *Atlas of sexually transmitted diseases and AIDS*, 3.ª ed., St. Louis, 2003, Mosby.)

## CASO CLÍNICO 26-1

## Artritis gonocócica

La artritis gonocócica es una presentación frecuente de la infección diseminada por *Neisseria gonorrhoeae*. Fam y cols. (*Can Med Assoc J* 108:319-325, 1973) describieron seis pacientes con esta enfermedad, incluido el siguiente caso de presentación típica. Una mujer de 17 años fue ingresada en el hospital por un cuadro de 4 días de evolución con fiebre, malestar, escalofríos, dolor de garganta, exantema cutáneo y poliartalgias. La paciente tenía actividad sexual y refería antecedentes de secreciones vaginales abundantes amarillentas de 5 semanas de evolución, que no fue tratada. En el momento de la valoración la paciente tenía lesiones cutáneas maculopapulosas eritematosas en el antebrazo, el muslo y el tobillo e inflamación aguda de las articulaciones metacarpofalángicas, de la muñeca, de la rodilla, del tobillo y de la parte media del tarso. Tenía leucocitosis y elevación de la velocidad de sedimentación. Los cultivos cervicales fueron positivos para *N. gonorrhoeae*, pero los hemocultivos y los cultivos del exudado de las lesiones cutáneas y del líquido sinovial fueron estériles. El diagnóstico fue gonorrea diseminada con poliartrosis y recibió tratamiento con buena respuesta con penicilina G durante 2 semanas. Este caso ilustra las limitaciones del cultivo en las infecciones diseminadas y la utilidad de una anamnesis detallada.

Aunque las complicaciones son infrecuentes, pueden darse epididimitis, prostatitis y abscesos periuretrales. El principal sitio de infección en las mujeres es el cuello uterino debido a que las bacterias infectan las células del epitelio cilíndrico del endocérnix. El microorganismo no puede infectar a las células del epitelio escamoso que recubre la vagina de las mujeres después de la pubertad. Las pacientes sintomáticas experimentan generalmente flujo vaginal, disuria y dolor abdominal. En una proporción de entre el 10% y el 20% de las mujeres se observa infección ascendente, como salpingitis, abscesos tuboováricos y enfermedad inflamatoria pélvica.



**Figura 26-3** Lesiones cutáneas de la infección gonocócica diseminada. Lesiones clásicas de gran tamaño con una lesión central necrótica de color grisáceo sobre una base eritematosa. (De Morse S y cols.: *Atlas of sexually transmitted diseases and AIDS*, 3.ª ed., St. Louis, 2003, Mosby.)



**Figura 26-4** Oftalmía gonocócica del neonato. Se aprecia un notable edema, eritema y secreción purulenta a nivel del párpado. La tinción de Gram de un frotis revelaría la presencia de un gran número de microorganismos y células inflamatorias. (De Morse S y cols.: *Atlas of sexually transmitted diseases and AIDS*, 3.ª ed., St. Louis, 2003, Mosby.)

## Gonococemia (caso clínico 26-1)

Las infecciones diseminadas con septicemia e infecciones de la piel y de las articulaciones se observan en el 1% al 3% de las mujeres infectadas, y en un porcentaje mucho menor de los hombres infectados. La mayor proporción de infecciones diseminadas en mujeres se debe a las numerosas infecciones asintomáticas que permanecen sin tratar en esta población. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad diseminada son fiebre, artralgias migratorias, artritis supurativa de las muñecas, las rodillas y los tobillos y un exantema pustular sobre una base eritematosa (fig. 26-3) en las extremidades, pero no en la cabeza ni en el tronco. *N. gonorrhoeae* es una de las causas más importantes de artritis supurativa en adultos.

Otros síndromes producidos por *N. gonorrhoeae*

Otras enfermedades que se asocian con *N. gonorrhoeae* son la perihepatitis (síndrome de Fitz-Hugh-Curtis), la conjuntivitis purulenta (fig. 26-4), fundamentalmente en los recién nacidos por vía vaginal (*ophthalmia neonatorum* u oftalmía gonocócica), la gonorrea anorrectal en los homosexuales y la faringitis.

## NEISSERIA MENINGITIDIS

## Enfermedades clínicas (v. cuadro 26-3)

## Meningitis

Más de 800 casos de enfermedad meningocócica se describieron en EE.UU. en 2010. La mayoría de estas infecciones fueron meningitis. La enfermedad empieza generalmente de forma brusca con cefalea, signos meníngeos y fiebre. Sin embargo, los niños muy pequeños pueden tener sólo signos inespecíficos, como fiebre y vómitos. La mortalidad se aproxima al 100% en los pacientes no tratados, pero es menor del 10% en aquellos en los que se inicia precozmente un tratamiento antibiótico adecuado. La incidencia de secuelas neurológicas es baja, y las deficiencias auditivas y la artritis son las más frecuentes.

## Meningococemia (caso clínico 26-2)

La septicemia (meningococemia) con o sin meningitis es una enfermedad que pone en peligro la vida. La trombosis de los pequeños vasos y la afectación multiorgánica son los

## CASO CLÍNICO 26-2

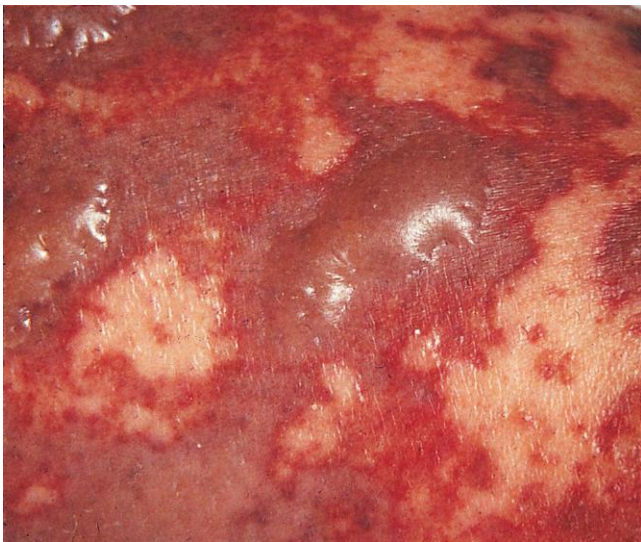
## Enfermedad meningocócica

Gardner (*N Engl J Med* 355:1466-1473, 2006) describió el caso de un varón de 18 años previamente sano, que consultó en urgencias de un hospital local por la súbita aparición de fiebre y cefaleas. Tenía una temperatura alta (40 °C), taquicardia (pulso 140 lpm) e hipotensión (presión arterial 70/40 mm Hg). Mostraba petequias en el tórax. Aunque no se describe el resultado del cultivo del LCR, se demostró *Neisseria meningitidis* en los hemocultivos del paciente. A pesar de la rápida administración de antibióticos y otras medidas de soporte, la situación del paciente se deterioró con rapidez y falleció a las 12 horas del ingreso hospitalario. Este paciente ilustra la rápida progresión de la enfermedad meningocócica, incluso en adultos jóvenes sanos.

rasgos clínicos característicos. Son frecuentes las petequias de pequeño tamaño en el tronco y las extremidades inferiores, que pueden unirse para formar lesiones hemorrágicas más grandes (fig. 26-5). Puede seguirse de coagulación intravascular diseminada devastadora con shock, junto a destrucción bilateral de las glándulas suprarrenales (**síndrome de Waterhouse-Friderichsen**). También se ha observado una forma crónica más leve de septicemia. La bacteriemia puede persistir durante días o semanas, y los únicos signos de infección son la presencia de febrícula, artritis y lesiones petequiales. La respuesta al tratamiento antibiótico en pacientes con esta forma de la enfermedad suele ser excelente.

Otros síndromes producidos por *N. meningitidis*

Otras infecciones producidas por *N. meningitidis* son neumonía, artritis y uretritis. La neumonía meningocócica generalmente viene precedida de una infección del aparato respiratorio. Los síntomas son tos, dolor torácico, crepitantes, fiebre y escalofríos. En la mayoría de los pacientes se observan indicios de faringitis. El pronóstico de los pacientes aquejados de neumonía meningocócica es bueno.



**Figura 26-5** Lesiones cutáneas en un paciente con meningococcemia. Obsérvese que las lesiones petequiales se han unido y han formado bullas hemorrágicas.

## Diagnóstico de laboratorio

## Microscopia

La tinción de Gram es muy sensible (más del 90%) y específica (98%) para detectar las infecciones gonocócicas en hombres con uretritis purulenta. Sin embargo, su sensibilidad para detectar la infección en los hombres asintomáticos es igual o menor al 60%. Esta prueba también es relativamente insensible en la detección de la cervicitis gonocócica tanto en mujeres sintomáticas como asintomáticas, aunque se considera fiable un resultado positivo si una persona con experiencia visualiza diplococos gramnegativos en los leucocitos polimorfonucleares. Por tanto, la tinción de Gram se puede utilizar para diagnosticar de forma fiable las infecciones en los hombres con uretritis purulenta, mientras que todos los resultados negativos en mujeres y en hombres asintomáticos se deben confirmar.

La tinción de Gram también es útil en el diagnóstico precoz de la artritis purulenta, pero carece de sensibilidad para la detección de *N. gonorrhoeae* en los pacientes con lesiones cutáneas, infecciones anorrectales o faringitis. Las especies comensales de *Neisseria* en la orofaringe y las bacterias morfológicamente parecidas que residen en el aparato digestivo se pueden confundir con *N. gonorrhoeae*.

*N. meningitidis* se observa con facilidad en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de los pacientes aquejados de meningitis (v. fig. 26-1), excepto cuando el paciente haya recibido previamente tratamiento antimicrobiano. Casi todos los individuos con bacteriemia por otros microorganismos portan un número tan bajo de neiserias en sangre que la tinción de Gram carece de utilidad. Por el contrario, los pacientes con enfermedad meningocócica devastadora suelen presentar un gran número de microorganismos en sangre, los cuales se revelan al aplicar la tinción de Gram a los leucocitos de sangre periférica.

## Detección de antígenos

Las pruebas antigénicas para la detección de *N. gonorrhoeae* son menos sensibles que los cultivos o las pruebas de amplificación de los ácidos nucleicos y no se recomiendan salvo que se realicen como pruebas de confirmación en muestras negativas. Antes se utilizaban de forma generalizada las pruebas comerciales para detectar los antígenos capsulares de *N. meningitidis* en el LCR, la sangre y la orina (lugares en los que se excretan los antígenos), pero en estos últimos años han caído en desuso porque estas pruebas son menos sensibles que la tinción con Gram y pueden producirse resultados falsos positivos, sobre todo en las muestras de orina.

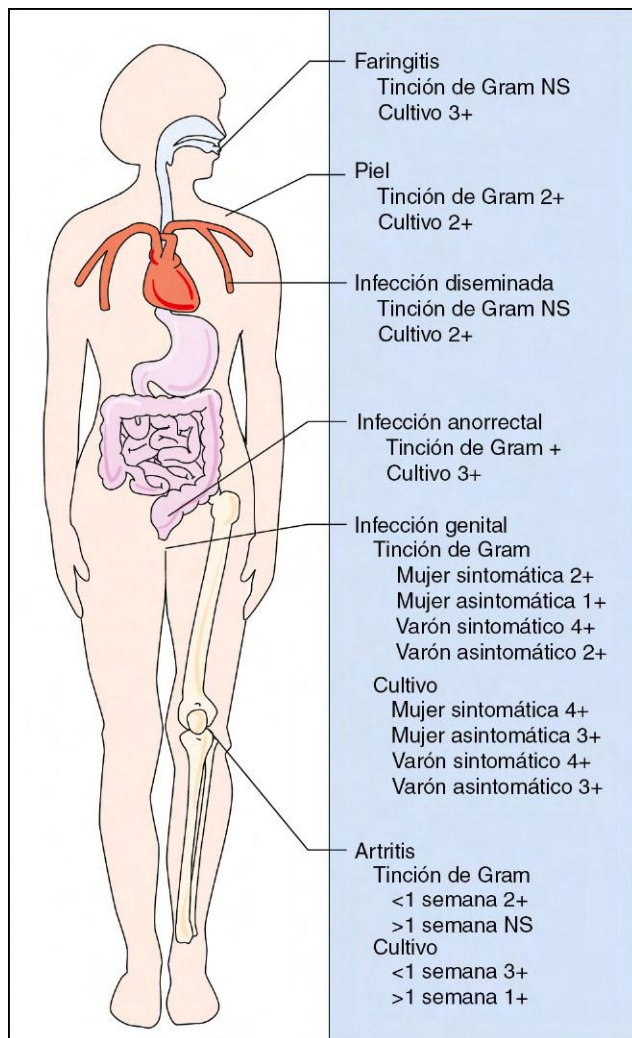
## Pruebas basadas en los ácidos nucleicos

Se han desarrollado pruebas de amplificación de los ácidos nucleicos (AAN) específicas de *N. gonorrhoeae* para la detección directa de la bacteria en las muestras clínicas. Las pruebas de este tipo son sensibles, específicas y rápidas (los resultados están disponibles en 1 o 2 horas). Se dispone de ensayos de AAN combinados para *N. gonorrhoeae* y *Chlamydia* y han reemplazado a los cultivos u otras pruebas diagnósticas en la mayoría de los laboratorios. El principal problema de esta opción es que no permite monitorizar la resistencia antibiótica de los patógenos identificados.

## Cultivo

*N. gonorrhoeae* se puede aislar fácilmente a partir de muestras genitales cuando se obtienen y procesan de manera cuidadosa (fig. 26-6). Debido a que otros microorganismos comensales colonizan normalmente las superficies mucosas, todas las





**Figura 26-6** Detección de laboratorio de *Neisseria gonorrhoeae*. NS, no específico o sensible.

muestras genitales, rectales y faríngeas se deben inocular tanto en **medios selectivos** (p. ej., medio de Thayer-Martin modificado) como en **medios no selectivos** (p. ej., agar chocolate). Los medios selectivos inhiben el crecimiento de los microorganismos contaminantes. Sin embargo, se debe utilizar también un medio no selectivo debido a que algunas cepas gonocócicas son inhibidas por la vancomicina presente en la mayor parte de los medios selectivos. El desarrollo de estos microorganismos se ve dificultado, igualmente, por los ácidos grasos y por los restos de metales presentes en los hidrolizados de peptona y agar de los medios de laboratorio habituales (p. ej., agar sangre, agar nutritivo). Los gonococos mueren muy rápidamente si las muestras se dejan secar. Por tanto, se debe evitar la desecación y las bajas temperaturas por medio de la inoculación directa de la muestra en un medio atemperado en el momento en que se recoge la muestra.

El endocérnix se debe exponer de forma correcta con el fin de garantizar la obtención de una muestra adecuada. Aunque el endocérnix es la zona más frecuente de infección en las mujeres, los cultivos rectales pueden ser las únicas muestras positivas en mujeres portadoras de infecciones asintomáticas, lo mismo que sucede en los hombres homosexuales o bisexuales. En los pacientes con enfermedad diseminada, los hemocultivos suelen obtener resultados positivos para los gonococos únicamente durante la primera semana de la

infección. Además, las muestras de sangre han de ser procesadas de un modo determinado con el fin de asegurar la recuperación correcta de los gonococos, debido a que los complementos presentes en los medios de los hemocultivos pueden ser tóxicos para *Neisseria*. Los cultivos de muestras de las articulaciones infectadas son positivos para el microorganismo si las muestras se recogen en el momento en que aparece la artritis, pero generalmente los cultivos de muestras de piel son negativos.

Por lo general, *N. meningitidis* abunda en el LCR, la sangre y el esputo. Aunque el microorganismo se inhibe por los factores tóxicos presentes en el medio y el anticoagulante de los hemocultivos, este condicionante parece ser menos importante que en el caso de *N. gonorrhoeae*. Se deben procesar de forma cuidadosa las muestras de LCR y sangre, ya que las cepas bacterianas causantes de la enfermedad diseminada son más virulentas y suponen un riesgo de seguridad para los técnicos de laboratorio.

### Identificación

Las especies patógenas de *Neisseria* se identifican de manera preliminar por el aislamiento de diplococos gramnegativos oxidasa-positivos que crecen en un medio de agar sangre chocolate o en medios selectivos para las especies patógenas de *Neisseria*. La identificación definitiva se basa en el patrón de la oxidación de los carbohidratos y otras pruebas seleccionadas.

### Tratamiento, prevención y control

Tradicionalmente la penicilina ha constituido el antibiótico de elección en el tratamiento de la gonorrea; sin embargo, no se utiliza en la actualidad debido a que la concentración del fármaco necesaria para destruir las células «susceptibles» se ha elevado de manera gradual y la resistencia manifiesta derivada de la producción de  $\beta$ -lactamasas (codificadas en plásmidos) o las modificaciones cromosómicas de las proteínas de unión a penicilina y la permeabilidad de la pared celular son actualmente frecuentes. También es prevalente la resistencia a tetraciclinas, eritromicina y fluoroquinolonas, como ciprofloxacino. Actualmente, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de EE.UU. recomiendan el empleo de **ceftriaxona** como tratamiento empírico inicial. Si no se ha excluido la infección por *Chlamydia trachomatis*, el tratamiento se combinará con una dosis única de azitromicina o una pauta de 1 semana de doxiciclina.

Los principales esfuerzos para frenar la epidemia de gonorrea comprenden la educación, una detección precoz y el control y seguimiento de los contactos sexuales. Es importante darse cuenta de que la gonorrea es una enfermedad significativa. Las infecciones crónicas pueden llevar a esterilidad, y las infecciones asintomáticas perpetúan el reservorio de la enfermedad y llevan a una mayor incidencia de infecciones diseminadas. Para proteger a los recién nacidos frente a las infecciones gonocócicas oculares (oftalmía del neonato) se emplea de modo habitual la quimioprofilaxis con nitrato de plata al 1%, y pomadas oculares con 1% de tetraciclina o 0,5% de eritromicina; sin embargo, es ineficaz el empleo profiláctico de antibióticos para prevenir la enfermedad genital y no se recomienda. Aunque existe un gran interés en desarrollar una vacuna frente a *N. gonorrhoeae*, **no se dispone de ninguna vacuna en la actualidad**. No se conoce adecuadamente la inmunidad frente a la infección por *N. gonorrhoeae*. Se pueden detectar anticuerpos frente a los antígenos de los *pili*, así como frente a las proteínas Por y frente a LOS. Sin embargo, las personas con promiscuidad sexual suelen padecer múltiples

reinfecciones. Esta falta de inmunidad protectora se explica en parte por la diversidad antigénica de las cepas gonocócicas. La región variable del extremo carboxiterminal de las pilinas es la porción inmunodominante de la molécula. Los anticuerpos que se producen contra esta región protegen frente a la reinfección por una cepa homóloga, pero la protección cruzada contra una cepa heteróloga es incompleta. Esta diversidad antigénica explica también la falta de eficacia de las vacunas que se han desarrollado contra las pilinas.

Inicialmente se debe utilizar cefotaxima o ceftriaxona para tratar las infecciones por *N. meningitidis*. Si se demuestra que el microorganismo es sensible a la penicilina, se puede cambiar el tratamiento a penicilina G. Se recomienda la quimioprofilaxis para los contactos con exposición significativa a pacientes con enfermedad meningocócica (definida como los individuos con exposición directa a las secreciones respiratorias o más de 8 horas de contacto próximo con el paciente). En la actualidad se recomiendan para la profilaxis la rifampicina, el ciprofloxacino o la ceftriaxona.

No es efectiva la erradicación con antibióticos de *N. meningitidis* en el grupo de portadores sanos. Por este motivo, la prevención de la enfermedad se ha centrado en el refuerzo de la inmunidad por medio del empleo de vacunas dirigidas frente a los serogrupos que con mayor frecuencia se asocian con la enfermedad. En la actualidad hay dos vacunas tetravalentes eficaces frente a los serogrupos A, C, Y y W135 en los Estados Unidos: una vacuna de polisacárido y una vacuna conjugada de polisacárido-proteína. Se recomienda la vacuna conjugada en todas las personas de 11 a 18 años y otras personas en situación de mayor riesgo de enfermedad meningocócica. Por desgracia, el polisacárido del grupo B es un débil inmunógeno y no puede inducir una respuesta de anticuerpos protectora. Por ello, la inmunidad frente a *N. meningitidis* del grupo B ha de desarrollarse de modo natural después de la exposición a antígenos que reaccionan de modo cruzado. Se puede utilizar la vacunación con una suspensión que contiene el serogrupo A para el control de un brote de enfermedad, en viajeros a áreas hiperendémicas y en personas en situación de mayor riesgo de enfermedad (p. ej., pacientes con deficiencias en el complemento).

## OTRAS ESPECIES DE *NEISSERIA*

Las especies de *Neisseria* como *Neisseria sicca* y *Neisseria mucosa* se desarrollan como microorganismos comensales en la orofaringe. Estos microorganismos se han visto implicados en casos aislados de meningitis, osteomielitis y endocarditis, así como en infecciones broncopulmonares, otitis media aguda o sinusitis agudas. No se conoce la verdadera incidencia de las infecciones respiratorias producidas por estos microorganismos debido a que la mayor parte de las muestras presenta contaminación por las secreciones orales. Sin embargo, la presencia de un gran número de diplococos gramnegativos asociados con células inflamatorias en una muestra respiratoria recogida de forma correcta respaldaría el papel etiológico de estos microorganismos. La mayor parte de las cepas de *N. sicca* y *N. mucosa* es sensible a la penicilina, aunque se han visto resistencias de bajo valor relacionadas con una alteración de una proteína de unión a la penicilina (p. ej., PBP<sub>2</sub>).

## *EIKENELLA CORRODENS*

A principios de los años sesenta del pasado siglo, los trabajadores de los CDC clasificaron a un grupo de bacilos gramnegativos pequeños y de crecimiento exigente como miembros

del grupo HB (llamados así por el primer paciente infectado por la cepa inicial). Los microorganismos se dividieron posteriormente en el subgrupo HB-1 (conocido ahora como *E. corrodens*), el subgrupo HB-2 (*Aggregatibacter [Haemophilus] aphrophilus*; v. cap. 31) y los subgrupos HB-3 y HB4 (*Aggregatibacter [Actinobacillus] actinomycetemcomitans*; v. cap. 31). Además de ser morfológicamente parecidos, estos microorganismos colonizan la orofaringe del ser humano y, en el seno de una enfermedad cardíaca preexistente, pueden producir una endocarditis bacteriana subaguda.

*E. corrodens* es un bacilo gramnegativo inmóvil no esporulado anaerobio facultativo de un tamaño intermedio (0,2 por  $\times$  2  $\mu$ m). El microorganismo recibe su nombre de Eiken, quien describió la bacteria y observó la capacidad del microorganismo para hacer un hueco o «corroer» el agar (por su capacidad para romper el ácido poligalactourónico). *E. corrodens* es un habitante normal de las vías respiratorias superiores del ser humano, pero resulta difícil de detectar a no ser que se usen medios de cultivo selectivos debido a sus exigentes requerimientos de crecimiento. Es un patógeno oportunista que produce infecciones en pacientes que están inmunodeprimidos o tienen enfermedades o traumatismos de la cavidad oral. *E. corrodens* se aísla con mayor frecuencia en el marco de las mordeduras a personas o de lesiones por puñetazos. Otras infecciones son la endocarditis, la sinusitis, la meningitis, los abscesos cerebrales, la neumonía y los abscesos pulmonares. Debido a que la mayor parte de las infecciones se origina en la orofaringe, es frecuente que en los cultivos esté presente una mezcla polimicrobiana de bacterias aerobias y anaerobias.

Al tratarse de un microorganismo exigente y de crecimiento lento, *E. corrodens* necesita dióxido de carbono al 5% o al 10% para crecer. Se observan colonias pequeñas (0,5 a 1 mm) tras 48 horas de incubación en agar sangre o agar chocolate, pero el microorganismo crece mal o no lo hace en absoluto en los medios selectivos para bacilos gramnegativos. La capacidad de horadar el agar es una propiedad diferencial útil, pero menos de la mitad de las cepas muestra este rasgo. El microorganismo produce también un olor característico a lejía. Por tanto, la identificación preliminar del microorganismo se puede hacer si se observa que un bacilo gramnegativo de crecimiento lento horada el agar sangre y produce un olor similar al de la lejía. *E. corrodens* es sensible a la penicilina (raro en una bacteria gramnegativa), la ampicilina, las cefalosporinas de amplio espectro, las tetraciclinas y la fluoroquinolonas, pero es resistente a la oxacilina, las cefalosporinas de primera generación, la clindamicina, la eritromicina y los aminoglucósidos. Por tanto, *E. corrodens* es resistente a muchos de los antibióticos que se seleccionan de forma empírica para tratar las infecciones de las mordeduras.

## *KINGELLA KINGAE*

Las especies de *Kingella* son cocobacilos gramnegativos que morfológicamente se parecen a las especies de *Neisseria*, y que residen en la orofaringe del ser humano. Las bacterias son anaerobias facultativas, fermentan los carbohidratos y tienen necesidades de crecimiento exigentes. *K. kingae*, la especie que se aísla con mayor frecuencia, ha sido fundamentalmente responsable de artritis séptica en niños y de endocarditis en pacientes de todas las edades. Debido a que este microorganismo crece lentamente, su detección en muestras clínicas puede requerir un período de incubación de, al menos, 3 días. La mayoría de las cepas son sensibles a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos, como la penicilina, a las tetraciclinas, a la eritromicina, a las fluoroquinolonas y a los aminoglucósidos.

## ESTUDIO DE UN CASO Y PREGUNTAS

Una profesora de 22 años se trasladó al servicio de urgencias con antecedentes de 2 días de evolución de cefalea y fiebre. El día de su ingreso, la paciente no había acudido a la escuela ni había llamado para dar una explicación. Al enterarse de esto, la madre de la profesora fue a su apartamento, donde encontró a la paciente en la cama, confusa y muy agitada. Cuando llegó a urgencias, la paciente estaba semiinconsciente. Tenía lesiones purpúricas en el tronco y en los brazos. El análisis del LCR mostró 380 células/mm<sup>3</sup> (93% de leucocitos polimorfonucleares), y una concentración de proteínas de 220 mg/dl y de glucosa de 32 mg/dl. La tinción de Gram del LCR reveló la presencia de numerosos diplococos gramnegativos, y este mismo microorganismo se aisló en la sangre y en el LCR. La paciente falleció a pesar del inicio precoz del tratamiento con penicilina.

1. ¿Cuál es el microorganismo que con mayor frecuencia es responsable de esta enfermedad fulminante? ¿Cuál es el origen más probable de dicho microorganismo?
2. ¿A qué personas se les debe administrar quimioprofilaxis? ¿Cuáles son los criterios para administrar esta quimioprofilaxis?
3. ¿Qué otras enfermedades produce este microorganismo?
4. ¿Qué factores de virulencia se han asociado a otras especies bacterianas de este género?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

## BIBLIOGRAFÍA

- Cohn A, et al: Changes in *Neisseria meningitidis* disease epidemiology in the United States, 1998-2007: implications for prevention of meningococcal disease, *Clin Infect Dis* 50:S184-S191, 2010.
- Gardner P: Clinical practice: prevention of meningococcal disease, *N Engl J Med* 355:1466-1473, 2006.
- Glikman D, et al: Pneumonia and empyema caused by penicillin-resistant *Neisseria meningitidis*: a case report and literature review, *Pediatrics* 117:1061-1066, 2007.
- Harrison L: Epidemiological profile of meningococcal disease in the United States, *Clin Infect Dis* 50:S37-S44, 2010.
- Milonovich L: Meningococemia: epidemiology, pathophysiology, and management, *J Pediatr Health Care* 21:75-80, 2007.
- Newman L, et al: Update on the management of gonorrhoea in adults in the United States, *Clin Infect Dis* 44(Suppl):S84-S101, 2007.
- Quagliarella V: Dissemination of *Neisseria meningitidis*, *N Engl J Med* 364:1573-1575, 2011.
- Schielke S, Froesch M, Kurzai O: Virulence determinants involved in differential host niche adaptation of *Neisseria meningitidis* and *Neisseria gonorrhoeae*, *Med Microbiol Immunol* 199:185-196, 2010.
- Stephens D: Conquering the meningococcus, *FEMS Microbiol Rev* 31:3-14, 2007.
- Tan L, Carlone G, Borrow R: Advances in the development of vaccines against *Neisseria meningitidis*, *N Engl J Med* 362:1511-1520, 2010.
- Whiley D, et al: Nucleic acid amplification testing for *Neisseria gonorrhoeae*: an ongoing challenge, *J Mol Diagn* 8:3-15, 2006.
- Winstead JM, et al: Meningococcal pneumonia: characterization and review of cases seen over the past 25 years, *Clin Infect Dis* 30:87-94, 2000.

## RESPUESTAS

1. No hay otro género de bacterias que se asemeje a las neisserias, que se muestran como diplococos gramnegativos de pequeño tamaño. Los miembros del género son también oxidasa positivos. Esta propiedad, junto con la morfología microscópica, permite un diagnóstico preliminar rápido. Las especies no patógenas de *Neisseria* crecen en agar nutriente; en cambio, *N. meningitidis* tiene un crecimiento variable en agar nutriente y *N. gonorrhoeae* no crece en este medio. Las propiedades bioquímicas, específicamente la capacidad para utilizar carbohidratos específicos tales como la glucosa y la maltosa, se utilizan para diferenciar estas dos especies.

2. Los *pili*, PorB, y las proteínas Opa intervienen en la unión y penetración de *N. gonorrhoeae* en el interior de las células del hospedador. El LOS gonocócico estimula

la liberación del factor de necrosis tumoral, que produce la mayoría de los síntomas que se asocian con la enfermedad. La cápsula de *N. meningitidis* protege las bacterias frente a la fagocitosis y permite que las bacterias penetren en las células del hospedador, mientras que se produce la replicación. La expresión de la endotoxina LOS es responsable de las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

3. Las proteínas capsulares se emplean para la vacuna de *N. meningitidis*, pero *N. gonorrhoeae* no tiene una verdadera cápsula. Las proteínas de la superficie de *N. gonorrhoeae* no han sido de utilidad para la producción de una vacuna. Aunque la vacuna meningocócica proporciona una protección eficaz frente a los serotipos A, C, Y y W135, el serotipo B no es un buen inmunógeno y no se incluye en la vacuna. Es problemático porque el serotipo B es uno de los serotipos comunes responsables de meningitis o de meningococemia en América y Europa.

## ESTUDIO DE UN CASO: RESPUESTAS

1. La abundancia de leucocitos en el LCR, la hiperproteinorraquia y la hipoglucorraquia son indicativos de meningitis bacteriana. Las causas más frecuentes de meningitis en un adulto joven previamente sano son *Streptococcus pneumoniae* (diplococos grampositivos) y *N. meningitidis* (diplococos gramnegativos). La morfología al Gram es compatible con *N. meningitidis*.

2. La exposición de individuos sanos a pacientes infectados por *N. meningitidis* es un acontecimiento médico alarmante por la rápida progresión de la enfermedad. Se recomienda quimioprofilaxis en los individuos en estrecho contacto con el paciente infectado. Debe restringirse a los contactos domiciliarios y a las personas que compartan las mismas habitaciones, sobre todo los niños de corta edad; los contactos en guarderías o en centros de atención infantil y los frecuentes compañeros de juego de los niños de corta edad; los contactos sociales próximos que estuvieron expuestos a las secreciones orales en la semana previa al comienzo (p. ej., besarse, compartir utensilios de comida o cepillos de dientes);

y el personal médico que tiene una exposición próxima a los pacientes (p. ej., reanimación boca a boca o exposición a las secreciones aerosolizadas durante la intubación endotraqueal). Los antibióticos recomendados en la actualidad para la quimioprofilaxis son la rifampicina, el ciprofloxacino (adulto) o la ceftriaxona.

3. Otras enfermedades causadas por *N. meningitidis* incluyen septicemia primaria (meningococemia), neumonía, artritis y uretritis. La meningococemia puede progresar a coagulación intravascular diseminada fulminante con shock y destrucción bilateral de las glándulas suprarrenales (síndrome de Waterhouse-Friderichsen).

4. El género *Neisseria* contiene dos patógenos bien reconocidos (*N. meningitidis* y *N. gonorrhoeae*) y una variedad de especies menos patógenas. Ambas especies patógenas son capaces de unirse a las células del hospedador y penetrar en su interior, en donde pueden evitar la destrucción intracelular, replicarse y después migrar a los espacios subepiteliales en donde da comienzo una respuesta inflamatoria y la posterior destrucción tisular por la acción de la endotoxina bacteriana.

# Enterobacteriaceae

Este capítulo abarca la mayor familia de bacterias con importancia clínica, tanto grampositivas como gramnegativas. Comprende un conjunto heterogéneo de microorganismos virtualmente responsables de todos los tipos de infecciones que podrían darse en la práctica clínica.

1. Muchos de los miembros de las Enterobacteriaceae forman parte de la población normal de bacterias que colonizan el cuerpo humano. Mencione tres ejemplos de microorganismos que sean flora normal en los individuos sanos y un ejemplo de enfermedad causada por cada microorganismo. ¿Qué afección conduce a la enfermedad con cada uno de ellos?
2. Algunas Enterobacteriaceae se encuentran normalmente en animales pero causan enfermedad cuando los humanos son expuestos. Mencione tres ejemplos y las enfermedades que causan.
3. Algunas Enterobacteriaceae son patógenos humanos estrictos. Mencione dos ejemplos y las enfermedades que causan.

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

La familia Enterobacteriaceae es el grupo más grande y heterogéneo de **bacilos gramnegativos** con importancia clínica. Se han descrito 50 géneros y cientos de especies y subespecies. Estos géneros se han clasificado en función de sus propiedades bioquímicas, estructura antigénica, hibridación ADN-ADN y secuenciación del ARNr 16S. A pesar de la complejidad de esta familia, la mayoría de las infecciones humanas están causadas por relativamente pocas especies (cuadro 27-1).

Las enterobacterias son microorganismos **ubicuos**, se encuentran de forma universal en el suelo, el agua y la vegetación y son parte de la flora intestinal normal de muchos animales, incluido el ser humano. Producen una gran variedad de enfermedades en el ser humano, que incluyen un tercio de todas las bacteriemias, más del 70% de las infecciones del tracto urinario (ITU) y muchas infecciones intestinales. Algunos microorganismos (p. ej., *Salmonella* serotipo Typhi, *Shigella*, *Yersinia pestis*) se **asocian siempre a enfermedad en el ser humano**, mientras que otros (p. ej., *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*) forman parte de la microflora comensal normal y pueden producir **infecciones oportunistas**. Existe un tercer grupo de enterobacterias: normalmente son microorganismos comensales, pero se pueden convertir en patógenas cuando adquieren genes de virulencia presentes en plásmidos, bacteriófagos o islas de patogenicidad. Las infecciones por enterobacterias se pueden originar a partir de un reservorio animal (p. ej., la mayoría de las especies de *Salmonella* y *Yersinia*), de un portador humano (p. ej., especies de *Shigella*, *Salmonella* serotipo Typhi) o de la diseminación endógena de los microorganismos (p. ej., diseminación de *E. coli* desde el intestino hasta la cavidad peritoneal después de la perforación del intestino) (fig. 27-1).

## FISIOLOGÍA Y ESTRUCTURA

Los miembros de la familia Enterobacteriaceae son bacilos gramnegativos de tamaño intermedio (0,3 a 1,0 × 1,0 a 6,0 μm) (fig. 27-2). Comparten un antígeno común (**antígeno común enterobacteriano**), pueden ser inmóviles o

móviles con flagelos peritricos (uniformemente distribuidos sobre la célula) y no forman esporas. Todos los miembros pueden crecer rápidamente de forma aerobia o anaerobia (**anaerobios facultativos**) en varios medios no selectivos (p. ej., agar sangre) y selectivos (p. ej., agar MacConkey). La familia Enterobacteriaceae tiene unos requerimientos nutricionales sencillos: fermentan la glucosa, reducen los nitratos y son catalasa-positivos y oxidasa-negativos. La ausencia de actividad de citocromo oxidasa es una característica importante, debido a que se puede determinar rápidamente mediante una sencilla prueba, y se utiliza para diferenciar a las enterobacterias de otros bacilos gramnegativos fermentadores y no fermentadores (p. ej., *Vibrio*, *Pseudomonas*).

Se ha utilizado el aspecto de las bacterias en los medios de cultivo para diferenciar a los miembros más frecuentes de la familia Enterobacteriaceae. Por ejemplo, la capacidad de **fermentar la lactosa** (detectada por cambios en el color de medios de cultivo que contienen lactosa, como el agar McConkey, de uso habitual) se ha utilizado para distinguir a las cepas fermentadoras de lactosa (p. ej., *Escherichia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter* y *Serratia*; colonias de color rosado-púrpura en agar McConkey) de las cepas que no fermentan la lactosa o lo hacen lentamente (p. ej., *Proteus*, *Salmonella*, *Shigella* y especies de *Yersinia*; colonias incoloras en agar McConkey). La **resistencia a las sales biliares** en algunos medios selectivos se ha utilizado para separar a los patógenos entéricos (p. ej., *Shigella*, *Salmonella*) de los microorganismos comensales que son inhibidos por las sales biliares (p. ej., bacterias grampositivas y algunas gramnegativas que están presentes en el aparato digestivo). Algunas enterobacterias que presentan un aspecto mucoso (colonias de aspecto húmedo, elevadas, viscosas) tienen **cápsulas** prominentes (p. ej., la mayoría de las cepas de *Klebsiella*, algunas cepas de *Enterobacter* y *Escherichia*), mientras que otras están rodeadas de una biopelícula viscosa difusible y suelta.

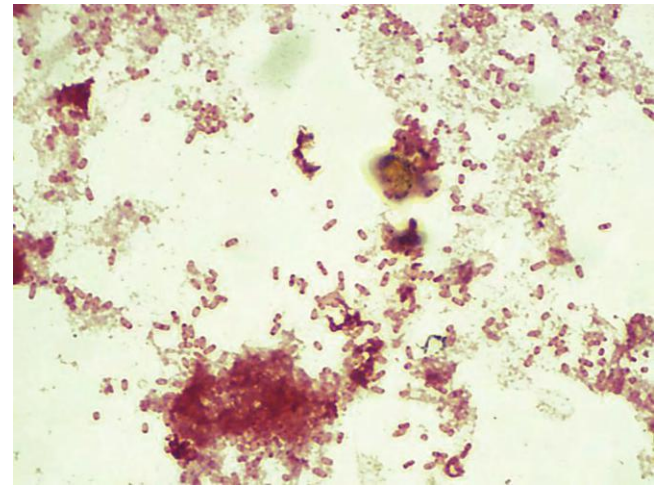
El **lipopolisacárido (LPS)** termoestable es el principal antígeno de la pared celular y está formado por tres componentes: el **polisacárido O** somático más externo, un **polisacárido**

CUADRO 27-1

**Enterobacterias frecuentes con significación clínica**

- Citrobacter freundii*, *Citrobacter koseri*
- Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*
- Escherichia coli*
- Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*
- Morganella morganii*
- Proteus mirabilis*
- Salmonella enterica*
- Serratia marcescens*
- Shigella sonnei*, *Shigella flexneri*
- Yersinia pestis*, *Yersinia enterocolitica*,  
*Yersinia pseudotuberculosis*

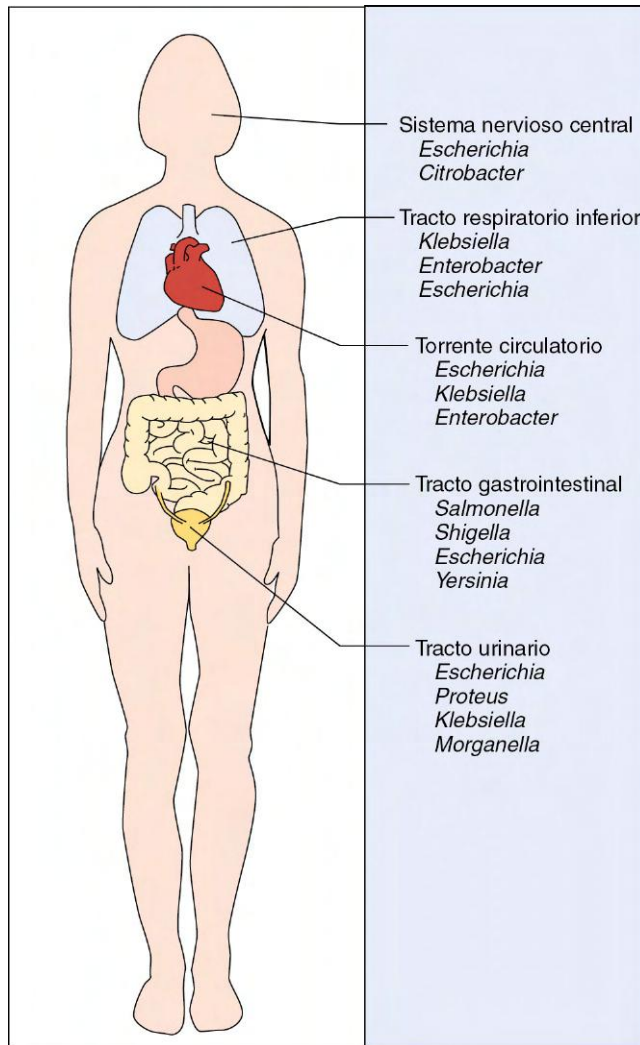
central compartido por todas las enterobacterias (antígeno común enterobacteriano mencionado anteriormente) y el **lípid A** (fig. 27-3). El núcleo polisacárido resulta importante para clasificar un microorganismo como miembro de las Enterobacteriaceae, el polisacárido O es importante para la clasificación epidemiológica de las cepas dentro de una



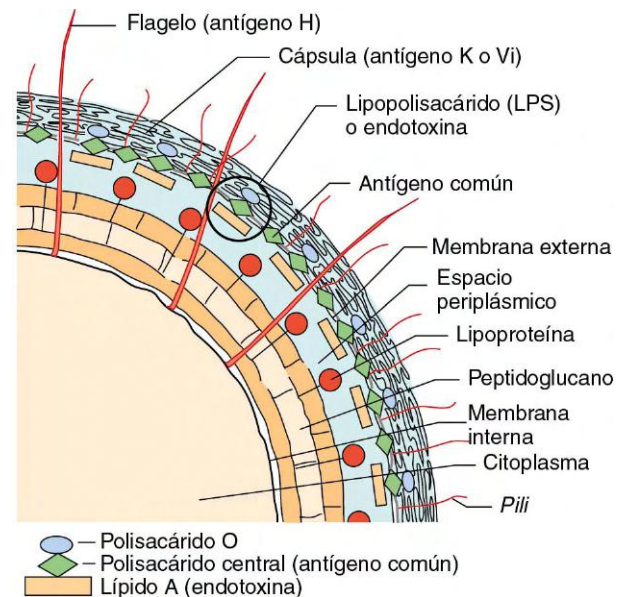
**Figura 27-2** Tinción de Gram de *Salmonella* Typhi en un hemocultivo positivo. Obsérvese la intensa tinción de los extremos de las células bacterianas. Esta «tinción bipolar» es un rasgo distintivo de la familia Enterobacteriaceae.

especie y el componente lipídico A del LPS es responsable de la actividad de la endotoxina, un importante factor de virulencia.

La clasificación epidemiológica (serológica) de las enterobacterias se basa en tres grandes grupos de antígenos: los **polisacáridos O somáticos**, los **antígenos K** de la cápsula (polisacáridos específicos de tipo) y las **proteínas H** de los flagelos bacterianos. Los antígenos O específicos de cepa están presentes en cada género y especie, aunque es frecuente la reactividad cruzada entre los géneros que están muy relacionados (p. ej., *Salmonella* con *Citrobacter*, *Escherichia* con *Shigella*). Estos antígenos se detectan mediante aglutinación con anticuerpos específicos. Los antígenos K no se usan frecuentemente para tipificar las cepas pero son importantes porque pueden interferir en la detección de los antígenos O (un problema con algunas cepas de *Salmonella*). Este problema se resuelve al hervir el microorganismo con el fin de eliminar el antígeno K termolábil y exponer el antígeno O termoestable. Los antígenos H son proteínas flagelares



**Figura 27-1** Localizaciones de infección por las enterobacterias más frecuentes, enumeradas por orden de prevalencia.



**Figura 27-3** Estructura antigénica de las enterobacterias.

## CUADRO 27-2

**Factores de virulencia que se asocian con frecuencia a las enterobacterias**

Endotoxina  
 Cápsula  
 Variación de fase antigénica  
 Sistemas de secreción de tipo III  
 Secuestro de factores de crecimiento  
 Resistencia al efecto bactericida del suero  
 Resistencia antimicrobiana

termolábiles. Pueden estar ausentes en una célula o bien sufrir variaciones antigénicas y estar presentes en dos fases.

La mayor parte de las enterobacterias son móviles, a excepción de algunos géneros frecuentes (p. ej., *Klebsiella*, *Shigella* y *Yersinia*). Las cepas móviles están rodeadas por flagelos (peritricos). Un gran número de enterobacterias posee, asimismo, fimbrias (también conocidas como *pili*), las cuales se han subdividido en dos clases generales: fimbrias comunes codificadas por el cromosoma y *pili* sexuales codificados por plásmidos conjugativos. Las fimbrias comunes revisten importancia en la capacidad de la bacteria de adherirse a receptores específicos de la célula anfitriona, mientras que los *pili* sexuales o conjugativos facilitan el proceso de transferencia genética entre las bacterias.

## PATOGENIA E INMUNIDAD

Se han identificado numerosos factores de virulencia en los miembros de la familia Enterobacteriaceae. Algunos son comunes a todos los géneros (cuadro 27-2), mientras que otros son específicos de las cepas virulentas.

### Endotoxina

La endotoxina es un factor de virulencia que comparten las bacterias gramnegativas aerobias y algunas anaerobias. La actividad de esta endotoxina depende del componente lípido A del lipopolisacárido, que se libera durante la lisis celular. Muchas de las manifestaciones sistémicas de las infecciones por bacterias gramnegativas se inician por la endotoxina como la activación del complemento, la liberación de citocinas, la leucocitosis, la trombocitopenia, la coagulación intravascular diseminada, la fiebre, la disminución de la circulación periférica, el shock y la muerte.

### Cápsula

Las enterobacterias encapsuladas se protegen de la fagocitosis mediante los antígenos capsulares hidrofílicos, los cuales repelen la superficie hidrofóbica de la célula fagocítica. Estos antígenos interfieren en la unión de los anticuerpos a las bacterias y son poco inmunógenos o activadores del complemento. Sin embargo, el papel protector de la cápsula se reduce cuando el paciente desarrolla anticuerpos anticapsulares específicos.

### Variación de fase antigénica

La expresión de los antígenos O somáticos, de los antígenos capsulares K y de los antígenos flagelares H está bajo el control genético del microorganismo. Cada uno de estos antígenos se puede expresar alternativamente o bien no expresarse en absoluto (variación de fase), una característica que protege a las bacterias de la destrucción celular mediada por anticuerpos.

## Sistemas de secreción de tipo III

Varias bacterias distintas (p. ej., *Yersinia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Escherichia* enteropatógena, *Pseudomonas*, *Chlamydia*) poseen un mismo sistema efector común para traspasar sus factores de virulencia a las células eucariotas diana. Piense en el sistema de secreción de tipo III como si fuera una jeringa molecular de alrededor de 20 proteínas que facilita la transferencia de los factores de virulencia bacterianos dentro de las células del hospedador diana. Aunque los factores de virulencia y sus efectos son diferentes entre los distintos bacilos gramnegativos, el mecanismo general por el que se introducen los factores de virulencia es el mismo. En ausencia del sistema de secreción de tipo III, las bacterias presentan una menor virulencia.

## Secuestro de factores de crecimiento

Los medios de cultivo enriquecidos aportan nutrientes a los microorganismos, pero las bacterias se tienen que comportar como carroñeras con los nutrientes en condiciones *in vivo*. El hierro es un importante factor de crecimiento para las bacterias, pero se encuentra unido a las proteínas heme (p. ej., hemoglobina, mioglobina) o a las proteínas quelantes del hierro (p. ej., transferrina, lactoferrina). Las bacterias contrarrestan esta unión produciendo sus propios sideróforos competitivos o compuestos quelantes del hierro (p. ej., enterobactina y aerobactina). El hierro se puede liberar, igualmente, desde las células del hospedador como consecuencia de la acción de hemolisinas sintetizadas por las bacterias.

## Resistencia al efecto bactericida del suero

Mientras que muchas bacterias se pueden eliminar rápidamente de la sangre, los microorganismos virulentos que son capaces de producir infecciones sistémicas con frecuencia son resistentes a la acción bactericida del suero. La cápsula bacteriana puede proteger a los microorganismos de este efecto bactericida así como otros factores que evitan la unión de los componentes del complemento a las bacterias y su eliminación posterior mediada por el complemento.

## Resistencia antimicrobiana

Tan pronto como se introducen nuevos antibióticos, los microorganismos pueden desarrollar resistencias a los mismos. Esta resistencia puede estar codificada en plásmidos transferibles e intercambiarse entre especies, géneros e incluso familias de bacterias.

## *ESCHERICHIA COLI* (cuadro 27-3)

*E. coli* es el miembro más frecuente e importante del género *Escherichia*. Este microorganismo se asocia a múltiples enfermedades, que incluyen la gastroenteritis e infecciones extraintestinales, como las ITU, meningitis y sepsis. Multitud de cepas son capaces de producir enfermedad y algunos serotipos se asocian a una mayor virulencia (p. ej., *E. coli* O157 es la causa más frecuente de colitis hemorrágica y el síndrome hemolítico urémico).

## Patogenia e inmunidad

*E. coli* posee una amplia variedad de factores de virulencia (tabla 27-1). Además de los factores generales que comparten todos los miembros de la familia Enterobacteriaceae, las cepas de *Escherichia* poseen unos factores de virulencia especializados que se pueden clasificar en dos categorías generales: adhesinas y exotoxinas. La función de estos factores se comenta en profundidad en los siguientes apartados.

**CUADRO 27-3**

**Resumen de *Escherichia coli***

**Biología, virulencia y enfermedades**

Bacilos gramnegativos anaerobios facultativos  
 Fermentadores; oxidasa-negativos  
 El lipopolisacárido consta de un polisacárido externo somático O, un núcleo polisacárido (antígeno común) y el lípido A (endotoxina)  
 Virulencia: consulte el cuadro 27-2 y la tabla 27-1  
 Al menos cinco grupos patógenos diferentes pueden producir gastroenteritis: ECEP, ECET, ECEH, ECEI y ECEA; la mayoría producen infecciones en los países en desarrollo, aunque ECEH es una causa importante de colitis hemorrágica y de síndrome hemolítico urémico en EE.UU.

La enfermedad extraintestinal incluye bacteriemia, meningitis neonatal, infecciones urinarias e infecciones intraabdominales

**Epidemiología**

Bacilos gramnegativos aerobios más frecuentes en el tubo digestivo  
 La mayoría de las infecciones son endógenas (flora microbiana normal del paciente), aunque las cepas que producen gastroenteritis se adquieren generalmente de forma exógena

**Diagnóstico**

Los microorganismos crecen rápidamente en la mayoría de los medios de cultivo  
 Los patógenos entéricos, salvo ECEH, únicamente se detectan en laboratorios de referencia o de investigación

**Tratamiento, prevención y control**

El tratamiento de la infección por patógenos entéricos es sintomático, excepto en la enfermedad diseminada  
 El tratamiento con antibióticos es guiado por pruebas de sensibilidad *in vitro*  
 Se emplean medidas adecuadas de control de infecciones para reducir el riesgo de infecciones nosocomiales (p. ej., restringir el uso de antibióticos, evitar la utilización innecesaria de sondas urinarias)  
 Mantenimiento de buenas condiciones de higiene para reducir el riesgo de exposición a las cepas que producen gastroenteritis  
 Cocinar bien la carne de vaca para reducir el riesgo de infecciones por ECEH

ECEA, *E. coli* enteroagregativa; ECEH, *E. coli* enterohemorrágica; ECEI, *E. coli* enteroinvasiva; ECEP, *E. coli* enteropatógena; ECET, *E. coli* enterotoxigénica.

**Epidemiología**

En el tubo digestivo existen grandes cantidades de *E. coli*. Aunque estos microorganismos pueden comportarse como patógenos oportunistas cuando los intestinos se perforan y las bacterias acceden a la cavidad peritoneal, la mayor parte de *E. coli* que causan enfermedad digestiva y extraintestinal lo hacen porque han adquirido factores de virulencia específicos codificados en plásmidos o en ADN de bacteriófagos. La eficacia de *E. coli* como patógeno se ilustra por el hecho de que estas bacterias son 1) los bacilos gramnegativos que con

**Tabla 27-1** Factores de virulencia especializados asociados a *Escherichia coli*

| Bacteria             | Adhesinas   | Exotoxinas   |
|----------------------|---|--|
| ECET                 | Antígenos del factor de colonización (CFA/I, CFA/II, CFA/III) | Toxina termolábil (LT-1); toxina termoestable (STa)                  |
| ECEP                 | <i>Pili</i> formadores de haces (BFP); intimina               |  |
| ECEA                 | Fimbrias adherentes agregantes (AAF/I, AAF/II, AAF/III)       | Toxina termoestable enteroagregante; toxina codificada por plásmidos |
| ECEH                 | BFP; intimina   | Toxinas de Shiga (Stx-1, Stx-2)                                      |
| ECEI                 | Antígeno del plásmido invasivo                                | Hemolisina (HlyA)  |
| Patógenos urológicos | <i>Pili</i> P; fimbrias Dr                                    |  |

BFP, *pili* formadores de haces; ECEA, *E. coli* enteroagregativa; ECEH, *E. coli* enterohemorrágica; ECEI, *E. coli* enteroinvasiva; ECEP, *E. coli* enteropatógena; ECET, *E. coli* enterotoxigénica.

más frecuencia se aíslan de pacientes con sepsis (fig. 27-4); 2) responsables de más del 80% de las ITU adquiridas en la comunidad y del mismo número de las infecciones hospitalarias, y 3) una causa destacada de gastroenteritis. La mayor parte de las infecciones (salvo la meningitis y la gastroenteritis neonatales) son endógenas, de forma que el *E. coli* de la propia flora microbiana normal del paciente consigue ocasionar infección cuando sus defensas se alteran (p. ej., a través de un traumatismo o supresión de la inmunidad).

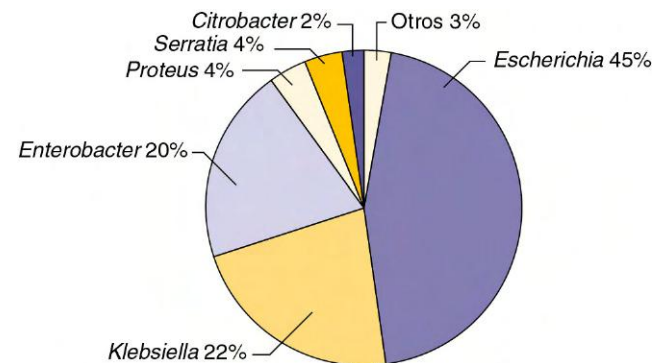
**Enfermedades clínicas**

**Gastroenteritis**

Las cepas de *E. coli* que provocan gastroenteritis se subdividen en los cinco principales grupos siguientes: *E. coli* enterotoxigénica, enteropatógena, enteroagregativa, enterohemorrágica y enteroinvasiva (tabla 27-2). Los tres primeros grupos ocasionan principalmente una diarrea secretora que afecta al intestino delgado, mientras que los dos últimos afectan sobre todo al intestino grueso.

***E. coli* enterotoxigénica**

La enfermedad causada por *E. coli* enterotoxigénica (ECET) se produce principalmente en los países en vías de desarrollo (se calculan unos 650 millones de casos anuales), aunque se estiman unos 80.000 casos cada año en viajeros procedentes de EE.UU. y la enfermedad es endémica en las poblaciones



**Figura 27-4** Incidencia de enterobacterias que se asocian a bacteriemia. (Datos por cortesía del Barnes-Jewish Hospital, St. Louis, Mo.)



Tabla 27-2 Gastroenteritis por *Escherichia coli*

| Microorganismo                          | Lugar de acción   | Enfermedad  | Patogenia   | Diagnóstico  |
|---|-------------------|---|---|--|
| <i>E. coli</i> enterotoxigénica (ECET)  | Intestino delgado | Diarrea del viajero; diarrea infantil en países en desarrollo; diarrea acuosa, vómitos, espasmos abdominales, náuseas, febrícula  | Enterotoxinas termoestables y/o termolábiles mediadas por plásmidos que estimulan la hipersecreción de líquidos y electrolitos  | En EE.UU. la mayoría de los brotes están causados por cepas productoras de ST; se dispone de dos inmunoanálisis comerciales para la detección de ST en los cultivos en caldos; sondas moleculares para la detección de ST y LT en los cultivos bacterianos en los laboratorios de investigación; se utilizan análisis por PCR en las muestras clínicas |
| <i>E. coli</i> enteropatógena (ECEP)    | Intestino delgado | Diarrea infantil en países en desarrollo; diarrea acuosa y vómitos, heces no sanguinolentas; se considera muy infrecuente en los Estados Unidos   | Histopatología A/B mediada por plásmidos con la alteración de la estructura normal de la microvellosidad, lo que da lugar a malabsorción y diarrea  | Adherencia característica a las células HEP-2 o HeLa; se han desarrollado sondas y pruebas de amplificación para los <i>pili</i> formadores de haces codificados por plásmidos y para los genes diana en el islote de patogenicidad del «locus del borramiento del enterocito»   |
| <i>E. coli</i> enteroagregativa (ECEA)  | Intestino delgado | Diarrea infantil en países en desarrollo y probablemente en los desarrollados; diarrea del viajero; diarrea acuosa persistente con vómitos, deshidratación y febrícula                  | Adherencia agregativa de los bacilos mediada por plásmidos («ladrillos apilados») con acortamiento de las microvellosidades, infiltración mononuclear y hemorragia; disminución de la absorción de líquidos   | Adherencia característica a las células HEP-2; se han desarrollado sondas de ADN y pruebas de amplificación para el plásmido conservado  |
| <i>E. coli</i> enterohemorrágica (ECEH) | Intestino grueso  | Inicialmente diarrea acuosa, seguida de diarrea sanguinolenta (colitis hemorrágica) con espasmos abdominales; sin fiebre o con febrícula; puede progresar a síndrome hemolítico urémico | ECEH evoluciona a partir de ECEP; lesiones A/B con destrucción de la microvellosidad intestinal, que da lugar a disminución de la absorción; patología mediada por las toxinas citotóxicas Shiga (Stx-1, Stx-2), que interrumpen la síntesis de proteínas | Cribado de O157:H7 con agar MacConkey con sorbitol; confirmación por serotipado; inmunoanálisis (ELISA, aglutinación por látex) para la detección de las toxinas Stx en las muestras de heces y en las bacterias cultivadas; se han desarrollado sondas de ADN y pruebas de amplificación para las toxinas Stx   |
| <i>E. coli</i> enteroinvasiva (ECEI)    | Intestino grueso  | Rara en los países en desarrollo y en los desarrollados; fiebre, espasmos, diarrea acuosa; puede progresar a disentería con escasas heces sanguinolentas                                | Invasión mediada por plásmidos y destrucción de las células que recubren el colon   | Prueba de Sereny (queratoconjuntivitis en el cobaya); ensayo de placa en células HeLa; sondas y pruebas de amplificación para los genes reguladores de la invasión (no discrimina entre ECEI y <i>Shigella</i> )   |

A/B, anclaje/borramiento; ADN, ácido desoxirribonucleico; ELISA, análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas; LT, toxina lábil; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; ST, toxina estable.

nativas americanas. Las infecciones son más frecuentes en niños pequeños de países en vías de desarrollo o en viajeros a estas regiones. El inóculo para producir la enfermedad es alto, de forma que las infecciones se **adquieren fundamentalmente por el consumo de aguas o alimentos contaminados por heces**. No se produce la transmisión de persona a persona. La **diarrea secretora** causada por ECET se produce tras un período de incubación de 1-2 días y persiste durante un promedio de 3-5 días. Los síntomas (diarrea acuosa con dolores cólicos abdominales; con menos frecuencia, náuseas y vómitos) se parecen a los descritos en el cólera, aunque suelen ser más leves, especialmente en adultos. No se observan cambios histológicos ni inflamación en la mucosa intestinal.

ECET sintetiza dos clases de enterotoxinas: **toxinas termolábiles (LT-I, LT-II)** y **toxinas termoestables (STa y STb)**. Mientras que la LT-II no se asocia a enfermedad en el ser humano, LT-I es funcional y estructuralmente semejante a la toxina del cólera (v. cap. 28) y se asocia a enfermedad en el ser humano. Esta toxina está formada por una subunidad A y por cinco subunidades B idénticas. Las subunidades B se unen al mismo receptor que la toxina del cólera (gangliosi-

dos GM<sub>1</sub>), así como a otras glucoproteínas de superficie en las células epiteliales del intestino delgado.

Después de la endocitosis, la subunidad A de LT-I atraviesa la membrana de la vacuola e interacciona con una proteína de membrana (Gs) que regula la adenil ciclasa. El resultado neto es el **aumento de las concentraciones de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc)**, lo que produce un incremento de la secreción de cloruro y una disminución de la absorción de cloruro y de sodio, que se manifiestan con diarrea acuosa. La exposición a la toxina estimula también la secreción de prostaglandinas y la producción de citocinas inflamatorias, lo que da lugar a una mayor pérdida de líquidos.

La toxina termoestable STa, pero no STb, se asocia también con enfermedad en el ser humano. STa es un péptido pequeño y monomérico que se une al receptor transmembrana de la guanilato ciclasa, lo que provoca un **aumento de las concentraciones de guanosina monofosfato cíclico (GMPc)** y la posterior hipersecreción de líquidos. Los genes de LT-I y STa se encuentran en un **plásmido transferible**, que puede portar también los genes para las **adhesinas factores de colonización (CFA/I, CFA/II, CFA/III)**. Los factores

de colonización son fimbrias que reconocen unos receptores glucoproteicos específicos de la célula hospedadora (esto define la especificidad de hospedador). La aparición de enfermedad requiere la actuación de la toxina y los factores de colonización. La enfermedad causada por la STa es indistinguible de la asociada a la LT-1.

### *E. coli* enteropatógena

Las cepas de *E. coli* enteropatógena (ECEP) fueron las primeras en asociarse a la enfermedad diarreica y continúan siendo la **principal causa de diarrea infantil en los países pobres**. La enfermedad es infrecuente en los países desarrollados, salvo por la aparición de brotes poco frecuentes en guarderías, y la enfermedad es poco frecuente en niños mayores y adultos, posiblemente porque han desarrollado una inmunidad protectora. A diferencia de la enfermedad por ECET, la ECEP **se transmite de persona a persona**, de forma que es probable que la dosis infecciosa sea baja. La enfermedad se caracteriza por una **diarrea acuosa** que puede ser grave y prolongada. Puede asociarse a fiebre y vómitos.

La infección se caracteriza por la adhesión bacteriana a las células epiteliales del intestino delgado con la destrucción posterior de las microvellosidades (**histopatología por anclaje/borramiento [A/B]**). La agregación inicial de las bacterias que determina la formación de microcolonias en la superficie de las células epiteliales viene mediada por los **pili formadores de haces (BFP, del inglés bundle-forming pili)** codificados por plásmidos. Los estadios posteriores del anclaje vienen regulados por los genes codificados en el **islot de patogenicidad «locus de borramiento de los enterocitos»**. Este islot de más de 40 genes es responsable de la unión a la superficie de la célula hospedadora y su destrucción. Tras la unión laxa mediada por los BFP, se produce una secreción activa de proteínas hacia el interior de la célula hospedadora epitelial por el sistema de secreción de tipo III bacteriano. Una proteína, el **receptor de la intimina translocada (Tir)**, se inserta en la membrana de la célula epitelial y actúa como receptor de una adhesina de la membrana externa bacteriana, la **intimina**. La unión de la intimina con Tir determina la polimerización de la actina y la acumulación de elementos del citoesqueleto por debajo de las bacterias ancladas, con pérdida de la integridad de la superficie celular y muerte de la célula.

### *E. coli* enteroagregativa

Las cepas de *E. coli* enteroagregativa (ECEA) se han visto implicadas en una diarrea acuosa, persistente y con deshidratación en niños de los países en vías de desarrollo y en personas que han viajado a estos países. Se han notificado brotes de gastroenteritis por ECEA en EE.UU., Europa y Japón y es posible que sea una causa importante de diarreas infantiles en los países desarrollados. Esta es una de las pocas bacterias asociadas a **diarrea crónica y retraso del crecimiento** en niños.

Las bacterias se caracterizan por su autoaglutinación en una disposición en «pilas de ladrillos». Este proceso viene mediado por las **fimbrias de adherencia agregantes I (AAF1)**, unas adhesinas parecidas a los BFP responsables de la formación de microcolonias en ECEP. Se han descrito otras fimbrias de adherencia agregantes (AAF/II, AAF/III). Tras la adherencia de ECEA sobre la superficie del intestino se estimula la secreción de moco, lo que condiciona la formación de una biopelícula gruesa. Esta película protege a las bacterias agregadas frente a los antibióticos y las células fagocíticas. Además, dos grupos de toxinas se asocian a ECEA: la **toxina termoestable**

## CASO CLÍNICO 27-1

### Brote multiestatal de infecciones por *Escherichia coli* enterohemorrágica (ECEH)

En 2006, *E. coli* O157 produjo un gran brote multiestatal de gastroenteritis. Este brote guardó relación con la contaminación de unas espinacas y se produjeron 173 casos en total en 25 estados, fundamentalmente en un período de 18 días. Este brote determinó el ingreso hospitalario de más del 50% de los pacientes con enfermedad demostrada, una frecuencia de síndrome hemolítico urémico del 16% y un fallecimiento. A pesar de la amplia distribución de las espinacas contaminadas, la publicación del brote y la rápida determinación de que ésta era la causa permitieron su retirada de las fruterías y la interrupción del brote. Este brote ilustra cómo la contaminación de un alimento, incluso por pequeñas cantidades de microorganismos, puede ser el origen de un brote extenso por un microorganismo especialmente virulento, como las cepas de ECEH.

**enteroagregante** que está relacionada antigénicamente con la toxina termoestable de ECET y una **toxina codificada por plásmido**. Ambas toxinas inducen la secreción de líquido.

### *E. coli* enterohemorrágica (caso clínico 27-1)

Las cepas de *E. coli* enterohemorrágica (ECEH) son las cepas que causan con mayor frecuencia enfermedad en los países desarrollados. Se estima que estas bacterias producen 73.000 infecciones y 60 muertes al año en EE.UU. La enfermedad por ECEH es más frecuente durante los meses templados y la incidencia máxima se describe en niños menores de 5 años. La mayor parte de las infecciones se explican por el consumo de ternera u otros derivados cárnicos poco cocinados, agua, leche no pasteurizada o zumos de fruta (p. ej., zumo de manzana elaborado a partir de manzanas contaminadas con heces del ganado), verduras crudas como espinacas o frutas. La **ingesta de menos de 100 bacterias puede causar enfermedad** y se describe la transmisión de persona a persona.

La enfermedad provocada por ECEH va desde una diarrea leve no complicada hasta una **colitis hemorrágica** con dolor abdominal intenso y diarrea sanguinolenta. Inicialmente, la diarrea con dolor abdominal aparece en los pacientes tras 3-4 días de incubación. Los vómitos se describen en la mitad de los pacientes, pero no suele aparecer fiebre alta. A los 2 días de aparecer la enfermedad, el 30-65% de los pacientes sufren una diarrea sanguinolenta con dolor abdominal intenso. Los síntomas se resuelven por completo a los 4-10 días en la mayor parte de los casos no tratados. El **síndrome hemolítico urémico (SHU)**, un trastorno que se caracteriza por insuficiencia renal aguda, trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática, es una complicación que afecta a una proporción comprendida entre el 5% y el 10% de los niños menores de 10 años. Los síntomas se resuelven en la mayor parte de los casos no tratados que no se complican en 4-10 días; sin embargo, el 3-5% de los pacientes pueden fallecer por SHU y pueden aparecer secuelas graves (p. ej., disfunción renal, hipertensión, manifestaciones del sistema nervioso central [SNC]) hasta en el 30% de los pacientes con SHU.

La cepa más frecuente de ECEH es el serotipo O157:H7, aunque la enfermedad se ha asociado con otros serotipos como *E. coli* O104:H4, responsable de un brote en 2011 en Alemania que infectó a más de 3.000 personas y produjo más

de 800 casos de SHU y 35 muertes. Estas cepas representan clones evolucionados a partir de ECEP y expresan **actividad de anclaje y borramiento**. Además, estas cepas han adquirido la **toxina Shiga** (es decir, Stx-1, Stx-2 o ambas). Stx-1 es básicamente idéntica a la toxina Shiga producida por *Shigella dysenteriae* (de ahí el origen del nombre); Stx-2 muestra una homología del 60%. Ambas toxinas se adquieren a partir de bacteriófagos lisogénicos. Ambas poseen una subunidad A y cinco subunidades B, y estas últimas se unen a un glucolípido específico de la célula del hospedador (globotriaosilceramida, [Gb3]). Hay una alta concentración de receptores de GB3 en las vellosidades intestinales y en las células endoteliales del riñón. Tras la internalización de la subunidad A, la toxina se escinde en dos moléculas, y el fragmento A<sub>1</sub> se une al ARNr 28S e interrumpe la síntesis de proteínas. Las cepas de ECEH que expresan toxina Shiga y actividad de anclaje y borramiento son más patógenas que las que sólo producen la toxina Shiga.

El SHU se ha asociado sobre todo a la producción de Stx-2, que destruye las células endoteliales del glomérulo. Las lesiones en las células endoteliales inducen activación de las plaquetas y acumulación de trombina, lo que a su vez da lugar a disminución del filtrado glomerular e insuficiencia renal aguda. Las toxinas Shiga estimulan además la expresión de citocinas inflamatorias (p. ej., factor de necrosis tumoral  $\gamma$  [TNF- $\gamma$ ], interleucina 6 [IL-6]) que entre otros efectos, aumentan la expresión de Gb3.

#### *E. coli* enteroinvasiva

Las cepas de *E. coli* enteroinvasiva (ECEI) son infrecuentes tanto en los países desarrollados como en los países en vías de desarrollo. Las cepas patógenas se asocian fundamentalmente a un número limitado de serotipos O: O124, O143 y O164. Las cepas presentan una estrecha relación con las propiedades fenotípicas y patógenas de *Shigella*. Las bacterias son capaces de invadir y destruir el epitelio del colon para producir una enfermedad que se caracteriza inicialmente por **diarrea acuosa**. Una minoría de pacientes evoluciona a la forma disintérica de la enfermedad, la cual se inicia con fiebre, espasmos abdominales y presencia de sangre y leucocitos en las heces.

Un grupo de genes bacterianos transportados en un plásmido median en la invasión (**genes *pInu***) del epitelio del colon. Las bacterias lisan después las vacuolas fagocíticas y se replican en el citoplasma de la célula. El movimiento en el citoplasma y en las células epiteliales adyacentes está regulado por la formación de colas de actina (de manera semejante a lo que sucede en el caso de *Listeria*). Este proceso de destrucción de las células epiteliales con infiltración inflamatoria puede dar lugar a una ulceración colónica.

#### Infecciones extraintestinales

##### Infección del tracto urinario

La mayoría de los bacilos gramnegativos que producen ITU se originan en el colon, contaminan la uretra, ascienden hasta la vejiga y pueden migrar hasta el riñón o la próstata. Aunque la mayoría de las cepas de *E. coli* puede producir ITU, la enfermedad se relaciona con mayor frecuencia a ciertos serogrupos específicos. Estas bacterias son especialmente virulentas por su capacidad para producir **adhesinas** (principalmente *pili* P, AAF/I, AAF/II y Dr), que se unen a las células que recubren la vejiga y el tracto urinario superior (evitando la eliminación de las bacterias durante la micción) y **hemolisina HlyA**, que lisa los eritrocitos y otros tipos celulares (llevando a la liberación de citocinas y a la estimulación de la respuesta inflamatoria).

#### Meningitis neonatal

*E. coli* y los estreptococos del grupo B causan la mayoría de las infecciones del SNC en los niños menores de 1 mes. Alrededor del 75% de las cepas de *E. coli* poseen el **antígeno capsular K1**. Este serogrupo está habitualmente presente en el aparato digestivo de las mujeres embarazadas y de los recién nacidos. Sin embargo, no se conoce cuál es el mecanismo que gobierna la predilección de este serogrupo por la enfermedad en los neonatos.

#### Septicemia

De forma característica, la septicemia producida por los bacilos gramnegativos como *E. coli* proviene de infecciones del tracto urinario o digestivo (p. ej., fuga gastrointestinal que provoca una infección intraabdominal). La mortalidad que se asocia a la septicemia por *E. coli* es elevada en pacientes cuya inmunidad está alterada, o en los que la infección primaria se localiza en el abdomen o en el SNC.

### SALMONELLA (cuadro 27-4)

La clasificación taxonómica del género *Salmonella* es problemática. Los estudios de homología del ADN han demostrado que la mayor parte de los aislamientos con importancia clínica pertenecen a la especie *Salmonella enterica*. Se han descrito más de 2.500 serotipos únicos para esta sola especie; sin embargo, estos serotipos se suelen recoger como especies individuales (p. ej., *Salmonella typhi*, *Salmonella choleraesuis*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella enteritidis*). Estos nombres son incorrectos, pues, por ejemplo, la nomenclatura correcta sería *Salmonella enterica* serovariedad Typhi. En un intento de evitar las confusiones y conservar términos históricos, actualmente se suelen escribir los serotipos individuales con el serotipo en mayúsculas y sin cursivas. Por ejemplo, la forma habitual de llamar a *Salmonella enterica* serovariedad Typhi sería *Salmonella* Typhi. Por coherencia, en este capítulo se utilizará esta nomenclatura.

#### Patogenia e inmunidad

Tras la ingesta y la llegada al estómago, las salmonelas se unen a la mucosa del **intestino delgado** e invaden las **células M (micropliegues)** localizadas en las placas de Peyer y los enterocitos. Las bacterias se quedan dentro de vacuolas endocíticas, donde se replican. Las bacterias también se pueden transportar a través del citoplasma y liberarse hacia la sangre o la circulación linfática. La regulación del anclaje, el englobamiento y la replicación se debe fundamentalmente a dos grandes agregados de genes (**islotos de patogenidad I y II**) en el cromosoma bacteriano. El **islote de patogenidad I** codifica las **proteínas invasivas secretadas por *Salmonella* (Ssps)** y un **sistema de secreción de tipo III** que inyecta las proteínas en el interior de la célula hospedadora. El islote de patogenidad II contiene los genes que permiten a la bacteria escapar de la respuesta inmunitaria del hospedador y un segundo sistema secretor de tipo III para esta función. La respuesta inflamatoria limita la infección al tracto gastrointestinal, media la liberación de prostaglandinas y estimula la AMPc y la secreción activa de líquidos.

#### Epidemiología

*Salmonella* puede colonizar a casi todos los animales, incluidas aves de corral, reptiles, ganado, roedores, animales domésticos, aves y el ser humano. La propagación de un animal a otro y el uso de piensos contaminados con *Salmonella* mantienen un **reservorio animal**. Algunos serotipos, como

*Salmonella* Typhi y *Salmonella* Paratyphi, están muy bien adaptados al ser humano y no producen enfermedad en otros hospedadores. Otros serotipos de *Salmonella* (p. ej., *Salmonella* Choleraesuis) están adaptados a los animales y cuando infectan al ser humano pueden causar una enfermedad grave. Además, a diferencia de otros serotipos de *Salmonella*, las cepas muy adaptadas a los seres humanos (es decir, *Salmonella* Typhi, *Salmonella* Paratyphi) pueden sobrevivir en la vesícula biliar y establecer un estado de portador crónico. Por último, muchas cepas carecen de especificidad para un hospedador y causan enfermedad tanto en los hospedadores humanos como en los animales.

La mayoría de las infecciones son consecuencia de la **ingestión** de productos alimentarios contaminados y, en los niños, de una transmisión directa por vía fecal-oral. La incidencia de la enfermedad es más elevada en niños menores de 5 años y en adultos mayores de 60 años que se infectan durante los meses de verano y otoño cuando los alimentos contaminados se consumen en reuniones sociales al aire libre. Las principales fuentes de infección en el ser humano son las **aves de corral**, los **huevos**, los **productos lácteos** y los productos preparados sobre superficies contaminadas (p. ej., tablas de cocina donde se prepararon aves sin cocinar). Se registraron más de 50.000 casos de infecciones por *Salmonella* no tifoidea en EE.UU. en el año 2010, aunque se ha estimado que ocurren más de 1,4 millones de infecciones y 600 muertes cada año. Las infecciones por *Salmonella* Typhi se contraen al ingerir agua o alimentos contaminados por un manipulador infectado. No existe ningún reservorio animal. Cada año se notifican en EE.UU. un promedio de 400 a 500 infecciones por *Salmonella* Typhi, la mayor parte de las cuales se adquirieron durante viajes al extranjero. A diferencia de lo anterior, se estima que cada año se producen 21 millones de infecciones y 200.000 muertes por *Salmonella* Typhi a nivel mundial. El riesgo de padecer la enfermedad es más alto en los niños desfavorecidos de los países en vías de desarrollo.

La dosis infecciosa para las infecciones por *Salmonella* Typhi es baja, por lo que es frecuente la transmisión de una persona a otra. Por el contrario, se necesita un gran inóculo (p. ej., entre  $10^6$  y  $10^8$  bacterias) para que se produzca enfermedad sintomática en el caso de otros serotipos de *Salmonella*. Estos microorganismos se pueden multiplicar hasta alcanzar concentraciones elevadas cuando los alimentos contaminados no se conservan adecuadamente (p. ej., a temperatura ambiente). La dosis infecciosa es menor en las personas de riesgo para la enfermedad debido a su edad, estado de inmunodepresión o coexistencia de una enfermedad subyacente (leucemia, linfoma, anemia drepanocítica) o reducción del pH gástrico.

## Enfermedades clínicas

Existen las siguientes cuatro formas de infección por *Salmonella*: gastroenteritis, septicemia, fiebre entérica y colonización asintomática.

### Gastroenteritis

La gastroenteritis es la **forma más frecuente de salmonellosis** en EE.UU. Los síntomas suelen aparecer entre las 6 y las 48 horas siguientes a la ingestión de agua o alimentos contaminados, con una sintomatología inicial de **náuseas, vómitos y diarrea no sanguinolenta**. Son también frecuentes la fiebre, los espasmos abdominales, las mialgias y la cefalea. En la forma aguda de la enfermedad se puede demostrar la afectación colónica. Los síntomas pueden persistir entre 2 y 7 días antes de la resolución espontánea.

## CUADRO 27-4

### Resumen de *Salmonella*

#### Biología, virulencia y enfermedades

- Bacilos gramnegativos anaerobios facultativos
- Fermentadores; oxidasa-negativos
- El lipopolisacárido consiste en un polisacárido externo somático O, un núcleo polisacárido (antígeno común) y un lípido A (endotoxina)
- Más de 2.500 serotipos O
- Virulencia: véase el [cuadro 27-2](#); tolerancia a los ácidos en las vesículas fagocíticas
- Pueden sobrevivir en los macrófagos y extenderse desde el intestino a otras partes del cuerpo
- Enfermedades: enteritis (fiebre, náuseas, vómitos, diarrea sanguinolenta o no sanguinolenta, dolores cólicos abdominales); fiebre entérica (fiebre tifoidea, fiebre paratifoidea); bacteriemia (se asocia sobre todo a *Salmonella* Typhi, *Salmonella* Paratyphi, *Salmonella* Choleraesuis); colonización asintomática (se asocia sobre todo a *Salmonella* Typhi y *Salmonella* Paratyphi)

#### Epidemiología

- La mayoría de las infecciones se adquieren por comer alimentos contaminados (aves, huevos y productos lácteos son las fuentes más frecuentes de la infección)
  - Transmisión directa fecal-oral en los niños
  - Salmonella* Typhi y *Salmonella* Paratyphi son patógenos humanos estrictos (no hay reservorio alternativo); estas infecciones pasan de una persona a otra; es frecuente la colonización prolongada y asintomática
  - Las personas con riesgo de infección son las que comen aves o huevos mal cocinados, los pacientes con valores bajos de ácido gástrico y los pacientes inmunodeprimidos
  - Las infecciones tienen distribución universal, fundamentalmente en los meses cálidos del año
- #### Diagnóstico
- El aislamiento de las muestras de heces requiere el uso de medios selectivos

#### Tratamiento, prevención y control

- No se recomienda el tratamiento antibiótico en la enteritis porque la duración de la enfermedad puede prolongarse
- Las infecciones por *Salmonella* Typhi y *Salmonella* Paratyphi o las infecciones diseminadas por otros microorganismos se deben tratar con un antibiótico eficaz (seleccionado con las pruebas de sensibilidad *in vitro*); se pueden usar fluoroquinolonas (p. ej., ciprofloxacino), cloranfenicol, trimetoprima-sulfametoxazol o una cefalosporina de amplio espectro
- La mayoría de las infecciones se pueden controlar preparando adecuadamente las aves y los huevos (completamente cocinados) y evitando la contaminación de otros alimentos con productos avícolas poco cocinados
- Se debe identificar y tratar a los portadores de *Salmonella* Typhi y *Salmonella* Paratyphi
- La vacunación frente a *Salmonella* Typhi puede reducir el riesgo de enfermedad en los viajeros a áreas endémicas

## CASO CLÍNICO 27-2

Infección por *Salmonella* Typhi

Scully y cols. (*N Engl J Med* 345:201-205, 2007) describieron el caso de una mujer de 25 años que fue ingresada en un hospital de Boston por fiebre persistente que no respondía a amoxicilina, paracetamol o ibuprofeno. Residía en Filipinas y estaba de viaje en EE.UU. desde hacía 11 días. A la exploración presentaba fiebre, hepatomegalia, dolor abdominal y alteraciones en la analítica de orina. Se obtuvieron hemocultivos en el momento del ingreso hospitalario y al día siguiente se confirmó el crecimiento de *Salmonella* Typhi. Como el microorganismo era sensible a las fluoroquinolonas, se eligió este tratamiento. A los 4 días la fiebre desapareció y la paciente recibió el alta para poder volver a su país. Aunque la fiebre tifoidea puede ser un cuadro muy grave con riesgo para la vida, inicialmente puede manifestarse con síntomas inespecíficos, como demuestra este caso.

## Septicemia

Todas las especies de *Salmonella* pueden dar lugar a bacteriemia, aunque las infecciones por *Salmonella* Typhi, *Salmonella* Paratyphi y *Salmonella* Choleraesuis son las que con mayor frecuencia la producen. El riesgo de bacteriemia por *Salmonella* es más alto en pacientes pediátricos, geriátricos y en pacientes inmunodeprimidos (infectados por VIH, drepanocitosis, inmunodeficiencias congénitas). La presentación clínica de la bacteriemia por *Salmonella* es idéntica a la de otras bacteriemias por gramnegativos, aunque pueden aparecer infecciones supurativas localizadas (p. ej., osteomielitis, endocarditis y artritis) hasta en el 10% de los pacientes.

## Fiebre entérica (caso clínico 27-2)

*Salmonella* Typhi produce una enfermedad febril conocida como **fiebre tifoidea**. Una forma leve de esta enfermedad, la **fiebre paratifoidea**, se produce por *Salmonella* Paratyphi A, *Salmonella* Schottmuelleri (anteriormente conocida como *Salmonella* Paratyphi B) y *Salmonella* Hirschfeldii (anteriormente conocida como *Salmonella* Paratyphi C). Muy infrecuentemente, otros serotipos de *Salmonella* pueden producir un síndrome similar. Las bacterias responsables de la fiebre entérica pasan a través de las células que tapizan el intestino y son engullidas por los macrófagos. Se replican después de ser transportadas al hígado, el bazo y la médula ósea. Entre 10 y 14 días después de la ingestión de los bacilos, los pacientes presentan fiebre que va aumentando progresivamente, con síntomas inespecíficos como cefalea, mialgias, malestar general y anorexia. Estos síntomas duran 1 semana o más y se siguen de síntomas gastrointestinales. Este ciclo se corresponde con una fase bacteriémica inicial que se sigue de la colonización de la vesícula biliar y posteriormente de la reinfección del intestino. La fiebre entérica es una enfermedad clínica grave, que se debe sospechar en pacientes febriles que hayan viajado recientemente a países en vías de desarrollo en los que la enfermedad es endémica.

## Colonización asintomática

Las especies de *Salmonella* responsables de producir las fiebres tifoidea y paratifoidea se mantienen por la colonización del ser humano. La **colonización crónica** durante más de 1 año después de una enfermedad sintomática se produce en el 1-5% de los pacientes, y la vesícula biliar es el reservorio en la

mayoría de ellos. La colonización crónica por otras especies de *Salmonella* sucede en menos del 1% de los pacientes y no es una fuente importante de infección del ser humano.

**SHIGELLA** (cuadro 27-5)

La clasificación taxonómica de *Shigella* que se está empleando en la actualidad es sencilla, pero técnicamente incorrecta. Se han descrito cuatro especies con casi 50 serogrupos basados en el antígeno O: *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella boydii* y *Shigella sonnei*. No obstante, los análisis de ADN han determinado que estas cuatro especies constituyen, en realidad, biogrupos dentro de la especie *E. coli*. Se han conservado sus nombres históricos debido a que su designación como *E. coli* podría generar confusión.

## Patogenia e inmunidad

*Shigella* causa la enfermedad al invadir y replicarse en las células que tapizan el **colon**. Las proteínas de los genes estructurales intervienen en la adherencia de los microorganismos a las células, así como en su invasión, replicación intracelular y diseminación de una célula a otra. Estos genes se hallan en un gran plásmido de virulencia, pero su regulación corresponde a genes cromosómicos. Por tanto, la presencia del plásmido no garantiza una actividad genética funcional.

Las especies de *Shigella* parecen incapaces de unirse a las células mucosas diferenciadas; en lugar de ello, parece que se unen en primer lugar e invaden a las células M de las placas de Peyer. El **sistema de secreción de tipo III** interviene en la secreción de cuatro proteínas (**IpaA, IpaB, IpaC, IpaD**) en las células epiteliales y en los macrófagos. Estas proteínas hacen que se onduen las membranas de las células diana, lo que permite que las bacterias sean engullidas. Las shigelas lisan la vacuola fagocítica y se replican en el citoplasma de la célula del hospedador (al contrario de lo que ocurre con *Salmonella*, que se replica en el interior de la vacuola). Con la reorganización de los filamentos de actina en las células del hospedador, las bacterias son empujadas a través del citoplasma hasta las células adyacentes, donde tiene lugar el **paso de una célula a otra**. De este modo, los microorganismos de *Shigella* disfrutan de protección frente a la destrucción inmunitaria. Las shigelas sobreviven a la fagocitosis al inducir la muerte celular programada (**apoptosis**). Este proceso comporta, igualmente, la liberación de IL-1 $\beta$ , lo que atrae a los leucocitos polimorfonucleares hacia los tejidos infectados, desestabiliza la integridad de la pared intestinal y permite que las bacterias lleguen hasta las células epiteliales más profundas.

Las cepas de *S. dysenteriae* producen una exotoxina, la **toxina Shiga**. Al igual que la toxina Shiga producida por ECEH, esta toxina tiene una subunidad A y cinco subunidades B. Las subunidades B se unen a un glucolípido de la célula del hospedador (GB3) y facilitan la transferencia de la subunidad A hacia el interior de la célula. La subunidad A escinde el ARNr 28S de la unidad ribosómica de 60S, evitando de este modo la unión del aminoacil-ARN de transferencia y alterando la síntesis de proteínas. La principal manifestación de la actividad de la toxina son los daños ocasionados al epitelio intestinal; sin embargo, la toxina Shiga puede causar daño en las células endoteliales glomerulares en un pequeño número de pacientes, lo que da lugar a insuficiencia renal (SHU).

## Epidemiología

Los seres humanos son el **único reservorio** para *Shigella*. Se estima que cada año se producen en EE.UU. casi 450.000 in-

## CUADRO 27-5

Resumen de *Shigella*

## Biología, virulencia y enfermedades

Bacilos gramnegativos anaerobios facultativos

Fermentadores; oxidasa-negativos

El lipopolisacárido consiste en un polisacárido somático O, un núcleo de polisacárido (antígeno común) y el lípido A (endotoxina)

Se reconocen cuatro especies: *S. sonnei*, responsable de la mayoría de las infecciones en los países desarrollados; *S. flexneri*, de las infecciones en los países en desarrollo; *S. dysenteriae*, de las infecciones más graves, y *S. boydii*, no se suele aislar

Virulencia: véase el cuadro 27-2; la exotoxina (Shiga) producida por *S. dysenteriae* interrumpe la síntesis de proteínas y produce daño endotelial

Enfermedad: la forma más frecuente de enfermedad es la gastroenteritis (shigelosis), una diarrea acuosa inicial que evoluciona a los 1-2 días a cólico abdominal con tenesmo (asociado o no a sangre en las heces); la forma grave de la enfermedad se debe a *S. dysenteriae* (disentería bacteriana); un pequeño número de pacientes se convierten en portadores asintomáticos (reservorio para infecciones futuras)

## Epidemiología

El ser humano es el único reservorio de estas bacterias

La enfermedad se transmite de una persona a otra por vía fecal-oral

Los pacientes con mayor riesgo de esta enfermedad son los niños en los jardines de infancia, guarderías y cárceles, sus padres y familiares y los hombres homosexuales

La enfermedad la producen relativamente pocos microorganismos (altamente infecciosos)

La enfermedad tiene distribución universal sin incidencia estacional (en concordancia con la transmisión de persona a persona con un bajo inóculo)

## Diagnóstico

El aislamiento de las muestras de heces requiere el uso de medios selectivos

## Tratamiento, prevención y control

El tratamiento antibiótico acorta la duración de la enfermedad sintomática y la eliminación fecal

El tratamiento se debe basar en las pruebas de sensibilidad *in vitro*

La terapia empírica se puede iniciar con una fluoroquinolona o con trimetoprima-sulfametoxazol

Se deben establecer medidas adecuadas para el control de la infección y evitar así la diseminación del microorganismo, incluidos el lavado de manos y la eliminación correcta de la ropa de cama sucia

fecciones por *Shigella*. Esta cifra palidece si se compara con los 150 millones de casos que ocurren cada año en todo el mundo. *S. sonnei* es responsable de casi un 85% de las infecciones en EE.UU., pero en los países en desarrollo predomina *S. flexneri*. Se producen epidemias por *S. dysenteriae*, una especie especialmente virulenta, en África y América Central y la mortalidad por caso es del 5-15%.

La shigelosis es una enfermedad principalmente pediátrica y el 60% de las infecciones afectan a niños menores de 10 años.

## CASO CLÍNICO 27-3

Infecciones por *Shigella* en guarderías

En 2005, tres estados notificaron brotes de infecciones por *Shigella* resistente a múltiples fármacos en guarderías. Se describieron 532 casos en la región de Kansas City, con una edad mediana de los pacientes de 6 años (Centers for Disease Control and Prevention: *MMWR* 55:1068-1071, 2006). El patógeno predominante fue una cepa multirresistente de *S. sonnei* y un 89% de los aislamientos eran resistentes a ampicilina y trimetoprima-sulfametoxazol. La shigelosis se disemina con facilidad en las guarderías por el mayor riesgo de contaminación fecal y la baja dosis infecciosa responsable de la enfermedad. Los padres y profesores, además de los compañeros de colegio, tienen un riesgo aumentado de enfermedad.

La enfermedad endémica en adultos es frecuente en varones homosexuales y en los contactos domésticos de los niños infectados. Se producen brotes epidémicos en guarderías, centros de día e instituciones de acogida. La shigelosis se transmite de persona a persona por vía fecal-oral, principalmente a partir de personas con manos contaminadas y con menos frecuencia a través del agua o los alimentos. Dado que basta con 100-200 bacterias para provocar la enfermedad, la shigelosis se transmite con rapidez en las comunidades en las que los niveles de higiene personal y las normas sanitarias son bajas.

## Enfermedades clínicas (caso clínico 27-3)

La shigelosis se caracteriza por la presencia de espasmos abdominales, diarrea, fiebre y heces sanguinolentas. Los signos y síntomas clínicos de la enfermedad aparecen entre 1 y 3 días tras la ingestión de las bacterias. Las shigelas colonizan inicialmente el intestino delgado y comienzan a multiplicarse en las primeras 12 horas. El primer signo de infección (una profusa diarrea acuosa sin indicios histológicos de invasión mucosa) se relaciona con la acción de una enterotoxina. Sin embargo, la característica fundamental de la shigelosis son los espasmos abdominales y el tenesmo (esfuerzos de defecación), con abundante pus y sangre en las heces. Es consecuencia de la invasión de la mucosa colónica por las bacterias. En las heces se observan numerosos neutrófilos, eritrocitos y mucosidad. La infección suele resolverse de forma espontánea, aunque se recomienda el tratamiento antibiótico con el fin de reducir el riesgo de diseminación secundaria a los miembros de la familia y a otros contactos. La colonización asintomática del colon por los microorganismos se produce en un pequeño número de pacientes y configura el reservorio para nuevas infecciones.

## YERSINIA (cuadro 27-6)

Los patógenos humanos mejor conocidos del género *Yersinia* son *Yersinia pestis*, *Yersinia enterocolitica* y *Yersinia pseudotuberculosis*. *Y. pestis* es un patógeno muy virulento, que produce una enfermedad sistémica de alta mortalidad llamada peste; *Y. enterocolitica* y *Y. pseudotuberculosis* son patógenos principalmente entéricos que son relativamente infrecuentes y raras veces se cultivan en la sangre.

## Patogenia e inmunidad

Una característica común de las especies patógenas de *Yersinia* es su capacidad para resistir la destrucción por

## CUADRO 27-6

Resumen de *Yersinia*

## Biología, virulencia y enfermedades

Bacilos gramnegativos anaerobios facultativos

Fermentadores; oxidasa-negativos

El lipopolisacárido consiste en un polisacárido externo somático O, un núcleo polisacárido (antígeno común) y un lípido A (endotoxina)

*Y. pestis* está cubierta por una cápsula proteica

Algunas especies (p. ej., *Y. enterocolitica*) pueden crecer a bajas temperaturas (p. ej., pueden crecer hasta alcanzar un número elevado en los productos alimentarios o sanguíneos contaminados y refrigerados)

Virulencia: véase el cuadro 27-2; la cápsula de *Y. pestis* es antifagocítica. *Y. pestis* también es resistente al efecto bactericida del suero; *Yersinia* tiene genes de adherencia, actividad citotóxica, inhibición de la migración fagocítica y de la acción de engullir e inhibición de la agregación plaquetaria

Enfermedad: *Y. pestis* produce la peste bubónica (la más frecuente) y la peste pulmonar, ambas asociadas a una elevada mortalidad; otras especies de *Yersinia* producen gastroenteritis (diarrea acuosa aguda o diarrea crónica) o sepsis asociada a transfusiones; la enfermedad entérica en niños puede cursar con ganglios linfáticos mesentéricos aumentados de tamaño y confundirse con una apendicitis aguda

## Epidemiología

*Y. pestis* es una infección zoonótica en la que el ser humano es el hospedador accidental; los reservorios naturales son las ratas, las ardillas, los conejos y los animales domésticos

La enfermedad se transmite por la picadura de las pulgas, por el contacto directo con tejidos infectados o de una persona a otra por la inhalación de los aerosoles infectados de un paciente con enfermedad pulmonar

Otras infecciones por *Yersinia* se transmiten por exposición a alimentos o a productos sanguíneos contaminados (*Y. enterocolitica*)

Puede ocurrir la colonización con otras especies de *Yersinia*

## Diagnóstico

Los microorganismos crecen en la mayoría de los medios de cultivo; el almacenamiento prolongado a 4 °C puede mejorar selectivamente el aislamiento

## Tratamiento, prevención y control

Las infecciones por *Y. pestis* se tratan con estreptomycin; como tratamientos alternativos se pueden usar tetraciclinas, cloranfenicol o trimetoprima-sulfametoxazol

Las infecciones entéricas con otras especies de *Yersinia* son generalmente autolimitadas. Si está indicado el tratamiento antibiótico, la mayoría de los microorganismos son sensibles a cefalosporinas de amplio espectro, aminoglucósidos, cloranfenicol, tetraciclinas y trimetoprima-sulfametoxazol

La peste se controla con la reducción de la población de roedores y la vacunación de las personas de riesgo

Otras infecciones por *Yersinia* se controlan con la preparación adecuada de los alimentos

**fagocitosis.** Esta propiedad se basa en el sistema de secreción de tipo III. Al entrar en contacto con células fagocíticas, las bacterias secretan unas proteínas en el fagocito que desfosforilan varias proteínas que son necesarias para la fagocitosis (producto del gen *YopH*), inducen citotoxicidad a través de la alteración de los filamentos de actina (producto del gen *YopE*) e inician la apoptosis en los macrófagos (producto del gen *YopJ/P*). El sistema de secreción de tipo III inhibe, igualmente, la producción de citocinas, con lo que disminuye la respuesta inflamatoria inmunitaria a la infección.

*Y. pestis* posee dos plásmidos adicionales que codifican genes de virulencia: 1) gen de la fracción 1 (*f1*), que codifica una **cápsula proteica** antifagocítica, y 2) gen de la **proteasa del activador del plasminógeno (*pla*)**, que degrada los componentes C3b y C5a del complemento, evitando así la opsonización y la migración fagocítica, respectivamente. El gen *pla* degrada también los coágulos de fibrina, lo que permite la rápida diseminación de *Y. pestis*. Otros factores de virulencia que se asocian específicamente a *Y. pestis* son la resistencia al suero y la capacidad del microorganismo de absorber hierro orgánico gracias a un mecanismo sideróforo independiente.

## Epidemiología

Todas las infecciones por *Yersinia* son **zoonóticas**, de modo que el ser humano constituye un hospedador accidental. Se distinguen dos formas de infección por *Y. pestis*, la **peste urbana**, en la que las ratas constituyen el reservorio natural, y la **peste salvaje**, que produce infecciones en ardillas, conejos, ratas de campo y gatos domésticos. Los cerdos, los roedores, el ganado y los conejos son los reservorios naturales de *Y. enterocolitica*, mientras que los roedores, los animales salvajes y las aves de caza son los reservorios naturales de *Y. pseudotuberculosis*.

La peste, producida por *Y. pestis*, ha sido una de las enfermedades más devastadoras de la historia. Las epidemias de peste ya se recogían en el Antiguo Testamento. La primera de las tres grandes pandemias (la peste urbana) comenzó en Egipto en el año 541 d. C. y se extendió por el norte de África, Europa, Asia central y meridional y Arabia. En el momento en que esta pandemia terminó, a mediados del siglo VIII, la mayor parte de la población de estos países había muerto de peste. La segunda pandemia, que comenzó hacia 1320, originó (en un período de 5 años) más de 25 millones de muertos únicamente en Europa (del 30% al 40% de la población). La tercera pandemia comenzó en China en 1860 y se extendió a África, Europa y América. Se siguen viendo en la actualidad casos epidémicos y esporádicos. Últimamente, se han descrito una media de 10 casos anuales en EE.UU., con enfermedad principalmente del tipo peste salvaje y presente en los estados occidentales.

La **peste urbana** se mantiene en las poblaciones de ratas y se extiende entre las **ratas** o entre éstas y el ser humano a través de **pulgas** infectadas. Las pulgas se infectan al alimentarse de la sangre de una rata bacteriémica. Tras la replicación de las bacterias en el intestino de la pulga, los microorganismos se pueden transferir a otro roedor o al ser humano. La peste urbana se ha eliminado de la mayoría de las comunidades mediante un control eficaz de las poblaciones de ratas y una higiene más adecuada. Por el contrario, la **peste salvaje** es difícil o imposible de eliminar, como consecuencia de la distribución universal de los **reservorios mamíferos y de las pulgas vectores**. *Y. pestis* produce una infección mortal en el reservorio animal, de modo que los patrones cíclicos de la enfermedad en el ser humano se producen a medida que

el número de hospedadores reservorio infectados aumenta o disminuye. Las infecciones se pueden producir también por la ingestión de animales contaminados o la manipulación de tejidos de animales contaminados. Aunque este microorganismo es muy infeccioso, la transmisión de una persona a otra es infrecuente a no ser que el paciente presente afectación pulmonar.

*Y. enterocolitica* es una causa frecuente de enterocolitis en Escandinavia y en otros países del norte de Europa, así como en las zonas frías de Norteamérica. En EE.UU. se registra aproximadamente una infección confirmada mediante cultivos por cada 100.000 habitantes y año, y el 90% de las infecciones se asocia al consumo de carne, leche o agua contaminada. La mayoría de los estudios muestran que estas infecciones son más frecuentes durante los meses fríos. La virulencia de este microorganismo se asocia a ciertos serogrupos específicos. Los serogrupos que se encuentran con mayor frecuencia en Europa, África, Japón y Canadá son O3 y O9. El serogrupo O8 se ha identificado en EE.UU. *Y. pseudotuberculosis* es una causa relativamente rara de enfermedad en el ser humano.

### Enfermedades clínicas (caso clínico 27-4)

Las dos manifestaciones clínicas de la infección por *Y. pestis* son la peste bubónica y la peste neumónica. La **peste bubónica** se caracteriza por un período de incubación no superior a 7 días desde que la persona ha sido picada por una pulga infectada. Los pacientes presentan fiebre alta y un búbulo doloroso (adenopatía inflamatoria) en la ingle o en la axila. La bacteriemia se desarrolla rápidamente en ausencia de tratamiento, y hasta un 75% de los afectados fallece. El período de incubación (2 o 3 días) es más corto en los pacientes con **peste neumónica**. Inicialmente, estos pacientes presentan fiebre y malestar general, y los síntomas pulmonares se inician en el plazo de 1 día. Estos pacientes presentan elevada infectividad; la transmisión de una persona a otra ocurre por medio de partículas aerosolizadas. La tasa de mortalidad de los pacientes con peste neumónica no tratada supera el 90%.

#### CASO CLÍNICO 27-4

##### Peste humana en los Estados Unidos

En 2006, se notificaron 13 casos de peste humana en total en los Estados Unidos: 7 en Nuevo México, 3 en Colorado, 2 en California y 1 en Texas (Centers for Disease Control and Prevention: *MMWR* 55:940-943, 2006). A continuación se describe el caso de un varón de 30 años con la presentación clásica de la peste bubónica. El 9 de julio, este varón acudió a su hospital de zona por fiebre de 3 días de evolución, con náuseas, vómitos y adenopatías inguinales derechas. Recibió el alta sin tratamiento y a los 3 días regresó al hospital, donde fue ingresado con sepsis e infiltrados pulmonares bilaterales. Se le puso en aislamiento respiratorio y recibió tratamiento con gentamicina, a la cual respondió. Los hemocultivos y el cultivo de los ganglios aumentados de tamaño fueron positivos para *Yersinia pestis*. La bacteria también se recuperó en pulgas recogidas cerca del domicilio del paciente. Los reservorios típicos de la peste selvática son los mamíferos pequeños y los vectores son las pulgas. Cuando los mamíferos fallecen, las pulgas buscan anfitriones humanos. En este ejemplo se publicaron un total de cinco casos de peste humana en el condado durante un período de 1 año.

Aproximadamente dos tercios de las infecciones por *Y. enterocolitica* originan **enterocolitis**, como su propio nombre indica. La gastroenteritis se asocia de forma característica a la ingestión de agua o alimentos contaminados. Después de un período de incubación comprendido entre 1 y 10 días (media, de 4 a 6 días), el afectado desarrolla una entidad que se caracteriza por la presencia de diarrea, fiebre y dolor abdominal, y que puede durar hasta 1 o 2 semanas. Se puede desarrollar una forma crónica de la enfermedad que llega a persistir a lo largo de varios meses. La enfermedad afecta al íleon terminal y puede parecer una apendicitis aguda en caso de afectación de los ganglios linfáticos mesentéricos. La infección por *Y. enterocolitica* es más frecuente en niños, y la **seudoapendicitis** supone un problema particular de este grupo de edad. *Y. pseudotuberculosis* puede producir también una enfermedad entérica con idénticos rasgos clínicos. Otras manifestaciones que se ven en los adultos son la septicemia, la artritis, el absceso intraabdominal, la hepatitis y la osteomielitis.

En 1987 se describió por primera vez la producción de **bacteriemia postransfusional** y shock endotóxico por *Y. enterocolitica*. Debido a que los microorganismos de *Yersinia* pueden desarrollarse a 4 °C, estos microorganismos se pueden multiplicar hasta alcanzar elevadas concentraciones en los productos sanguíneos ricos en nutrientes que se almacenan en el refrigerador.

## OTRAS ENTEROBACTERIAS

### *Klebsiella*

Las bacterias pertenecientes al género *Klebsiella* poseen una cápsula prominente que confiere el aspecto mucoso a las colonias aisladas y la mayor virulencia de los microorganismos *in vivo*. Los miembros de este género que se aíslan con mayor frecuencia son *K. pneumoniae* y *Klebsiella oxytoca*, los cuales pueden producir una neumonía lobular primaria adquirida en el hospital o en la comunidad. Las neumonías por las distintas especies de *Klebsiella* conllevan generalmente la destrucción necrótica de los espacios alveolares, la formación de cavidades y la producción de esputos hemoptoicos. Estas bacterias producen también infecciones de heridas, de tejidos blandos e ITU.

El microorganismo conocido anteriormente como *Donovania granulomatis* y, después, *Calymmatobacterium granulomatis* se ha clasificado de nuevo como ***Klebsiella granulomatis***. *K. granulomatis* constituye el agente etiológico del **granuloma inguinal**, una enfermedad granulomatosa que afecta a los genitales y al área inguinal (figs. 27-5 y 27-6). Por desgracia, esta enfermedad se denomina con frecuencia **donovanosis** en referencia al origen histórico del nombre del género. El granuloma inguinal es una enfermedad rara en EE.UU., pero constituye una entidad endémica en algunas zonas de Nueva Guinea, el Caribe, Sudamérica, India, la región meridional de África, Vietnam y Australia. Se puede transmitir después de repetidas exposiciones en las relaciones sexuales, o mediante un traumatismo no sexual en los genitales. Después de una incubación prolongada de semanas o meses, aparecen nódulos subcutáneos en los genitales o en la región inguinal. Los nódulos posteriormente se rompen, mostrando una o varias lesiones granulomatosas indoloras que se pueden extender y coalescer en úlceras que recuerdan a las lesiones sifilíticas.

Otras dos especies de *Klebsiella* con importancia clínica son ***Klebsiella rhinoscleromatis***, que ocasiona una enfermedad granulomatosa de la nariz, y ***Klebsiella ozaenae***,





**Figura 27-5** Úlcera peniana producida por *Klebsiella granulomatis*. Puede remedar el chancro de la sífilis. (De Morse SA y cols.: *Atlas of sexually transmitted diseases and AIDS*, 3.ª ed., St. Louis, 2003 Mosby.)

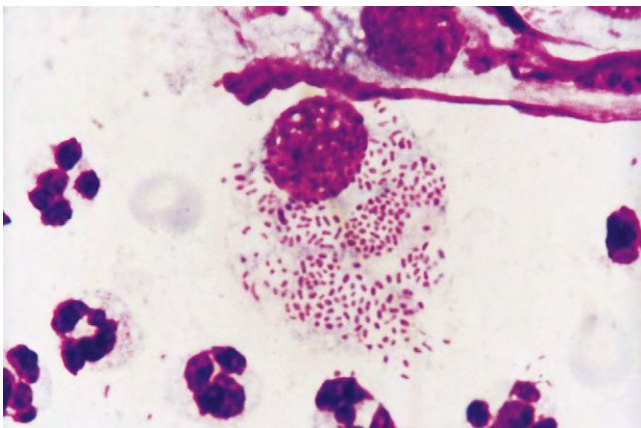
causante de la rinitis crónica atrófica. Ambos cuadros son relativamente infrecuentes en EE.UU.

### Proteus

*P. mirabilis*, el miembro más frecuente de este género, produce principalmente infecciones del tracto urinario (p. ej., infección de la vejiga urinaria o cistitis; infección del riñón o pielonefritis). *P. mirabilis* produce grandes cantidades de ureasa, que escinde la urea en dióxido de carbono y amonio. Este proceso eleva el pH urinario, lo que precipita el magnesio y el calcio en forma de cristales de estruvita y apatita, respectivamente, y da lugar a la formación de **cálculos renales**. El aumento de la alcalinidad de la orina también resulta tóxico para el urotelio.

### Enterobacter, Citrobacter, Morganella y Serratia

Las infecciones primarias producidas por *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Morganella* o *Serratia* son infrecuentes en sujetos inmunocompetentes. Con mayor frecuencia son responsables de infecciones nosocomiales en neonatos y en pacientes inmunodeprimidos. Por ejemplo, se ha observado que *Citrobacter*



**Figura 27-6** Imagen de microscopía óptica de un frotis de impresión de tejido de granulación procedente de una lesión genital de un paciente infectado por *Klebsiella granulomatis*. Obsérvense las abundantes bacterias contenidas en la vacuola citoplásmica del monocito (tinción de Giemsa modificada). (De Morse SA y cols.: *Atlas of sexually transmitted diseases*, 3.ª ed., St. Louis, 2003, Mosby.)

*koseri* tiende a producir meningitis y abscesos cerebrales en neonatos. La antibioterapia frente a la infección por estos géneros puede carecer de eficacia como consecuencia de la frecuente resistencia a múltiples antibióticos por parte de los microorganismos. La resistencia es un problema especialmente grave en las especies de *Enterobacter*.

## DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

### Cultivo

Los miembros de la familia Enterobacteriaceae crecen fácilmente en los medios de cultivo. Las muestras de materiales generalmente estériles, como el líquido cefalorraquídeo o un tejido que se obtiene durante la cirugía, se pueden inocular en medios de agar sangre no selectivos. Los medios selectivos (p. ej., agar de MacConkey, agar eosina-azul de metileno [EMB]) se usan para el cultivo de muestras que suelen estar contaminadas por otros microorganismos (p. ej., esputo, heces). El uso de estos medios selectivos diferenciales permite separar las enterobacterias que fermentan la lactosa de las cepas que no la fermentan, con lo que proporcionan información que puede ser valiosa para iniciar el tratamiento antimicrobiano empírico.

El diagnóstico de las cepas de *E. coli* responsables de la gastroenteritis se suele realizar en laboratorios de referencia. La excepción a esta norma es la detección de ECEH. Se han empleado dos abordajes: cultivo y detección de toxinas. A diferencia de la mayor parte de *E. coli*, muchas cepas de ECEH no fermentan el sorbitol. Por eso, el **agar de MacConkey con sorbitol (S-MAC)** se ha empleado para la detección selectiva en las heces de bacterias gramnegativas para sorbitol (colonias incoloras), que posteriormente se analizan mediante pruebas de serogrupo y bioquímicas como *E. coli* O157, el serotipo más frecuente de ECEH. La limitación de este abordaje es que algunas cepas de O157 y muchos otros serotipos de ECEH fermentan el sorbitol y podrían pasar desapercibidos con este tipo de detección selectiva. El método preferido para la detección de ECEH es la determinación directa en las muestras de heces de la presencia de la toxina mediante el empleo de inmunoensayos comerciales. Estas pruebas son rápidas y sensibles.

Son útiles los medios muy selectivos o los medios específicos para un microorganismo en la recuperación de microorganismos como *Salmonella* o *Shigella* a partir de muestras de heces, en las que la abundancia de la microflora normal puede ensombrecer la presencia de estos microorganismos patógenos.

El aislamiento de *Y. enterocolitica* resulta complicado debido a que este microorganismo crece lentamente a la temperatura habitual de incubación y prefiere temperaturas más bajas, en las que es más activo metabólicamente. Sin embargo, los laboratorios clínicos se han aprovechado de esta propiedad para mezclar las muestras de heces con solución salina y posteriormente almacenar la muestra a 4 °C durante 2 semanas o más antes de subcultivarla en un medio de agar. Este **enriquecimiento en frío** permite el crecimiento de *Yersinia*, pero inhibe o destruye otros microorganismos presentes en la muestra. Aunque el uso del método del enriquecimiento en frío no es útil en el manejo inicial de un paciente con gastroenteritis por *Yersinia*, ha permitido esclarecer la función de este microorganismo en la enfermedad intestinal crónica.

### Identificación bioquímica

Hay muchas especies diferentes dentro de la familia Enterobacteriaceae. Las citas bibliográficas incluidas al final de

este capítulo proporcionan información adicional de su identificación bioquímica. Los sistemas de pruebas bioquímicas se han vuelto cada vez más sofisticados, y en la actualidad prácticamente todos los miembros de la familia se pueden identificar de forma precisa en un plazo inferior a 24 horas mediante alguno de los sistemas de identificación comercializados actualmente. Se emplea la secuenciación de los genes específicos de cada especie (p. ej., gen del ARNr 16S) o la detección de los perfiles proteicos característicos mediante espectrometría de masas para identificar las especies menos frecuentes.

### Clasificación serológica

El análisis serológico es muy útil para determinar la significación clínica de una cepa (p. ej., la determinación del serotipo de las cepas patógenas, como *E. coli* O157 o *Y. enterocolitica* O8) y para clasificar las cepas con fines epidemiológicos. Sin embargo, la utilidad de este procedimiento está limitada por las reacciones cruzadas con enterobacterias antigénicamente relacionadas y con microorganismos de otras familias bacterianas.

## TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

El tratamiento antibiótico de las infecciones por Enterobacteriaceae se debe basar en las pruebas de sensibilidad *in vitro* y en la experiencia clínica. Algunos microorganismos como *E. coli* y *P. mirabilis* son sensibles a muchos antibióticos, pero otros pueden ser muy resistentes. Aunque el empleo de los carbapenems (p. ej., imipenem, meropenem, ertapenem) constituyó en su momento un pilar principal del tratamiento, el reciente aislamiento de bacterias productoras de carbapenemasas ha limitado el empleo empírico de esta clase de antibióticos en algunas regiones del país. Además, los microorganismos sensibles que son expuestos a concentraciones infraterapéuticas de antibióticos en un medio hospitalario pueden desarrollar resistencias rápidamente. En general, la **resistencia a antibióticos** es más frecuente en las infecciones nosocomiales que en las infecciones que se adquieren en la comunidad. No se recomienda el tratamiento antibiótico frente a algunas infecciones. Por ejemplo, generalmente se recomienda tratamiento sintomático, pero no antibiótico, en los pacientes con gastroenteritis por *E. coli* enterohemorrágica o *Salmonella*, ya que los antibióticos pueden prolongar el estado de portador fecal o aumentar el riesgo de complicaciones secundarias (p. ej., SHU con infecciones ECEH en niños) en esta población. Se recomienda administrar tratamiento frente a las infecciones por *Salmonella* Typhi u otras infecciones sistémicas por *Salmonella*; no obstante, la tendencia al aumento de la resistencia a antibióticos como las fluoroquinolonas ha complicado el tratamiento.

Es difícil prevenir las infecciones por enterobacterias debido a que estos microorganismos constituyen un elemento fundamental de la microflora endógena. Sin embargo, se pueden evitar algunos factores de riesgo para estas infecciones, como el uso indiscriminado de antibióticos que pueda dar lugar a la selección de bacterias resistentes, la realización de intervenciones que ocasionen traumatismos en las barreras mucosas sin cobertura antibiótica apropiada y la utilización de sondas urinarias. No obstante, muchos de estos factores están presentes en los pacientes que tienen alto riesgo de infección (p. ej., pacientes inmunodeprimidos que permanecen ingresados durante períodos prolongados).

La infección exógena por enterobacterias es teóricamente más fácil de controlar. Por ejemplo, el origen de las infecciones por microorganismos como *Salmonella* es bien conocido. Sin embargo, estas bacterias son ubicuas en las aves y en los

huevo. A no ser que se tenga cuidado en la preparación y en la refrigeración de estos alimentos, poco se puede hacer para controlar estas infecciones. Los microorganismos de *Shigella* se transmiten fundamentalmente entre los niños pequeños, pero es difícil interrumpir la transmisión fecal-mano-oral responsable de la diseminación de la infección en esta población. Los brotes de estas infecciones sólo se pueden prevenir y controlar de manera eficaz a través de la educación y la introducción de medidas eficaces para el control de la infección (p. ej., lavado de manos y destrucción correcta de la ropa de cama y los pañales infectados) en los lugares donde suelen ocurrir estas infecciones.

No se dispone todavía de ninguna vacuna frente a *Y. pestis*, aunque es probable que esta situación se modifique debido a su posible utilización en acciones de terrorismo biológico. Se comercializan dos vacunas frente a *Salmonella* Typhi, una vacuna atenuada oral y una vacuna basada en el polisacárido capsular Vi. Ambas vacunas confieren protección a una proporción de receptores comprendida entre el 50% y el 80%, se administran en forma de varias dosis y requieren vacunaciones de refuerzo debido a que la inmunidad obtenida es de vida corta. Se remite al lector interesado en las recomendaciones actuales a la página web de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades ([www.cdc.gov](http://www.cdc.gov)).

## ESTUDIO DE UN CASO Y PREGUNTAS

Una mujer de 25 años, previamente sana, acudió al servicio de urgencias por presentar diarrea sanguinolenta y dolor abdominal difuso de 24 horas de evolución. Refería náuseas y había vomitado en dos ocasiones. Carecía de antecedentes de enfermedad inflamatoria intestinal, diarrea previa o contacto con otras personas con diarrea. Los síntomas se iniciaron 24 horas después de haber ingerido una hamburguesa poco hecha en un restaurante de comida rápida. El examen rectal mostró una diarrea acuosa con sangre. La sigmoidoscopia reveló eritema mucoso difuso y petequias con moderada exudación, pero sin ulceración ni pseudomembranas.

1. Enumere cuatro géneros de enterobacterias que pueden producir enfermedad digestiva. Nombre dos géneros que pueden causar colitis hemorrágica.
2. ¿Qué factores de virulencia intervienen en esta enfermedad?
3. Nombre los cinco grupos de *E. coli* que pueden producir gastroenteritis. ¿Qué es característico de cada uno de ellos?
4. ¿Cuáles son las cuatro formas de infección por *Salmonella*?
5. Comente las diferencias existentes entre la enfermedad producida por *Salmonella* Typhi y la causada por *S. sonnei*.
6. Describa la epidemiología de las dos formas de enfermedad producidas por *Y. pestis*.

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

Visite [www.StudentConsult.com](http://www.StudentConsult.com) para ver una animación que muestra las funciones de las toxinas de *Shigella*.

## BIBLIOGRAFÍA

- Abbott S: *Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter, Serratia, Plesiomonas, and other Enterobacteriaceae*. In Murray PR, et al, editor: *Manual of clinical microbiology*, ed 9, Washington, DC, 2007, American Society of Microbiology Press.
- Ackers ML, et al: Laboratory-based surveillance of *Salmonella* serotype typhi infections in the United States: antimicrobial resistance on the rise, *JAMA* 283:2668-2673, 2000.

- Darwin KH, Miller VL: Molecular basis of the interaction of *Salmonella* with the intestinal mucosa, *Clin Microbiol Rev* 12:405-428, 1999.
- Farmer JJ, et al: Enterobacteriaceae: introduction and identification. In Murray PR, et al, editor: *Manual of clinical microbiology*, ed 9, Washington, DC, 2007, American Society of Microbiology Press.
- Nataro J, et al: *Escherichia*, *Shigella*, and *Salmonella*. In Murray PR, et al, editor: *Manual of clinical microbiology*, ed 9, Washington, DC, 2007, American Society of Microbiology Press.
- Qadri F, et al: Enterotoxigenic *Escherichia coli* in developing countries: epidemiology, microbiology, clinical features, treatment, and prevention, *Clin Microbiol Rev* 18:465-483, 2005.
- Su C, Brandt LJ: *Escherichia coli* O157:H7 infection in humans, *Ann Intern Med* 123:698-714, 1995.
- Wanger A: *Yersinia*. In Murray PR, et al, editor: *Manual of clinical microbiology*, ed 9, Washington, DC, 2007, American Society of Microbiology Press.
- Wong CS, et al: The risk of the hemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157:H7 infections, *N Engl J Med* 342:1930-1936, 2000.
- Zaharik ML, et al: Delivery of dangerous goods: type III secretion in enteric pathogens, *Int J Med Microbiol* 291:593-603, 2002.



## RESPUESTAS

1. *Escherichia coli*: peritonitis; parte de la flora intestinal que es introducida en el peritoneo después de una perforación del intestino. *Klebsiella pneumoniae*: neumonía; coloniza la orofaringe o aspiración de secreciones orales. *Proteus mirabilis*: infección del tracto urinario; introducida dentro de la uretra por migración desde el colon, posteriormente pasada dentro de la vejiga donde el microorganismo puede replicarse.

## ESTUDIO DE UN CASO: RESPUESTAS

1. Las infecciones gastrointestinales se han asociado con *Escherichia*, *Salmonella*, *Shigella* y *Yersinia*. Tanto *Escherichia* como *Shigella* pueden producir colitis hemorrágica.

2. ECEH y *S. dysenteriae* producen la toxina de Shiga, una exotoxina A-B. Las cinco subunidades B de la molécula de la toxina se unen a glucolípidos específicos (Gb3) de la célula hospedadora. En las vellosidades intestinales y en las células endoteliales hay unas elevadas concentraciones del receptor. La subunidad A es internalizada, desdoblada en dos moléculas y una de las subunidades se une al ARNr 28S y desestructura la síntesis de proteínas. Una complicación grave de esta enfermedad es el SHU. En esta situación, las células endoteliales del glomérulo se destruyen. La lesión de las células endoteliales conduce a la activación plaquetaria y a la sedimentación de trombina, lo cual da lugar a una disminución de la filtración glomerular y a insuficiencia renal aguda.

3. *E. coli* puede producir gastroenteritis de diferentes maneras. La producida por ECEH ha sido descrita anteriormente. ECET produce dos clases de enterotoxinas: toxinas termolábiles (LT-I, LT-II) y toxinas termoestables (STa, STb). Estas toxinas producen concentraciones elevadas de AMPc o GMPc, con la posterior hipersecreción de líquidos (es decir, diarrea acuosa). ECEP se une a las células epiteliales del intestino delgado y produce la destrucción de las microvellosidades (histopatología A/B). ECEA produce también una diarrea acuosa al autoaglutinarse sobre el epitelio del intestino delgado. ECEI invade y destruye el epitelio del colon. La enfermedad inicial se caracteriza por diarrea acuosa, pero puede progresar a una forma de enfermedad con úlceras en el colon y disentería (fiebre, espasmos abdominales y presencia de sangre y leucocitos en heces).

2. *Salmonella*: gastroenteritis, parte de la flora fecal de los pollos; *E. coli* O157: gastroenteritis, parte de la flora fecal del ganado bovino; *Yersinia pestis*: peste, coloniza a los roedores y se propaga a los humanos por picadura de pulga.

3. *Salmonella* serotipo Typhi: fiebre tifoidea; *Shigella dysenteriae*: gastroenteritis.

4. Las infecciones por *Salmonella* pueden dar lugar a un estado de portador asintomático, gastroenteritis, septicemia o fiebre entérica (fiebre tifoidea o paratifoidea).

5. La enfermedad causada por *Salmonella* Typhi comienza tras la ingestión del microorganismo. Las bacterias pasan a través de las células que tapizan los intestinos y son engullidas por los macrófagos. A continuación, las bacterias son transportadas al hígado, al bazo y a la médula ósea, donde son capaces de replicarse en los macrófagos. A las 2 semanas de la infección inicial, el paciente se vuelve febril, con molestias inespecíficas de cefalea, mialgias, malestar general y anorexia. Las bacterias pueden diseminarse desde el hígado hacia la vesícula biliar y luego de nuevo a los intestinos, en donde se desarrolla una enfermedad diarreica. La infección por *S. sonnei* permanece característicamente limitada al intestino, donde las bacterias se unen a las células M localizadas en las placas de Peyer. Las bacterias inician la multiplicación intracelular y se propagan directamente de célula a célula. Con la muerte de las células hospedadoras infectadas, se desestabiliza la integridad de la pared intestinal, lo que lleva a una destrucción tisular localizada y a una colitis hemorrágica.

6. Se reconocen dos formas de infección por *Y. pestis*: la peste salvaje y la peste urbana. En la peste salvaje, la enfermedad está establecida en las ardillas, los conejos, las ratas de campo y en algunos animales domésticos. La infección se propaga entre los animales reservorio por las pulgas vectores, por lo que la eliminación de esta forma de peste es difícil si no imposible. Los seres humanos son hospedadores accidentales cuando los animales infectados están en estrecha proximidad con los humanos y una pulga infectada pica a un individuo. La peste urbana se mantiene en las poblaciones de ratas y se propaga entre las ratas o entre las ratas y los humanos por las pulgas infectadas. La implantación en las ciudades de medidas de control de los roedores puede controlar esta forma de enfermedad.

1. *Vibrio* y *Aeromonas* son bacilos gramnegativos importantes que causan considerable enfermedad entérica e infecciones de heridas. ¿Qué propiedades comparten estos géneros con *Enterobacteriaceae* y cómo podrían diferenciarse de esta familia?
2. ¿Cómo actúan ciertas cepas de *Vibrio cholerae* para producir el cólera y qué otros microorganismos poseen un factor de virulencia similar?
3. ¿Qué enfermedad produce *Vibrio vulnificus* y qué personas presentan el mayor riesgo de padecer enfermedad grave?
4. ¿Qué enfermedades se asocian con *Aeromonas*?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

El segundo gran grupo de **bacilos gramnegativos anaerobios facultativos y fermentadores** son los géneros *Vibrio* y *Aeromonas*. En un principio, estos microorganismos se englobaron en la familia Vibrionaceae y se separaron de la familia Enterobacteriaceae por la **reacción positiva a la oxidasa** y la presencia de **flagelos polares**. Estos microorganismos también se clasificaron juntos debido a que se encuentran principalmente en el agua y son capaces de producir enfermedad gastrointestinal. Sin embargo, las técnicas de biología molecular han establecido que estos géneros únicamente presentan una relación lejana y que pertenecen a familias diferentes: *Vibrio* y *Aeromonas* se clasifican ahora en las familias Vibrionaceae y Aeromonadaceae, respectivamente (tabla 28-1). A pesar de esta reorganización taxonómica, es conveniente considerar estas bacterias en conjunto debido a que su epidemiología y espectro de enfermedades son semejantes.

## VIBRIO

El género *Vibrio* ha sufrido un elevado número de modificaciones a lo largo de los últimos años, y se han descrito o clasificado de nuevo algunas de las especies menos frecuentes. En el momento actual, el género se compone de más de 100 especies de **bacilos curvados**. Una serie de especies se asocian a enfermedad en personas, pero tres especies son patógenos de especial importancia para el ser humano (tabla 28-2): *Vibrio cholerae* (cuadro 28-1), *Vibrio parahaemolyticus* (cuadro 28-2) y *Vibrio vulnificus* (cuadro 28-3).

### Fisiología y estructura

Las especies de *Vibrio* pueden crecer en una variedad de medios sencillos con un amplio intervalo de temperatura (de 14 °C a 40 °C). Todas las especies de *Vibrio* **necesitan cloruro sódico (NaCl)** para crecer. *V. cholerae* puede crecer en la mayor parte de los medios de cultivo sin añadir sal, pero la mayor parte de las demás especies (especies halófilas) necesitan de la adición de NaCl. Los vibrios toleran un amplio intervalo de pH (p. ej., pH de 6,5 a 9), aunque son **sensibles a los ácidos gástricos**. Los pacientes con reducción o

neutralización de la producción de ácidos gástricos son más vulnerables a las infecciones por este género.

La mayor parte de los vibrios tienen **flagelos polares** (importantes para su motilidad) y varios *pili* importantes para la virulencia. Por ejemplo, las cepas epidémicas de *V. cholerae*, el agente etiológico del cólera, sintetizan el **pilus corregulado por la toxina** (v. apartado siguiente). La estructura de la pared celular de los vibrios también es relevante. Todas las cepas cuentan con **lipopolisacáridos** formados por lípido A (endotoxina), polisacárido central y una cadena lateral de polisacárido O. El polisacárido O se emplea para subdividir las especies de *Vibrio* en **serogrupos**: se han definido 200 serogrupos de *V. cholerae*, múltiples serogrupos de *V. vulnificus* y *V. parahaemolyticus*. El interés que ha despertado este sistema de clasificación no es meramente académico: *V. cholerae* O1 y O139 sintetizan la **toxina del cólera** y se asocian a la aparición de epidemias de esta entidad. Otras cepas de esta especie no producen dicha toxina ni causan enfermedad epidémica. *V. cholerae* serogrupo O1 se subdivide, a su vez, en serotipos y biotipos. Se han reconocido tres **serotipos**: **Inaba**, **Ogawa** e **Hikojima**. Las cepas pueden pasar del serotipo Inaba al Ogawa, y el serotipo Hikojima representa un estado de transición que expresa antígenos de los dos anteriores. Se han definido dos **biotipos** de *V. cholerae* O1: **Clásico** y **El Tor**. Estos biotipos se subdividen por sus diferencias fenotípicas y morfológicas. Se han referido siete pandemias mundiales de *V. cholerae*. Las cepas causantes de la sexta pandemia mundial correspondían al biotipo Clásico, mientras que casi todas las implicadas en la séptima y actual pandemia lo hacen al biotipo El Tor.

*V. vulnificus* y *V. cholerae* no O1 producen **cápsulas polisacáridas ácidas** importantes para las infecciones diseminadas. *V. cholerae* O1 no produce ninguna cápsula, así que las infecciones provocadas por este organismo no se extienden más allá de los límites del intestino.

*V. cholerae* y *V. parahaemolyticus* poseen dos cromosomas circulares, cada uno de los cuales porta genes esenciales para estas bacterias. Se desconoce si otras especies de *Vibrio* tienen un genoma con una estructura similar. En el género *Vibrio* también es frecuente encontrar plásmidos, incluidos los que tienen codificada la resistencia antimicrobiana.

**Tabla 28-1** Especies relevantes de *Vibrio* y *Aeromonas*

| Microorganismo             | Origen histórico  |
|----------------------------|---|
| <i>Vibrio</i>              | <i>vibrio</i> , que se mueve con rapidez o vibra (movimiento rápido causado por los flagelos polares)   |
| <i>V. cholerae</i>         | <i>cholera</i> , cólera o una enfermedad intestinal   |
| <i>V. parahaemolyticus</i> | <i>para</i> , junto a; <i>haema</i> , sangre; <i>lyticus</i> , disolvente (que disuelve la sangre; las cepas positivas para la toxina Kanagawa son hemolíticas) |
| <i>V. vulnificus</i>       | <i>vulnificus</i> , que ocasiona heridas (asociado a importantes infecciones de heridas)  |
| <i>Aeromonas</i>           | <i>aero</i> , gas o aire; <i>monas</i> , unidad o mónada (bacterias productoras de aire)  |
| <i>A. caviae</i>           | <i>cavia</i> , cobaya (aislada por primera vez en cobayas)  |
| <i>A. hydrophila</i>       | <i>hydro</i> , agua; <i>phila</i> , amante (amante del agua)  |
| <i>A. veronii</i>          | <i>veron</i> , recibe su nombre del bacteriólogo Veron  |

### Patogenia e inmunidad (tabla 28-3)

El bacteriófago CTX $\Phi$  codifica los genes para las dos subunidades de la **toxina del cólera** (*ctxA* y *ctxB*). Este bacteriófago se une al **pilus corregulado por la toxina (TCP)** y pasa al interior de la célula bacteriana, donde se integra en el genoma de *V. cholerae*. El *locus* cromosómico de este bacteriófago lisogénico contiene, igualmente, otros factores de virulencia: el gen *ace* para la **enterotoxina accesoria del cólera**, el gen *zot* para la **toxina de la zónula oclusiva** y el gen *cep* para las **proteínas quimiotácticas**. *V. cholerae* O1 y O139 poseen un gran número de copias de estos genes, cuya expresión se encuentra bajo el control de genes reguladores.

La toxina del cólera es una **toxina formada por el complejo A-B** semejante desde el punto de vista estructural y funcional a la enterotoxina termolábil de *Escherichia coli*. Un anillo compuesto por cinco subunidades B idénticas de la toxina del cólera se une a los receptores del gangliósido GM<sub>1</sub> en la superficie de las células epiteliales intestinales. La porción activa de la subunidad A se internaliza, interacciona con proteínas G que controlan la adenil ciclasa y provoca la conversión catabólica del trifosfato de adenosina (ATP) en monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), lo que origina la hipersecreción de agua y electrolitos. Los pacientes aquejados de una infección grave llegan a perder hasta 1 litro de líquido por hora durante el período de máxima actividad de la enfermedad. Esta acusada pérdida de líquidos provocaría normalmente la eliminación de los microorganismos del aparato digestivo; no obstante, las células de *V. cholerae* son capaces de **adherirse a la capa de células mucosas** a través de: 1) el TCP codificado por el complejo génico *tcp* y 2) las **proteínas quimiotácticas** codificadas por los genes *cep*. En consecuencia, el TCP es un elemento destacado tanto como receptor del fago portador del gen de la toxina del cólera como para la adhesión a la mucosa que tapiza el

**Tabla 28-2** Especies de *Vibrio* asociadas con enfermedad humana

| Especie                    | Origen de la infección  | Cuadro clínico                                    |
|----------------------------|-------------------------|---|
| <i>V. cholerae</i>         | Agua, alimentos         | Gastroenteritis, bacteriemia                      |
| <i>V. parahaemolyticus</i> | Crustáceos, agua de mar | Gastroenteritis, infección de herida, bacteriemia |
| <i>V. vulnificus</i>       | Crustáceos, agua de mar | Bacteriemia, infección de herida                  |

**CUADRO 28-1**

### Resumen de *Vibrio cholerae*

#### Biología, virulencia y enfermedad

Bacilos gramnegativos curvados  
Anaerobios facultativos; fermentadores; necesitan sal para crecer  
Las cepas se subdividen en más de 200 serogrupos (antígenos O de pared celular)  
El serogrupo O1 de *V. cholerae* se subdivide, a su vez, en serotipos (Inaba, Ogawa, Hikojima) y biotipos (Clásico, El Tor)  
La enfermedad mediada por la toxina colérica (toxina del complejo A-B) y el *pilus* corregulado por la toxina  
La infección puede variar desde una colonización asintomática o una diarrea leve hasta una diarrea grave y rápidamente mortal

#### Epidemiología

El serotipo O1 es responsable de grandes pandemias (epidemias de distribución mundial), con mortalidad significativa en países en vías de desarrollo; O139 puede producir una enfermedad similar  
Los microorganismos se encuentran en las rías y en los mares de todo el mundo (incluyendo la costa de EE.UU.) asociados a los crustáceos quitinosos  
El microorganismo se puede multiplicar libremente en el agua  
Las concentraciones bacterianas aumentan en las aguas contaminadas durante los meses cálidos  
Se propagan por el consumo de agua y alimentos contaminados  
La transmisión directa de una persona a otra es rara porque la dosis infecciosa es alta; la dosis infecciosa es alta porque la mayor parte de los microorganismos mueren por la acción de los ácidos del estómago

#### Diagnóstico

El examen microscópico de las heces puede ser útil en las infecciones agudas en el contexto de una epidemia  
El cultivo se debe hacer al inicio de la enfermedad con muestras frescas de heces mantenidas en un pH neutro o alcalino

#### Tratamiento, prevención y control

La reposición de líquidos y electrolitos es fundamental  
Los antibióticos (p. ej., azitromicina) reducen la carga bacteriana y la producción de exotoxinas, así como la duración de la diarrea  
La mejora de la higiene es crucial para el control  
La combinación de vacunas de células totales inactivadas y de la subunidad B de la toxina colérica proporciona una protección limitada e inmunidad de grupo

aparato digestivo. Las cepas no adherentes son incapaces de establecer una infección.

En ausencia de la toxina del cólera, *V. cholerae* O1 aún provoca una diarrea significativa por medio de la acción de la toxina de la **zónula oclusiva** y la **enterotoxina accesoria del cólera**. Como su propio nombre indica, la toxina de la zónula oclusiva relaja las uniones estrechas (*zonula occludens*) de la mucosa del intestino delgado, lo que incrementa la permeabilidad intestinal, mientras que la enterotoxina produce aumento de la secreción de líquido.



CUADRO 28-2

Resumen de *Vibrio parahaemolyticus***Biología, virulencia y enfermedad**

Bacilos gramnegativos curvos  
 Anaerobios facultativos, fermentadores; necesitan sal para crecer  
 Producción de la hemolisina directa termoestable (hemolisina Kanagawa) asociada a las cepas patógenas  
 La mayor parte de las infecciones sintomáticas cursan como una diarrea autolimitada

**Epidemiología**

Microorganismo que se encuentra en las rías y en los mares de todo el mundo  
 Se asocia con el consumo de crustáceos crudos contaminados  
 Causa más frecuente de gastroenteritis bacteriana en Japón y el Sudeste Asiático  
 Causa más frecuente de gastroenteritis secundaria a marisco en EE.UU.

**Diagnóstico**

Los cultivos se deben hacer igual que con *V. cholerae*

**Tratamiento, prevención y control**

Enfermedad autolimitada, aunque los antibióticos pueden acortar la duración de los síntomas y la pérdida de líquidos  
 La enfermedad se previene al cocinar bien los crustáceos  
 No se dispone de vacuna

A diferencia de otros serotipos distintos del O1, *V. cholerae* O139 posee el mismo complejo de virulencia que las cepas O1. Por consiguiente, la capacidad de las cepas O139 para adherirse a la mucosa intestinal y sintetizar la toxina del cólera es responsable de la producción de una diarrea acuosa semejante a la del cólera.

CUADRO 28-3

Resumen de *Vibrio vulnificus***Biología, virulencia y enfermedad**

Bacilos gramnegativos curvos  
 Anaerobios facultativos, fermentadores; necesitan sal para crecer  
 La virulencia se asocia a la existencia de una cápsula de polisacáridos y enzimas hidrolíticas  
 Elevada mortalidad asociada a la septicemia primaria y las infecciones de las heridas, sobre todo en pacientes con una hepatopatía de base

**Epidemiología**

Infección que se asocia a la exposición de una herida a agua salada contaminada o a la ingestión de crustáceos mal cocinados

**Diagnóstico**

Cultivos de las heridas y de la sangre

**Tratamiento, prevención y control**

Enfermedades con riesgo vital que se deben tratar de manera precoz con antibióticos  
 El tratamiento de elección se basa en la combinación de minociclina o doxiciclina con ceftriaxona o cefotaxima  
 No se dispone de vacuna

Tabla 28-3 Factores de virulencia en las especies de *Vibrio*

| Especies                   | Factor de virulencia                   | Efecto biológico   |
|----------------------------|--|--|
| <i>V. cholerae</i>         | Toxina colérica                        | Hipersecreción de electrolitos y agua  |
|                            | <i>Pilus</i> corregulado por la toxina | Lugar de unión para CTXΦ; media la adherencia a las células de la mucosa intestinal                                  |
|                            | Proteína quimiotáctica                 | Factor adhesiva  |
|                            | Enterotoxina colérica accesoria        | Aumenta la secreción de líquido intestinal   |
|                            | Toxina de la zónula oclusiva           | Aumenta la permeabilidad intestinal  |
|                            | Neuraminidasa                          | Modifica la superficie celular para aumentar el número de sitios de unión de GM <sub>1</sub> para la toxina colérica |
| <i>V. parahaemolyticus</i> | Hemolisina Kanagawa                    | Enterotoxina que induce la secreción del cloruro (diarrea acuosa)  |
| <i>V. vulnificus</i>       | Cápsula de polisacáridos               | Antifagocítica   |
|                            | Citolisinas, proteasas, colagenasa     | Media la destrucción tisular   |

Se conocen con menor detalle los mecanismos por medio de los cuales otras especies de *Vibrio* causan enfermedad, si bien se han identificado algunos posibles factores de virulencia. La mayoría de las cepas de *V. parahaemolyticus* produce una hemolisina directa termoestable (TDH, también conocida como **hemolisina de Kanagawa**). La TDH es una enterotoxina que induce la secreción de ión cloruro en las células epiteliales como consecuencia de un aumento de la concentración intracelular de calcio. Un método importante de clasificación de las cepas virulentas de *V. parahaemolyticus* se basa en la detección de esta hemolisina, la cual da lugar a colonias β-hemolíticas en los medios de agar que contienen sangre humana, pero no sangre de carnero. Estas cepas virulentas se denominan **Kanagawa positivas**. En presencia de los ácidos gástricos, *V. vulnificus* degrada rápidamente la lisina, lo que da lugar a subproductos alcalinos. Además, las bacterias son capaces de evadir la respuesta inmunitaria del hospedador mediante la inducción de apoptosis en los macrófagos y evitar la fagocitosis mediante la expresión de una cápsula polisacárida. *V. vulnificus* posee también proteínas de superficie que intervienen en la adherencia a las células del hospedador y secretan toxinas citolíticas que producen necrosis tisular.

**Epidemiología**

Las especies de *Vibrio*, como *V. cholerae*, crecen de forma natural en los estuarios y en los mares de todo el mundo. Todas las especies de *Vibrio* son capaces de sobrevivir y de replicarse en las aguas contaminadas con una mayor salinidad. Los vibrios patógenos pueden crecer rápidamente en aguas con **crustáceos** quitinosos (p. ej., ostras, almejas, mejillones), de ahí la asociación entre las infecciones por *Vibrio* y el consumo de crustáceos. Las personas con infecciones asintomáticas pueden ser también un importante reservorio de este microorganismo en las zonas donde la enfermedad por *V. cholerae* es endémica.

Han ocurrido siete grandes pandemias de cólera desde 1816, lo que ha dado lugar a miles de muertes y a grandes cambios socioeconómicos. Antes de esta fecha hubo casos esporádicos y epidemias, pero la extensión mundial de la

enfermedad fue posible con los viajes intercontinentales consecuencia del aumento del comercio y las guerras.

La séptima pandemia, debida a *V. cholerae* O1 biotipo **El Tor**, comenzó en Asia en 1961 y se extendió por África, Europa y Oceanía entre 1970 y 1980. En 1991, la cepa de la pandemia se extendió hasta Perú, y posteriormente produjo enfermedad en la mayoría de los países de Sudamérica y de Centroamérica, así como en EE.UU. y Canadá. En 1992 apareció una segunda cepa epidémica en India y se extendió rápidamente por toda Asia. Esta cepa, *V. cholerae* O139 **Bengal**, sintetiza la toxina del cólera y comparte otras características con *V. cholerae* O1. Ésta es la primera cepa no perteneciente al serogrupo O1 capaz de producir enfermedad epidémica en adultos que habían sido previamente infectados por la cepa O1 (lo que pone de manifiesto que no confiere inmunidad protectora).

Se estima que cada año se producen en el mundo de 3 a 5 millones de casos de cólera y 100.000 muertes. Las epidemias más recientes tuvieron lugar en 2004 en Bangladesh después de una inundación, entre 2008 y 2009 en Zimbabwe y en 2010 en Haití después del terremoto devastador. El cólera se propaga a través del **agua y la comida contaminadas** más que por transmisión directa de una persona a otra, debido al elevado inóculo (p. ej., más de  $10^8$  microorganismos) que se necesita para producir la enfermedad en un individuo con pH gástrico normal. En un individuo con aclorhidria o hipoclorhidria, la dosis infecciosa apenas puede llegar a  $10^3$  a  $10^5$  microorganismos. El cólera afecta a personas pertenecientes a comunidades con **condiciones sanitarias deficientes**. Un efecto de las pandemias de cólera fue el reconocimiento del papel del agua contaminada en la propagación de la enfermedad y de la necesidad de mejorar las condiciones sanitarias para controlar la enfermedad. Así, no es sorprendente observar brotes de cólera cuando los desastres naturales, como el terremoto de Haití, comprometen el control de los desechos sanitarios.

Las infecciones producidas por *V. parahaemolyticus*, *V. vulnificus* y otros vibrios patógenos son consecuencia del consumo de marisco cocinado incorrectamente, fundamentalmente ostras, o de la exposición a agua de mar contaminada. *V. parahaemolyticus* constituye la causa más frecuente de gastroenteritis bacteriana en Japón y el Sudeste Asiático, y es la especie de *Vibrio* implicada más a menudo en la gastroenteritis en EE.UU. *V. vulnificus* no se aísla de manera frecuente, aunque puede originar infecciones graves de heridas y se asocia a una elevada incidencia de desenlaces mortales. *V. vulnificus* es la causa más frecuente de septicemia por *Vibrio*. La gastroenteritis producida por los vibrios ocurre durante todo el año debido a que las ostras están contaminadas con numerosos microorganismos a lo largo del mismo. Por el contrario, la septicemia y las infecciones de heridas por *Vibrio* se registran durante los meses cálidos, cuando el número de microorganismos se multiplica en el agua del mar hasta alcanzar concentraciones muy elevadas.

## Enfermedades clínicas (cuadro 28-4)

### *Vibrio cholerae* (caso clínico 28-1)

La mayor parte de los individuos que se exponen a *V. cholerae* O1 toxigénico sufren infecciones asintomáticas o una diarrea autolimitada, pero algunos individuos sufren una diarrea intensa y rápidamente mortal. Las manifestaciones clínicas del cólera comienzan, por término medio, entre 2 y 3 días después de la ingestión de las bacterias, con el inicio brusco de una diarrea acuosa y de vómitos. Conforme se van perdiendo líquidos, las heces se vuelven incoloras e inodoras, libres de proteínas y moteadas de mucosidad (**heces en «agua**

## CUADRO 28-4

### Resúmenes clínicos

#### *Vibrio cholerae*

**Cólera:** se manifiesta con diarrea acuosa y vómitos de comienzo agudo y puede evolucionar a deshidratación grave, acidosis metabólica e hipopotasemia, y shock hipovolémico

**Gastroenteritis:** pueden darse formas más leves de enfermedad diarreica como consecuencia de la infección por cepas carentes de toxina de *V. cholerae* O1 y serotipos distintos de éste

#### *Vibrio parahaemolyticus*

**Gastroenteritis:** por lo general, constituye una entidad de resolución espontánea con un inicio explosivo de diarrea acuosa y náuseas, vómitos, espasmos abdominales, cefalea y febrícula

**Infección de heridas:** asociada a la exposición a agua contaminada

#### *Vibrio vulnificus*

**Infección de heridas:** infecciones graves y potencialmente mortales que se caracterizan por la presencia de eritema, dolor, formación de bullas, necrosis tisular y septicemia

de arroz»). La pérdida importante de líquidos y de electrolitos puede provocar deshidratación, calambres musculares dolorosos, acidosis metabólica (pérdida de bicarbonato), hipopotasemia (pérdida de potasio) y shock hipovolémico, con arritmias cardíacas y fallo renal. La tasa de mortalidad alcanza el 60% en los pacientes no tratados, pero es inferior al 1% en los sujetos que se tratan de forma precoz con reposición de líquidos y de los electrolitos perdidos. La enfermedad producida por *V. cholerae* O139 puede ser tan grave como

## CASO CLÍNICO 28-1

### Cólera producido por *Vibrio cholerae*

Aunque el cólera es frecuente en África, Asia y América Latina, *V. cholerae* O1 toxigénico es también endémico por toda la costa del Golfo de EE.UU. La mayor parte de los casos notificados en EE.UU. se han producido en viajeros que han visitado un país durante una epidemia de cólera activa; sin embargo, tras el paso de los huracanes Katrina y Rita por las ciudades de la costa del Golfo, la falta de condiciones sanitarias aumentaron el riesgo de cólera, como se demuestra en el siguiente trabajo (Centers for Disease Control and Prevention, *MMWR* 55:31-32, 2006). A las 3 semanas de los extensos daños sufridos por la comunidad en el sudeste de Louisiana tras el paso del huracán Rita, un varón de 43 años y su esposa de 46 presentaron diarrea. Aunque la mujer sólo tuvo una diarrea leve, el marido tuvo que ser hospitalizado al día siguiente por fiebre, dolores musculares, náuseas, vómitos, cólico abdominal y diarrea importante con deshidratación. Mostró una rápida progresión hasta perder por completo la función renal con insuficiencia cardíaca y respiratoria. Con antibióticos y rehidratación agresiva, el paciente consiguió recuperarse hasta su situación de partida. Se consiguió aislar *V. cholerae* O1 toxigénico, serotipo Inaba, biotipo El Tor, de las muestras de heces de ambos pacientes. Estos microorganismos aislados eran indistinguibles entre ellos y de otros microorganismos aislados previamente en la costa del Golfo en el estudio de electroforesis en gel de campo pulsado.



## CASO CLÍNICO 28-2

**Ostras crudas y *Vibrio parahaemolyticus***

Uno de los brotes más importantes conocidos de *V. parahaemolyticus* en EE.UU. se publicó en 2005 (McLaughlin y cols., *N Engl J Med* 353:1463-1470, 2005). El 19 de julio la Nevada Office of Epidemiology notificó que había aislado *V. parahaemolyticus* en una persona que tuvo una gastroenteritis 1 día después de ingerir ostras crudas en un crucero por Alaska. Los estudios epidemiológicos identificaron 62 casos (tasa de ataque del 29%) que sufrieron una gastroenteritis tras la ingesta incluso de una única ostra cruda. Además de diarrea acuosa, los enfermos presentaron dolores cólicos abdominales (82%), escalofríos (44%), mialgias (36%), cefaleas (32%) y vómitos (29%), con una duración mediana de los síntomas de 5 días. Ninguno de estos pacientes necesitó ingreso hospitalario. Todas las ostras se habían cultivado en una sola granja, en la cual la temperatura del agua registrada en julio y agosto fue 16,6 °C y 17,4 °C. Unas temperaturas del agua superiores a 15 °C se consideran favorables para el crecimiento de *V. parahaemolyticus*. Desde 1997 la temperatura media del agua de las granjas de ostras ha aumentado a razón de 0,21 °C cada año y ahora es siempre superior a 15 °C. Por tanto, el calentamiento global ha ampliado la distribución de *V. parahaemolyticus* y la enfermedad digestiva que provoca.

la causada por *V. cholerae* O1. Otros serotipos de *V. cholerae* (que se suelen denominar *V. cholerae* distintos de O1) no producen la toxina colérica y suelen ser responsables de una diarrea acuosa leve. Estas cepas pueden provocar también infecciones extraintestinales, como septicemia, sobre todo en pacientes hepatópatas o con tumores malignos hematológicos.

***Vibrio parahaemolyticus* (caso clínico 28-2)**

La gravedad de la gastroenteritis producida por *V. parahaemolyticus* puede comprender desde una diarrea de resolución espontánea hasta una enfermedad semejante al cólera. En general, la enfermedad se desarrolla después de un período de incubación de 5 a 72 horas (media, 24 horas) y se manifiesta con **diarrea acuosa** y explosiva. En las heces no se observa macroscópicamente sangre o pus, excepto en los casos muy graves. La cefalea, los espasmos abdominales, las náuseas, los vómitos y la febrícula pueden perdurar durante un período superior a 72 horas. El paciente se recupera sin secuelas. En los individuos expuestos al agua de mar contaminada se pueden producir infecciones de heridas.

***Vibrio vulnificus* (caso clínico 28-3)**

*V. vulnificus* es una especie de *Vibrio* especialmente virulenta responsable de más del 90% de los fallecimientos asociados a *Vibrio* en los Estados Unidos. Las presentaciones más frecuentes son la **septicemia primaria** tras el consumo de ostras crudas contaminadas o una **infección de una herida** rápidamente progresiva tras la exposición a agua salada contaminada. Los pacientes con una septicemia primaria manifiestan con fiebre y escalofríos de aparición súbita, asociados a vómitos, diarrea y dolor abdominal. Es frecuente encontrar lesiones cutáneas secundarias, como necrosis tisular. La mortalidad de los pacientes con septicemia por *V. vulnificus* es elevada y puede alcanzar el 50%. Las infecciones de las heridas se caracterizan por tumefacción inicial, eritema y dolor en el lugar de la herida, que se siguen de la aparición de vesículas o ampollas y al final necrosis tisular con signos sistémicos, como fiebre y escalofríos. La mortalidad asociada a las infecciones

## CASO CLÍNICO 28-3

**Septicemia ocasionada por *Vibrio vulnificus***

La septicemia y las infecciones de las heridas son complicaciones bien conocidas tras la exposición a *V. vulnificus*. El siguiente caso clínico, publicado en *Morbidity and Mortality Weekly Report* (MMWR 45:621-624, 1996), ilustra las características típicas de estas enfermedades. Un varón de 38 años con antecedentes de alcoholismo y diabetes dependiente de insulina presentó fiebre, escalofríos, náuseas y mialgias a los 3 días de ingerir ostras crudas. Fue ingresado en un hospital local al día siguiente por fiebre elevada y dos lesiones necróticas en la pierna izquierda. Se estableció el diagnóstico clínico de sepsis y el paciente fue trasladado a la UCI. Se empezó tratamiento antibiótico y a los 2 días de ingreso se identificó *V. vulnificus* en las muestras de sangre obtenidas en el momento del ingreso. A pesar del tratamiento médico agresivo, el paciente se deterioró y falleció al tercer día de ingreso. Este caso pone de manifiesto la evolución rápida y con frecuencia mortal de la enfermedad por *V. vulnificus* y el factor de riesgo de haber ingerido mariscos crudos, sobre todo cuando el paciente sufre una lesión hepática.

de las heridas puede alcanzar el 20-30%. Las infecciones por *V. vulnificus* son más graves en los pacientes hepatópatas, con enfermedades hematopoyéticas o con insuficiencia renal crónica y en los que reciben tratamiento con inmunodepresores.

**Diagnóstico de laboratorio****Microscopia**

Las especies de *Vibrio* son bacilos curvos gramnegativos pequeños (0,5-1,5 μm por 3,0 μm). En las heces de los pacientes con cólera es característica la presencia de grandes cantidades del microorganismo, por lo que el estudio microscópico directo de las muestras de heces puede proporcionar un diagnóstico de sospecha rápido en los brotes endémicos de cólera. La valoración de una muestra de herida teñida con Gram también puede resultar útil en un ámbito sugestivo de infección por *V. vulnificus* (p. ej., exposición de individuos susceptibles a los mariscos o al agua de mar).

**Cultivo**

Los microorganismos de *Vibrio* sobreviven con dificultad en un ambiente ácido o seco. Las muestras se deben obtener en la fase inicial del proceso e inocularse rápidamente en los medios de cultivo. Si el cultivo se va a retrasar, la muestra se debe mezclar con el medio de transporte de Cary-Blair y refrigerarse. Los vibrios sobreviven mal en el tampón de glicerol salino, el medio de transporte que se usa para la mayoría de los patógenos entéricos.

Los vibrios crecen en la mayor parte de los medios que se usan en los laboratorios clínicos para los coprocultivos y cultivos de las heridas, incluido el agar sangre y el agar MacConkey. Se pueden usar también medios de agar selectivos especiales para vibrios (p. ej., agar de tiosulfato-citrato-sales biliares-sacarosa [TCBS]), así como caldos enriquecidos (p. ej., **caldo de peptona alcalino**; pH 8,6) para aislar vibrios en muestras con mezcla de microorganismos (p. ej., heces). Las cepas se pueden identificar por medio de pruebas bioquímicas selectivas y se puede establecer el serotipo utilizando antisueros polivalentes. En las pruebas destinadas a la identificación de vibrios halófilos, el medio se debe complementar con NaCl al 1%.

## Tratamiento, prevención y control

Los pacientes con cólera se deben tratar de forma precoz mediante la **reposición de líquidos y electrolitos** para impedir que la pérdida masiva de líquidos origine un shock hipovolémico. El tratamiento antibiótico, aunque de valor secundario, puede reducir la producción de toxina y los síntomas clínicos, así como la transmisión mediante una eliminación más rápida del microorganismo. En la actualidad, el fármaco de elección en niños y adultos es una dosis única de **azitromicina**, ya que la resistencia a macrólidos es relativamente infrecuente. En los adultos, que no sean mujeres embarazadas, se puede emplear como tratamiento alternativo una dosis única de doxiciclina o ciprofloxacino, si se ha demostrado su actividad *in vitro*; sin embargo, la resistencia frente a tetraciclinas y a fluoroquinolonas es relativamente frecuente.

La gastroenteritis por *V. parahaemolyticus* suele ser una enfermedad de resolución espontánea, aunque en los pacientes con infecciones graves se puede administrar un tratamiento antibiótico junto a la reposición de líquidos y electrolitos. Las infecciones de heridas y la septicemia por *V. vulnificus* se deben tratar precozmente con antibioterapia. La combinación de minociclina o doxiciclina con ceftriaxona o cefotaxima parece constituir el tratamiento dotado de mayor eficacia.

Las personas infectadas por *V. cholerae* pueden eliminar bacterias durante los primeros días de la enfermedad aguda, por lo que representan importantes focos de nuevas infecciones. Aunque no se ha descrito el estado de portador prolongado de *V. cholerae*, los vibrios se desarrollan como células de vida libre en los reservorios de los estuarios y marinos. Tan sólo la mejora de las condiciones sanitarias puede hacer posible un control eficaz de la enfermedad. Esto implica el manejo adecuado de las aguas residuales, el uso de sistemas de purificación para eliminar la contaminación de los abastecimientos de agua y la introducción de las medidas adecuadas para evitar la contaminación de los alimentos.

Aunque en los Estados Unidos no se dispone de vacuna oral frente al cólera, fuera de esta nación existen diversas **vacunas orales** con microorganismos muertos; sin embargo, ninguna de ellas confiere protección a largo plazo. Se recomienda una vacuna con microorganismos muertos que consta de células completas de *V. cholerae* O1 más la subunidad B de la toxina del cólera recombinante o una vacuna muerta bivalente de células completas de *V. cholerae* O1 y O139 para una protección a corto plazo en los viajeros a zonas de riesgo elevado (p. ej., exposición a aguas no tratadas o cuidado de pacientes enfermos) en regiones endémicas del mundo. La profilaxis antibiótica de los contactos domiciliarios de los pacientes con cólera puede limitar la diseminación, pero en general es ineficaz en las comunidades en las que se produce la enfermedad.

## AEROMONAS

*Aeromonas* es un **bacilo gramnegativo anaerobio facultativo, fermentador**, que morfológicamente se parece a los miembros de la familia Enterobacteriaceae. Al igual que en el caso de *Vibrio*, la taxonomía de este género ha sufrido una profunda reorganización. Se han descrito 30 especies y 12 subespecies de *Aeromonas*, la mayoría de las cuales se asocian a enfermedad en el ser humano. Los patógenos más destacados son *Aeromonas hydrophila*, *Aeromonas caviae* y *Aeromonas veronii* biovariedad *sobria*. Estos microorganismos son ubicuos en el agua dulce y salobre.

Las especies de *Aeromonas* producen tres variantes de la enfermedad: 1) **diarrea** en personas sanas, 2) **infecciones de las heridas** y 3) **enfermedad sistémica oportunista** en inmunodeprimidos (sobre todo pacientes con enfermedad hepato-biliar o tumores malignos de base). La enfermedad intestinal puede iniciarse con una diarrea acuosa aguda, una diarrea disentérica con dolor abdominal intenso y presencia de sangre y leucocitos en las heces o una enfermedad crónica con diarrea intermitente. Se han descrito portadores digestivos y el máximo número se encuentra en los meses cálidos. Por tanto, se debe determinar el significado del aislamiento de *Aeromonas* en muestras entéricas en función de la presentación clínica del paciente. La gastroenteritis se produce de forma típica tras la ingesta de agua o alimentos contaminados (p. ej., productos frescos, carnes, lácteos), mientras que las infecciones de las heridas se suelen producir tras una lesión traumática asociada a la exposición a aguas contaminadas. Otra forma poco frecuente de infecciones de las heridas por *Aeromonas* es la utilización de sanguijuelas medicinales cuyo intestino está colonizado por *A. veronii* biovariedad *sobria* (**caso clínico 28-4**).

Aunque se han identificado numerosos posibles factores de virulencia (p. ej., endotoxinas, hemolisinas, enterotoxinas termoestables y termolábiles) en *Aeromonas*, se ignora su implicación exacta en la enfermedad.

La enfermedad diarreica aguda es autolimitada y en los pacientes afectados sólo está indicado el tratamiento sintomático. El tratamiento antimicrobiano es necesario en los pacientes con diarrea crónica, infección de la herida o infección sistémica. *Aeromonas* es resistente a las penicilinas, la mayoría de cefalosporinas y a eritromicina. Las fluoroquinolonas (p. ej., levofloxacino, ciprofloxacino) son casi uniformemente activas frente a las cepas de *Aeromonas* aisladas en EE.UU. y Europa; no obstante, se han descrito algunas cepas resistentes

### CASO CLÍNICO 28-4

#### Sanguijuelas médicas e infecciones de las heridas por *Aeromonas*

Las sanguijuelas médicas (*Hiruda medicinalis*) se emplean con frecuencia en cirugía plástica para estimular el flujo de sangre hacia los injertos cutáneos quirúrgicos. Las sanguijuelas eliminan la sangre estásica y estimulan que la sangre rezume hacia el injerto cutáneo hasta 48 horas después de extraer la sanguijuela. Esta hemorragia viene mediada por un inhibidor de la trombina, la hirudina (que da nombre al género), que aparece en la saliva de las sanguijuelas. *Aeromonas* está presente en el intestino de la sanguijuela y produce enzimas proteolíticas que ésta emplea para digerir la sangre. Una complicación del uso de sanguijuelas es la infección de las heridas por *Aeromonas*, como demuestra el caso del paciente publicado por Snower y cols. (*J Clin Microbiol* 27:1421-1422, 1989). Se resecaron carcinomas basocelulares de la frente a una mujer de 62 años y se cubrió el lecho quirúrgico con injertos cutáneos. Se emplearon sanguijuelas médicas para aliviar el edema en el sitio del injerto. Las sanguijuelas se sacaron de una pecera especial y se aplicaron sobre la herida durante 1 hora en cuatro ocasiones distintas. A los 11 días de la cirugía inicial se observó una infección del injerto, que se tuvo que resecar. Se reconocieron *Aeromonas* en el cultivo del injerto y también en las sanguijuelas y el agua de la pecera. La paciente recibió tratamiento con antibióticos parenterales y se realizó otro injerto sin aplicar sanguijuelas con éxito.

a este antibiótico procedentes de Asia. Por tanto, aún no se ha demostrado la eficacia a largo plazo de las fluoroquinolonas. Inicialmente, puede utilizarse una fluoroquinolona como tratamiento empírico, pero debe confirmarse su actividad mediante pruebas de sensibilidad *in vitro*.

## ESTUDIO DE UN CASO Y PREGUNTAS

Un hombre de 57 años fue hospitalizado en la ciudad de Nueva York por presentar un cuadro de 2 días de evolución de diarrea acuosa grave. La enfermedad había comenzado 1 día después de su regreso de Ecuador. El paciente se encontraba deshidratado y presentaba alteraciones hidroelectrolíticas (acidosis, hipopotasemia). El paciente se recuperó satisfactoriamente tras la instauración del tratamiento de reposición de líquidos y electrolitos para compensar las pérdidas producidas por la diarrea. Los coprocultivos fueron positivos para *V. cholerae*.

1. ¿Cuáles son las características clínicas del cólera?
2. ¿Cuál es el factor de virulencia más importante de esta enfermedad? ¿Qué otros factores de virulencia se han descrito? ¿Cuáles son sus mecanismos de actuación?
3. ¿Cómo adquirió este paciente la infección? ¿En qué se diferencia esta situación de la adquisición de las infecciones producidas por *V. parahaemolyticus* o *V. vulnificus*?

4. ¿Cómo se puede controlar el cólera en las zonas donde la infección es endémica?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

Visite [www.StudentConsult.com](http://www.StudentConsult.com) para ver una animación que muestra la función de la toxina del cólera.

## BIBLIOGRAFÍA

- Albert MJ, Nair GB: *Vibrio cholerae* O139-10 years on, *Rev Med Microbiol* 16:135-143, 2005.
- Ali M, et al: Herd immunity conferred by killed oral cholera vaccines in Bangladesh: a reanalysis, *Lancet* 366:44-48, 2005.
- Janda JM, Abbott S: The genus *Aeromonas*: taxonomy, pathogenicity, and infection, *Clin Microbiol Rev* 23:35-73, 2010.
- Jones M, Oliver J: *Vibrio vulnificus*: disease and pathogenesis, *Infect Immun* 77:1723-1733, 2009.
- Kitaoka M, et al: Antibiotic resistance mechanisms of *Vibrio cholerae*, *J Med Microbiol* 60:397-407, 2011.
- Klose KE: Regulation of virulence in *Vibrio cholerae*, *Int J Med Microbiol* 291:81-88, 2001.
- Parker J, Shaw J: *Aeromonas* spp. clinical microbiology and disease, *J Infect* 62:109-118, 2011.
- Snowder DP, et al: *Aeromonas hydrophila* infection associated with the use of medicinal leeches, *J Clin Microbiol* 27:1421-1422, 1989.
- Yeung PSM, Boor KJ: Epidemiology, pathogenesis, and prevention of foodborne *Vibrio parahaemolyticus*, *Foodborne Pathog Dis* 1:74-88, 2004.

## RESPUESTAS

1. Las enterobacterias, *Vibrio* y *Aeromonas* son bacilos gramnegativos, capaces de crecer de manera aerobia y anaerobia (anaerobios facultativos) en varios medios y pueden fermentar muchos hidratos de carbono diferentes. Al contrario que las enterobacterias, *Vibrio* y *Aeromonas* tienen un único flagelo polar para la movilidad (propiedad que no se utiliza para la identificación) y son oxidasa-positivos (fácilmente medible mediante la prueba rápida en papel).

2. Los serogrupos O1 y O139 de *V. cholerae* producen la toxina colérica que consta de cinco subunidades B que median en la unión a los receptores de las células del epitelio intestinal y una subunidad A que es transportada dentro de la célula e interactúa

con las proteínas G. Estas proteínas controlan la adenilato ciclasa, lo que lleva a la conversión del ATP en AMP cíclico; se produce así una hipersecreción de agua y electrólitos. *E. coli* productor de enterotoxina termolábil (*E. coli* enterotoxigénica [ECET]) produce una toxina morfológica y funcionalmente similar.

3. *V. vulnificus* produce infecciones de heridas y septicemia que se asocian con una elevada tasa de mortalidad, particularmente en pacientes con hepatopatía subyacente.

4. *Aeromonas* causa tres tipos de enfermedad: enfermedad diarreaica en individuos sanos, infecciones de heridas asociadas con traumatismos y enfermedad sistémica oportunista en pacientes inmunodeprimidos.

## ESTUDIO DE UN CASO: RESPUESTAS

1. Las infecciones por *V. cholerae* pueden abarcar desde un estado de portador asintomático hasta una diarrea acuosa grave. La enfermedad de curso típico comienza 2 o 3 días después de la ingesta de las bacterias y se caracteriza por un comienzo brusco de diarrea acuosa y vómitos. La diarrea es profusa y da lugar a deshidratación, acidosis metabólica, hipopotasemia y shock hipovolémico por pérdida de potasio. Los síntomas pueden resolverse de forma espontánea después de unos días de diarrea.

2. El factor de virulencia más importante responsable del cólera es la toxina del cólera (toxina A-B). Las cinco subunidades B de la molécula de la toxina se unen al receptor GM<sub>1</sub> de las células epiteliales intestinales, formando un poro que facilita el transporte de la subunidad A al interior de la célula. La subunidad A interactúa con las proteínas G que controlan la adenilato ciclasa, lo que lleva a la conversión catabólica del ATP

en AMPc. Se produce así hipersecreción de agua y electrólitos. Otros factores de virulencia de *V. cholerae* incluyen la TCP, la toxina de la zónula oclusiva, la enterotoxina accesoria del cólera y un factor de colonización.

3. Lo más probable es que el paciente contrajera la infección por la ingesta de agua o alimentos contaminados.

Para el establecimiento de la infección se requiere una alta dosis infecciosa, por tanto, la enfermedad está principalmente restringida a comunidades en las que las instalaciones sanitarias son deficientes. Las infecciones por *V. parahaemolyticus* y *V. vulnificus* se producen principalmente por el consumo de mariscos crudos o insuficientemente cocinados, en particular las ostras.

4. El cólera se controla en las áreas endémicas por la mejora de las condiciones sanitarias de la comunidad (p. ej., tratamiento de las aguas residuales, empleo de sistemas de purificación para eliminar la contaminación del suministro de agua, puesta en marcha de medidas adecuadas para prevenir la contaminación de los alimentos).

# Campylobacter y Helicobacter

En la actualidad, *Campylobacter* y *Helicobacter* son ampliamente reconocidos como patógenos humanos significativos; no obstante, su descubrimiento no tuvo lugar hasta los últimos 20 o 30 años.

1. ¿Qué propiedades de *Campylobacter* y *Helicobacter* fueron responsables de su tardío descubrimiento?
2. ¿Con qué dos alteraciones inmunitarias se asocia *Campylobacter*?
3. ¿Cómo sobrevive *Helicobacter pylori* en el estómago?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

La clasificación de *Campylobacter* y *Helicobacter* (tabla 29-1) ha sufrido muchos cambios desde que se aislaron por primera vez las bacterias. Sin embargo, se han utilizado técnicas de biología molecular (p. ej., análisis de la secuencia del gen del ARNr 16S), caracterización de las proteínas y de los lípidos de la pared celular, caracterización serológica y análisis bioquímicos para resolver gran parte de esta confusión taxonómica. Estos géneros están separados en la actualidad en dos familias: **Campylobacteraceae**, que incluye los géneros *Campylobacter*, *Arcobacter* y *Sulfurospirillum* y **Helicobacteraceae**, que incluye *Helicobacter* y *Wolinella*. Los miembros de ambas familias son bacilos gramnegativos con forma de espiral y con 1) una baja relación de bases guanina más citosina en el ADN, 2) incapacidad para fermentar u oxidar carbohidratos y 3) requerimientos de crecimiento microaerófilos (es decir, crecimiento restringido a la presencia de bajas concentraciones de oxígeno). *Campylobacter* y *Helicobacter* son los patógenos humanos más importantes y serán el objetivo principal de este capítulo.

## CAMPYLOBACTER (cuadro 29-1)

El género *Campylobacter* se compone de **bacilos gramnegativos** pequeños (0,2 a 0,5  $\mu\text{m}$  de ancho y 0,5 a 5,0  $\mu\text{m}$  de largo) y con **forma de coma** (fig. 29-1), que son móviles por la presencia de un flagelo polar. En los cultivos viejos pueden tener aspecto cocoide. La mayoría de las especies son **microaerobias** y necesitan para el crecimiento aerobio una atmósfera con menor concentración de oxígeno y concentraciones mayores de dióxido de carbono; por tanto, se requieren condiciones de cultivo especiales para el aislamiento de estos microorganismos a partir de las muestras clínicas. En la actualidad se reconocen 32 especies y 13 subespecies, la mayoría de las cuales se han asociado a enfermedad en el ser humano, pero sólo cuatro especies son patógenos frecuentes para el ser humano (tabla 29-2).

Las enfermedades producidas por *Campylobacter* son principalmente la gastroenteritis y la septicemia. *Campylobacter* es la causa más frecuente de gastroenteritis bacteriana en EE.UU.; *Campylobacter jejuni* es responsable de la mayoría de las infecciones y *Campylobacter coli* se asocia con el 2-5% de los casos de gastroenteritis por *Campylobacter*. Esta última es una de las causas más comunes de gastroenteritis en

los países en vías de desarrollo. Se desconoce la incidencia de la gastroenteritis causada por *Campylobacter upsaliensis* ya que el microorganismo se inhibe con los antibióticos usados en los medios de aislamiento de otros miembros del género *Campylobacter*; no obstante, algunos autores han estimado que el 10% de las gastroenteritis por *Campylobacter* se deben a *C. upsaliensis*. Otras especies son causas infrecuentes de gastroenteritis o de infecciones sistémicas. Al contrario que otras especies de *Campylobacter*, *Campylobacter fetus* es el principal responsable de producir infecciones sistémicas como bacteriemia, tromboflebitis séptica, artritis, abortos sépticos y meningitis.

## Fisiología y estructura

El reconocimiento del papel de *Campylobacter* en la enfermedad gastrointestinal ha sido tardío ya que el microorganismo crece mejor en atmósfera con concentraciones bajas de oxígeno (5-7%) y elevadas de dióxido de carbono (5-10%). Además, *C. jejuni* crece mejor a 42 °C que a 37 °C. Estas propiedades se utilizan para el aislamiento selectivo de *Campylobacter* patógenos en las muestras de heces. También se ha usado su **pequeño tamaño** (0,2 a 0,5  $\mu\text{m}$  de diámetro) para recuperar las bacterias por filtración de las heces. Estos microorganismos pasan a través de filtros de 0,45  $\mu\text{m}$ , mientras que otras bacterias quedan retenidas. Aunque esta propiedad se empleó para el descubrimiento inicial de *Campylobacter* (se filtraban las heces para buscar virus), la filtración de las muestras de heces es un procedimiento complicado, que no se realiza de forma habitual en los laboratorios clínicos. La estructura de la pared celular de los microorganismos *Campylobacter* es la típica de los gramnegativos. El antígeno principal del género es el lipopolisacárido de la membrana externa.

## Patogenia e inmunidad

Los esfuerzos realizados para definir el papel de los factores de virulencia específicos en la enfermedad por *Campylobacter* se han visto frustrados por la carencia de un modelo animal para estudiar la enfermedad. *C. jejuni* es la especie mejor estudiada. Aunque en esta especie se han detectado adhesinas, enzimas citotóxicas y enterotoxinas, su papel específico en la enfermedad sigue estando mal definido. Está claro que la probabilidad de enfermar está influida por la dosis infecciosa.

**Tabla 29-1** Especies relevantes de *Campylobacter* y *Helicobacter*

| Microorganismo        | Origen histórico   |
|-----------------------|--|
| <i>Campylobacter</i>  | <i>kampylos</i> , curvado; <i>bacter</i> , bastón (bacilo curvado)   |
| <i>C. jejuni</i>      | <i>jejuni</i> , relativo al yeyuno   |
| <i>C. coli</i>        | <i>coli</i> , relativo al colon  |
| <i>C. fetus</i>       | <i>fetus</i> , se refiere a la observación inicial de que estas bacterias causan infecciones fetales   |
| <i>C. upsaliensis</i> | <i>upsaliensis</i> , las cepas aisladas inicialmente se recuperaron a partir de las heces de perros en una clínica animal de Uppsala, Suecia           |
| <i>Helicobacter</i>   | <i>helix</i> , espiral; <i>bacter</i> , bastón (bacilo espiriforme)  |
| <i>H. pylori</i>      | <i>pylorus</i> , parte inferior del estómago   |
| <i>H. cinaedi</i>     | <i>cinaedi</i> , relativo a un homosexual (el microorganismo se aisló por primera vez a partir de pacientes homosexuales aquejados de gastroenteritis) |
| <i>H. fennelliae</i>  | <i>fennelliae</i> , recibe su nombre de C. Fennell, quien aisló el microorganismo por primera vez  |

Los microorganismos mueren cuando se exponen a los jugos gástricos, por lo que las situaciones que disminuyen o neutralizan la secreción de ácidos gástricos favorecen la enfermedad. El estado inmunológico del paciente afecta también a la gravedad del cuadro. Las personas de una población con tasas altas de endemidad desarrollan concentraciones detectables de anticuerpos séricos y secretores específicos y padecen una enfermedad de menor gravedad. Los pacientes aquejados de hipogammaglobulinemia tienen una forma grave y prolongada de enfermedad por *C. jejuni*.

La enfermedad gastrointestinal por *C. jejuni* se caracteriza por la aparición de una **lesión histológica en la superficie mucosa del yeyuno** (como su propio nombre indica), íleon y colon. La superficie mucosa aparece ulcerada, edematosa y hemorrágica, con abscesos en las criptas de las glándulas epiteliales e infiltración de la lámina propia por neutrófilos, células mononucleares y eosinófilos. El proceso inflamatorio es compatible con la invasión del tejido intestinal por los microorganismos. Sin embargo, no se ha podido establecer el papel preciso de las toxinas citopáticas, las enterotoxinas y la actividad endotóxica que se han detectado en las cepas de *C. jejuni*. Por ejemplo, las cepas que carecen de actividad enterotóxica continúan conservando toda su capacidad de virulencia.

*C. jejuni* y *C. upsaliensis* se han asociado al **síndrome de Guillain-Barré**, una alteración autoinmune del sistema nervioso periférico que se caracteriza por un proceso de pérdida de fuerza simétrica a lo largo de un período de varios días, mientras que la recuperación necesita semanas o meses. Aunque se trata de una complicación infrecuente de la enfermedad por *Campylobacter* (alrededor de una de cada 1.000 infecciones diagnosticadas), este síndrome se ha asociado a algunos serotipos específicos (fundamentalmente el serotipo O:19 de *C. jejuni*). Se cree que la patogenia de esta enfermedad guarda relación con una **reactividad antigénica cruzada** entre los lipopolisacáridos de superficie de algunas cepas de *Campylobacter* y los gangliósidos de los nervios periféricos. Por tanto, los anticuerpos dirigidos frente a las cepas específicas de *Campylobacter* pueden dañar los tejidos neurales del sistema nervioso periférico. Otra complicación tardía de las infecciones por *Campylobacter* que se relaciona con el sistema inmunitario es la **artritis reactiva**, caracterizada por la inflamación dolorosa de las articulaciones, que afecta a las manos, los tobillos y las rodillas y que puede mantenerse desde 1 semana hasta varios meses. La artritis reactiva no se relaciona con la gravedad de la enfermedad diarrea pero

**CUADRO 29-1****Resumen de *Campylobacter*****Biología, virulencia y enfermedad**

Bacilos gramnegativos curvos y delgados  
Están mal definidos los factores que regulan la adhesión, la motilidad y la invasión de la mucosa intestinal  
La enfermedad más frecuente es una enteritis aguda con diarrea, malestar, fiebre y dolor abdominal  
Se cree que el síndrome de Guillain-Barré es una enfermedad autoinmune debida a la reactividad cruzada antigénica entre los oligosacáridos de la cápsula bacteriana y los glucoesfingolípidos de la superficie de los tejidos neurales  
La mayoría de las infecciones son autolimitadas, pero pueden durar más de 1 semana  
*C. fetus* se asocia con septicemia y diseminación a múltiples órganos

**Epidemiología**

Infección zoonótica; las aves de corral mal preparadas son un origen frecuente de las infecciones humanas  
Las infecciones se adquieren tras la ingestión de comida contaminada, leche sin pasteurizar o agua contaminada  
La transmisión de una persona a otra es rara  
La dosis infecciosa es elevada a no ser que los ácidos gástricos se neutralicen o se encuentren ausentes  
Distribución mundial con infecciones entéricas observadas a lo largo del año

**Diagnóstico**

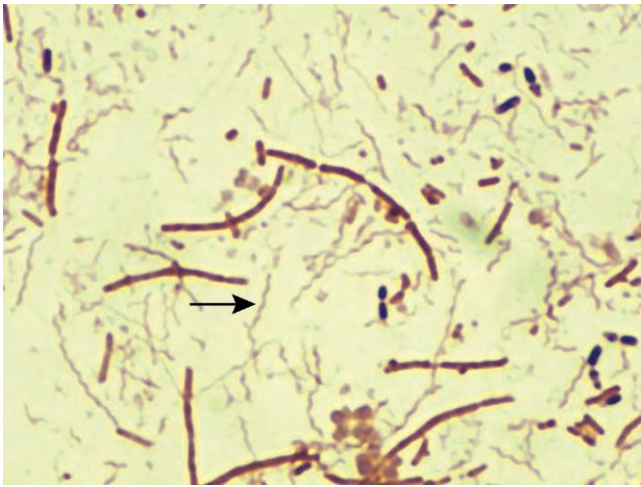
La detección de bacilos gramnegativos delgados en forma de S en las muestras de heces es poco sensible, pero específica  
El cultivo requiere el uso de medios especiales incubados con valores bajos de oxígeno, aumentados de dióxido de carbono y (en las especies termófilas) temperaturas elevadas; necesitan 2 o más días de incubación  
La detección de antígenos de *Campylobacter* en las muestras de heces es moderadamente sensible y tiene una especificidad mayor que el cultivo

**Tratamiento, prevención y control**

En la gastroenteritis la infección es autolimitada y se trata con reposición de líquidos y de electrolitos  
La gastroenteritis grave y la septicemia se tratan con eritromicina o azitromicina  
La gastroenteritis se previene con la preparación correcta de la comida y con el consumo de leche pasteurizada; la prevención de la contaminación de los depósitos de agua controla también la infección

es más frecuente en los pacientes que poseen el fenotipo HLA-B27.

Mientras que *C. jejuni* y *C. coli* rara vez originan bacteriemia (1,5 casos por 1.000 infecciones intestinales), *C. fetus* tiene tendencia a diseminarse desde el aparato digestivo hasta el torrente sanguíneo o focos distantes. Esta diseminación es especialmente frecuente en los pacientes debilitados e inmunodeprimidos, como los que presentan hepatopatías, diabetes mellitus, alcoholismo crónico o neoplasias. Los estudios *in vitro* han puesto de manifiesto que *C. fetus* es resistente al efecto bactericida del suero mediado por el complemento y por los anticuerpos, mientras que *C. jejuni* y la mayoría de las especies de *Campylobacter* mueren rápida-



**Figura 29-1** Cultivo mixto de bacterias procedentes de una muestra fecal. *Campylobacter jejuni* es la bacteria gramnegativa curvada y delgada (flecha).

mente. *C. fetus* está recubierto de una proteína termoestable de tipo capsular (**proteína S**) que evita la unión de C3b a las bacterias y posterior efecto bactericida del suero mediado por el complemento. *C. fetus* pierde su virulencia cuando se elimina esta capa proteica.

### Epidemiología

Las infecciones por *Campylobacter* son **zoonóticas**, en las que una gran variedad de animales actúan como reservorios (tabla 29-2). El ser humano adquiere la infección por *C. jejuni* y por *C. coli* tras consumir alimentos, leche o agua contaminada; las **aves de corral contaminadas** son las responsables de más de la mitad de las infecciones por *Campylobacter* en los países desarrollados. Por el contrario, las infecciones por *C. upsaliensis* se contraen fundamentalmente por contacto con los perros domésticos (portadores sanos o mascotas con diarrea). Los productos alimentarios que neutralizan los ácidos gástricos (p. ej., la leche) reducen de forma importante la dosis infecciosa. También puede darse la transmisión fecal-oral por contacto de una persona a otra, pero **es raro que esta enfermedad se transmita por los manipuladores de alimentos**.

**Tabla 29-2** Especies habituales de *Campylobacter* asociadas a enfermedad en el ser humano

| Especie               | Hospedadores reservorio frecuentes             | Enfermedad humana   |
|-----------------------|--|---|
| <i>C. jejuni</i>      | <b>Aves de granja, ganado vacuno, ovejas</b>   | <b>Gastroenteritis</b> , infecciones extraintestinales, <b>síndrome de Guillain-Barré, artritis reactiva</b>                |
| <i>C. coli</i>        | <b>Cerdos, aves de granja, ovejas, pájaros</b> | <b>Gastroenteritis</b> , infecciones extraintestinales  |
| <i>C. fetus</i>       | <b>Ganado vacuno, ovejas</b>                   | <b>Infecciones vasculares</b> (p. ej., septicemia, tromboflebitis séptica, endocarditis), meningocelalitis, gastroenteritis |
| <i>C. upsaliensis</i> | <b>Perros, gatos</b>                           | <b>Gastroenteritis</b> , infecciones extraintestinales, síndrome de Guillain-Barré  |

En negrita figuran los hospedadores y las enfermedades más frecuentes.

La incidencia actual de las infecciones por *Campylobacter* no se conoce porque la enfermedad no es de declaración obligatoria. Los estudios epidemiológicos indican que la incidencia de la enfermedad se ha reducido en esta última década, posiblemente por la mejora de las técnicas de manipulación de alimentos; sin embargo, se estima que cada año se producen entre 1,4 y 2 millones de infecciones en los Estados Unidos y estas infecciones son más frecuentes que la combinación de las provocadas por *Salmonella* y *Shigella*. El número de infecciones por *Campylobacter* puede ser incluso mayor, ya que se cree que *C. upsaliensis* no se aísla con las técnicas que se emplean habitualmente. La enfermedad se produce esporádicamente a lo largo de todo el año, con un pico de mayor incidencia en los meses de verano. La incidencia máxima de esta enfermedad se produce en **lactantes y niños pequeños**, con un segundo pico de incidencia en adultos de 20 a 40 años. En los países en vías de desarrollo la incidencia de la enfermedad es mayor y la enfermedad sintomática ocurre en los lactantes y niños pequeños, mientras que el estado de portador crónico asintomático se observa en los adultos.

Las infecciones por *C. fetus* son relativamente raras, y en los Estados Unidos se describen menos de 250 casos anualmente. Al contrario que *C. jejuni*, *C. fetus* infecta principalmente a individuos inmunodeprimidos o a ancianos.

### Enfermedades clínicas (caso clínico 29-1)

Las **infecciones gastrointestinales** por *C. jejuni*, *C. coli* y *C. upsaliensis* cursan generalmente como una **enteritis aguda** con diarrea, fiebre y dolor abdominal intenso. Los pacientes afectados pueden tener 10 o más deposiciones al día durante el período de máxima actividad de la enfermedad, y las heces pueden ser sanguinolentas en el examen macroscópico. La enfermedad suele ser autolimitada, aunque los síntomas pueden prolongarse a lo largo de 1 semana o más. El espectro de manifestaciones clínicas engloba colitis, dolor

#### CASO CLÍNICO 29-1

##### Enteritis y síndrome de Guillain-Barré por *Campylobacter jejuni*

Scully y cols. (*N Engl J Med* 341:1996-2003, 1999) describieron la historia clínica de una mujer de 74 años que desarrolló un síndrome de Guillain-Barré tras un episodio de enteritis por *C. jejuni*. Tras 1 semana con fiebre, diarrea acuosa, náuseas, dolor abdominal, debilidad y fatiga, la paciente observó un habla muy farfuleante. Fue trasladada al hospital, donde se observó que no era capaz de hablar, aunque estaba orientada y podía escribir de forma coherente. Refería parestesias periorales y se observó ptosis bilateral y debilidad facial y las pupilas estaban arreactivas. La exploración neurológica demostró una debilidad muscular bilateral en los brazos y el tórax. Durante el segundo día del ingreso la debilidad muscular se extendió a la parte superior de las piernas. Al tercer día el estado mental de la paciente seguía siendo normal, pero sólo podía mover el dedo pulgar de forma mínima y era incapaz de levantar las piernas. La sensibilidad al tacto superficial era normal, pero los reflejos tendinosos profundos faltaban. Se recuperó *C. jejuni* del coprocultivo de la paciente recogido en el momento del ingreso y se estableció el diagnóstico clínico de síndrome de Guillain-Barré. A pesar del tratamiento médico agresivo, la paciente sufría deficiencias neurológicas importantes cuando fue dada de alta a los 3 meses para ingresar en un centro de rehabilitación. Esta mujer ilustra una de las importantes complicaciones de la enteritis por *Campylobacter*.

**abdominal parecido a una apendicitis aguda** y bacteriemia. Las infecciones entéricas crónicas pueden afectar a pacientes inmunodeprimidos (p. ej., pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida [SIDA]) y resultan difíciles de tratar. Se describen diversas infecciones extraintestinales, pero son relativamente infrecuentes. El **síndrome de Guillain-Barré** y la **artritis reactiva** son complicaciones bien conocidas de las infecciones por *Campylobacter*. *C. fetus* se distingue de otras especies de *Campylobacter* porque es la principal responsable de las **infecciones intravasculares** (p. ej., septicemia, endocarditis, tromboflebitis séptica) y **extraintestinales** (p. ej., meningoencefalitis, abscesos).

## Diagnóstico de laboratorio

### Microscopía

Los *Campylobacter* son finos y no resulta sencillo verlos cuando las muestras se tiñen con Gram. A pesar de la baja sensibilidad de la tinción de Gram, la observación del típico **microorganismo delgado en forma de S** en una muestra de heces (fig. 29-1) es útil para la confirmación de presunción de infección por *Campylobacter*.

### Detección de antígenos

Se comercializa una prueba inmunológica para la detección de *C. jejuni* y *C. coli*. Cuando se compara con el cultivo, la sensibilidad de la prueba es del 80-90% y la especificidad supera el 95%. Algunas cepas de *C. upsaliensis* también son reactivas con esta prueba.

### Cultivo

*C. jejuni*, *C. coli* y *C. upsaliensis* no se reconocieron durante muchos años debido a que su aislamiento requiere cultivo en medios selectivos en una **atmósfera microaerófila** (es decir, oxígeno del 5% al 7%, dióxido de carbono del 5% al 10% y el resto de nitrógeno), y una **temperatura de incubación elevada** (p. ej., 42 °C). La atmósfera apropiada para el cultivo de *Campylobacter* se puede crear en un sistema generador de gas comercial desechable, que se añade a la cubeta de incubación con el medio de cultivo inoculado. Los medios selectivos deben contener sangre o carbón con el fin de eliminar los radicales tóxicos de oxígeno, y se añaden antibióticos para evitar el crecimiento de los microorganismos contaminantes. Por desgracia los antibióticos que se utilizan en la mayor parte de los medios de cultivo para *Campylobacter* pueden inhibir algunas especies (p. ej., *C. upsaliensis*). *Campylobacter* son microorganismos de **crecimiento lento** que generalmente necesitan un período de incubación de 48-72 horas o, incluso, más. *C. fetus* no es termófilo y es incapaz de desarrollarse a 42 °C; sin embargo, su aislamiento también necesita una atmósfera microaerófila.

### Identificación

La identificación preliminar de las cepas se basa en el crecimiento en unas condiciones seleccionadas, en su morfología microscópica característica y en la prueba de oxidasa y catalasa positiva.

### Detección de anticuerpos

Las pruebas serológicas para las inmunoglobulinas (Ig) M y G son útiles en los estudios epidemiológicos, pero no se utilizan para el diagnóstico de un paciente determinado.

## Tratamiento, prevención y control

La gastroenteritis por *Campylobacter* es típicamente una infección autolimitada que se trata mediante la reposición de los líquidos y de los electrolitos que se han perdido. El tratamiento antibiótico se debe usar en los pacientes con infecciones

graves o con septicemia. *Campylobacter* es sensible a una amplia variedad de antibióticos, como los macrólidos (p. ej., eritromicina, azitromicina y claritromicina), las tetraciclinas, los aminoglucósidos, el cloranfenicol, las fluoroquinolonas, la clindamicina, la amoxicilina/ácido clavulánico y el imipenem. La mayor parte de las cepas es resistente a las penicilinas, las cefalosporinas y las sulfamidas. **La eritromicina o la azitromicina** son los antibióticos de elección para el tratamiento de la enteritis, y las tetraciclinas o las quinolonas se administran como fármacos de segunda elección. La resistencia a las fluoroquinolonas ha aumentado, por lo que estos fármacos pueden ser menos eficaces. En los niños pequeños se ha utilizado amoxicilina/ácido clavulánico en lugar de las tetraciclinas, que están contraindicadas. Las infecciones sistémicas se tratan con aminoglucósidos, cloranfenicol o imipenem.

La exposición a *Campylobacter* entérico se previene con la preparación correcta de los alimentos (fundamentalmente de las aves de corral), evitando los productos lácteos sin pasteurizar y con la mejora de las medidas preventivas para evitar la contaminación de los depósitos de agua. Es improbable que se pueda llegar a eliminar el estado de portador de *Campylobacter* en los reservorios animales, como las gallinas y los pavos, por lo que persiste el riesgo de infecciones a partir de ellos.

## HELICOBACTER (cuadro 29-2)

En 1983 se detectaron unos **bacilos gramnegativos espirales** que se parecían a *Campylobacter* en pacientes con gastritis de tipo B (inflamación crónica del antro gástrico [extremo pilórico]). Estos microorganismos se clasificaron al principio como *Campylobacter*, pero posteriormente se reclasificaron como un nuevo género, *Helicobacter*. Posteriormente, los helicobacter fueron subdivididos en las especies que principalmente colonizan el estómago (**helicobacter gástricos**) y las que colonizan los intestinos (**helicobacter enterohepáticos**). La especie de helicobacter más importante es *Helicobacter pylori*, un helicobacter gástrico asociado a **gastritis, úlceras pépticas, adenocarcinoma gástrico y linfomas de linfocitos B del tejido linfoide asociado a la mucosa gástrica (MALT)** (tabla 29-3). Los **helicobacter enterohepáticos** más importantes asociados con la enfermedad en humanos son *Helicobacter cinaedi* y *Helicobacter fennelliae*, que se han aislado en varones homosexuales aquejados de proctitis, proctocolitis o enteritis. Los helicobacter también se han aislado a partir del estómago y los intestinos de muchos otros mamíferos (p. ej., monos, perros, gatos, guepardos, hurones, ratones y ratas). La mayor parte del debate en este capítulo estará restringido al helicobacter gástrico, *H. pylori*.

## Fisiología y estructura

Las especies de *Helicobacter* se clasifican según el análisis de la secuencia del ARNr 16S de sus genes, la composición de sus ácidos grasos celulares y la presencia de flagelos polares. Hasta ahora se han caracterizado 32 especies, pero esta taxonomía está cambiando muy rápidamente. Los helicobacter tienen **forma espiral** o bacilar en los cultivos recientes (0,5-1,0 μm de ancho por 2-4 μm de largo) y, como los campylobacter, pueden adoptar una morfología cocoide en los cultivos de mayor edad (fig. 29-2).

Todos los helicobacter gástricos, incluido *H. pylori*, son muy **móviles** (movilidad en sacacorchos) gracias a los flagelos polares y producen gran cantidad de **ureasa**. Se cree que estas propiedades son importantes para la supervivencia en los ácidos gástricos y el movimiento rápido a través de la capa de moco viscoso hacia un entorno de pH



## CUADRO 29-2

Resumen de *Helicobacter pylori*

## Biología, virulencia y enfermedad

Bacilos gramnegativos curvos

La producción de ureasa hasta niveles muy elevados es característica de los helicobacter gástricos (p. ej., *H. pylori*) e infrecuente en los helicobacter intestinales (importante prueba diagnóstica para *H. pylori*)

Múltiples factores contribuyen a la colonización gástrica, inflamación, alteración de la producción de ácido gástrico y destrucción tisular

*H. pylori* es una causa importante de gastritis aguda y crónica, úlceras pépticas, adenocarcinoma gástrico y linfoma MALT

## Epidemiología

Las infecciones son frecuentes, especialmente en los individuos de clase socioeconómica baja o en los países en desarrollo

Los humanos son el principal reservorio

La transmisión de una persona a otra es importante (típicamente fecal-oral)

Ubicuos y de distribución universal, no hay una incidencia estacional de la enfermedad

## Diagnóstico

Microscopía: el examen histológico de las muestras de biopsia es sensible y específico

La prueba de la ureasa es relativamente sensible y está dotada de elevada especificidad; la prueba de actividad de ureasa en el aliento es una prueba no invasiva

La prueba de antígeno de *H. pylori* es sensible y específica; se efectúa con muestras fecales

El cultivo requiere incubación en condiciones microaerófilas; el crecimiento es lento; relativamente insensible, salvo que se cultiven múltiples biopsias

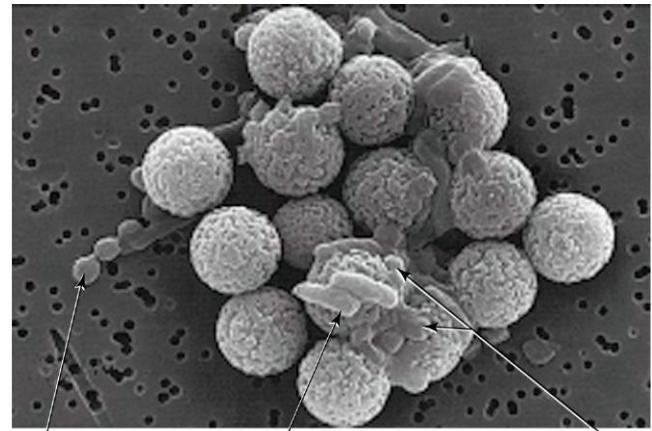
La serología es útil para demostrar exposición a *H. pylori*

## Tratamiento, prevención y control

Se han evaluado diferentes pautas para el tratamiento de las infecciones por *H. pylori*. El tratamiento combinado con un inhibidor de la bomba de protones (p. ej., omeprazol), un macrólido (p. ej., claritromicina) y un  $\beta$ -lactámico (p. ej., amoxicilina) durante 2 semanas ha conseguido un elevado número de éxitos

El tratamiento profiláctico de los individuos colonizados no ha demostrado ser útil, y potencialmente tiene efectos adversos, como el hecho de predisponer a los pacientes a adenocarcinomas de la región distal del esófago

No se dispone en la actualidad de vacunas humanas



Cocoides Bacilos Cocoides

**Figura 29-2** Microfotografía electrónica de barrido de *H. pylori* en un cultivo de 7 días. Los bacilos y las formas cocoides (flechas) se encuentran unidas a las bolas paramagnéticas usadas para la separación inmunomagnética. (Cortesía del Dr. L. Engstrand, Uppsala, Suecia)

neutro. La mayor parte de los helicobacter son catalasa y oxidasa positivos y no fermentan ni oxidan los carbohidratos, aunque pueden metabolizar los aminoácidos por vías de fermentación. En la membrana externa se encuentra el lipopolisacárido (LPS), que consta de un lípido A, un oligosacárido central y una cadena lateral O. El lípido A de *H. pylori* muestra una baja actividad de endotoxina en comparación con otras bacterias gramnegativas y la cadena lateral O se parece a nivel antigénico a los antígenos del grupo sanguíneo de Lewis, que pueden proteger a las bacterias de la eliminación inmunitaria.

El crecimiento de *H. pylori* y de otros helicobacter necesita un medio complejo complementado con sangre, suero, carbón, almidón o yema de huevo, condiciones microaerófilas (oxígeno bajo y dióxido de carbono aumentado) y un intervalo de temperatura de 30-37 °C. Como resulta relativamente difícil aislar helicobacter en cultivo e identificarlas mediante pruebas bioquímicas, la mayor parte de las enfermedades provocadas por *H. pylori* se confirman con técnicas distintas del cultivo (v. más adelante).

## Patogenia e inmunidad

*H. pylori* es una bacteria notable por su capacidad de colonizar de por vida el estómago de las personas no tratadas. La mayor parte de las investigaciones sobre los factores de virulencia de *Helicobacter* se han centrado en *H. pylori*. Múltiples factores contribuyen a la colonización gástrica, la inflamación, la alteración de la producción de ácido gástrico y la destrucción tisular características de la enfermedad por *H. pylori*. La colonización inicial se facilita por 1) el bloqueo de la producción de ácido gracias a la proteína inhibidora del ácido de la bacteria y 2) la neutralización de los ácidos gástricos con el amoníaco generado mediante la actividad ureasa de la bacteria. Los helicobacter con capacidad de movimiento activo pueden atravesar el moco gástrico y adherirse a las células epiteliales gástricas gracias a múltiples proteínas de adhesión a la superficie. Las proteínas de superficie se pueden unir también a proteínas del hospedador y esto ayuda a las bacterias a evitar la detección inmunitaria. Las lesiones tisulares localizadas vienen mediadas por los productos generados por la ureasa, mucinasa, fosfolipasas y la actividad de la citotoxina vacuolizante A (VacA), una proteína que tras sufrir endocitosis por las células epiteliales, causa lesiones en las células mediante la formación de

**Tabla 29-3** Especies de *Helicobacter* asociadas a enfermedades humanas

| Especies             | Hospedadores reservorio frecuentes | Enfermedad humana  |
|----------------------|------------------------------------|--|
| <i>H. pylori</i>     | <b>Humanos</b> , primates, cerdos  | <b>Gastritis, úlceras pépticas, adenocarcinoma gástrico</b> , linfomas de células B del tejido linfoide asociado a la mucosa |
| <i>H. cinaedi</i>    | <b>Humanos</b> , hámsteres         | <b>Gastroenteritis</b> , septicemia, proctocolitis   |
| <i>H. fennelliae</i> | <b>Humanos</b>                     | <b>Gastroenteritis</b> , septicemia, proctocolitis   |

En negrita figuran los hospedadores y las enfermedades más frecuentes.

vacuolas. Otro factor de virulencia importante de *H. pylori* es el **gen asociado a la citotoxina (*cagA*)**, que se localiza en un islote de patogenicidad que contiene unos 30 genes aproximadamente. Estos genes codifican una estructura (sistema de secreción de tipo IV), que actúa como una jeringa para inyectar la proteína CagA en las células epiteliales del hospedador, donde interfiere con la estructura del citoesqueleto normal de las células epiteliales. Los genes *cag* fosforribosiltransferasa isomerasa (PAI) también inducen la **producción de interleucina 8 (IL-8)**, que atrae a los neutrófilos. Se piensa que la liberación de proteasas y moléculas reactivas del oxígeno por los neutrófilos contribuye a la gastritis y las úlceras gástricas.

### Epidemiología

Desde 1984, año en que se aisló por primera vez este microorganismo en cultivo, se ha recogido una gran cantidad de información acerca de la prevalencia de *H. pylori*. La tasa más alta de portadores se encuentra en los países en vías de desarrollo, donde el 70-90% de la población está colonizada, la mayoría antes de los 10 años. A diferencia de esta situación, en países industrializados, como Estados Unidos, se ha observado que la prevalencia de colonización por *H. pylori* en individuos sanos es inferior al 40% y está disminuyendo gracias a la mejoría en la higiene y al tratamiento activo de los individuos colonizados. Estos estudios también han demostrado que del 70% al 100% de los pacientes con gastritis, úlceras gástricas y úlceras duodenales está infectado por *H. pylori*. **El ser humano constituye el principal reservorio de *H. pylori***, y se piensa que la colonización persiste durante toda la vida salvo que el hospedador reciba un tratamiento específico. Posiblemente la transmisión se produzca por **vía fecal-oral**.

Se ha hecho una observación interesante sobre la colonización por *H. pylori*. Este microorganismo se asocia claramente a enfermedades como la gastritis, las úlceras gástricas, el adenocarcinoma gástrico y los linfomas gástricos MALT. Sería previsible que el tratamiento de los individuos colonizados o infectados llevase a la reducción de estas enfermedades. Sin embargo, la colonización por *H. pylori* parece conferir protección frente a la enfermedad producida por el reflujo gastroesofágico y los adenocarcinomas de la región distal del esófago y del cardias gástrico. Por tanto, no parece conveniente eliminar a *H. pylori* en los pacientes sin enfermedad sintomática. Ciertamente, queda mucho que decir de la compleja relación entre *H. pylori* y su hospedador.

### Enfermedades clínicas (caso clínico 29-2)

La enfermedad asociada a los helicobacter presenta una relación directa con la localización de la colonización. Por ejemplo, *H. pylori* se asocia a gastritis, mientras que las especies enterohepáticas originan gastroenteritis. La colonización por *H. pylori* determina de forma invariable datos histológicos de **gastritis** (es decir, infiltración por neutrófilos y células mononucleares en la mucosa gástrica). La fase aguda de la gastritis se caracteriza por una sensación de plenitud, náuseas, vómitos e hipoclorhidria (menor producción de ácido en el estómago). Esto puede evolucionar a una gastritis crónica, en la que la enfermedad se limita al antro gástrico (donde existen menos células parietales secretoras de ácido) en pacientes con una secreción de ácido normal o afecta a todo el estómago (pangastritis) cuando se suprime la secreción ácida. Un 10-15% de los pacientes con gastritis crónica desarrollan úlceras pépticas. Las úlceras se suelen localizar en focos con inflamación

### CASO CLÍNICO 29-2

#### El descubrimiento de *Helicobacter pylori*

En 1984 los médicos australianos Marshall y Warren publicaron un descubrimiento que modificó de forma absoluta el tratamiento de la gastritis y la enfermedad ulcerosa péptica y que fundó las bases para comprender la causa de los adenocarcinomas y linfomas MALT gástricos (*Lancet* 1: 1311-1315, 1984). En un análisis de las biopsias gástricas de 100 pacientes consecutivos sometidos a una gastroscopia, estos autores identificaron la presencia de unos bacilos curvos gramnegativos parecidos a *Campylobacter* en 58 casos. Las bacterias se encontraron en la mayor parte de los pacientes con gastritis activas, úlceras gástricas y úlceras duodenales. Aunque se observaban microorganismos parecidos en las muestras de tejidos gástricos obtenidas 45 años antes, este trabajo llevó a retomar los estudios sobre el papel de este «nuevo» microorganismo en la enfermedad gástrica. A pesar del escepticismo con el que se acogió su publicación inicial, la importancia de su trabajo sobre este *Campylobacter* hizo que Marshall y Warren recibieran el Premio Nobel de Medicina en 2005.

intensa, especialmente en la unión entre el cuerpo y el antro (**úlceras gástricas**) o la parte proximal del duodeno (**úlceras duodenales**). *H. pylori* también origina el 85% de las úlceras gástricas y el 95% de las úlceras duodenales. El reconocimiento de la implicación de *H. pylori* ha modificado de forma espectacular el tratamiento y pronóstico de la enfermedad ulcerosa péptica.

La gastritis crónica acaba sustituyendo la mucosa gástrica normal por fibrosis con proliferación de un epitelio de tipo intestinal. Este proceso aumenta el riesgo de sufrir un **carcinoma gástrico** casi 100 veces. Este riesgo viene condicionado por la cepa de *H. pylori* y la respuesta del hospedador (las cepas *cagA* positivas y una elevada producción de IL-1 se asocian a un riesgo mayor de cáncer). Las infecciones por *H. pylori* se asocian también a infiltración por tejido linfocítico de la mucosa gástrica. En un número de pacientes muy pequeño, se puede producir una población monoclonal de linfocitos B que evolucionan a un **linfoma MALT**.

*H. cinaedi* y *H. fennelliae* pueden producir **gastroenteritis** y **bacteriemia**, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos (p. ej., varones homosexuales infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH]). Otra especie de taxonomía dudosa, que actualmente se llama «*Helicobacter* especie flexispira taxón 8» produce bacteriemia con celulitis e infecciones de heridas en pacientes inmunodeprimidos (p. ej., pacientes con agammaglobulinemia de Bruton ligada al cromosoma X).

### Diagnóstico de laboratorio

#### Microscopía

*H. pylori* se detecta en el examen histológico de las biopsias gástricas. Aunque el microorganismo se puede visualizar en las muestras teñidas con hematoxilina-eosina o Gram, la tinción de plata de Warthin-Starry es el método de tinción más sensible. Cuando se obtiene una muestra de calidad adecuada y la analiza un histólogo experto, la sensibilidad y especificidad de la prueba se aproximan al 100% y se considera diagnóstica. Al tratarse de una prueba invasiva, se prefieren otras alternativas para el diagnóstico habitual. El examen microscópico de muestras de heces para la detección de helicobacter no es fiable.

### Detección de antígenos

Es posible estudiar en la muestra de biopsia si existe actividad de la ureasa. La abundancia de ureasa producida por *H. pylori* permite la detección de su metabolito alcalino en menos de 2 horas. La sensibilidad de la prueba directa con muestras de biopsia oscila entre el 75% y el 95%; sin embargo, la especificidad se aproxima al 100%. Por tanto, una reacción positiva es un dato altamente sugestivo de infección activa. Igual que sucede con el estudio microscópico, la principal limitación de este método es la necesidad de tener una muestra de biopsia. La prueba no invasiva de la ureasa realizada en el aliento humano (prueba de la actividad ureásica en el aliento) tras el consumo de una solución de urea marcada con un isótopo muestra una sensibilidad y especificidad excelentes. Por desgracia, se trata de una prueba relativamente cara por el coste de los instrumentos para la detección.

Se han desarrollado una serie de inmunoensayos monoclonales y policlonales para la identificación de antígenos de *H. pylori* excretados en las heces, cuya sensibilidad y especificidad superan el 95%. Estas pruebas son sencillas, baratas y se pueden aplicar en muestras de heces en lugar de biopsias. En la actualidad, estas pruebas están ampliamente recomendadas tanto para la detección de las infecciones por *H. pylori* como para la confirmación de la curación después del tratamiento antibiótico.

### Pruebas basadas en los ácidos nucleicos

En la actualidad, las pruebas basadas en la amplificación de los ácidos nucleicos para detectar *H. pylori* y otros helicobacter enterohepáticos se limitan a los laboratorios de investigación y no se emplean en los laboratorios clínicos.

### Cultivo

*H. pylori* se adhiere a la mucosa gástrica y no se recupera de las heces o la sangre. Es posible aislar la bacteria en cultivo si se inocula la muestra en un medio de cultivo enriquecido suplementado con sangre, hemina o carbono y se incuba en una atmósfera microaerófila durante hasta 2 semanas. Sin embargo, el diagnóstico de infección por *H. pylori* se suele realizar con métodos no invasivos (p. ej., inmunoensayo) y el cultivo se reserva para las pruebas de sensibilidad a antibióticos.

### Identificación

La identificación de sospecha del microorganismo aislado se basa en sus características de crecimiento en condiciones selectivas, los hallazgos morfológicos microscópicos típicos y la detección de actividad oxidasa, ureasa y catalasa.

### Detección de anticuerpos

La serología es una importante herramienta para la detección selectiva en el diagnóstico de *H. pylori* mediante la utilización de las distintas pruebas comercializadas. Aunque los anticuerpos IgM desaparecen con rapidez, los anticuerpos de tipo IgA e IgG pueden persistir durante meses o años. Como los **títulos de anticuerpos persisten** durante muchos años, esta prueba no se puede emplear para discriminar entre infecciones actuales y antiguas. Además, los títulos de anticuerpos medidos no se correlacionan con la gravedad de la enfermedad ni con la respuesta al tratamiento. Sin embargo, estos estudios resultan útiles para demostrar la exposición a las bacterias, bien con fines epidemiológicos o para la valoración inicial de un paciente sintomático.

### Tratamiento, prevención y control

Se han valorado numerosos regímenes de antibióticos para el tratamiento de las infecciones por *H. pylori*. El uso de un antibiótico solo o combinado con bismuto resulta ineficaz. El máximo éxito en el tratamiento curativo de la gastritis o la úlcera péptica se ha conseguido mediante la combinación de un **inhibidor de la bomba de protones** (p. ej., omeprazol), un **macrólido** (p. ej., claritromicina) y un  **$\beta$ -lactámico** (p. ej., amoxicilina) que se deben administrar durante 7-10 días inicialmente. El fracaso del tratamiento se suele deber a la resistencia a la claritromicina. Se deberían realizar las pruebas de sensibilidad cuando el paciente no responde al tratamiento. Es posible emplear metronizadol en el tratamiento combinado, pero las resistencias son frecuentes.

La infección por *H. pylori* estimula una potente respuesta inflamatoria mediada por linfocitos TH1. El uso de antígenos de *H. pylori* en las vacunas experimentales para estimular los linfocitos TH1 agrava la inflamación. Por el contrario, el uso de antígenos combinados con adyuvantes mucosos que inducen la respuesta de linfocitos TH2 resulta protector en un modelo animal y permite erradicar las infecciones existentes. Todavía no se ha demostrado la eficacia de estas vacunas en humanos.

### ESTUDIO DE UN CASO Y PREGUNTAS

Una mujer y su hijo de 4 años acudieron al servicio de urgencias con antecedentes de 1 día de evolución de diarrea y espasmos abdominales. Ambos tenían febrícula, y se veía sangre macroscópicamente evidente en las muestras de heces del niño. Los síntomas habían aparecido 18 horas después de haber cenado una ensalada, pollo, maíz, pan y un pastel de manzana. Los hemocultivos fueron negativos, pero se aisló *C. jejuni* de los coprocultivos tanto de la madre como del niño.

1. ¿Qué alimento es el responsable con más probabilidad de estas infecciones? ¿Qué medidas se deberían establecer para prevenir estas infecciones?
2. Enumere tres especies de *Campylobacter* que se hayan asociado a gastroenteritis. Nombre la especie de *Campylobacter* que se asocia con mayor frecuencia a septicemia.
3. ¿Qué enfermedades se han asociado a *H. pylori*?, ¿y a *H. cinaedi* y *H. fennelliae*?
4. *H. pylori* posee un gran número de factores de virulencia. ¿Qué factores interfieren en la secreción ácida del estómago?, ¿y en la adherencia al epitelio gástrico?, ¿y en la alteración de la mucosidad gástrica?, ¿y en la interferencia en la destrucción fagocítica?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentCoonsult.es](http://www.StudentCoonsult.es)

### BIBLIOGRAFÍA

- Algood H, Cover T: *Helicobacter pylori* persistence: an overview of interactions between *H. pylori* and host immune defenses, *Clin Microbiol Rev* 19:597-613, 2006.
- Farinha P, Gascoyne R: *Helicobacter pylori* and MALT lymphoma, *Gastroenterology* 128:1579-1605, 2005.
- Friedman L: *Helicobacter pylori* and nonulcer dyspepsia (editorial), *N Engl J Med* 339:1928-1930, 1998.
- Kabir S: The current status of *Helicobacter pylori* vaccines: a review, *Helicobacter* 12:89-102, 2007.
- Kusters JG, van Vliet A, Kuipers EJ: Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection, *Clin Microbiol Rev* 19:449-490, 2006.

- Lastovica A: Emerging *Campylobacter* spp.: the tip of the iceberg, *Clin Microbiol Newslett* 28:49-55, 2006.
- Marshall B: *Helicobacter pylori*: 20 years on, *Clin Med* 2:147-152, 2002.
- Nachamkin I, et al: *Campylobacter* species and Guillain-Barré syndrome, *Clin Microbiol Rev* 11:555-567, 1998.
- Passaro D, Chosy EJ, Parsonnet J: *Helicobacter pylori*: consensus and controversy, *Clin Infect Dis* 35:298-304, 2002.
- Samuel MC, et al: Epidemiology of sporadic *Campylobacter* infection in the United States and declining trend in incidence, FoodNet 1996-1999, *Clin Infect Dis* 38:S165-S174, 2004.
- Solnick J: Clinical significance of *Helicobacter* species other than *Helicobacter pylori*, *Clin Infect Dis* 36:348-354, 2003.



## RESPUESTAS

1. *Campylobacter* se muestra como un microorganismo fino con la resolución de la microscopía óptica, y por lo general no se observa en las muestras teñidas por el Gram. El crecimiento de *C. jejuni* y *C. coli* requiere la incubación a una temperatura elevada y en atmósfera microaerófila suplementada con dióxido de carbono. El crecimiento de *Helicobacter* también es dificultoso, por lo que requiere medios enriquecidos, una atmósfera microaerófila e incubación prolongada.

## ESTUDIO DE UN CASO: RESPUESTAS

1. Las infecciones por *C. jejuni* se han asociado con una gran variedad de productos alimentarios; sin embargo, el origen más frecuente de las infecciones son las aves de granja contaminadas. El cocinado completo de todas las aves y la desinfección de todas las superficies en donde se preparan las aves sin cocinar pueden evitar las infecciones.

2. Las tres especies de *Campylobacter* que se asocian con mayor frecuencia a la gastroenteritis son *C. jejuni*, *C. coli* y *C. upsaliensis*. *C. fetus* es la especie más frecuentemente asociada con septicemia.

3. Las enfermedades causadas por *H. pylori* incluyen gastritis, úlceras pépticas, adenocarcinoma gástrico y linfomas

2. Síndrome de Guillain-Barré; artritis reactiva.

3. *H. pylori* bloquea la producción de ácido en el estómago por la producción de proteínas inhibitorias de ácido y neutraliza los ácidos gástricos con el amoníaco producido por su actividad ureásica. Las bacterias son activamente móviles y penetran rápidamente a través del moco gástrico y se adhieren a las células epiteliales gástricas, a lo que sigue la penetración en el interior de las células.

gástricos de linfocitos B MALT. *H. cinaedi* y *H. fennelliae* colonizan el tracto gastrointestinal y se han asociado con proctitis, proctocolitis y enteritis en varones homosexuales.

4. *H. pylori* produce una proteína inhibidora de ácido que induce hipoclorhidria durante la infección aguda mediante el bloqueo de la secreción de ácido por las células parietales. La ureasa producida por *H. pylori* también neutraliza los ácidos gástricos por degradación de la urea a amoníaco. *H. pylori* produce varias adhesinas que median en la unión al epitelio gástrico, incluida la adhesión al ácido siálico, la adhesión al grupo sanguíneo de Lewis y varias otras hemaglutininas. La mucinasa y las fosfolipasas desestructuran el moco gástrico y la superóxido dismutasa y la catalasa interfieren en la muerte por fagocitosis.

# Pseudomonas y bacterias relacionadas

*Pseudomonas* y otros bacilos no fermentadores que se comentan en este capítulo son principalmente patógenos oportunistas responsables de infecciones en pacientes hospitalizados, pacientes con defectos inmunitarios innatos (p. ej., función pulmonar comprometida) o después de traumatismos (p. ej., contaminación de una herida).

1. ¿Qué factores epidemiológicos comparten *Pseudomonas*, *Burkholderia* y *Stenotrophomonas*?
2. ¿Cuál es el factor de virulencia más importante en *Pseudomonas aeruginosa* y de qué modo funciona?
3. ¿Qué población de pacientes está expuesta al riesgo de infección con *Burkholderia cepacia*? ¿Cuál es la infección en estos pacientes?
4. ¿Qué antibióticos son generalmente eficaces frente a *Pseudomonas* pero no frente a *Stenotrophomonas*, y frente a *Stenotrophomonas maltophilia* pero no frente a *P. aeruginosa*?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

*Pseudomonas* y otros bacilos no fermentadores relacionados son patógenos oportunistas de plantas, animales y el ser humano. Para complicar nuestra comprensión de estos microorganismos, la clasificación taxonómica ha sufrido numerosos cambios en los últimos años. A pesar de los muchos géneros existentes, la mayor parte de los microorganismos con importancia clínica pertenecen a cinco géneros: *Pseudomonas*, *Burkholderia*, *Stenotrophomonas*, *Acinetobacter* y *Moraxella* (tabla 30-1). Este capítulo se centrará en este grupo de microorganismos.

## PSEUDOMONAS (cuadro 30-1)

El género *Pseudomonas* estaba constituido inicialmente por una gran colección heterogénea de bacterias sin capacidad de fermentación que se agruparon por sus parecidos morfológicos. Se denominaron *pseudomonas* porque se suelen disponer en parejas de células que recuerdan a una célula única (fig. 30-1). En 1992, este género se subdividió en una serie de géneros nuevos (incluidas *Burkholderia* y *Stenotrophomonas*); sin embargo, *Pseudomonas* sigue incluyendo casi 200 especies. La más importante es *Pseudomonas aeruginosa*, que se comenta en este capítulo.

Los miembros de este género se encuentran en el suelo, en los compuestos orgánicos en descomposición, en la vegetación y en el agua. Por desgracia, se encuentran en todo el ambiente hospitalario, en reservorios húmedos como los alimentos, las flores cortadas, los lavabos, los baños, las mopas para fregar suelos, los equipos de diálisis y terapia respiratoria e incluso en las soluciones desinfectantes. Es raro que las personas sean portadoras dentro de la flora microbiana normal, salvo en los pacientes hospitalizados y en hospedadores inmunodeprimidos ambulatorios.

El amplio entorno en el que se distribuye *Pseudomonas* se explica por sus sencillas exigencias para crecer y versatilidad nutricional. Pueden emplear muchos compuestos orgánicos como fuente de carbono y nitrógeno, y algunas cepas consiguen incluso crecer en agua destilada empleando

oligonutrientes. Estos microorganismos tienen también muchos factores estructurales, toxinas y enzimas que potencian su virulencia y los hacen resistentes a la mayor parte de los antibióticos de uso habitual. De hecho, resulta sorprendente que no sean patógenos más frecuentes, dada su presencia ubicua, la capacidad de crecer en casi todos los entornos, la virulencia y la resistencia a muchos antibióticos. Por suerte, las infecciones por *Pseudomonas* son **fundamentalmente oportunistas** (es decir, se limitan a pacientes tratados con antibióticos de amplio espectro que suprimen las poblaciones de bacterias intestinales normales o en pacientes con alteraciones de las defensas).

## Fisiología y estructura

La especie *Pseudomonas* suele incluir bacilos gramnegativos rectos o ligeramente curvados en general móviles (0,5-1,0 por 1,5-5,0  $\mu\text{m}$ ), que se disponen típicamente en parejas (fig. 30-1). Los microorganismos emplean los carbohidratos mediante la **respiración aerobia** de forma que el oxígeno es el aceptor terminal de los electrones. Aunque se describen como aerobios obligados, pueden crecer de forma anaerobia utilizando nitratos o arginina como aceptor alternativo para los electrones. La presencia de **citocromo oxidasa** (que se detecta en una prueba rápida de 5 minutos) en la especie de *Pseudomonas* se emplea para distinguirla de las Enterobacteriaceae y *Stenotrophomonas*. Algunas cepas aparecen **mucoides** por la abundancia de una cápsula de polisacárido (fig. 30-2); estas cepas resultan especialmente frecuentes en los pacientes con fibrosis quística (FQ). Algunas especies producen **pigmentos difusibles** (p. ej., piocianina [azul], pioverdina [verde-amarillento] y piorrubina [pardo-rojizo]), que explican su aspecto característico en el cultivo y simplifican la identificación preliminar.

## Patogenia e inmunidad

*P. aeruginosa* cuenta con muchos factores de virulencia, que incluyen adhesinas, toxinas y enzimas. Además, el sistema de transmisión utilizado por *Pseudomonas*, el sistema de

**Tabla 30-1** Bacilos gramnegativos no fermentadores relevantes

| Microorganismo          | Origen histórico  |
|-------------------------|---|
| <i>Acinetobacter</i>    | <i>akinetos</i> , incapaz de desplazarse; <i>bactrum</i> , barra (bacilos inmóviles)  |
| <i>A. baumannii</i>     | <i>baumannii</i> , recibe su nombre del microbiólogo Baumann  |
| <i>A. Iwoffii</i>       | <i>Iwoffii</i> , recibe su nombre del microbiólogo Lwoff  |
| <i>Burkholderia</i>     | <i>Burkholderia</i> , recibe su nombre del microbiólogo Burkholder  |
| <i>B. cepacia</i>       | <i>cepacia</i> , semejante a una cebolla (las cepas iniciales se aislaron a partir de cebollas podridas)  |
| <i>B. mallei</i>        | <i>mallei</i> , derivado de «malleus», nombre latino para la enfermedad equina muermo   |
| <i>B. pseudomallei</i>  | <i>pseudes</i> , falso; <i>mallei</i> (en referencia a la gran semejanza de esta especie a <i>B. mallei</i> )   |
| <i>Moraxella</i>        | <i>Moraxella</i> , recibe su nombre del oftalmólogo suizo Morax, quien reconoció la especie por primera vez   |
| <i>M. catarrhalis</i>   | <i>catarrhus</i> , catarro (en referencia a la inflamación de las membranas mucosas de las vías respiratorias)  |
| <i>Pseudomonas</i>      | <i>pseudes</i> , falso; <i>monas</i> , una unidad (alude al aspecto en la tinción de Gram de parejas de organismos que se parecen a una célula suelta)                                      |
| <i>P. aeruginosa</i>    | <i>aeruginosa</i> , repleto de óxido de cobre o verde (se refiere a los pigmentos azul y amarillo sintetizados por esta especie que le dan aspecto verde)                                   |
| <i>Stenotrophomonas</i> | <i>Stenos</i> , estrecho; <i>trophos</i> , el que se alimenta; <i>monas</i> , unidad (en referencia a la observación de que estas delgadas bacterias requieren pocos sustratos para crecer) |
| <i>S. maltophilia</i>   | <i>malt</i> , malta; <i>philia</i> , amigo (amigo de la malta)  |

secreción de tipo III, resulta especialmente eficaz para la inyección de toxinas dentro de la célula hospedadora. A pesar de los múltiples factores de virulencia, la mayor parte de los expertos consideran que múltiples factores deben colaborar para que *P. aeruginosa* produzca enfermedad.

### Adhesinas

Como ocurre con muchas bacterias, la adherencia a las células hospedadoras resulta esencial para ocasionar la infección. Al menos cuatro componentes de superficie de *P. aeruginosa* facilitan esta adherencia: 1) flagelos, 2) *pili*, 3) lipopolisacáridos (LPS) y 4) alginato. Los flagelos y los *pili* también influyen sobre la movilidad de *P. aeruginosa* y el componente de lípido A de los LPS es responsable de la actividad de la endotoxina. El alginato es un exopolisacárido mucoide que forma una **cápsula** prominente sobre la superficie bacteriana y protege al microorganismo de la fagocitosis y de la destrucción por los antibióticos. La producción de este polisacárido mucoide está sometida a una regulación compleja. Los genes que controlan la producción del polisacárido alginato se pueden activar en algunos pacientes, como los que sufren una FQ y otras enfermedades respiratorias crónicas y que están predispuestos a la colonización a largo plazo por estas cepas mucoides de *P. aeruginosa*.

### Toxinas secretadas y enzimas

Se cree que la **exotoxina A (ETA)** es uno de los factores de virulencia más importantes producidos por las cepas patógenas de *P. aeruginosa*. Esta toxina **altera la síntesis de proteínas** al inhibir la elongación de la cadena peptídica en las células eucariotas de un modo semejante a la toxina diftérica producida por *Corynebacterium diphtheriae*. Sin embargo, las exotoxinas

**CUADRO 30-1**

### Resumen de *Pseudomonas aeruginosa*

#### Biología, virulencia y enfermedad

Bacilos gramnegativos pequeños que se disponen habitualmente en parejas

Aerobio obligado; oxidador de glucosa, requerimientos nutricionales sencillos

Cápsula mucoide de polisacáridos

Múltiples factores de virulencia, incluidas las adhesinas (p. ej., flagelos, *pili*, lipopolisacárido y cápsula de alginato), las toxinas secretadas y las enzimas (p. ej., exotoxina A, piocianina, pioverdina, elastasas, proteasas, fosfolipasa C, exoenzimas S y T) y resistencia antimicrobiana

Las enfermedades incluyen infecciones respiratorias, urinarias, de piel y tejidos blandos, oculares, auditivas y también bacteriemias y endocarditis

#### Epidemiología

Ubicuo en la naturaleza y en los ambientes húmedos de los hospitales (p. ej., flores, lavabos, cuartos de baño, respiradores y equipos de diálisis)

Sin incidencia estacional de la enfermedad

Pueden colonizar de forma transitoria el tracto respiratorio y digestivo de los pacientes hospitalizados, fundamentalmente de aquellos que se tratan con antibióticos de amplio espectro, con equipos de tratamiento respiratorio o que tienen hospitalizaciones prolongadas

#### Diagnóstico

Crece con facilidad en los medios normales de laboratorio

Se identifica por las características de sus colonias (p. ej.,  $\beta$ -hemolíticas, pigmento verde, olor a uva) y por pruebas bioquímicas sencillas (p. ej., reacción positiva de la oxidasa; utilización oxidativa de carbohidratos)

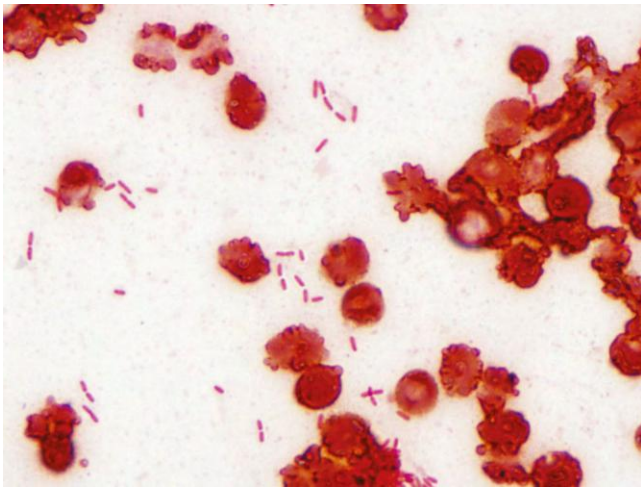
#### Tratamiento, prevención y control

Con frecuencia es necesaria la combinación de antibióticos (p. ej., aminoglucósidos y  $\beta$ -lactámicos); la monoterapia es generalmente ineficaz y puede seleccionar cepas resistentes

Los esfuerzos para controlar las infecciones que se adquieren en el hospital se deben concentrar en prevenir la contaminación de los equipos médicos estériles y la transmisión nosocomial; el uso innecesario de antibióticos de amplio espectro puede seleccionar microorganismos resistentes

producidas por estos dos microorganismos son estructural e inmunológicamente diferentes, y la ETA es menos potente que la toxina diftérica. La ETA probablemente participe en la dermatonecrosis que tiene lugar en las quemaduras, el daño corneal en las infecciones oculares y el daño tisular en las infecciones pulmonares crónicas.

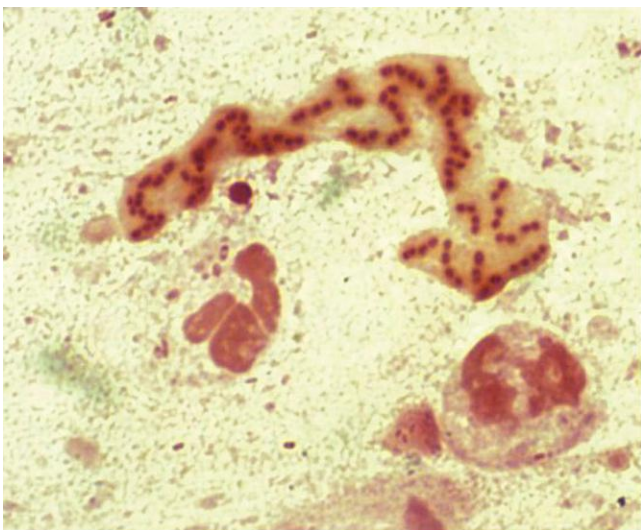
Un pigmento azul, **piocianina**, producido por *P. aeruginosa*, cataliza la producción de superóxido y peróxido de hidrógeno, las formas tóxicas del oxígeno. Este pigmento estimula también la liberación de interleucina 8 (IL-8), lo que potencia la atracción de los neutrófilos. Un pigmento verde-amarillento, **pioverdina**, es un sideróforo, que se liga al hierro para usarlo en el metabolismo. Este pigmento regula también la secreción de otros factores de virulencia, incluida la ETA.



**Figura 30-1** Tinción de Gram de *Pseudomonas aeruginosa* con células dispuestas de forma individual y en parejas.

Dos elastasas, LasA (**serina proteasa**) y LasB (**metaloproteasa de zinc**), actúan de manera sinérgica para degradar la elastina, lo que ocasiona daños en los tejidos que contienen elastina y en el parénquima pulmonar, así como lesiones hemorrágicas (**ectima gangrenoso**) que se asocian a las infecciones diseminadas por *P. aeruginosa*. Estas enzimas degradan también los componentes del complemento e inhiben la quimiotaxis y la función de los neutrófilos, lo que provoca una mayor diseminación y daño tisular en las infecciones agudas. Las infecciones crónicas por *Pseudomonas* se caracterizan por la formación de anticuerpos frente a LasA y LasB, con acumulación de los inmunocomplejos en los tejidos infectados. Al igual que las elastasas, la **proteasa alcalina** participa en la destrucción tisular y en la diseminación de *P. aeruginosa*. También interfiere en la respuesta inmunitaria del hospedador.

La **fosfolipasa C** es una hemolisina termolábil que degrada los lípidos y la lecitina, de modo que facilita la destrucción tisular. No está claro el papel exacto de esta enzima en las infecciones respiratorias y urinarias (ITU), aunque se ha visto



**Figura 30-2** Tinción de Gram de *Pseudomonas aeruginosa* rodeada de material capsular mucoide en un paciente aquejado de fibrosis quística.

una importante asociación entre la producción de hemolisina y la enfermedad.

Las **exoenzimas S y T** son toxinas extracelulares producidas por *P. aeruginosa*. Cuando las proteínas son introducidas en sus células eucariotas diana por el sistema de secreción de tipo III, se produce un daño en las células epiteliales que facilita la diseminación de las bacterias, la invasión tisular y la necrosis. Esta citotoxicidad está mediada por una reorganización de la actina.

### Resistencia a antibióticos

*P. aeruginosa* posee una **resistencia intrínseca a muchos antibióticos** y puede mutar a cepas aún más resistentes durante el tratamiento. Aunque se han identificado numerosos mecanismos de resistencia, la **mutación de las proteínas porinas** constituye el principal mecanismo de resistencia. La penetración de los antibióticos en la célula pseudomónica tiene lugar principalmente a través de los poros de la membrana externa. La alteración de las proteínas que configuran la pared de estos poros (porinas) con el fin de restringir el flujo al interior de la célula conlleva la aparición de resistencia a numerosos grupos de antibióticos de manera simultánea. *P. aeruginosa* sintetiza, asimismo, diferentes  $\beta$ -lactamasas que pueden inactivar numerosos antibióticos  $\beta$ -lactámicos (p. ej., penicilinas, cefalosporinas, carbapenems).

### Epidemiología

*Pseudomonas* es un patógeno oportunista presente en una gran variedad de ambientes. La capacidad para aislar este microorganismo de las superficies húmedas puede verse limitada solamente por los esfuerzos para detectar los microorganismos. *Pseudomonas* tiene unos requerimientos nutricionales mínimos, puede tolerar un amplio intervalo de temperaturas (4-42 °C) y es resistente a muchos antibióticos y desinfectantes. De hecho, el aislamiento de *Pseudomonas* a partir del ambiente (p. ej., un lavamanos o el suelo de un hospital) tiene un escaso significado a no ser que existan indicios epidemiológicos de que el lugar contaminado sea un reservorio de la infección.

Además, el aislamiento de *Pseudomonas* en un paciente hospitalizado constituye un motivo de preocupación, pero normalmente no justifica la intervención terapéutica, a no ser que existan indicios de enfermedad. La recuperación de *Pseudomonas*, particularmente de especies diferentes a *P. aeruginosa*, a partir de una muestra clínica puede representar una mera colonización del paciente o bien suponer una contaminación ambiental de la muestra durante su obtención o procesamiento en el laboratorio.

### Enfermedades clínicas

#### Infecciones pulmonares

Las infecciones de las vías respiratorias inferiores por *P. aeruginosa* pueden variar en gravedad desde una **colonización asintomática** o una inflamación benigna de los bronquios (**traqueobronquitis**) hasta una **bronconeumonía necrosante** grave. La colonización se da en pacientes con FC, en los aquejados de otras enfermedades pulmonares crónicas y en neutropénicos. Las infecciones en los pacientes con FQ se han asociado a la exacerbación de la entidad de base, así como con procesos pulmonares invasivos. Las cepas mucoides son las que se suelen aislar en las muestras de estos pacientes, y son difíciles de erradicar ya que las infecciones crónicas por estas bacterias





**Figura 30-3** Infección por *Pseudomonas* de una quemadura. (De Cohen J, Powderly WB: *Infectious diseases*, 2.ª ed., St. Louis, 2004, Mosby)

se asocian con un aumento progresivo de la resistencia a los antibióticos.

Las circunstancias que predisponen a los pacientes inmunodeprimidos a contraer infecciones por *Pseudomonas* son 1) el tratamiento previo con antibióticos de amplio espectro que alteran la población bacteriana protectora normal y 2) el uso de respiradores, que pueden introducir el microorganismo en las vías respiratorias inferiores. La enfermedad invasiva en esta población se caracteriza por una bronconeumonía típicamente bilateral, difusa, con formación de microabscesos y necrosis de los tejidos. La tasa de mortalidad es de hasta el 70%.

#### Infecciones de piel y tejidos blandos primarias

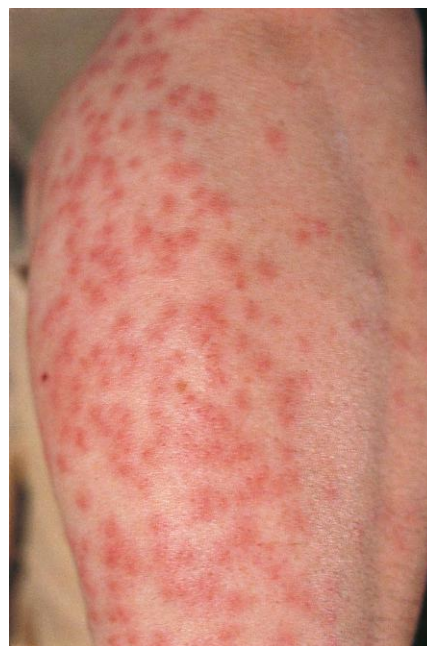
*P. aeruginosa* puede producir varias infecciones cutáneas. Las infecciones mejor conocidas son las **infecciones de las quemaduras** (fig. 30-3). La colonización de una quemadura, seguida de un daño vascular localizado, necrosis tisular y finalmente bacteriemia, es frecuente en los pacientes con quemaduras graves. La superficie húmeda de la quemadura y la falta de respuesta de los neutrófilos a la invasión tisular predisponen a los pacientes a adquirir estas infecciones. El tratamiento de las heridas con cremas de antibióticos tópicos sólo ha obtenido un éxito limitado en el control de estas infecciones.

La **foliculitis** (fig. 30-4; caso clínico 30-1) es otra infección frecuente producida por *Pseudomonas*, que se produce por la inmersión en agua contaminada (p. ej., jacuzzis, hidromasajes, piscinas). Las infecciones secundarias por *Pseudomonas* pueden ocurrir también en los individuos que tienen acné o que se depilan las piernas. Por último, *P. aeruginosa* puede producir infecciones en las uñas de la mano en los individuos que exponen las manos de manera frecuente al agua o que acuden con frecuencia a los «salones de manicura».

*P. aeruginosa* es también la causa más frecuente de **ostecondritis** (inflamación del hueso y el cartílago) del pie tras una herida penetrante (p. ej., la producida al pisar un clavo).

#### Infecciones del aparato urinario

La infección del aparato urinario aparece principalmente en los pacientes con **sondas urinarias** de larga duración. Generalmente estos pacientes reciben múltiples pautas de antibióticos, lo que tiende a seleccionar cepas más resistentes de bacterias como *Pseudomonas*.



**Figura 30-4** Foliculitis por *Pseudomonas*. (De Cohen J, Powderly WB: *Infectious diseases*, 2.ª ed., St. Louis, 2004, Mosby)

#### Infecciones del oído

Con frecuencia, la **otitis externa** se debe a la infección por *P. aeruginosa*, y la natación es un importante factor de riesgo («**oído de nadador**»). Esta infección localizada se puede tratar con antibióticos tópicos y con agentes que favorezcan la desecación. La **otitis externa maligna** es una forma de enfermedad virulenta que se observa fundamentalmente en los diabéticos y en los ancianos. Puede invadir los tejidos subyacentes, puede producir daño en los pares craneales y en los huesos y puede poner en riesgo la vida. Estos últimos pacientes requieren un tratamiento agresivo antimicrobiano y quirúrgico. *P. aeruginosa* se asocia también a la **otitis media crónica**.

#### Infecciones oculares

Las infecciones oculares tienen lugar con posterioridad a un traumatismo inicial en la córnea (p. ej., abrasión por lentes de contacto, arañazo de la superficie ocular) y la posterior

#### CASO CLÍNICO 30-1

##### Foliculitis por *Pseudomonas*

Ratnam y cols. (*J Clin Microbiol* 23:655-659, 1986) describieron un brote de foliculitis causada por *P. aeruginosa* entre los huéspedes de un hotel canadiense. Una serie de ellos presentaron un exantema cutáneo, que debutó en forma de pápulas eritematosas pruriginosas que progresaron a pústulas eritematosas distribuidas por las axilas, el abdomen y las nalgas. En la mayor parte de los casos el exantema se resolvió de forma espontánea en 5 días. El departamento de salud local analizó el brote y determinó que la fuente era una sauna contaminada por una elevada concentración de *P. aeruginosa*. Este brote se terminó cuando se drenó, limpió e hipercloró la sauna. Las infecciones cutáneas de este tipo son frecuentes en individuos que se exponen mucho a aguas contaminadas.

exposición a *P. aeruginosa* en el agua contaminada. Se producen **úlceras corneales** que pueden progresar rápidamente a una enfermedad con riesgo de pérdida del ojo a no ser que se instaure un tratamiento precoz.

### Bacteriemia y endocarditis

La **bacteriemia** por *P. aeruginosa* es clínicamente indistinguible de la que producen otras bacterias gramnegativas. Sin embargo, la tasa de mortalidad de los pacientes afectados es mayor en la bacteriemia por *P. aeruginosa* debido a 1) la predilección de este microorganismo por los pacientes inmunodeprimidos, 2) la dificultad para tratar las cepas resistentes a los antibióticos y 3) la virulencia intrínseca de *Pseudomonas*. La bacteriemia afecta con una frecuencia mayor a los pacientes con neutropenia, diabetes mellitus, quemaduras extensas y neoplasias hematológicas. La mayor parte de las bacteriemias se originan en infecciones de las vías respiratorias inferiores, el aparato urinario, la piel y los tejidos blandos (principalmente las infecciones de quemaduras). Aunque únicamente se observan en una minoría de pacientes aquejados de bacteriemia, se pueden producir unas lesiones cutáneas características (**ectima gangrenoso**). Las lesiones se manifiestan como vesículas eritematosas que se tornan hemorrágicas, necróticas y ulceradas. El examen microscópico de estas lesiones revela la presencia de numerosos microorganismos, destrucción vascular (lo que explica la naturaleza hemorrágica de las lesiones), así como ausencia de neutrófilos, como se esperaría en los pacientes neutropénicos.

La **endocarditis** por *Pseudomonas* es infrecuente y se registra principalmente en adictos a drogas por vía parenteral. Estos pacientes adquieren la infección a través de los instrumentos empleados para preparar la droga, los cuales están contaminados con microorganismos que se transmiten a través del agua. La válvula tricúspide se ve a menudo afectada, y la infección se asocia a una evolución crónica, si bien su pronóstico es más favorable que en los pacientes que tienen infecciones de las válvulas aórtica o mitral.

### Otras infecciones

*P. aeruginosa* produce también otras infecciones, como son aquellas que se localizan en el aparato digestivo, en el sistema nervioso central y en el sistema musculoesquelético. Las condiciones de base necesarias para la mayoría de estas infecciones son 1) la presencia del microorganismo en un reservorio húmedo y 2) la elusión o eliminación de las defensas del hospedador (p. ej., traumatismo cutáneo, eliminación de la flora microbiana normal como consecuencia de la administración de antibióticos, neutropenia).

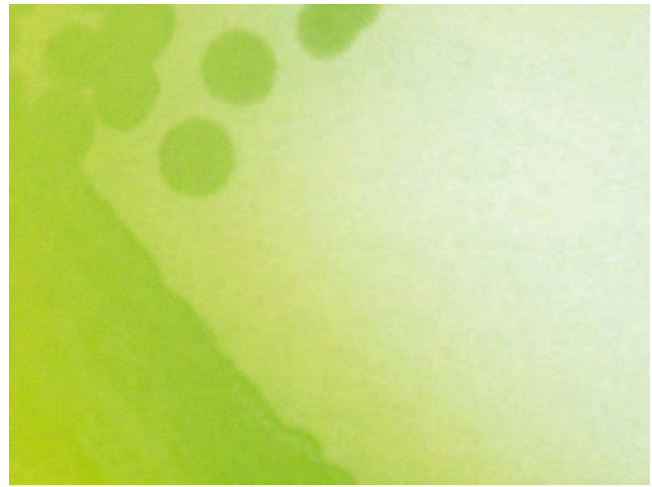
## Diagnóstico de laboratorio

### Microscopia

La observación de bacilos gramnegativos delgados dispuestos sueltos o formando parejas sugiere *Pseudomonas*, aunque no es patognomónica; *Burkholderia*, *Stenotrophomonas* y otros microorganismos parecidos a *pseudomonas* comparten una morfología similar.

### Cultivo

Dado que *Pseudomonas* tiene exigencias nutricionales muy sencillas, es fácil recuperar esta bacteria en medios de aislamiento frecuentes, como agar sangre o agar MacConkey. Necesitan incubación aerobia (salvo que dispongan de nitrato), de forma que su crecimiento en caldo de cultivo se suele limitar a la superficie de contacto entre el caldo



**Figura 30-5** Morfología de las colonias de *Pseudomonas aeruginosa*; obsérvese la pigmentación verdosa asociada a la producción de dos pigmentos hidrosolubles: piocianina azul y fluoresceína amarilla.

y el aire, lugar en el cual la concentración de oxígeno es máxima.

### Identificación

La morfología de las colonias (p. ej., tamaño de la colonia, actividad hemolítica, pigmentación, olor; **fig. 30-5**) y los resultados de una selección de pruebas bioquímicas rápidas (p. ej., reacción positiva de la **oxidasa**) bastan para la identificación preliminar de las cepas. Por ejemplo, *P. aeruginosa* crece rápidamente y forma colonias planas con bordes que se van extendiendo,  **$\beta$ -hemólisis**, una **pigmentación verde** relacionada con la producción de los pigmentos azul (piocianina) y amarillo-verdoso (pioverdina) y un **olor dulce** característico **semejante al de las uvas**. Aunque la identificación definitiva de *P. aeruginosa* es relativamente sencilla, se necesita una amplia batería de pruebas fisiológicas para identificar otras especies.

### Tratamiento, prevención y control

El tratamiento antimicrobiano de las infecciones por *Pseudomonas* es frustrante, debido a que 1) las bacterias suelen presentar resistencia a la mayoría de los antibióticos y 2) el paciente infectado, con las defensas alteradas, es incapaz de potenciar la actividad antibiótica. Incluso los microorganismos sensibles se pueden volver resistentes durante el tratamiento al inducir la formación de enzimas que inactivan los antibióticos (p. ej.,  $\beta$ -lactamasas) o la mutación de genes que codifican la porinas de la membrana externa (de forma que los antibióticos no pueden penetrar en la célula), o bien a través de transferencia de la resistencia mediada por plásmidos de una bacteria resistente a otra sensible. Se necesita generalmente una **combinación de antibióticos activos** para el éxito en el tratamiento de los pacientes con infecciones graves.

Los intentos para eliminar *Pseudomonas* de los hospitales son inútiles en la práctica, dada la presencia ubicua de los microorganismos en los depósitos de agua. Las prácticas eficaces para el control de la infección se deben centrar en **prevenir la contaminación de los equipos estériles**, como los de terapia respiratoria o las máquinas de diálisis, y la contaminación cruzada de los pacientes por el personal sanitario. También se debe evitar el uso inadecuado de los antibióticos de amplio espectro, debido a que este uso puede suprimir la flora microbiana normal y permitir el crecimiento excesivo de cepas resistentes de *Pseudomonas*.

## BURKHOLDERIA

En 1992 siete especies que se clasificaban previamente como *Pseudomonas* fueron reclasificadas como miembros del nuevo género *Burkholderia*. Posteriormente se apreció que la especie más frecuente, *B. cepacia*, era en realidad un complejo de 17 especies. Dado que la mayor parte de los laboratorios no consiguen identificar las distintas especies, este conjunto se suele denominar complejo *B. cepacia*. El complejo *B. cepacia*, *Burkholderia gladioli* y *Burkholderia pseudomallei* son importantes patógenos humanos dentro de este género (cuadro 30-2); otras especies (p. ej., *Burkholderia mallei*) se asocian con menos frecuencia a enfermedad humana.

Igual que *P. aeruginosa*, las especies de *Burkholderia* pueden colonizar una amplia variedad de superficies húmedas y son patógenos oportunistas (caso clínico 30-2). Los pacientes especialmente susceptibles de sufrir infecciones pulmonares por el complejo *B. cepacia* y *B. gladioli* son los que sufren FQ o enfermedad granulomatosa crónica (EGC, una inmunodeficiencia primaria en la cual los leucocitos tienen una actividad microbicida intracelular defectuosa). La colonización del aparato respiratorio de los pacientes con FQ por el complejo *B. cepacia* tiene un pronóstico tan malo que se considera una contraindicación para el trasplante pulmonar. El complejo *B. cepacia* es responsable también de las ITU en pacientes sondados, de la septicemia (especialmente en pacientes con vías intravasculares contaminadas) y de otras infecciones oportunistas. Salvo las infecciones pulmonares, el complejo *B. cepacia* muestra un nivel de virulencia relativamente bajo y estos microorganismos no suelen culminar en la muerte del paciente.

*B. pseudomallei* es un saprofito presente en la tierra, el agua y la vegetación. Es endémico en el Sudeste Asiático, India, África y Australia. Las infecciones se adquieren mediante inhalación o, con menos frecuencia, inoculación percutánea. La mayor parte de las personas expuestas a *B. pseudomallei* están asintomáticas; sin embargo, los alcohólicos, diabéticos y pacientes con nefropatías o neumopatías crónicas son susceptibles de sufrir infecciones oportunistas causadas por este microorganismo. Las infecciones se llaman melioidosis (*melis*, «malestar»; *eidosis*, «parecido»; *osis*, «trastorno»: enfermedad que se parece al muermo de los caballos producido por *B. mallei*). La exposición por vía percutánea ocasiona una infección cutánea localizada supurativa, asociada a linfadenitis regionales, fiebre y malestar. Esta forma de enfermedad se puede resolver sin incidentes o evolucionar con rapidez a una sepsis abrumadora. La enfermedad pulmonar que se desarrolla tras la exposición respiratoria puede mostrar una gravedad variable, desde una bronquitis leve hasta una neumonía necrosante. Puede observarse una cavitación que evoluciona a sepsis masiva con muerte si no se administra un tratamiento antibiótico adecuado. Se ha empleado *B. pseudomallei* en programas de armas biológicas, de forma que los trabajos con este microorganismo se limitan a laboratorios autorizados y la recuperación en un paciente justifica la intervención del departamento de salud pública. El aislamiento de *B. pseudomallei* con fines diagnósticos se debe realizar con cuidado porque se trata de un microorganismo altamente infeccioso.

*Burkholderia* es una especie sensible a trimetoprima-sulfametoxazol, algo que les diferencia de *P. aeruginosa*, que es uniformemente resistente. Aunque los microorganismos parecen sensibles *in vitro* a piperacilina, cefalosporinas de amplio espectro y ciprofloxacino, la respuesta clínica es mala en general.

### CUADRO 30-2

#### Resúmenes clínicos

##### *Pseudomonas aeruginosa*

**Infecciones pulmonares:** comprenden desde irritación leve de los bronquios (traqueobronquitis) hasta necrosis del parénquima pulmonar (bronconeumonía necrosante)

**Infecciones cutáneas primarias:** desde infecciones oportunistas de heridas existentes (p. ej., quemaduras) hasta infecciones localizadas de los folículos pilosos (p. ej., asociadas a la inmersión en aguas contaminadas como jacuzzis)

**Infecciones del aparato urinario:** infecciones oportunistas en pacientes con sondas urinarias permanentes y exposición a antibióticos de amplio espectro (selecciona estas bacterias resistentes a antibióticos)

**Infecciones de oído:** comprenden desde una irritación leve del oído externo («oído de nadador») hasta la destrucción invasiva de los huesos craneanos adyacentes del oído infectado

**Infecciones oculares:** infecciones oportunistas de córneas expuestas que presentan alguna lesión leve

**Bacteriemia:** diseminación de las bacterias desde el foco de infección primaria (p. ej., pulmonar) hasta otros órganos y tejidos; pueden caracterizarse por la presencia de lesiones cutáneas necróticas (ectima gangrenoso)

##### Complejo de *Burkholderia cepacia*

**Infecciones pulmonares:** las infecciones más preocupantes se producen en los pacientes con fibrosis quística o enfermedad granulomatosa crónica, en los que la infección puede progresar a destrucción importante del tejido pulmonar

**Infecciones oportunistas:** infecciones del aparato urinario en pacientes sondados; bacteriemia en pacientes inmunodeprimidos con catéteres intravasculares contaminados

##### *Burkholderia pseudomallei*

**Infecciones pulmonares:** comprenden desde colonización asintomática hasta formación de abscesos

##### *Stenotrophomonas maltophilia*

**Infecciones oportunistas:** diversas infecciones (más a menudo, bacteriemia y neumonía) en pacientes inmunodeprimidos expuestos previamente a antibioterapia de amplio espectro

##### Especies de *Acinetobacter*

**Infecciones pulmonares:** patógeno oportunista en pacientes que reciben tratamiento respiratorio

**Infecciones de las heridas:** heridas traumáticas (p. ej., como consecuencia de conflictos militares) y nosocomiales

##### Especies de *Moraxella*

**Infecciones pulmonares:** traqueobronquitis o bronconeumonía en sujetos aquejados de enfermedades pulmonares crónicas (más a menudo, causadas por *M. catarrhalis*)

## STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA

*S. maltophilia* se clasificó originalmente en el género *Pseudomonas*, se incluyó después en el género *Xanthomonas* y a continuación se asignó al género *Stenotrophomonas*. A pesar de la confusión creada por estos cambios taxonómicos, es bien conocida la importancia clínica de este patógeno oportunista. Es responsable de infecciones en pacientes debilitados con

## CASO CLÍNICO 30-2

**Enfermedad granulomatosa por *Burkholderia***

Mclean-Tooke y cols. (*BMC Clin Pathol* 7:1-5, 2007) describieron el caso de un varón de 21 años con una linfadenitis granulomatosa. El varón consultó por pérdida de peso, fiebres, hepatoesplenomegalia y linfadenopatías cervicales. En los 3 años previos había presentado hipertrofia de los ganglios en dos ocasiones y se biopsiaron con resultado histológico de linfadenitis granulomatosa. Se estableció el diagnóstico clínico de sarcoidosis y el paciente recibió el alta con 20 mg de prednisolona. Durante los 24 meses siguientes, el paciente estuvo clínicamente bien, pero desarrolló una pancitopenia y se encontraron granulomas en la biopsia de médula ósea. Durante este ingreso hospitalario el enfermo comenzó con tos y la radiografía de tórax mostró consolidación en las bases pulmonares. Se remitió una biopsia pulmonar y el líquido del lavado broncoalveolar para cultivo y se aisló *Burkholderia cepacia* en ambas muestras. La posterior valoración inmunológica del paciente confirmó que sufría una enfermedad genética, la enfermedad granulomatosa crónica (EGC). Este caso ilustra la susceptibilidad de los pacientes con EGC a sufrir infecciones por *Burkholderia*.

alteraciones de los mecanismos de defensa. También, y debido a que *S. maltophilia* es resistente a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos y aminoglucósidos que se usan con mayor frecuencia, los pacientes que reciben una antibioterapia prolongada tienen un riesgo especial de adquirir estas infecciones.

Las infecciones nosocomiales más frecuentes producidas por *S. maltophilia* son bacteriemia y neumonía y ambas se asocian a una elevada incidencia de complicaciones y muerte (caso clínico 30-3). Las infecciones hospitalarias por este microorganismo se han relacionado con vías intravenosas contaminadas, soluciones desinfectantes, equipos de ventilación mecánica y máquinas de hielo.

El tratamiento antibiótico resulta complicado, porque este microorganismo es resistente a muchos fármacos usados con frecuencia. A diferencia de la mayor parte de los bacilos gramnegativos, *Stenotrophomonas* es uniformemente resistente a los carbapenems (p. ej., imipenem, meropenem, ertapenem) y sensible a trimetoprima-sulfametoxazol; también se ha demostrado la actividad *in vitro* de doxiciclina y ceftazidima.

**ACINETOBACTER**

*Acinetobacter* son cocobacilos anchos gramnegativos oxidasa-negativos que se desarrollan como aerobios estrictos (fig. 30-6). Crecen como saprofitos ubicuos en la naturaleza y en el entorno hospitalario. Sobreviven en las superficies húmedas, como los equipos de terapia respiratoria, y en las superficies secas, como la piel del ser humano (esta última característica es rara en los bacilos gramnegativos). Estas bacterias forman también parte de la microflora bucofaríngea normal de un pequeño número de individuos sanos, y pueden crecer hasta alcanzar un número elevado durante la hospitalización. El género *Acinetobacter* se subdivide en dos grupos: especies que oxidan la glucosa (*A. baumannii* es el más frecuente) y las especies que no la oxidan (*A. lwoffii* y *A. haemolyticus* son los más frecuentes). La mayor parte de las infecciones humanas se relacionan con *A. baumannii*.

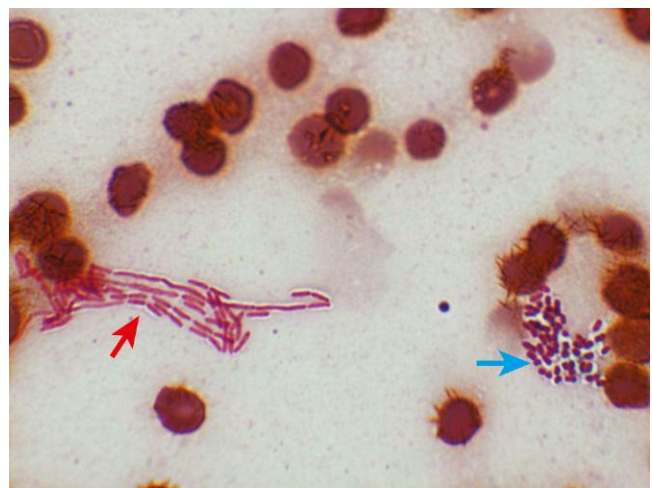
*Acinetobacter* son patógenos oportunistas (v. cuadro 30-2) que pueden producir infecciones de los aparatos respiratorio y

## CASO CLÍNICO 30-3

**Infecciones diseminadas por *Stenotrophomonas* en un paciente neutropénico**

Wan-Yee y cols. (*Ann Acad Med Singapore* 35:897-900, 2006) describieron el caso de una niña china de 8 años con una leucemia mieloide aguda y una historia compleja de infecciones bacterianas y fúngicas de repetición durante el tratamiento de la misma. Las infecciones incluyeron aspergilosis pulmonar y septicemia por *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* y *Bacillus*. Mientras recibía tratamiento con meropenem (un antibiótico del grupo de los carbapenems) y amikacina (un aminoglucósido) y durante un período de neutropenia importante, la niña desarrolló una bacteriemia por *Stenotrophomonas maltophilia* que era sensible a trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX). Durante los días posteriores la paciente desarrolló lesiones nodulares dolorosas y eritematosas en la piel. Se aisló *S. maltophilia* en la biopsia de una de estas lesiones. El tratamiento con TMP-SMX intravenoso permitió la resolución gradual de las lesiones cutáneas. Este caso ilustra la tendencia de *Stenotrophomonas* a provocar lesiones en pacientes inmunodeprimidos tratados con un carbapenem. Es típico que este microorganismo sea uno de los pocos gramnegativos resistentes a los carbapenems y sensibles a TMP-SMX.

urinario, y de las heridas; también pueden causar septicemia. Los sujetos con riesgo de contraer una infección por estas bacterias son los que reciben antibióticos de amplio espectro, los que se encuentran en fase postoperatoria, o los sometidos a ventilación mecánica. Las infecciones nosocomiales pulmonares y de las heridas en los pacientes hospitalizados representan un problema importante debido a que muchas de las infecciones están causadas por cepas resistentes a la mayoría de los antibióticos, incluidos los carbapenems. El tratamiento específico se debe elegir según las pruebas de sensibilidad *in vitro*. Se debe poner atención cuando se seleccionen carbapenems o colistina para el tratamiento porque las pruebas *in vitro* pueden no detectar con fiabilidad las cepas heterorresistentes (es decir, una subpoblación de microorganismos muy resistentes).



**Figura 30-6** Tinción con Gram de *Acinetobacter baumannii* (flecha azul) y *Pseudomonas aeruginosa* (flecha roja).

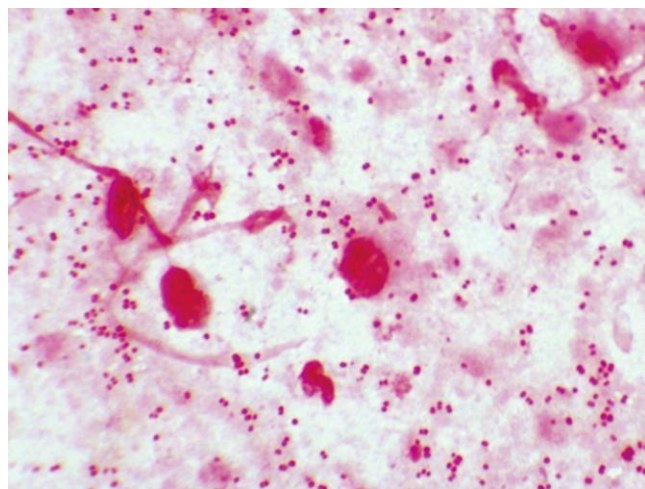


Figura 30-7 Tinción con Gram de *Moraxella catarrhalis*.

## MORAXELLA

Al igual que otros géneros que se han expuesto en este capítulo, el género *Moraxella* se ha reorganizado en función de los resultados del análisis de los ácidos nucleicos. Aunque la clasificación de las especies pertenecientes a este género continúa cambiando, *M. catarrhalis* constituye el patógeno más importante. *M. catarrhalis* es un diplococo gramnegativo oxidasa-positivo aerobio estricto (fig. 30-7). Este microorganismo representa una causa frecuente de bronquitis y de bronconeumonía (en ancianos con enfermedades pulmonares crónicas), sinusitis y otitis (v. cuadro 30-2). Estas dos últimas infecciones ocurren fundamentalmente en personas previamente sanas. La mayoría de las cepas producen  $\beta$ -lactamasas y son **resistentes a las penicilinas**; sin embargo, presentan una sensibilidad uniforme a la mayor parte de los restantes grupos de antibióticos, como las cefalosporinas, eritromicina, tetraciclina, trimetoprima-sulfametoxazol y la combinación de las penicilinas con un inhibidor de la  $\beta$ -lactamasa (p. ej., ácido clavulánico). Hay otras dos especies de *Moraxella* que colonizan al ser humano y que suelen aislarse con cierta frecuencia: *Moraxella osloensis* y *Moraxella nonliquefaciens*. Ambas especies se encuentran en la superficie de la piel y en las membranas mucosas de la boca y del tracto genitourinario. Estas especies raras veces causan infecciones oportunistas.

## ESTUDIO DE UN CASO Y PREGUNTAS

Un paciente de 63 años ha permanecido hospitalizado durante 21 días para el tratamiento de una leucemia de reciente diagnóstico. Tres días después de su ingreso en el hospital,

el paciente presentó una infección urinaria por *Escherichia coli*. Se le trató durante 14 días con antibióticos de amplio espectro. En el día 21 de hospitalización, el paciente presentó fiebre y escalofríos. Durante las 24 horas siguientes, presentó hipotensión y aparecieron lesiones cutáneas ectímicas. A pesar del tratamiento agresivo con antibióticos, el paciente murió. Múltiples hemocultivos fueron positivos para *Pseudomonas aeruginosa*.

1. ¿Qué factores hicieron que este paciente tuviese un mayor riesgo de contraer una infección por *P. aeruginosa*?
2. ¿Qué factores de virulencia de este microorganismo lo convierten en un patógeno especialmente grave? ¿Cuáles son los efectos biológicos de estos factores?
3. ¿Cuáles son los tres mecanismos responsables de la resistencia a antibióticos que se ve con *P. aeruginosa*?
4. ¿Qué enfermedades produce el complejo de *B. cepacia*?, ¿y *S. maltophilia*, *A. baumannii* y *M. catarrhalis*? ¿Qué antibióticos se pueden usar para tratar estas infecciones?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

Visite [www.StudentConsult.com](http://www.StudentConsult.com) para ver una animación que muestra la función de la exotoxina A.

## BIBLIOGRAFÍA

- Broides A, et al: Acute otitis media caused by *Moraxella catarrhalis*: epidemiology and clinical characteristics, *Clin Infect Dis* 49: 1641-1647, 2009.
- Dijkshoorn L, Nemec A, Seifert H: An increasing threat in hospitals: multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*, *Nature Rev Microbiol* 5:939-951, 2007.
- Hauser A: The type III secretion system of *Pseudomonas aeruginosa*: infection by injection, *Nature Rev Microbiol* 7:654-665, 2009.
- Ikonomidis A, et al: Heteroresistance to meropenem in carbapenem-susceptible *Acinetobacter baumannii*, *J Clin Microbiol* 47:4055-4059, 2009.
- Kipnis E, et al: Targeting mechanisms of *Pseudomonas aeruginosa* pathogenesis, *Med Malad Infect* 36:78-91, 2006.
- Looney WJ, Narita M, Muhlemann K: *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging opportunist human pathogen, *Lancet Infect Dis* 9: 312-323, 2009.
- Mahenthalingam E, et al: The multifarious, multireplicon *Burkholderia cepacia* complex, *Nat Rev Microbiol* 3:144-156, 2005.
- McGregor K, et al: *Moraxella catarrhalis*: clinical significance, antimicrobial susceptibility and BRO beta-lactamasas, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 17:219-234, 1998.
- Peleg A, Seifert H, Paterson D: *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen, *Clin Microbiol Rev* 21:538-582, 2008.
- Sadikot R, et al: Pathogen-host interactions in *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia, *Am J Respir Crit Care Med* 171:1209-1223, 2005.
- Yates S, et al: Stealth and mimicry by deadly bacterial toxins, *Trends Biochem Sci* 31:123-133, 2006.

## RESPUESTAS

1. Todos los microorganismos son ubicuos en la naturaleza y con frecuencia contaminan las localizaciones hospitalarias húmedas, tales como lavabos, duchas y respiradores.
2. La exotoxina A (ETA) desestructura la síntesis proteica por bloqueo de la elongación de la cadena de péptidos.

## ESTUDIO DE UN CASO: RESPUESTAS

1. *P. aeruginosa* es un patógeno oportunista. Los pacientes con afecciones médicas que comprometan la inmunidad (p. ej., leucemia, tratamiento inmunosupresor) presentan un mayor riesgo de infección por este microorganismo. Asimismo, debido a que *P. aeruginosa* son resistentes a muchos antibióticos, un tratamiento previo con antibióticos de amplio espectro puede seleccionar la colonización y posterior infección por *P. aeruginosa*.

2. *P. aeruginosa* poseen una variedad de factores de virulencia que hacen que estas bacterias sean un patógeno oportunista particularmente eficaz. Las bacterias se pueden adherir a las células del hospedador por adhesinas con *pili* y *sin pili*. La cápsula también funciona como un factor de adherencia e interfiere con la fagocitosis. Al igual que todas las bacterias gramnegativas, los microorganismos *P. aeruginosa* poseen una endotoxina. Además, las bacterias producen ETA, que desestructura la síntesis proteica y ha sido implicada en la lesión tisular observada en las infecciones cutáneas, oculares y pulmonares. Otras varias enzimas (exoenzimas S y T, elastasas, proteasa alcalina, fosfolipasa C) contribuyen al daño tisular característico de las infecciones por *Pseudomonas*. La resistencia a los antibióticos hace que este microorganismo sea difícil de tratar.

3. La mutación de las proteínas porínicas puede interferir en la penetración de muchas clases de antibióticos a través de la membrana externa y al interior de la célula bacteriana. *Pseudomonas* también producen varias  $\beta$ -lactamasas que pueden inactivar a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos incluidos

3. *B. cepacia* causa infecciones pulmonares en los pacientes con fibrosis quística o enfermedad granulomatosa crónica.

4. *P. aeruginosa* es generalmente sensible a los carbapenems y siempre resistente a trimetoprima-sulfametoxazol; *S. maltophilia* suele ser sensible a trimetoprima-sulfametoxazol y siempre resistente a los carbapenems.

los carbapenems, tales como imipenem y meropenem. Con menor frecuencia, *P. aeruginosa* puede aumentar la salida del antibiótico del interior de la célula, reduciendo la concentración de antibiótico intracelular hasta niveles ineficaces.

4. El **complejo *B. cepacia*** es un complejo de especies que se han asociado con infecciones respiratorias en pacientes con FQ o EGC, ITU en pacientes con sondas, septicemia en pacientes con catéteres intravasculares e infecciones oportunistas en pacientes inmunodeprimidos. Las infecciones se pueden tratar con trimetoprima-sulfametoxazol. ***S. maltophilia*** es un patógeno oportunista que principalmente causa infecciones (bacteriemia, neumonía, infecciones de heridas, ITU) en pacientes debilitados con alteración de las defensas del hospedador. La resistencia a los antibióticos es frecuente en este microorganismo y trimetoprima-sulfametoxazol es el antibiótico más eficaz. También se puede utilizar levofloxacino y ceftazidima para tratar las infecciones. ***A. baumannii*** también es un patógeno oportunista que principalmente causa infecciones respiratorias. Este microorganismo también está implicado en infecciones de heridas e ITU. Se ha descrito resistencia a muchos antibióticos y, por ende, para realizar un tratamiento eficaz se requieren pruebas de sensibilidad *in vitro*. En el tratamiento empírico de las infecciones graves se debe utilizar una combinación de un  $\beta$ -lactámico de amplio espectro (p. ej., ceftazidima, imipenem) y un aminoglucósido. ***M. catarrhalis*** es una causa frecuente de bronquitis y de bronconeumonía en los pacientes de edad avanzada con neumopatía crónica, sinusitis y otitis. Aunque la mayoría de los aislados son resistentes a las penicilinas, las bacterias son uniformemente sensibles a otros antibióticos.

# Haemophilus y bacterias relacionadas

Los miembros de la familia Pasteurellaceae son un grupo heterogéneo de pequeños bacilos gramnegativos.

1. ¿Cuál es la infección que se asocia con más frecuencia a *Haemophilus influenzae* tipo b, *Actinobacillus*, *Aggregatibacter* y *Pasteurella*?
2. ¿Por qué es infrecuente en los Estados Unidos la enfermedad por *Haemophilus influenzae* tipo b?
3. ¿Por qué la detección del polisacárido capsular (es decir, polirribitol fosfato, o PRP) en *H. influenzae* tiene un valor limitado?
4. ¿Cuál es el tratamiento de elección de las infecciones por *Pasteurella*?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

Los cuatro géneros más importantes de la familia Pasteurellaceae son *Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Aggregatibacter* y *Pasteurella* (tabla 31-1) y son responsables de una amplia gama de enfermedades (cuadro 31-1). Los miembros de esta familia son bacilos gramnegativos pequeños (0,2 a 0,3 por 1 a 2  $\mu\text{m}$ ) anaerobios facultativos. La mayoría tiene necesidades de crecimiento exigentes y precisan de medios enriquecidos para su aislamiento. Las especies pertenecientes al género *Haemophilus* constituyen el patógeno humano más frecuente y relevante y es el centro de interés de este capítulo (tabla 31-2).

## HAEMOPHILUS (cuadro 31-2)

Los microorganismos de *Haemophilus* son bacilos gramnegativos pequeños, en ocasiones pleomórficos, que se encuentran en las mucosas de las personas (fig. 31-1). *Haemophilus influenzae* es la especie que se asocia con mayor frecuencia a enfermedad, aunque la introducción de la vacuna frente a *H. influenzae* tipo b ha reducido espectacularmente la incidencia de la enfermedad, en particular en la población pediátrica. *Haemophilus aegyptius* es una causa importante de conjuntivitis aguda purulenta. *Haemophilus ducreyi* es el agente etiológico bien conocido de la enfermedad de transmisión sexual chancro blanco o chancroide. Los restantes miembros del género se suelen aislar en las muestras clínicas (p. ej., *Haemophilus parainfluenzae* representa la especie más frecuente en la cavidad bucal), aunque rara vez son patógenos y fundamentalmente originan infecciones oportunistas.

### Fisiología y estructura

La mayoría de las especies de *Haemophilus* necesita medios complementados con los siguientes factores de crecimiento: 1) **hemina** (también conocida como **factor X** por «factor desconocido») y 2) **nucleótido de nicotinamida y adenina** (NAD, también llamado **factor V** por «vitamina»). Aunque estos dos factores están presentes en los medios enriquecidos con sangre, el agar sangre de carnero se debe calentar ligeramente con el fin de destruir los inhibidores del factor V. Por este motivo, el agar sangre calentado («chocolate») se usa *in vitro* para el aislamiento de *H. influenzae*.

La estructura de la pared celular de *Haemophilus* es la típica de otros bacilos gramnegativos. La pared celular posee un lipopolisacárido con actividad de endotoxina, y la membrana externa presenta proteínas específicas de cepa y específicas de especie. El análisis de estas proteínas específicas de cepa resulta de utilidad en los estudios epidemiológicos. La superficie de muchas de las cepas de *H. influenzae* está recubierta de una **cápsula de polisacárido**, y se han identificado seis **serotipos** antigénicos (**a-f**). Con anterioridad a la introducción de la vacuna frente a *H. influenzae* tipo b, este microorganismo era el responsable de más del 95% de las infecciones invasivas por *Haemophilus*. Tras la introducción de la vacuna, la mayor parte de las enfermedades ocasionadas por este serotipo desaparecieron y más de la mitad de las enfermedades invasivas se deben ahora a cepas no encapsuladas (no susceptibles de tipado).

Además de la diferenciación serológica de *H. influenzae*, la especie se subdivide en ocho **biotipos** (I hasta VIII) de acuerdo con las tres reacciones bioquímicas siguientes: producción de indol, actividad ureasa y actividad ornitina descarboxilasa. La separación de estos biotipos es útil con fines epidemiológicos.

### Patogenia e inmunidad

Las especies de *Haemophilus*, en especial *H. parainfluenzae* y *H. influenzae* no encapsulado, colonizan el tracto respiratorio superior en prácticamente todos los individuos durante los primeros meses de vida. Estos microorganismos se pueden diseminar localmente y producir enfermedad en los oídos (otitis media), los senos (sinusitis) y el tracto respiratorio inferior (bronquitis, neumonía). Sin embargo, la enfermedad diseminada es relativamente infrecuente. Por el contrario, *H. influenzae* con cápsula (principalmente el serotipo b [biotipo I]) aparece de forma infrecuente o en un número muy bajo en el tracto respiratorio superior, si bien constituye una causa frecuente de **enfermedad en niños no vacunados** (p. ej., meningitis, epiglotitis [laringitis obstructiva], celulitis). Los *pili* y las adhesinas no relacionadas con los *pili* intervienen en la colonización de la bucofaringe por *H. influenzae*. Los componentes de la pared celular bacteriana (p. ej., lipopolisacáridos y glucopeptidos de bajo peso molecular) alteran la función ciliar y ocasionan daños en el epitelio respiratorio. A continuación, las bacterias se pueden trasladar a través de células epiteliales y endoteliales para ingresar en el torrente

**Tabla 31-1** Pasteurellaceae relevantes

| Microorganismo                  | Origen histórico  |
|---------------------------------|---|
| <i>Haemophilus</i>              | <i>haemo</i> , sangre; <i>philos</i> , amante («amante de la sangre»; requiere sangre para crecer en los medios de agar)                                |
| <i>H. influenzae</i>            | Inicialmente se pensó que producía gripe  |
| <i>H. aegyptius</i>             | <i>aegyptius</i> , egipcio (observado por Robert Koch en el año 1883 en exudados de sujetos egipcios afectados por conjuntivitis)                       |
| <i>H. ducreyi</i>               | Recibe su nombre del microbiólogo Ducrey, quien aisló por primera vez este microorganismo   |
| <i>Actinobacillus</i>           | <i>actinis</i> , rayo; <i>bacillus</i> , pequeño bastón o barra (la denominación «bacilo rayo» se refiere al desarrollo de formas filamentosas [rayos]) |
| <i>Aggregatibacter</i>          | <i>aggregare</i> , juntarse; <i>bacter</i> , bacilo bacteriano: bacteria en forma de bacilo que forma agregados   |
| <i>A. actinomycetemcomitans</i> | <i>comitans</i> , acompañante («acompañando a un actinomiceto»; las cepas se asocian con frecuencia a <i>Actinomyces</i> )                              |
| <i>A. aphrophilus</i>           | <i>aphros</i> , espuma; <i>philos</i> , amante («amante de la espuma»)  |
| <i>Pasteurella</i>              | Recibe su nombre de Louis Pasteur   |
| <i>P. multocida</i>             | <i>multus</i> , muchos; <i>cidus</i> , matar («que mata a muchos»; patógeno para un gran número de especies de animales)                                |
| <i>P. canis</i>                 | <i>canis</i> , perro (aislado de la cavidad bucal del perro)  |

circulatorio. En ausencia de anticuerpos opsonizantes específicos dirigidos contra la cápsula polisacárida, se puede producir una bacteriemia con un gran número de bacterias y diseminación a las meninges u otros focos distales.

El principal factor de virulencia de *H. influenzae* tipo b es la cápsula antifagocítica polisacárida, la cual contiene ribosa, ribitol y fosfato (conocido normalmente como **fosfato de polirribitol [PRP]**). Los anticuerpos frente a la cápsula suponen un estímulo importante de la fagocitosis bacteriana y de la actividad bactericida mediada por el complemento. Estos anticuerpos se desarrollan por la infección natural, la vacunación con PRP purificado o la transferencia pasiva de anticuerpos maternos. La gravedad de la enfermedad sistémica se relaciona de forma inversa con la tasa de eliminación de las bacterias del torrente sanguíneo. El riesgo de meningitis y epiglotitis es significativamente mayor en los pacientes carentes de anticuerpos frente a PRP, aquéllos con reducción del complemento o los sometidos a una esplenectomía. El componente lipopolisacárido **lípid A** ha inducido inflamación meníngea en un modelo animal y podría desencadenar esta respuesta en el ser humano. *H. influenzae* (tanto las cepas encapsuladas como las no encapsuladas) produce **proteasas de inmunoglobulina IgA1** que pueden facilitar la colonización de las superficies mucosas por parte de los microorganismos al interferir con la inmunidad humoral.

## Epidemiología

Las especies de *Haemophilus* aparecen en casi todos los individuos, y colonizan principalmente las mucosas respiratorias. *H. parainfluenzae* es la especie de *Haemophilus* predominante en la boca. Las cepas no encapsuladas de *H. influenzae* se suelen encontrar en el aparato respiratorio superior; sin embargo, las cepas encapsuladas se detectan sólo en pequeñas cantidades y cuando se emplean medios de cultivo altamente selectivos. Antes de la introducción de la vacuna

**CUADRO 31-1**

## Pasteurellaceae: resúmenes clínicos

### *Haemophilus influenzae*

**Meningitis:** enfermedad que afecta principalmente a niños no vacunados; se caracteriza por fiebre, cefalea intensa y signos sistémicos

**Epiglotitis:** proceso que afecta fundamentalmente a niños no vacunados; se caracteriza por una fase inicial con faringitis, fiebre y dificultades respiratorias que evoluciona a celulitis e inflamación de los tejidos supraglóticos, y es posible la obstrucción del tracto respiratorio

**Neumonía:** inflamación y consolidación de los pulmones observada principalmente en ancianos con un trastorno pulmonar crónico de base; suele deberse a cepas no tipables

### *Haemophilus aegyptius*

**Conjuntivitis:** una conjuntivitis purulenta aguda («ojo rosa»)

### *Haemophilus ducreyi*

**Chancroide:** enfermedad de transmisión sexual caracterizada por una pápula dolorosa a la palpación con una base eritematosa que se transforma en una ulceración dolorosa con linfadenopatía asociada

### *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*

**Endocarditis:** responsable de una forma subaguda de endocarditis en sujetos con lesiones subyacentes en la válvula cardíaca

### *Aggregatibacter aphrophilus*

**Endocarditis:** idéntico a *A. actinomycetemcomitans*

### *Pasteurella multocida*

**Herida por mordedura:** la manifestación más frecuente es la infección de una mordedura por un gato o perro; resulta especialmente frecuente en las mordeduras producidas por el gato, ya que las heridas son profundas y difíciles de desinfectar

frente al *H. influenzae*, aunque el tipo b era el que con más frecuencia ocasionaba enfermedad sistémica, era raro aislar este microorganismo en niños sanos (un dato que confirma la virulencia de esta bacteria).

La epidemiología de la enfermedad por *Haemophilus* se ha modificado drásticamente. Antes de la introducción de las vacunas conjugadas frente a *H. influenzae* tipo b, se estimaba que cada año ocurrían alrededor de 20.000 casos

**Tabla 31-2** Especies de *Haemophilus* asociadas a enfermedad en el ser humano

| Especies                   | Enfermedades fundamentales   | Frecuencia  |
|----------------------------|--|---|
| <i>H. influenzae</i>       | Neumonía, sinusitis, otitis, meningitis, epiglotitis, celulitis, bacteriemia | Frecuente en todo el mundo; infrecuente en Estados Unidos |
| <i>H. aegyptius</i>        | Conjuntivitis  | Infrecuente   |
| <i>H. ducreyi</i>          | Chancroide   | Infrecuente en Estados Unidos                             |
| <i>H. parainfluenzae</i>   | Bacteriemia, endocarditis, infecciones oportunistas                          | Rara  |
| <i>H. haemolyticus</i>     | Infecciones oportunistas   | Rara  |
| <i>H. parahaemolyticus</i> | Infecciones oportunistas   | Rara  |



## CUADRO 31-2

Resumen de *Haemophilus*

## Biología, virulencia y enfermedad

Bacilos o cocobacilos gramnegativos pleomorfos de pequeño tamaño

Anaerobios facultativos, fermentadores

La mayoría de las especies necesita factor X y/o V para su crecimiento

*H. influenzae* se subdivide en grupos serológicos (tipos a hasta f) y bioquímicos (biotipos I a VIII)

*H. influenzae* tipo b es el más virulento desde el punto de vista clínico (su cápsula contiene fosfato de polirribitol [PRP])

*Haemophilus* se adhiere a las células hospedadoras a través de *pili* y de estructuras no pilosas

Consulte en la [tabla 31-2](#) el resumen de las enfermedades

## Epidemiología

*Haemophilus* coloniza normalmente al ser humano, aunque las especies encapsuladas, en especial *H. influenzae* tipo b, son componentes poco frecuentes de la microflora normal

La enfermedad producida por *H. influenzae* tipo b representaba fundamentalmente un proceso pediátrico; se ha erradicado en las poblaciones vacunadas

La enfermedad por *H. ducreyi* es infrecuente en Estados Unidos

A excepción de *H. ducreyi*, que se transmite por contacto sexual, la mayor parte de las infecciones por *Haemophilus* se produce a partir de la propia flora bucofaringea del individuo (infecciones endógenas)

Los pacientes con mayor riesgo de padecer la enfermedad son aquéllos con concentraciones inadecuadas de anticuerpos protectores, los que presentan una reducción del complemento y los que se han sometido a una esplenectomía

## Diagnóstico

La microscopía es una prueba sensible para detectar *H. influenzae* en el líquido cefalorraquídeo, el líquido sinovial y las muestras del tracto respiratorio inferior, pero no en otras localizaciones

El cultivo se lleva a cabo en agar chocolate

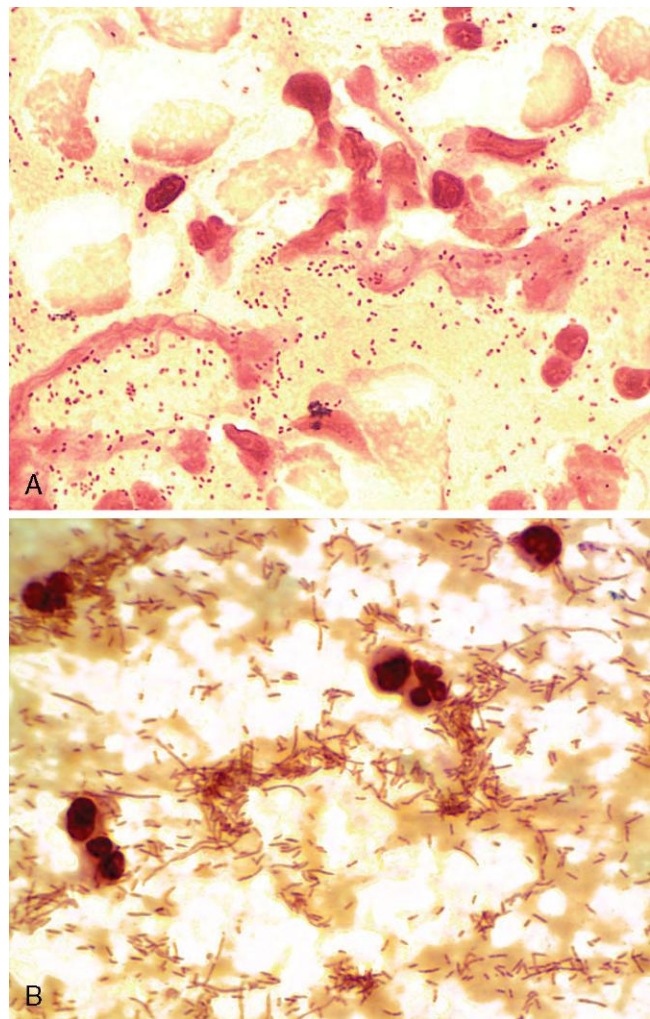
Las pruebas antigénicas son específicas para *H. influenzae* de tipo b; por tanto, estas pruebas son arreactivas en las infecciones por otros microorganismos

## Tratamiento, prevención y control

Las infecciones por *Haemophilus* se tratan con cefalosporinas de amplio espectro, amoxicilina, azitromicina, doxiciclina o fluoroquinolonas; se debe documentar la sensibilidad a la amoxicilina

La vacunación activa con vacunas conjugadas con PRP permite prevenir la mayoría de las infecciones por *Haemophilus* tipo b

de enfermedad invasiva por este patógeno en niños menores de 5 años en Estados Unidos. Las primeras vacunas polisacáridas frente a *H. influenzae* tipo b no conferían protección a los niños menores de 18 meses (la población con mayor riesgo de enfermedad), dado que existe un retraso natural en la maduración de la respuesta inmune a los antígenos polisacáridos. Cuando en diciembre de 1987 se introdujeron las vacunas



**Figura 31-1** Tinciones de Gram de *Haemophilus influenzae*. **A**, Pequeños cocobacilos observados en el esputo de un paciente aquejado de neumonía. **B**, Formas pleomorfas delgadas observadas en un niño de África de 1 año no vacunado con una meningitis abrumadora.

que contenían antígenos PRP purificados conjugados con una molécula transportadora de proteínas (p. ej., toxoide diftérico, toxoide tetánico, proteína de la membrana externa del meningococo) se obtuvo una respuesta humoral protectora en niños de 2 o más meses de edad y prácticamente desapareció la enfermedad sistémica en pacientes menores de 5 años en los Estados Unidos, con tan sólo 23 casos descritos en el año 2010. La mayoría de las infecciones por *H. influenzae* tipo b se producen actualmente en niños que no son inmunes (como consecuencia de una vacunación incompleta o una respuesta deficiente a la vacuna) y en ancianos con una disminución de la inmunidad. Asimismo, la enfermedad invasiva causada por otros serotipos con cápsulas o cepas no encapsuladas de *H. influenzae* se ha tornado proporcionalmente más frecuente que la originada por el serotipo b. Se debe tener en cuenta que el éxito de la eliminación de la enfermedad por *H. influenzae* tipo b en Estados Unidos no se ha disfrutado en numerosos países en vías de desarrollo en los que las campañas de vacunación no se han llevado a cabo de forma satisfactoria. Por consiguiente, *H. influenzae* tipo b continúa representando el principal patógeno pediátrico en muchos países. Se estima que cada año se registran 3 millones de casos de enfermedad grave y hasta 700.000 muertes en niños a nivel mundial, lo

que constituye una tragedia considerando que la vacunación podría eliminar prácticamente todas las enfermedades. La epidemiología de la enfermedad causada por *H. influenzae* no encapsulado y otras especies del género *Haemophilus* es diferente. Las infecciones de oído y los senos nasales producidas por estos microorganismos son fundamentalmente enfermedades pediátricas, si bien pueden afectar también a adultos. La enfermedad pulmonar afecta más a menudo a los ancianos, en especial a aquéllos con antecedentes de una enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o afecciones que predispongan a la aspiración (p. ej., alcoholismo, enfermedades mentales).

*H. ducreyi* es una causa importante de úlceras genitales (chancroide) en África y Asia, pero es menos frecuente en Europa y Norteamérica. La incidencia de la enfermedad en Estados Unidos es cíclica. En 1988 se describió una incidencia máxima de más de 5.000 casos que disminuyó a 24 casos en 2010. A pesar de esta tendencia favorable, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) han documentado que la enfermedad pasa de modo significativo sin ser reconocida y es infranotificada, por lo que se desconoce su verdadera incidencia.

### Enfermedades clínicas (v. tabla 31-2)

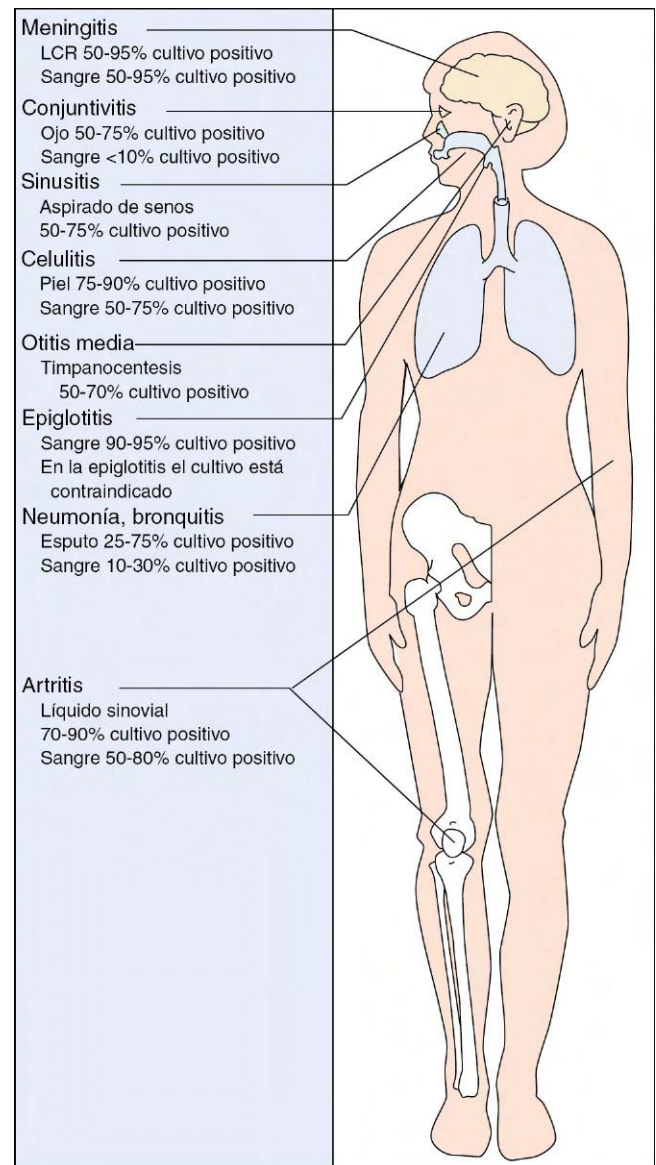
Las enfermedades clínicas observadas en pacientes con infecciones por *H. influenzae* se recogen en la figura 31-2. A continuación se describen las enfermedades producidas por el género *Haemophilus*.

#### Meningitis

*H. influenzae* tipo b ha constituido la causa más frecuente de meningitis pediátrica, aunque esta situación se modificó rápidamente al generalizarse el uso de las vacunas conjugadas. La enfermedad en los pacientes no inmunizados se debe a la diseminación bacteriémica de los microorganismos desde la nasofaringe y no se puede distinguir desde el punto de vista clínico de otras causas de meningitis bacteriana. La presentación inicial corresponde a un cuadro respiratorio leve de vías altas de 1 a 3 días de duración, después del cual aparecen los signos y los síntomas característicos de la meningitis. La mortalidad es inferior al 10% en los pacientes que reciben un tratamiento precoz y los estudios de diseño correcto han demostrado una baja incidencia de secuelas neurológicas (en contraposición al 50% de daño residual grave observado en niños no inmunizados en los primeros trabajos). Se ha demostrado la diseminación horizontal en la población no inmunizada, por lo que se deben adoptar medidas epidemiológicas adecuadas de prevención.

#### Epiglotitis

La epiglotitis, caracterizada por la celulitis y la inflamación de los tejidos supraglóticos, representa una urgencia con riesgo vital. Aunque se trata de una enfermedad pediátrica, su incidencia máxima durante la era previa a la vacunación se observaba en niños de edades comprendidas entre 2 y 4 años; por el contrario, la incidencia máxima de la meningitis se registraba entre los 3 y los 18 meses de edad. Los niños aquejados de epiglotitis presentan faringitis, fiebre y dificultad respiratoria, la cual puede progresar con rapidez a una obstrucción completa del tracto respiratorio y la muerte. Desde la introducción de la vacuna, la incidencia de esta entidad ha disminuido de forma espectacular en la población pediátrica y sigue siendo infrecuente en adultos.



**Figura 31-2** Infecciones producidas por *Haemophilus influenzae*. Con la introducción de la vacuna conjugada, la mayoría de las infecciones en el adulto afecta a zonas contiguas a la bucofaringe (p. ej., tracto respiratorio inferior, senos, oídos). Las infecciones sistémicas graves (p. ej., meningitis, epiglotitis) pueden darse en sujetos no vacunados. LCR, líquido cefalorraquídeo.

#### Celulitis

Al igual que la meningitis y la epiglotitis, la celulitis es una enfermedad pediátrica producida por *H. influenzae* que ha sido eliminada en gran parte por la vacunación. Los pacientes tienen fiebre y una celulitis que se caracteriza por la aparición de placas azul-rojizas en las mejillas o las zonas periorbitarias. La presentación clínica típica, la celulitis proximal a la mucosa bucal y la ausencia de vacunación documentada en el niño son indicativas de este diagnóstico.

#### Artritis

Con anterioridad a la aparición de las vacunas conjugadas, la forma más frecuente de artritis en los niños menores de 2 años era una infección de una sola gran articulación derivada de la diseminación bacteriémica de *H. influenzae* tipo b. La

## CASO CLÍNICO 31-1

**Neumonía causada por *Haemophilus influenzae***

Holmes y Kozinn (*J Clin Microbiol* 18:730-732, 1983) describieron el caso de una mujer de 61 años con neumonía causada por *Haemophilus influenzae* serotipo d. La paciente era fumadora de larga evolución con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes mellitus e insuficiencia cardíaca congestiva. Presentó una neumonía en el lóbulo superior izquierdo asociada a la producción de un esputo purulento en el que se reconocieron múltiples cocobacilos gramnegativos. Los cultivos de esputo y los hemocultivos fueron positivos para *H. influenzae* serotipo d. Este microorganismo era susceptible a ampicilina, a la cual respondió la paciente. Este caso ilustra la susceptibilidad de los pacientes con una enfermedad pulmonar crónica de base a las infecciones por cepas de serotipo no b de *H. influenzae*.

enfermedad aparece en niños mayores y adultos, aunque es muy rara y suele afectar a pacientes inmunodeprimidos o sujetos con articulaciones dañadas previamente.

**Otitis, sinusitis e infecciones del tracto respiratorio inferior (caso clínico 31-1)**

Las cepas no encapsuladas de *H. influenzae* son patógenos oportunistas que pueden producir infecciones en los tractos respiratorios superior e inferior. La mayor parte de los estudios ha demostrado que *H. influenzae* y *Streptococcus pneumoniae* constituyen las dos causas más comunes de otitis crónica y aguda y de sinusitis. La neumonía primaria es infrecuente en los niños y adultos con una función pulmonar normal. Estos microorganismos suelen colonizar a sujetos aquejados de una enfermedad pulmonar crónica (como la fibrosis quística) y se asocian con frecuencia a la exacerbación de la bronquitis y la neumonía franca.

**Conjuntivitis**

*H. aegyptius*, también llamado **bacilo de Koch-Weeks**, puede producir conjuntivitis aguda purulenta. Este microorganismo contagioso se asocia a diversas epidemias, especialmente a lo largo de los meses más templados.

**Chancroide**

El chancroide es una enfermedad de transmisión sexual que se diagnostica con mayor frecuencia en el hombre, supuestamente debido a que las mujeres pueden presentar una enfermedad asintomática o latente. Se forma una pápula dolorosa a la palpación con una base eritematosa en la región perianal o genital entre 5 y 7 días después de la exposición. La lesión se ulcera y torna **dolorosa** en un plazo de 2 días, y con frecuencia aparece una **linfadenopatía** inguinal. Para diagnosticar chancroide se deben excluir otras causas de úlceras genitales, como la sífilis y el herpes simple.

**Otras infecciones**

Otras especies de *Haemophilus* pueden producir infecciones oportunistas, como otitis media, conjuntivitis, sinusitis, endocarditis, meningitis y abscesos dentales.

**Diagnóstico de laboratorio****Recogida y transporte de muestras**

Dado que la mayor parte de las infecciones por *Haemophilus* en individuos vacunados se originan en la bucofaringe

y se limitan a las vías respiratorias altas y bajas, se debería evitar que la muestra se contamine por secreciones orales. Se debería realizar una punción-aspiración directa con aguja para el diagnóstico microbiológico de sinusitis y otitis y emplear el esputo procedente de la vía respiratoria baja para el diagnóstico de la neumonía. El hemocultivo puede ser útil en pacientes con neumonía, pero cabe suponer que sea negativo en pacientes con infecciones respiratorias altas. Se deben obtener muestras de sangre y líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes diagnosticados de meningitis. Dado que existen unas  $10^7$  bacterias por ml de LCR en pacientes con meningitis no tratadas, en general será suficiente con 1-2 ml de líquido para realizar pruebas de microscopia, cultivo y detección de antígenos. Los estudios microscópicos y el cultivo resultan menos sensibles si el paciente ha estado expuesto a antibióticos antes de la obtención del LCR. Los hemocultivos se deben realizar también para el diagnóstico de epiglotitis, celulitis y artritis. No se deben obtener muestras de la parte posterior de la faringe en pacientes con sospecha de epiglotitis, dado que esta maniobra puede estimular la tos y obstruir la vía aérea. Las muestras para detectar *H. ducreyi* se deberían obtener con una torunda humedecida de la base o el margen de la úlcera. Se puede cultivar el pus obtenido mediante punción-aspiración de un ganglio aumentado de tamaño, pero en general se considera menos sensible que el cultivo de la úlcera. Se debe avisar al laboratorio de que se sospecha *H. ducreyi* porque se deben realizar técnicas especiales de cultivo para poder recuperar este microorganismo.

**Microscopia**

Si el examen microscópico se realiza de manera cuidadosa, la detección del género *Haemophilus* en las muestras clínicas dispone de sensibilidad y especificidad. En una proporción superior al 80% de las muestras de LCR procedentes de pacientes con meningitis por *Haemophilus* que no han recibido tratamiento se puede detectar la presencia de bacilos gramnegativos de morfología comprendida entre cocobacilos y largos filamentos pleomorfos (v. fig. 31-1). El examen microscópico de muestras teñidas mediante la tinción de Gram también es útil para el diagnóstico rápido de este microorganismo en la artritis y las infecciones del tracto respiratorio inferior.

**Detección de antígenos**

La detección inmunológica del antígeno de *H. influenzae*, específicamente del antígeno capsular PRP, es un método rápido y sensible para diagnosticar la enfermedad por *H. influenzae* de tipo b. El PRP puede detectarse mediante la prueba de aglutinación de partículas, la cual puede detectar menos de 1 ng/ml de PRP en una muestra clínica. En esta prueba, las partículas de látex recubiertas con el anticuerpo se mezclan con la muestra clínica; la aglutinación se produce si el PRP está presente. El antígeno puede detectarse en el LCR y la orina (en la que el antígeno se elimina intacto). Sin embargo, esta prueba tiene un uso limitado, puesto que sólo puede detectar *H. influenzae* de tipo b, el cual es poco frecuente en la actualidad en Estados Unidos y otros países con un programa de vacunación establecido. Otros serotipos capsulares y cepas no encapsuladas no reaccionan positivamente a la prueba.

**Cultivo**

Resulta relativamente sencillo aislar *H. influenzae* de las muestras clínicas inoculadas en medio complementado con factores de crecimiento adecuados. El agar chocolate o agar de Levinthal se emplea en un gran número de laboratorios. Sin embargo, el factor V se destruye cuando el agar chocolate



**Figura 31-3** Fenómeno del satelitismo. *Staphylococcus aureus* excreta dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD o factor V) al medio de cultivo, de modo que aporta un factor de crecimiento necesario para el desarrollo de *Haemophilus influenzae* (pequeñas colonias que crecen alrededor de las colonias de *S. aureus* [flecha]).

se calienta en exceso durante la preparación, lo que impide el crecimiento de las especies de *Haemophilus* que precisan del mismo para su desarrollo (p. ej., *H. influenzae*, *H. aegyptius*, *H. parainfluenzae*). Las bacterias aparecen como colonias opacas y lisas de 1 a 2 mm después de 24 horas de incubación. También pueden crecer alrededor de colonias de *Staphylococcus aureus* en agar sangre no calentado (**fenómeno de satelitismo**; fig. 31-3). Los estafilococos aportan los factores de crecimiento necesarios al lisar los eritrocitos presentes en el medio, liberar el heme intracelular (factor X) y excretar NAD (factor V). Las colonias de *H. influenzae* en estos cultivos presentan un tamaño notablemente menor que en el agar chocolate, ya que no se han inactivado los inhibidores del factor V.

Por lo general, el crecimiento de *Haemophilus* en hemocultivos suele retrasarse, puesto que la mayoría de los caldos comercializados para hemocultivo no incluyen concentraciones óptimas de los factores X y V. Además, los factores de crecimiento solamente se liberan cuando las células sanguíneas se lisan, pero los inhibidores del factor V presentes en el medio pueden retrasar la recuperación de las bacterias. Las cepas de *H. influenzae* suelen crecer mejor en los hemocultivos que se cultivan en condiciones anaerobias, dado que en estas condiciones su desarrollo no precisa de factor X.

*H. aegyptius* y *H. ducreyi* son especies exigentes que requieren unas condiciones de crecimiento especiales. El primero crece mejor en agar chocolate complementado con el 1% de IsoVitaleX (mezcla de suplementos químicamente definidos); su crecimiento se observa tras su incubación en una atmósfera de dióxido de carbono durante 2-4 días. El cultivo de *H. ducreyi* es relativamente poco sensible (en condiciones óptimas el microorganismo se recupera en menos del 85% de los casos), aunque se ha descrito que es mejor en agar para cultivo de gonococos (GC) complementado con un 1-2% de hemoglobina, un 5% de suero fetal bovino, enriquecimiento con IsoVitaleX, y vancomicina (3 µg/ml). Los cultivos deben mantenerse a 33 °C en atmósfera con un 5-10% de dióxido de carbono durante al menos 7 días. Puesto que los medios de cultivo y las condiciones de incubación no se emplean para otros cultivos bacterianos, la recuperación satisfactoria de *H. ducreyi* requiere que el microbiólogo investigue específicamente esta bacteria.

## Identificación

Es posible identificar *H. influenzae* a partir de la morfología en la tinción de Gram y la demostración de que necesita factores V y X. La clasificación posterior en subgrupos de *H. influenzae* se realiza mediante biotipado, caracterización electroforética de los antígenos de las proteínas de la membrana y por análisis de las secuencias de ácidos nucleicos específicas de cada cepa. Se realizan pruebas bioquímicas y análisis de los ácidos nucleicos para identificar otras especies de este género.

## Tratamiento, prevención y control

Los pacientes con infecciones sistémicas por *H. influenzae* precisan de un tratamiento antimicrobiano precoz, dado que la tasa de mortalidad de los sujetos con meningitis o epiglotitis no tratada se acerca al 100%. Las infecciones graves se tratan con **cefalosporinas de amplio espectro**. Las infecciones menos graves, como las sinusitis y las otitis, se pueden tratar con amoxicilina (si es sensible a este antibiótico, ya que alrededor del 30% de las cepas es resistente), una cefalosporina activa, azitromicina, doxiciclina o una fluoroquinolona. La mayoría de las cepas de *H. ducreyi* son sensibles a **eritromicina**, el fármaco recomendado como tratamiento.

El principal abordaje de prevención de la enfermedad por *H. influenzae* tipo b consiste en la inmunización activa con el antígeno PRP capsular purificado. Como se ha expuesto previamente, el uso de vacunas conjugadas ha tenido un gran éxito en la reducción de la incidencia de la enfermedad y la colonización por este patógeno. En la actualidad se recomienda que los niños reciban tres dosis de la vacuna frente a *H. influenzae* tipo b antes de cumplir 6 meses, seguidas posteriormente de dosis de recuerdo.

La quimioprofilaxis antibiótica se emplea para eliminar el estado de portador de *H. influenzae* tipo b en niños que presentan un riesgo alto de padecer la enfermedad (p. ej., niños menores de 2 años en una familia o guardería en la que se haya documentado una infección sistémica). En estos casos se ha utilizado la profilaxis con rifampicina.

## ACTINOBACILLUS

El género *Actinobacillus* se compone de bacilos gramnegativos anaerobios facultativos de pequeño tamaño que crecen lentamente (suelen precisar de 2 a 3 días de incubación). *Actinobacillus actinomycetemcomitans* es el patógeno humano más importante de este género; sin embargo, en 2006 se cambió esta especie y *Haemophilus aphrophilus* a un nuevo género, *Aggregatibacter*. Los demás miembros del género *Actinobacillus* colonizan la bucofaringe de las personas y los animales y son causas poco frecuentes de periodontitis, endocarditis, infecciones de las heridas por mordedura e infecciones oportunistas (tabla 31-3).

## AGGREGATIBACTER (caso clínico 31-2)

Dos miembros de este género son importantes patógenos humanos: *A. actinomycetemcomitans* y *A. aphrophilus* (tabla 31-4). Ambas especies colonizan la boca humana y pueden pasar de la boca a la sangre y después anclarse sobre una válvula cardíaca lesionada o una válvula artificial, con el desarrollo de una endocarditis. La **endocarditis** causada por estas bacterias plantea unas dificultades diagnósticas especiales, porque los signos y síntomas clínicos se desarrollan lentamente (**endocarditis subaguda**) y las bacterias crecen lentamente en los hemocultivos. Ambas especies

**Tabla 31-3** Especies de *Actinobacillus* asociadas a enfermedad en el ser humano

| Especies              | Enfermedades fundamentales                                   | Frecuencia |
|-----------------------|--|------------|
| <i>A. equuli</i>      | Infección de herida por mordedura                            | Rara       |
| <i>A. hominis</i>     | Infecciones oportunistas (bacteriemia, neumonía)             | Rara       |
| <i>A. lignieresii</i> | Infección de herida por mordedura                            | Rara       |
| <i>A. ureae</i>       | Infecciones oportunistas (bacteriemia, meningitis, neumonía) | Rara       |

forman colonias adherentes que se pueden reconocer en la superficie de cristal de los frascos de hemocultivo o en las placas con agar. El tratamiento de elección de la endocarditis por estos microorganismos es una cefalosporina, como ceftriaxona.

### PASTEURELLA (caso clínico 31-3)

*Pasteurella* es un cocobacilo fermentador anaerobio facultativo de pequeño tamaño (fig. 31-4) que se encuentra con frecuencia en la bucofaringe de los animales sanos. La mayor parte de las infecciones humanas se deben al contacto con animales (p. ej., mordeduras y arañazos de animales, comida compartida). *Pasteurella multocida* (la cepa más frecuente) y *Pasteurella canis* son patógenos humanos; las demás especies del género rara vez son responsables de infecciones en el ser humano (tabla 31-5). Se han descrito las siguientes tres formas de enfermedad: 1) **celulitis** localizada y **linfadenitis** tras una mordedura o un arañazo de un animal (*P. multocida* por contacto con gatos o perros; *P. canis* por contacto con perros) 2) exacerbación de la **enfermedad respiratoria** crónica en sujetos con una alteración de base de la función pulmonar (supuestamente debida a la colonización de la bucofaringe del paciente seguida de la aspiración de secreciones orales) y 3) **infección sistémica en individuos inmunodeprimidos**, especialmente en los que presentan una hepatopatía subyacente. La producción de una cápsula polisacárida compuesta por ácido hialurónico es un importante factor de virulencia en las cepas de *Pasteurella* responsables de enfermedades en los animales y probablemente en las infecciones humanas.

*P. multocida* crece adecuadamente en agar sangre y agar chocolate, pero tiene dificultades en agar MacConkey y otros medios selectivos para bacilos gramnegativos. Después de una noche de incubación en agar sangre se observan grandes

**Tabla 31-4** Especies de *Aggregatibacter* asociadas a enfermedad en el ser humano

| Especies                        | Enfermedades fundamentales  | Frecuencia  |
|---------------------------------|---|-------------|
| <i>A. actinomycetemcomitans</i> | Periodontitis, endocarditis, infecciones de las heridas por mordedura | Frecuente   |
| <i>A. aphrophilus</i>           | Endocarditis, infecciones oportunistas                                | Infrecuente |

colonias de aspecto mantequilloso, consecuencia de la cápsula polisacárida, con un característico olor rancio asociado a la producción de indol. *P. multocida* es sensible a diversos antibióticos. La **penicilina** constituye el antibiótico de elección, mientras que las cefalosporinas de amplio espectro, los macrólidos, las tetraciclinas y las fluoroquinolonas se consideran alternativas aceptables. Las penicilinas semisintéticas (como oxacilina), las cefalosporinas de primera generación y los aminoglucósidos poseen una escasa actividad.

### ESTUDIO DE UN CASO Y PREGUNTAS

Un hombre de 78 años que vivía en una residencia se despertó con una cefalea intensa y rigidez de nuca. El personal de la residencia lo trasladó al servicio de urgencias debido a que presentaba fiebre alta y signos de meningitis. La muestra de líquido cefalorraquídeo (LCR) tenía un aspecto turbio. El análisis reveló la presencia de 400 leucocitos por mm<sup>3</sup> (95% de neutrófilos), una concentración de proteínas de 75 mg/dl y una concentración de glucosa de 20 mg/dl. En la tinción de Gram del LCR se observaron bacilos gramnegativos de pequeño tamaño, y los cultivos del LCR y la sangre fueron positivos para *Haemophilus influenzae*.

1. Analice la epidemiología de la meningitis por *H. influenzae* y compárela con la de la meningitis producida por *S. pneumoniae* y *Neisseria meningitidis*.
2. Compare la biología de la cepa de *H. influenzae* que podría haber causado la enfermedad de este paciente con la de

#### CASO CLÍNICO 31-2

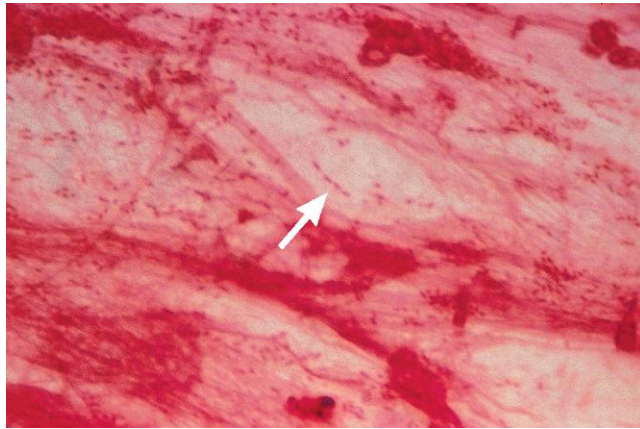
##### Endocarditis causada por *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*

Steitz y cols. (*Clin Infect Dis* 27:224-225, 1998) describieron el caso de una mujer de 54 años ingresada en el hospital por fiebre, sudoración nocturna y fatiga. La exploración física mostró un soplo sistólico tricúspide con esplenomegalia y la ecocardiografía encontró una vegetación en la válvula tricúspide. Los cultivos de la sangre obtenida en el momento del ingreso fueron positivos tras 5 días de incubación para *Aggregatibacter (Actinobacillus) actinomycetemcomitans*. La anamnesis fue incompleta, porque no se sabe el grado de cronicidad de su cuadro, pero este caso ilustra el lento crecimiento del microorganismo en cultivos habituales.

#### CASO CLÍNICO 31-3

##### Infección mortal por *Pasteurella multocida*

Chang y cols. (*Scan J Infect Dis* 39:167-192, 2007) describieron un caso mortal de bacteriemia por *P. multocida* con fascitis necrosante. Un varón de 58 años con antecedentes de insuficiencia renal crónica, artritis gotosa y síndrome de Cushing en tratamiento con corticosteroides acudió al hospital por eritema, calor y dolor en la mano izquierda con máculas rojizas a purpúricas en la superficie. En 2 días se desarrollaron ampollas, que se extendieron con rapidez por el brazo y la pierna izquierdas y el pie derecho y el paciente desarrolló signos sistémicos de shock y hemorragia digestiva. Los hemocultivos obtenidos en el momento del ingreso fueron positivos para *P. multocida*. A pesar de un tratamiento antibiótico y quirúrgico agresivo, las lesiones evolucionaron con rapidez y el paciente falleció. La anamnesis detallada en el momento del ingreso desveló que el paciente dejó a su perro lamerle las heridas no cicatrizadas. Es posible que este fuera el origen de las bacterias y los tratamientos esteroideos permitieran al microorganismo infiltrar la herida y extenderse con rapidez por los tejidos.



**Figura 31-4** *Pasteurella multocida* en una muestra respiratoria de un paciente con neumonía (flecha).

las cepas que históricamente han producido la enfermedad pediátrica (con anterioridad a la vacunación).

- ¿Qué otras enfermedades produce este microorganismo? ¿Qué otras especies de *Haemophilus* causan enfermedad y cuáles son estas entidades?
- ¿Por qué se necesita agar chocolate para aislar los microorganismos de *Haemophilus*?

**Tabla 31-5** Especies de *Pasteurella* asociadas a enfermedad en el ser humano

| Especie             | Enfermedades fundamentales  | Frecuencia  |
|---------------------|---|-------------|
| <i>P. multocida</i> | Infección de herida por mordedura, enfermedad pulmonar crónica, bacteriemia, meningitis                       | Frecuente   |
| <i>P. canis</i>     | Infección de herida por mordedura   | Infrecuente |
| <i>P. bettyae</i>   | Infecciones oportunistas (abscesos, infección de herida por mordedura, infecciones urogenitales, bacteriemia) | Rara        |
| <i>P. dagmatis</i>  | Infección de herida por mordedura   | Rara        |
| <i>P. stomatis</i>  | Infección de herida por mordedura   | Rara        |

- ¿Qué enfermedades produce *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*? ¿De dónde proviene este microorganismo?
- ¿Qué enfermedades causa *Pasteurella multocida*? ¿Cuál es el origen de este microorganismo?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

## BIBLIOGRAFÍA

- Chen HI, Hulten K, Clarridge JE: Taxonomic subgroups of *Pasteurella multocida* correlate with clinical presentation, *J Clin Microbiol* 40:3438-3441, 2002.
- Dworkin M, Park L, Borchardt S: The changing epidemiology of invasive *Haemophilus influenzae* disease, especially in persons >65 years old, *Clin Infect Dis* 44:810-816, 2007.
- Hallstrom T, Riesbeck K: *Haemophilus influenzae* and the complement system, *Trends Microbiol* 18:258-265, 2010.
- Holst E, et al: Characterization and distribution of *Pasteurella* species recovered from infected humans, *J Clin Microbiol* 30:2984-2987, 1992.
- Norskov-Lauritsen N, Kilian M: Reclassification of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Haemophilus aphrophilus*, *Haemophilus paraphrophilus*, and *Haemophilus segnis* as *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Aggregatibacter aphrophilus*, and *Aggregatibacter segnis*, respectively, and emended description of *Aggregatibacter aphrophilus* to include V factor-dependent and V factor-independent isolates, *Intern J System Evol Microbiol* 56:2135-2146, 2006.
- O'Loughlin R, et al: Methodology and measurement of the effectiveness of *Haemophilus influenzae* type b vaccine: systematic review, *Vaccine* 28:6128-6136, 2010.
- Peltola H: Worldwide *Haemophilus influenzae* type b disease at the beginning of the 21st century: global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates, *Clin Microbiol Rev* 13:302-317, 2000.
- Trees D, Morse S: Chancroid and *Haemophilus ducreyi*: an update, *Clin Microbiol Rev* 8:357-375, 1995.
- Tristram S, Jacobs M, Appelbaum P: Antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae*, *Clin Microbiol Rev* 20:368-389, 2007.
- Tsang R, et al: Characterization of invasive *Haemophilus influenzae* disease in Manitoba, Canada, 2000-2006: invasive disease due to non-type B strains, *Clin Infect Dis* 44:1611-1614, 2007.
- Wang C, et al: Invasive infections of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *J Microbiol Immunol Infect* 43:491-497, 2010.



## RESPUESTAS

1. *H. influenzae* tipo b: meningitis (en pacientes no inmunes), *Actinobacillus*: periodontitis e infecciones oportunistas; *Aggregatibacter*: endocarditis; *Pasteurella*: heridas por mordedura.
2. La vacunación con vacunas conjugadas PRP es protectora.

## ESTUDIO DE UN CASO: RESPUESTAS

1. La meningitis causada por *H. influenzae* es relativamente infrecuente desde la introducción de la vacuna conjugada frente a *H. influenzae* tipo b. La enfermedad se observa todavía en niños no vacunados y con menor frecuencia en los adultos de edad avanzada cuya inmunidad ha disminuido. Más frecuentemente, la enfermedad por *H. influenzae* está causada en la actualidad por cepas no tipables que colonizan habitualmente la bucofaringe y son capaces de invadir el sistema nervioso central después de un traumatismo (p. ej., lesión craneoencefálica tras un accidente de automóvil). Las meningitis causadas por *S. pneumoniae* y *N. meningitidis* se observan con mayor frecuencia en las personas muy jóvenes y en las de edad avanzada, aunque la enfermedad se ha descrito en todos los grupos de edad. A diferencia de *H. influenzae*, la vacunación ha sido menos satisfactoria en el control de estas infecciones.

2. Lo más probable es que esta cepa de *H. influenzae* sea una cepa no tipable, a diferencia de las cepas de *H. influenzae* tipo b que causaban enfermedad pediátrica antes de la introducción de la vacuna frente a *H. influenzae* tipo b.

3. Las cepas no tipables de *H. influenzae* se asocian con frecuencia a sinusitis, otitis y enfermedad broncopulmonar. Las dos primeras enfermedades se observan en individuos

3. La mayoría de las infecciones por *H. influenzae* se deben en la actualidad a cepas no capsuladas, por lo que la detección del antígeno capsular no es de utilidad.

4. La penicilina, antibiótico utilizado tradicionalmente sólo para bacterias grampositivas.

previamente sanos, mientras que la última enfermedad se observa con más frecuencia en pacientes con enfermedad pulmonar crónica subyacente. Otras especies de *Haemophilus* que se han asociado con enfermedad clínica son *H. aegyptius* (conjuntivitis, fiebre purpúrica del Brasil), *H. ducreyi* (chancroide) y *H. aphrophilus* (endocarditis).

4. *H. influenzae* requiere hemina (factor X) y dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD, factor V) para su crecimiento. Aunque ambos factores se encuentran presentes en los medios que contienen sangre, el agar sangre de carnero (el agar sangre que se utiliza con más frecuencia en los Estados Unidos) ha de ser calentado para destruir los inhibidores del factor V. Este agar calentado (agar chocolate) se utiliza para el crecimiento de *H. influenzae*. Algunas otras especies de *Haemophilus* (p. ej., *H. ducreyi*, *H. aphrophilus*) no requieren factor V y crecen en agar sangre de carnero.

5. *A. actinomycetemcomitans* es un patógeno importante responsable de periodontitis y, con menor frecuencia, endocarditis bacteriana subaguda. Este microorganismo es un residente habitual en la bucofaringe humana.

6. *P. multocida* se asocia a las mordeduras por animales, exacerbación de las enfermedades pulmonares crónicas e infecciones sistémicas en pacientes inmunodeprimidos (sobre todo en pacientes con hepatopatía). Este microorganismo forma parte de la flora bucal normal de perros y gatos.

# Bordetella

Aunque hace unos años se consideraba que las infecciones por *Bordetella* eran relativamente infrecuentes y principalmente restringidas a los pacientes pediátricos, en los últimos años este concepto ha cambiado espectacularmente.

1. ¿Por qué han aumentado las infecciones por *B. pertussis* en los últimos años?
2. ¿Cuál es el origen epidemiológico de las infecciones por *B. pertussis*?
3. ¿Por qué la tos ferina en los adultos es clínicamente diferente de la enfermedad en los niños?
4. ¿Por qué el cultivo de *B. pertussis* no es una buena herramienta diagnóstica?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

**B**ordetella es un cocobacilo gramnegativo muy pequeño (0,2 a 0,5 × 1 μm de diámetro), aerobio estricto. En la actualidad se reconocen ocho especies, y cuatro de ellas son responsables de enfermedad en el ser humano (tabla 32-1): *Bordetella pertussis* (cuadro 32-1), el agente responsable de la tos ferina; *Bordetella parapertussis*, causante de una forma más leve de tos ferina; *Bordetella bronchiseptica*, responsable de una enfermedad respiratoria en perros, cerdos, animales de laboratorio y, de forma ocasional, de enfermedad respiratoria en el ser humano; y *Bordetella holmesii*, una causa poco frecuente de sepsis.

## BORDETELLA PERTUSSIS

### Fisiología y estructura

Las especies de *Bordetella* se diferencian por sus características de crecimiento, reactividad bioquímica y propiedades antigénicas. A pesar de sus diferencias fenotípicas, los estudios genéticos han puesto de manifiesto que las cuatro especies patógenas para el ser humano son idénticas o están estrechamente relacionadas y se diferencian solamente a nivel de la expresión de los genes de virulencia. En este momento, sin embargo, las especies no se han sometido a una nueva clasificación y se deben seguir considerando como especies diferentes.

Los microorganismos de *Bordetella* presentan unas necesidades nutricionales sencillas, aunque algunas especies son muy sensibles a sustancias y metabolitos tóxicos presentes en los medios de laboratorio empleados habitualmente. El medio de cultivo de estas especies (en especial, *B. pertussis*) ha de ser complementado con carbón, almidón, sangre o albúmina, las cuales absorben las moléculas tóxicas. Los microorganismos son inmóviles y oxidan aminoácidos, pero no fermentan carbohidratos.

### Patogenia e inmunidad

La infección por *B. pertussis* y el desarrollo de la tos ferina necesitan la exposición al microorganismo, la adherencia bacteriana a las células epiteliales ciliadas del aparato respiratorio, el crecimiento de las bacterias y la producción de un daño tisular localizado y de una toxicidad sistémica. La adherencia de los microorganismos a las células del epitelio

ciliar está mediada por adhesinas proteicas (tabla 32-2). La pertactina y la hemaglutinina filamentosa contienen una secuencia Arg-Gly-Asp (motivo RGD) que facilita la unión a las integrinas glucoproteicas sulfatadas de las membranas de las células respiratorias ciliadas. Estas adhesinas se unen también al CR3, un receptor de glucoproteína de la superficie de los macrófagos. Esta interacción conduce a la captación fagocítica de las bacterias sin iniciar un estallido oxidativo, el cual reviste importancia para la supervivencia y replicación intracelulares de las bacterias. Asimismo, protege a *B. pertussis* frente a la acción de los anticuerpos humorales. Se han descrito unas proteínas semejantes en *B. parapertussis* y *B. bronchiseptica*. La toxina pertussis es una toxina A-B clásica que consiste en una subunidad tóxica (S1) y cinco subunidades de unión (S2 a S5; están presentes dos subunidades S4 en cada molécula de toxina). La subunidad S2 se une a la lactosilceramida, un glucolípido que está presente en las células ciliadas respiratorias. La subunidad S3 se une a los receptores en las células fagocíticas, lo que da lugar a un aumento de CR3 en la superficie celular, que facilita la unión mediada por la pertactina y la hemaglutinina filamentosa y la posterior fagocitosis bacteriana. Se ha identificado otra adhesina, conocida como fimbria, en *B. pertussis*, que parece intervenir en la unión a células de mamífero en los cultivos. Se desconoce la función de las fimbrias en el proceso de unión a las células ciliadas *in vivo*; no obstante, las fimbrias y las restantes adhesinas de *B. pertussis* estimulan la inmunidad humoral *in vivo* y se han incorporado a las vacunas acelulares.

*B. pertussis* produce varias toxinas que intervienen en las manifestaciones localizadas y sistémicas de la enfermedad. La porción S1 de la toxina pertussis tiene actividad de ribosilasa de difosfato de adenosina (ADP) para las proteínas G de la superficie de la membrana (proteínas reguladoras de unión a nucleótidos de guanina). Estas proteínas regulan la actividad adenil ciclasa. La toxina pertussis inactiva G<sub>ia</sub>, la proteína inhibidora que controla la actividad de la adenil ciclasa. La expresión incontrolada de la enzima conlleva un incremento de las concentraciones de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), y un ulterior aumento de las secreciones respiratorias y la producción de mucosidad característica de la fase paroxística de la tos ferina.



**Tabla 32-1** Especies de *Bordetella* asociadas a enfermedad en el ser humano

| Microorganismo           | Origen histórico   |
|--------------------------|--|
| <i>Bordetella</i>        | Recibe su nombre de Jules Bordet, quien aisló por primera vez el microorganismo responsable de la tos ferina |
| <i>B. pertussis</i>      | <i>per</i> , muy o intenso; <i>tussis</i> , tos (tos intensa)  |
| <i>B. parapertussis</i>  | <i>para</i> , que remeda (que remeda <i>pertussis</i> )  |
| <i>B. bronchiseptica</i> | <i>bronchus</i> , la tráquea; <i>septicus</i> , séptico (bronquio infectado)                                 |
| <i>B. holmesii</i>       | Recibe este nombre en honor al microbiólogo Barry Holmes   |

**CUADRO 32-1****Resumen de *Bordetella pertussis*****Biología, virulencia y enfermedad**

- Cocobacilos gramnegativos muy pequeños
- No fermentadores pero pueden oxidar aminoácidos como fuente de energía
- Aerobios estrictos
- Su desarrollo *in vitro* requiere un prolongado período de incubación en medios complementados con carbón, almidón, sangre o albúmina
- Muchos factores de virulencia responsables de la adherencia a las células eucariotas y la producción de destrucción tisular localizada (v. [tabla 32-2](#))
- La tos ferina se caracteriza por tres estadios: catarral, paroxístico y de convalecencia
- La enfermedad es más grave en individuos no vacunados

**Epidemiología**

- Reservorios humanos
- Distribución universal
- Los niños menores de 1 año son los que tienen mayor riesgo de infección, pero la prevalencia de la enfermedad está aumentando en niños mayores y en adultos
- Las personas no vacunadas tienen mayor riesgo de padecer la enfermedad
- La enfermedad se propaga de una persona a otra por partículas aerosolizadas infectadas

**Diagnóstico**

- La microscopía no es sensible ni específica
- El cultivo es específico pero no es sensible
- Las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos son las pruebas más sensibles y específicas
- La detección de IgG y de IgA se puede emplear como prueba de confirmación

**Tratamiento, prevención y control**

- El tratamiento con un macrólido (es decir, azitromicina, claritromicina) es eficaz en la erradicación de los microorganismos y en la reducción de la duración de la fase infecciosa
- La azitromicina se usa en la profilaxis
- Las vacunas que contienen toxina de tos ferina inactivada, hemaglutinina filamentosa y pertactina son muy eficaces
- La vacuna pediátrica se administra en cinco dosis (a los 2, 4 y 6 meses de edad y a los 15-18 meses y entre los 4 y 6 años); en adultos, la vacuna se administra a los 11-12 años y se repite la dosis a los 19-65 años

**Tabla 32-2** Factores de virulencia asociados a *Bordetella pertussis*

| Factor de virulencia      | Efecto biológico   |
|---------------------------|--|
| <b>Adhesinas</b>          |  |
| Hemaglutinina filamentosa | Necesaria para el anclaje a las glucoproteínas sulfatadas en las membranas de las células ciliadas de la tráquea; muy inmunógena   |
| Pertactina                | Igual que con la hemaglutinina filamentosa   |
| Toxina <i>pertussis</i>   | La subunidad S2 se une a los glucolípidos en la superficie de las células respiratorias ciliadas; la subunidad S3 se une al gangliósido en la superficie de las células fagocíticas  |
| Fimbrias                  | Se une a las células de los mamíferos; no se conoce su papel en la enfermedad aunque estimulan la inmunidad humoral  |
| <b>Toxinas</b>            |  |
| Toxina <i>pertussis</i>   | La subunidad S1 inactiva G <sub>1α</sub> , la proteína de superficie de la membrana que controla la actividad de la adenil ciclasa; su expresión incontrolada origina un incremento de las concentraciones de AMPc; la toxina inhibe la muerte por fagocitosis y la migración de los monocitos |
| Adenil ciclasa/hemolisina | Aumenta la concentración intracelular de adenil ciclasa e inhibe la muerte por fagocitosis y la migración de los monocitos   |
| Toxina dermonecrótica     | Produce lesiones cutáneas que dependen de la dosis o reacciones fatales en modelos experimentales animales; su papel en la enfermedad es desconocido   |
| Citotoxina traqueal       | Un fragmento de peptidoglucano que mata a las células respiratorias ciliadas y estimula la liberación de interleucina 1 (fiebre)   |
| Lipopolisacárido          | Dos moléculas distintas de lipopolisacáridos con un lípido A o un lípido X; activa la vía alternativa del complemento y estimula la liberación de citocinas; su papel en la enfermedad es desconocido  |

La **adenil ciclasa/hemolisina** es una toxina con dos funciones que se activa en la célula diana de mamífero por la calmodulina intracelular y cataliza la conversión del trifosfato de adenosina endógeno (ATP) a AMPc en las células eucariotas (al igual que hace la toxina *pertussis*). La toxina adenil ciclasa inhibe también la quimiotaxis, la fagocitosis y la destrucción mediada por los leucocitos. Esta toxina puede ser importante para la protección inicial de las bacterias durante las etapas iniciales de la enfermedad.

La **toxina dermonecrótica** es una toxina termolábil que a dosis bajas causa vasoconstricción de los vasos periféricos en los ratones; esto se acompaña de una isquemia local, la migración de los leucocitos hasta los espacios extravasculares y la aparición de hemorragia. A dosis elevadas, esta toxina provoca reacciones mortales en los ratones. Es probable que la toxina sea responsable de la destrucción tisular localizada en las infecciones del ser humano, aunque son necesarios otros estudios para confirmar este dato.

La **citotoxina traqueal** es un monómero de peptidoglucano de la pared celular de bajo peso molecular que tiene una afinidad específica por las células epiteliales ciliadas. A bajas concentraciones causa ciliostasis (inhibición de los movimientos de los cilios), y a las concentraciones más elevadas que se producen en fases más tardías de la infección produce la extrusión de las células ciliadas. La citotoxina traqueal interfiere de forma específica en la síntesis de ácido desoxirribonucleico (ADN), por lo que impide la regeneración de las células dañadas. Este proceso altera los mecanismos

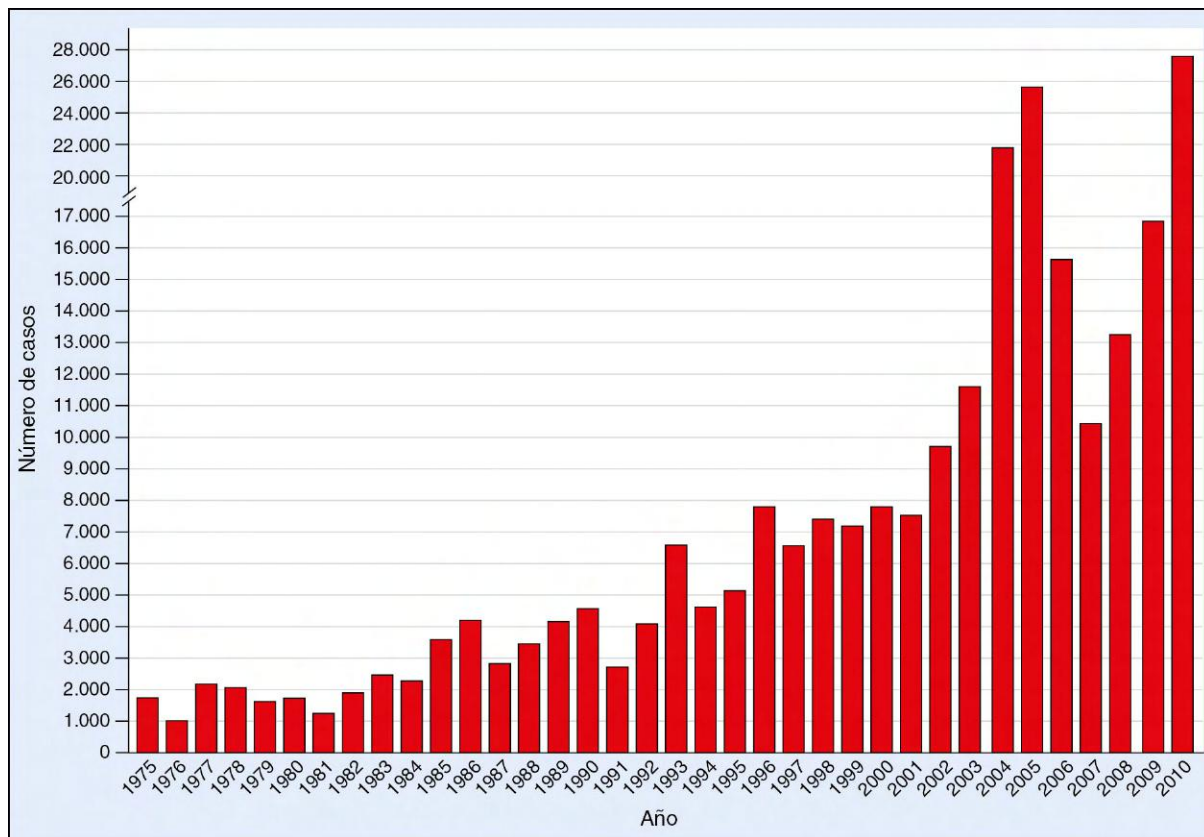


Figura 32-1 Incidencia de tos ferina en Estados Unidos entre 1975 y 2010.

normales del aclaramiento y limpieza del árbol respiratorio y da lugar a la tos característica que se asocia a la tos ferina. La toxina también estimula la liberación de interleucina 1 (IL-1), la cual produce fiebre.

*B. pertussis* produce dos **lipopolisacáridos** distintos, uno de los cuales posee lípido A y el otro presenta lípido X. Ambas moléculas de lipopolisacárido pueden activar la vía alternativa del complemento y estimular la liberación de citocinas. Su papel en el proceso de la enfermedad es desconocido.

### Epidemiología

*B. pertussis* produce **enfermedad en el ser humano** y no se conoce ningún otro reservorio animal o ambiental. Aunque la incidencia de tos ferina y su morbimortalidad asociada se redujeron de forma considerable tras la introducción de la vacuna en 1949, la enfermedad sigue siendo endémica en todo el mundo, de la que se estiman unos 20-40 millones de infecciones y 200.000-400.000 muertes anuales, sobre todo entre los niños no vacunados. La incidencia de casos descritos en Estados Unidos es relativamente baja y en 2010 se notificaron 27.550 casos (fig. 32-1); sin embargo, esta cifra infraestima claramente la verdadera incidencia de la enfermedad. Se ha calculado que cada año se producen en Estados Unidos más de 3 millones de casos nuevos de tos ferina. Históricamente la tos ferina se consideraba un proceso infantil, pero ahora una proporción significativa de las infecciones afectan a **adolescentes y adultos** (fig. 32-2). El reconocimiento de formas más leves de la misma en niños más mayores y las mejoras de las pruebas diagnósticas han contribuido de forma clara a este aumento de los casos notificados.

### Enfermedades clínicas

(cuadro 32-2; caso clínico 32-1)

La infección se inicia cuando los aerosoles infecciosos son inhalados y las bacterias se adhieren y proliferan en las células epiteliales ciliadas. Después de un período de incubación de 7 a 10 días, el paciente típico presenta la primera de las tres fases (fig. 32-3). La primera fase, la **fase catarral**, se parece a un catarro común, con rinorrea serosa, estornudos, malestar general, anorexia y febrícula. Debido a que el número

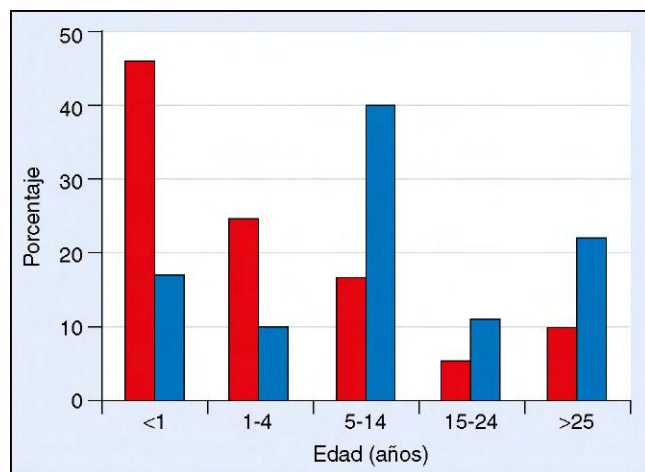


Figura 32-2 Distribución por edades de las infecciones por *B. pertussis* descritas en 1988 (barras rojas) y 2005 (barras azules).

## CUADRO 32-2

Especies de *Bordetella*: resúmenes clínicos

***Bordetella pertussis*:** tras un período de incubación de 7 a 10 días, la enfermedad se caracteriza por un estadio catarral (semejante al catarro común) que evoluciona a una fase paroxística (tos repetitiva seguida de estridor inspiratorio) y, posteriormente, a una etapa de convalecencia (disminución de los paroxismos y las complicaciones secundarias)

***Bordetella parapertussis*:** causa una variante más leve de tos ferina

***Bordetella bronchiseptica*:** origina fundamentalmente una enfermedad respiratoria en animales, aunque puede producir bronconeumonía en el ser humano

***Bordetella holmesii*:** causa poco frecuente de sepsis

máximo de bacterias se observa durante esta fase, en la que la causa de la enfermedad aún no se conoce, es en la fase catarral cuando los afectados suponen un riesgo más elevado para sus contactos. Después de 1 o 2 semanas, comienza la **fase paroxística**. Durante este período, las células epiteliales ciliadas son expulsadas del árbol respiratorio y se altera la eliminación de mucosidad. Esta fase se caracteriza por los **típicos paroxismos de la tos ferina** (una serie de toses repetidas seguidas de un estridor inspiratorio). Es frecuente la producción de mucosidad en el aparato respiratorio, la cual es parcialmente responsable de la obstrucción de flujo aéreo. Los paroxismos acaban generalmente con vómitos y un estado de agotamiento. Durante esta fase existe también una marcada linfocitosis. Los pacientes afectados pueden sufrir hasta 40 o 50 paroxismos al día durante el acmé de la enfermedad. Después de 2 a 4 semanas, la enfermedad entra en la **fase de convalecencia**; en este momento, los paroxismos disminuyen en número y gravedad, pero pueden aparecer complicaciones secundarias. Esta presentación clásica de la tos ferina puede no observarse en los pacientes con inmunidad parcial o en los adultos. Estos pacientes pueden tener antecedentes de tos crónica persistente sin estridor o vómitos. Dado que esta presentación no es distintiva, se deberían realizar las pruebas

## CASO CLÍNICO 32-1

Brote de *B. pertussis* en trabajadores sanitarios

Pascual y cols. (*Infect Control Hosp Epidemiol* 27:546-552, 2006) informaron de un brote de tos ferina entre los trabajadores de un hospital. El caso inicial, una enfermera anestésista, presentó un cuadro agudo de tos, paroxismos seguidos de vómitos y episodios apnéicos que le provocaron pérdida de conciencia. Se examinó al personal del servicio de cirugía, a los pacientes expuestos y a los familiares con cultivos y pruebas de PCR, y se obtuvieron serologías de los pacientes con síntomas respiratorios. Doce (23%) trabajadores sanitarios y 0 de 146 pacientes tenían tos ferina clínica. La ausencia de enfermedad en los pacientes se atribuyó al uso de máscaras, buenos hábitos de tos y contacto cara a cara limitado. Este brote pone en evidencia la susceptibilidad de los adultos a las infecciones y la naturaleza altamente infecciosa de *B. pertussis*.

|                    | Incubación | Catarral   | Paroxístico  | Convaleciente   |
|--------------------|------------|--|--|---|
| Duración           | 7-10 días  | 1-2 semanas  | 2-4 semanas  | 3-4 semanas (o más)   |
| Síntomas           | Ninguno    | Rinorrea, malestar general, fiebre, estornudos, anorexia | Tos repetitiva con estridores, vómitos, leucocitosis | Disminución de la tos paroxística, desarrollo de complicaciones secundarias (neumonía, convulsiones, encefalopatía) |
| Cultivo bacteriano |            |  |  |   |

Figura 32-3 Presentación clínica de la enfermedad por *Bordetella pertussis*.

diagnósticas adecuadas para *Bordetella* y otros patógenos bacterianos respiratorios (p. ej., *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*) y virales.

## Diagnóstico de laboratorio

## Recogida y transporte de las muestras

Los microorganismos de *B. pertussis* son extremadamente sensibles a la desecación y no sobreviven a no ser que se tenga cuidado en la recogida de las muestras y en su transporte hasta el laboratorio. La muestra óptima para el diagnóstico es un aspirado nasofaríngeo. No se deben utilizar frotis bucofaríngeos debido a que no permiten recoger una cantidad suficiente de células epiteliales ciliadas. Las muestras para cultivo se deberían inocular en un medio de aislamiento recién preparado (p. ej., agar de Regan-Lowe) a la cabecera del paciente. Si no resulta posible, se debería introducir la muestra en un medio de transporte adecuado (p. ej., medio de transporte de Regan-Lowe) y llevarla con rapidez al laboratorio.

## Microscopia

Se puede realizar una prueba de anticuerpos mediante fluorescencia directa con anticuerpos monoclonales o policlonales para valorar las muestras; sin embargo, dados los problemas de sensibilidad y especificidad de esta prueba, se debería realizar también la prueba de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), el cultivo o ambos.

## Pruebas basadas en los ácidos nucleicos

Los métodos de amplificación de los ácidos nucleicos, como la PCR, son las pruebas diagnósticas más sensibles para la tos ferina. Estos métodos han sustituido a los estudios microscópicos y los cultivos en la mayor parte de los laboratorios que realizan pruebas clínicas. En este momento, muchos laboratorios han desarrollado sus propias pruebas moleculares frente a diversos genes. Por este motivo, las características de rendimiento (es decir, sensibilidad y especificidad) de estas pruebas no están bien definidas, aunque parecen mejores que las de la microscopia y el cultivo.

## Cultivo

En este momento el cultivo suelen realizarlo laboratorios que no pueden realizar pruebas de ácidos nucleicos o que

combinan ambas pruebas. La sensibilidad de los cultivos se ve afectada por factores del paciente (como la fase de la enfermedad, el uso de antibióticos), la calidad de la muestra, las condiciones de transporte y los métodos de cultivo. El medio de **Bordet-Gengou** ha dejado de utilizarse a favor del **medio con carbón de Regan-Lowe** complementado con glicerol, peptonas y sangre de caballo. El medio se debe incubar en aire a 35 °C y en una cámara humidificada durante 7 o 12 días. Debido a que la calidad de los medios afecta en gran medida al éxito del cultivo, los laboratorios que no suelen cultivar muestras de *Bordetella* deben remitir estas muestras a un laboratorio de referencia para su procesamiento. A pesar del empleo de medios de cultivo óptimos, menos de la mitad de los pacientes infectados obtiene resultados positivos en los cultivos.

### Identificación

Los microorganismos de *B. pertussis* se identifican por sus características microscópicas, la morfología de sus colonias en los medios selectivos y por su reactividad con un antisuero específico (bien en una reacción de aglutinación o con los reactivos que se usan en la prueba con anticuerpos fluorescentes directos). Las reacciones fenotípicas (p. ej., pruebas bioquímicas) se pueden usar para diferenciar las especies de *Bordetella*.

### Detección de anticuerpos

Es difícil interpretar los resultados de las pruebas serológicas debido a que la microscopía y las técnicas de cultivo constituyen unas referencias relativamente poco sensibles para poder evaluar estas pruebas. Se han desarrollado pruebas de análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas (ELISA) para la detección de anticuerpos inmunoglobulina A (IgA), IgM e IgG frente a hemaglutinina filamentosa y toxina *pertussis*, pertactina y fimbrias. Los anticuerpos dirigidos frente a la toxina de la tos ferina son específicos para *B. pertussis*; sin embargo, pueden aparecer anticuerpos frente a los otros antígenos en las infecciones producidas por otras especies de *Bordetella* y otras bacterias.

### Tratamiento, prevención y control

El tratamiento de la tos ferina es principalmente sintomático, con vigilancia de enfermería durante las fases paroxística y de convalecencia de la enfermedad. Los antibióticos pueden mejorar la evolución clínica y reducir la infectividad, en particular durante las fases precoces de la enfermedad; sin embargo, la convalecencia depende de la rapidez y del grado de regeneración de las células epiteliales ciliadas. Los **macrólidos** (como eritromicina, azitromicina, claritromicina) son eficaces para erradicar a los microorganismos; sin embargo, este efecto tiene un valor limitado porque la enfermedad generalmente no se reconoce durante el período de máxima contagiosidad. En general, la azitromicina y la claritromicina se toleran mejor y son los macrólidos preferidos. Los pacientes con intolerancia a macrólidos pueden recibir trimetoprima-sulfametoxazol o fluoroquinolonas.

Las vacunas inactivadas con células completas para tos ferina se han asociado a una frecuencia de complicaciones inaceptable y han sido sustituidas en los Estados Unidos por vacunas acelulares. En este momento, en EE.UU. están aprobadas dos **vacunas acelulares** (una para niños y otra para adultos) que se administran combinadas con las vacunas para la difteria y el tétanos. Ambas vacunas contienen toxina

de la tos ferina inactivada, hemaglutinina filamentosa y pertactina. La vacuna pediátrica se administra a los niños a los 2, 4, 6 y 15-18 meses, y la quinta dosis se administra entre los 4 y los 6 años. Las recomendaciones actuales de la vacuna adulta sugieren administrarla a los 11 o 12 años y repetir la dosis en los adultos entre los 19 y 65 años. Los estudios realizados para medir la inmunidad humoral y celular frente a los antígenos de la tos ferina han encontrado inmunidad en más del 90% de los receptores adolescentes de la vacuna más de 5 años después de la vacunación.

Debido a que la tos ferina es muy contagiosa en una población vulnerable, y a que las infecciones asintomáticas de los miembros de la familia de un paciente sintomático pueden mantener la enfermedad en una comunidad, se ha utilizado la profilaxis con azitromicina en casos seleccionados.

## OTRAS ESPECIES DE *BORDETELLA*

*B. parapertussis* origina entre el 10% y el 20% de los casos leves de tos ferina que ocurren anualmente en Estados Unidos. *B. bronchiseptica* produce una enfermedad respiratoria principalmente en los animales, pero se ha asociado a la colonización del aparato respiratorio humano y la enfermedad broncopulmonar. Los investigadores de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Atlanta han descrito que *B. holmesii* se asocia principalmente a septicemia.

## ESTUDIO DE UN CASO Y PREGUNTAS

Una niña de 5 años fue trasladada a un centro de salud por presentar un cuadro de tos grave e intratable. Durante los 10 días previos había tenido un catarro que había empeorado. La tos comenzó el día anterior y de forma tan espectacular que con frecuencia iba acompañada de vómitos. La niña se encontraba agotada por los accesos de tos. El hemograma mostraba una marcada leucocitosis con predominio de linfocitos. El médico que la examinó sospechó que la niña tenía tos ferina.

1. ¿Qué pruebas de laboratorio se pueden llevar a cabo para confirmar el diagnóstico clínico del médico? ¿Qué muestras se deben recoger y cómo se deben enviar al laboratorio?
2. ¿Qué factores de virulencia produce *B. pertussis* y cuáles son sus efectos biológicos?
3. ¿Cuál es la evolución natural y el pronóstico de la enfermedad? ¿Cómo se puede prevenir?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

Visite [www.StudentConsult.com](http://www.StudentConsult.com) para ver una animación que muestra la función de la toxina de la tos ferina.

### BIBLIOGRAFÍA

- Carbonetti N: Pertussis toxin and adenylate cyclase toxin: key virulence factors of *Bordetella pertussis* and cell biology tools, *Future Microbiol* 5:455-469, 2010.
- Cassiday P, et al: Polymorphism in *Bordetella pertussis* pertactin and pertussis toxin virulence factors in the United States, 1935-1999, *J Infect Dis* 182:1402-1408, 2000.
- Cherry J: Immunity to pertussis, *Clin Infect Dis* 44:1278-1279, 2007.
- De Gouw D, et al: Pertussis: a matter of immune modulation, *FEMS Microbiol Rev* 35:441-474, 2011.
- Edelman K, et al: Immunity to pertussis 5 years after booster immunization during adolescence, *Clin Infect Dis* 44:1271-1277, 2007.



- Guiso N: *Bordetella pertussis* and pertussis vaccines, *Clin Infect Dis* 49:1565-1569, 2009.
- Kirimanjeswara G, Mann P, Harvill E: Role of antibodies in immunity to *Bordetella* infections, *Infect Immun* 71:1719-1724, 2003.
- Mattoo S, Cherry J: Molecular pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of respiratory infections due to *Bordetella pertussis* and other *Bordetella* subspecies, *Clin Microbiol Rev* 18:326-382, 2005.
- Preziosi M, Halloran M: Effects of pertussis vaccination on disease: vaccine efficacy in reducing clinical severity, *Clin Infect Dis* 37: 772-779, 2003.
- Ward J, et al: *Bordetella pertussis* infections in vaccinated and unvaccinated adolescents and adults, as assessed in a national prospective randomized acellular pertussis vaccine trial (APERT), *Clin Infect Dis* 43:151-157, 2006.

## RESPUESTAS

1. En algunas poblaciones la vacunación frente a la tos ferina no se utiliza de forma universal y la disminución de la inmunidad hace a los adultos susceptibles a la enfermedad.
2. *B. pertussis* se encuentra sólo en los seres humanos, por tanto, la enfermedad se propaga de persona a persona.
3. En los adultos parcialmente inmunes la enfermedad es más leve que en los niños no inmunes. Además, la vía respiratoria estrecha de los niños es responsable del característico «estridor» de la tos ferina (tos paroxística),

## ESTUDIO DE UN CASO: RESPUESTAS

1. Para confirmar el diagnóstico clínico de tos ferina se ha utilizado la microscopía, el cultivo, la amplificación de ácidos nucleicos (PCR) y la serología. La prueba más sensible y específica es la PCR y es la prueba diagnóstica de elección. La microscopía tiene un valor limitado. La tinción de Gram no es útil y no debe realizarse porque las bacterias (cocobacilos gramnegativos) son difíciles de detectar en las muestras clínicas. Es de utilidad una prueba directa de anticuerpos fluorescentes pero tiene una sensibilidad de aproximadamente el 50% y se han descrito reacciones cruzadas con otros microorganismos. El cultivo está limitado por la calidad de la muestra recogida (es necesario un aspirado nasofaríngeo) y por el medio (se debe utilizar el medio con carbón Regan-Lowe). En menos de la mitad de los pacientes con tos ferina se confirma la enfermedad por un cultivo positivo. La serología tiene también un valor limitado ya que debe documentarse una elevación de anticuerpos, lo que puede llevar de semanas a meses.
2. La pertactina (proteína P69) y la hemaglutinina filamentosa promueven la unión a las células del hospedador. La toxina de la tos ferina (toxina A-B) produce un aumento de

que no se observa en muchos adultos por tener la vía respiratoria más ancha.

4. *B. pertussis* es extremadamente sensible a la desecación y con frecuencia muere en poco tiempo a menos que la muestra sea rápidamente enviada al laboratorio y cultivada. Además, se han de utilizar medios de cultivos especiales, así como períodos de incubación prolongados. Incluso si se emplean técnicas óptimas de cultivo, las pruebas moleculares, como la PCR, son significativamente más sensibles.

Después de un período de AMP cíclico, con ulterior aumento de las secreciones respiratorias y de la producción de moco. La adenil ciclasa/hemolisina inhibe la quimiotaxis leucocitaria, la fagocitosis y la destrucción mediada por los leucocitos. La citotoxina traqueal a baja concentración produce ciliostasia y a concentración elevada destrucción de las células ciliadas, con posterior alteración de los mecanismos normales de depuración del tracto respiratorio.

3. Después de un período de incubación de 7 a 10 días, la enfermedad progresa en tres fases. La fase catarral se asemeja al catarro común. Después de 1 a 2 semanas, comienza la fase paroxística que se caracteriza por los típicos paroxismos de la tos ferina (una serie de toses repetidas seguidas de estridor inspiratorio). Después de 2 a 4 semanas, comienza la fase de convalecencia en la que los paroxismos disminuyen pero pueden producirse complicaciones secundarias. La enfermedad se previene mediante la vacunación de los individuos susceptibles. Se ha cuestionado la persistencia de la inmunidad y se encuentra bajo consideración la vacunación de recuerdo en los adultos. Este hecho se complica por la tasa de complicaciones vacunales más elevada en los individuos de edad avanzada.

## Francisella y Brucella

Aunque *Francisella* y *Brucella* no son géneros taxonómicamente relacionados, se suelen considerar juntos ya que tienen similitudes (cocobacilos gramnegativos, muy pequeños) y son agentes potenciales importantes para el bioterrorismo.

1. ¿Cuál es el origen más frecuente de la infección humana por *Francisella* y *Brucella*?
2. ¿Por qué es difícil el diagnóstico de laboratorio de estos microorganismos?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

*Francisella* y *Brucella* son patógenos zoonóticos importantes que pueden causar enfermedades significativas en el ser humano (tabla 33-1). Estos microorganismos también han adquirido popularidad como posibles agentes de bioterrorismo. Aunque los microorganismos comparten algunas características comunes (p. ej., cocobacilos muy pequeños, exigentes desde el punto de vista nutricional y de crecimiento lento, siempre patógenos en humanos), carecen de relación taxonómica alguna. Las  $\alpha$ -proteobacterias ocupan una rama y las  $\gamma$ -proteobacterias aparecen en otra rama diferente en el árbol filogenético del dominio Bacteria. *Brucella* pertenece a las  $\alpha$ -proteobacterias (junto a microorganismos como *Rickettsia*, *Ehrlichia*, *Bartonella* y otros géneros), mientras que *Francisella* se incluye en el grupo de las  $\gamma$ -proteobacterias (que cuenta con un gran número de géneros, como *Legionella*, *Pasteurella* y *Pseudomonas*).

### FRANCISELLA TULARENSIS (cuadro 33-1)

Tres especies del género *Francisella* se asocian a enfermedad en los humanos, *Francisella tularensis*, *Francisella novicida* y *Francisella philomiragia*. *F. tularensis* es el agente causante de la **tularemia** (conocida también como **fiebre glandular**, **fiebre de los conejos**, **fiebre de la garrapata** o **fiebre de la mosca del ciervo**) en animales y el ser humano. *F. tularensis* se subdivide en tres subespecies en función de sus propiedades bioquímicas. Las subespecies **tularensis (tipo A)** y **holarctica (tipo B)** son las más importantes, mientras que *F. tularensis* subespecie *mediaasiatica* no se suele asociar a enfermedad en el ser humano. *F. novicida* y *F. philomiragia* son patógenos oportunistas infrecuentes que presentan predilección por los pacientes con trastornos inmunológicos (p. ej., enfermedad granulomatosa crónica, enfermedades mieloproliferativas). Dado que el aislamiento de estos patógenos es infrecuente, no se describen detalladamente en este capítulo.

### Fisiología y estructura

*F. tularensis* es un cocobacilo gramnegativo **muy pequeño** ( $0,2 \times 0,2$  a  $0,7 \mu\text{m}$ ) que se tiñe débilmente (fig. 33-1). El microorganismo es inmóvil, posee una delgada cápsula lipídica y es exigente desde el punto de vista nutricional (la mayoría de las cepas **necesitan cisteína** para su desarrollo). La bacteria es **aerobia estricta** y su detección en cultivo precisa de un período de incubación de, al menos, 3 días.

### Patogenia e inmunidad

*F. tularensis* es un **parásito intracelular** que puede sobrevivir durante períodos prolongados en los macrófagos del sistema reticuloendotelial, como consecuencia de su capacidad de inhibición de la fusión del fagosoma-lisosoma por medio de la secreción de proteínas que facilitan la huida bacteriana desde el fagosoma y la posterior replicación en el citosol del macrófago. Las cepas patógenas poseen una **cápsula polisacárida** antifagocítica cuya pérdida se asocia a una disminución de la virulencia. La cápsula protege a las bacterias de la muerte mediada por el complemento durante la fase bacteriémica de la enfermedad. Al igual que todos los bacilos gramnegativos, este microorganismo posee una endotoxina, la cual presenta una actividad notablemente inferior que la observada en otros bacilos gramnegativos (p. ej., *Escherichia coli*).

Una intensa respuesta inmunitaria innata con producción de interferón  $\gamma$  y factor de necrosis tumoral (TNF) desempeña una función clave en el control de la replicación bacteriana en los macrófagos durante la fase inicial de la infección. La inmunidad por linfocitos T específicos es necesaria para activar la erradicación intracelular mediada por los macrófagos en las fases tardías de la enfermedad. La inmunidad por linfocitos B reviste una importancia menor para la destrucción de este patógeno intracelular facultativo.

### Epidemiología

*F. tularensis* subespecie *tularensis* (tipo A) se limita a Norteamérica, mientras que la subespecie *holarctica* (tipo B) es endémica por todo el hemisferio norte. Las cepas de tipo A se subdividen a su vez en cepas de **tipo A occidental** que predominan en las regiones áridas de las cadenas montañosas desde Montañas Rocosas hasta Sierra Nevada y las de **tipo A oriental** que se localizan en los estados centrales del sureste de Arkansas, Missouri y Oklahoma y en la costa atlántica. Las cepas de **tipo B** se concentran a lo largo de los principales ríos, como la parte más alta del Misisipi y regiones con muchas lluvias, como la parte noroccidental del Pacífico. Es importante la distribución de estas cepas porque las características epidemiológicas de las enfermedades que producen son distintas y la evolución clínica muestra diferencias significativas. La distribución geográfica de las cepas de tipo A occidental y oriental y de tipo B se define por la distribución de los reservorios naturales y vectores de *F. tularensis*. Más de 200 especies de mamíferos, además de pájaros y artrópodos

**Tabla 33-1** Especies importantes de *Brucella* y *Francisella*

| Microorganismo   | Origen histórico  |
|--|---|
| <i>Brucella</i>  | Recibe su nombre de Sir David Bruce, investigador que reconoció por primera vez el microorganismo como causa de la «fiebre ondulante» |
| <i>B. abortus</i>  | <i>abortus</i> , aborto (este microorganismo es responsable de los abortos en los animales infectados)                                |
| <i>B. melitensis</i>                                       | <i>melitensis</i> , relativo a la isla de Malta ( <i>Melita</i> ), donde Bruce reconoció la primera epidemia                          |
| <i>B. suis</i>   | <i>suis</i> , porcino (un patógeno del cerdo)   |
| <i>B. canis</i>  | <i>canis</i> , canino (un patógeno del perro)   |
| <i>Francisella</i>   | Recibe su nombre del microbiólogo estadounidense Edward Francis, quien describió por primera vez la tularemia                         |
| <i>F. tularensis</i> subespecie <i>tularensis</i> (tipo A) | <i>tularensis</i> , relativo al condado de Tulare, California, donde se describió por primera vez la enfermedad                       |
| <i>F. tularensis</i> subespecie <i>holarctica</i> (tipo B) | <i>holos</i> , todo; <i>arctos</i> , regiones septentrionales (referido a su distribución en el Ártico o regiones septentrionales)    |
| <i>F. tularensis</i> subespecie <i>mediaasiatica</i>       | <i>media</i> , media; <i>asiatica</i> , asiática (relativo a la región central de Asia)   |
| <i>F. tularensis</i> subespecie <i>novicida</i>            | <i>novus</i> , nuevo; <i>cida</i> , cortar (un «nuevo asesino»)   |
| <i>F. philomiragia</i>                                     | <i>philos</i> , amante; <i>miragia</i> , espejismo («amante de los espejismos», referido a su presencia en el agua)                   |

hematófagos, se infectan de forma natural por *F. tularensis*. Las infecciones de tipo A se asocian con más frecuencia a la exposición a **lagomorfos** (liebres, conejos) y **gatos**, mientras que las infecciones de tipo B se asocian a **roedores** y gatos, pero no a lagomorfos. Las infecciones ocasionadas por **artrópodos picadores** (p. ej., pulgas con caparazón duro [*Ixodes*, *Dermacentor*, especies de *Amblyomma*], moscas del reno) son más frecuentes en las cepas de tipo A que en las de tipo B. La diseminación de cepas de tipo A orientales desde los estados centrales del sureste hacia la costa atlántica se produjo cuando se importaron conejos infectados desde los estados centrales a los clubes de cazadores de la costa este en los años veinte y treinta. Las infecciones de tipo A orientales se asocian más a una enfermedad diseminada y muestran una mortalidad elevada en comparación con las cepas A de tipo occidental; la evolución de la enfermedad producida por cepas de tipo B es intermedia.

La incidencia publicada de la enfermedad es baja. En el año 2010 se reconocieron 124 casos en Estados Unidos; sin embargo, es probable que el número real de infecciones sea mucho más elevado, ya que en muchos casos no existe sospecha de tularemia y se trata de una entidad de difícil confirmación mediante pruebas de laboratorio. Casi todas las infecciones se registran durante el verano (cuando es mayor la exposición a las garrapatas infectadas) y el invierno (cuando los cazadores se exponen a los conejos infectados). La incidencia de la enfermedad se eleva notablemente cuando un invierno relativamente cálido se sucede de un verano húmedo que favorece la proliferación de las garrapatas. Las personas con un mayor riesgo de infección son los cazadores, el personal de laboratorio y los sujetos expuestos a garrapatas y otros artrópodos picadores. En las áreas en las que el microorganismo es endémico, se dice que un conejo podría estar infectado cuando su lentitud al desplazarse es tal que permite que un cazador le dispare o una mascota lo coja.

**CUADRO 33-1****Resumen de *Francisella tularensis*****Biología, virulencia y enfermedad**

Cocos gramnegativos muy pequeños ( $0,2 \times 0,2$  a  $0,7 \mu\text{m}$ )  
Aerobios estrictos; no fermentadores

Necesitan medios especializados y una incubación prolongada para crecer en cultivo

Cápsula antifagocítica

Patógeno intracelular capaz de resistir el efecto bactericida del suero y la muerte por fagocitos

Los síntomas clínicos y el pronóstico dependen de la vía de infección: ulceroglandular, oculoglandular, glandular, tifoidea, bucofaríngea, gastrointestinal, neumónica (v. cuadro 33-2)

**Epidemiología**

Los reservorios son mamíferos salvajes, animales domésticos, aves, peces y artrópodos hematófagos; los conejos, los gatos, las garrapatas de caparazón duro y las moscas mordedoras constituyen los hospedadores más frecuentes; el ser humano es un hospedador accidental

Distribución universal; más frecuente en Estados Unidos en los estados de Oklahoma, Missouri y Arkansas

Se observan unos 100 casos anuales en Estados Unidos, aunque es posible que el número real sea mucho más elevado

La dosis infecciosa es pequeña en caso de exposición a un artrópodo, a través de la piel o por inhalación; es preciso que ingieran un gran número de microorganismos para que se produzca una infección por esta vía

**Diagnóstico**

La microscopía no es sensible

El cultivo en medios suplementados con cisteína (como agar chocolate o agar BCYE) es sensible y específico cuando la incubación es prolongada

Las pruebas serológicas se emplean para confirmar el diagnóstico clínico; un incremento de cuatro veces el título o un único título  $\geq 1:160$ ; pueden persistir títulos elevados durante varios meses o años; existe reactividad cruzada con *Brucella*

**Tratamiento, prevención y control**

La gentamicina es el antibiótico de elección; las fluoroquinolonas (p. ej., ciprofloxacino) y la doxiciclina poseen una actividad buena; las penicilinas y algunas cefalosporinas carecen de eficacia

La enfermedad se previene al evitar los reservorios y los vectores de la infección; la ropa y los guantes confieren protección

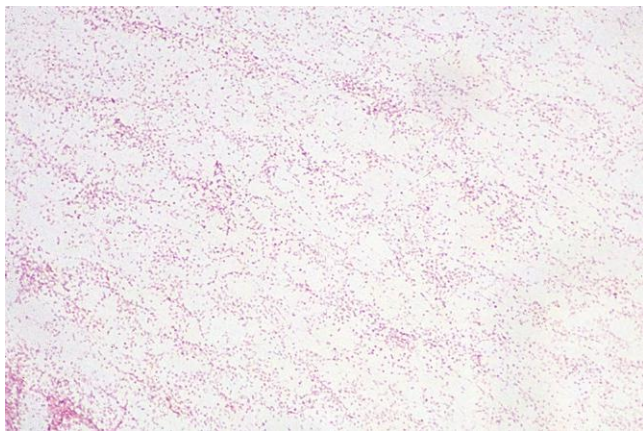
Se dispone de vacunas atenuadas, aunque rara vez se emplean en la enfermedad humana

**Enfermedades clínicas**

(cuadro 33-2; caso clínico 33-1)

La enfermedad causada por *F. tularensis* se subdivide en distintas formas en función de su presentación clínica: **ulceroglandular** (úlceras cutáneas y ganglios linfáticos hipertrofiados), **oculoglandular** (afectación ocular y ganglios linfáticos cervicales hipertrofiados), **glandular** (ganglios linfáticos aumentados de tamaño sin otros síntomas localizados), **tifoidea** (signos sistémicos de septicemia), **neumónica** (síntomas pulmonares) y **bucofaríngea** y **gastrointestinal** tras la ingestión de *F. tularensis*. También son frecuentes las variaciones





**Figura 33-1** Tinción de Gram de *Francisella tularensis* aislada en cultivo; obsérvense los cocobacilos extremadamente pequeños, como manchas pequeñas.

de estas presentaciones (p. ej., la tularemia neumónica suele asociarse a signos sistémicos de septicemia).

La tularemia ulceroglandular constituye la manifestación más frecuente. En el sitio de la picadura de la garrapata o inoculación directa del microorganismo en la piel (p. ej., en un accidente de laboratorio) aparece una lesión cutánea que comienza como una pápula dolorosa. Posteriormente, la pápula se ulcera y presenta un núcleo necrótico rodeado de un borde elevado. También suelen observarse linfadenopatías localizadas y bacteriemia (aunque esta última puede resultar difícil de demostrar).

La tularemia oculoglandular (fig. 33-2) es una forma especializada derivada de la contaminación directa del ojo. El microorganismo se introduce en el ojo, por ejemplo, a través de dedos contaminados o la exposición a agua o partículas

#### CUADRO 33-2

##### ***Brucella* y *Francisella*: resúmenes clínicos**

###### ***Brucella***

**Brucelosis:** síntomas inespecíficos iniciales de malestar, escalofríos, sudoración, fatiga, mialgias, pérdida de peso, artralgias y fiebre; pueden ser intermitentes (**fiebre ondulante**); puede progresar a una afectación sistémica (tubo digestivo, huesos o articulaciones, aparato respiratorio, otros órganos)

***Brucella melitensis*:** enfermedad sistémica aguda grave con complicaciones frecuentes

***Brucella abortus*:** enfermedad leve con complicaciones supurativas

***Brucella suis*:** enfermedad destructiva supurativa crónica

***Brucella canis*:** enfermedad leve con complicaciones supurativas

###### ***Francisella***

**Tularemia ulceroglandular:** aparece una pápula dolorosa en el lugar de inoculación que evoluciona para formar una úlcera; linfadenopatía localizada

**Tularemia oculoglandular:** tras la inoculación en el ojo (p. ej., al frotarlo con un dedo contaminado) se desarrolla una conjuntivitis dolorosa con linfadenopatía regional

**Tularemia neumónica:** el paciente presenta una neumonía con signos de septicemia poco después de la exposición a partículas aerosolizadas contaminadas; mortalidad elevada excepto cuando se diagnostica y trata inmediatamente

#### CASO CLÍNICO 33-1

##### **Tularemia asociada a un gato**

Capellan y Fong (*Clin Infect Dis* 16:472-475, 1993) describieron el caso de un varón de 63 años que desarrolló una tularemia ulceroglandular complicada por una neumonía tras la mordedura de un gato. Inicialmente consultó por dolor y edema localizado en el pulgar a los 5 días de la mordedura. Se le prescribieron penicilinas orales, pero la situación del paciente empeoró con agravamiento del dolor local, el edema y el eritema en el lugar de la mordedura y signos sistémicos (fiebre, malestar y vómitos). Se realizó una incisión de la herida, pero no se encontró un absceso; el cultivo de la herida demostró un ligero crecimiento de estafilococos coagulasa-negativos. Se prescribieron penicilinas intravenosas, pero el estado del paciente se siguió deteriorando y aparecieron adenopatías axilares dolorosas y síntomas pulmonares. La radiografía de tórax mostró infiltrados neumónicos en los lóbulos medio e inferior del pulmón derecho. Se cambió el tratamiento por clindamicina y gentamicina, con lo que se consiguió que la fiebre desapareciera y la situación clínica mejorara. Tras 3 días de incubación se observaron colonias diminutas de cocobacilos gramnegativos de tinción débil en el cultivo de la herida original. Este microorganismo fue remitido a un centro de referencia nacional, donde se identificó como *Francisella tularensis*. Una anamnesis más exhaustiva demostró que el gato del paciente vivía en la calle y se alimentaba de roedores salvajes. Este caso ilustra la dificultad para establecer el diagnóstico de tularemia y la falta de respuesta a la penicilina.

aerosolizadas. Los pacientes afectados presentan una conjuntivitis dolorosa y linfadenopatía regional.

La tularemia neumónica (fig. 33-3) se debe a la inhalación de partículas aerosolizadas infecciosas y se asocia a una elevada morbimortalidad, a no ser que el microorganismo se aísle rápidamente en los hemocultivos (su detección en los cultivos respiratorios suele resultar complicada). También se teme que *F. tularensis* pudiera utilizarse como arma biológica. En ese caso, la creación de partículas aerosolizadas infecciosas sería el método más probable de diseminación.

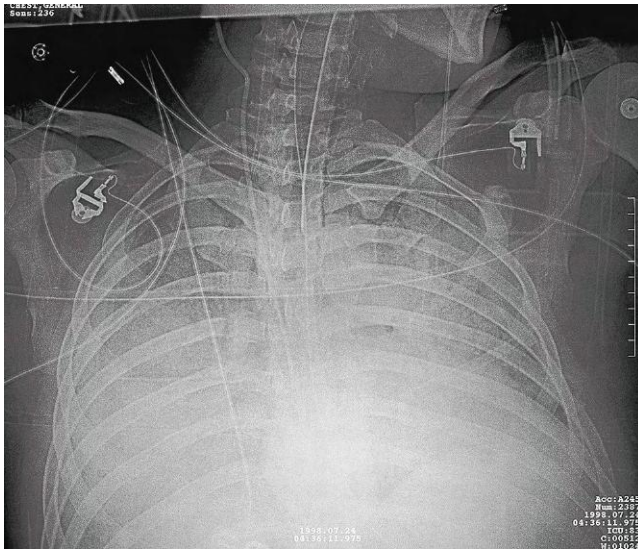
#### **Diagnóstico de laboratorio**

##### **Recogida de muestras**

La recogida y el procesamiento de muestras para el aislamiento de *F. tularensis* entrañan riesgos para el médico y



**Figura 33-2** Paciente con tularemia oculoglandular (obsérvense la inflamación junto al oído).



**Figura 33-3** Radiografía de tórax de un paciente con tularemia pulmonar.

para el personal del laboratorio. Por su pequeño tamaño, el microorganismo puede inocularse a través de la piel intacta y las membranas mucosas al recogerse la muestra, o bien ser inhalado cuando se hayan formado partículas aerosolizadas (un motivo especial de preocupación durante el procesamiento de las muestras en el laboratorio). La tularemia es una entidad infrecuente, pero las infecciones adquiridas en el laboratorio son bastante frecuentes. Es preciso utilizar guantes durante la recogida de la muestra (p. ej., aspiración de una úlcera o adenopatía) y toda la manipulación de laboratorio (tanto el procesamiento inicial como las pruebas de identificación) debe efectuarse en una campana para productos de riesgo biológico.

### Microscopía

La detección de *F. tularensis* en aspirados de ganglios linfáticos o úlceras infectadas sometidos a la tinción de Gram casi siempre aporta resultados **no satisfactorios**, debido a que el microorganismo tiene un tamaño extremadamente pequeño y se tiñe débilmente (fig. 33-1). Un abordaje de mayor sensibilidad y especificidad consiste en la tinción directa de la muestra clínica con anticuerpos fluorescentes frente al microorganismo. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) y los laboratorios de referencia estadounidenses disponen de anticuerpos frente a los tipos A y B, aunque la mayoría de los laboratorios clínicos carecen de ellos.

### Pruebas basadas en los ácidos nucleicos

Se están desarrollando diversas pruebas basadas en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), pero de momento no se llevan a cabo de forma generalizada. Esta situación podría modificarse con gran rapidez debido al mayor interés en el desarrollo de pruebas diagnósticas para este microorganismo en caso de un posible atentado bioterrorista.

### Cultivos

Se ha afirmado que no se puede aislar *F. tularensis* en los medios habituales de laboratorio puesto que requiere sustancias que contengan grupos sulfhidrilo (p. ej., **cisteína**) para crecer. No obstante, *F. tularensis* puede crecer en **agar chocolate** o **agar tamponado con carbón activado y extracto de levadura (BCYE)**, dos medios de cultivo complementados

con cisteína que se emplean en la mayoría de los laboratorios. Por tanto, no suele ser necesaria la utilización de medios especializados, como agar sangre cisteína o agar glucosacisteína. Sin embargo, se debe notificar al laboratorio la sospecha de una infección por *F. tularensis* debido a que crece lentamente y podría pasarse por alto si los cultivos no se incuban durante un período prolongado. Por otra parte, su elevada infectividad exige un gran cuidado en la realización de las pruebas microbiológicas. Los hemocultivos suelen arrojar resultados negativos para este microorganismo, excepto cuando se cultivan durante, al menos, 1 semana. Los cultivos de las muestras respiratorias obtienen resultados positivos cuando se emplean medios selectivos adecuados para suprimir las bacterias de crecimiento más rápido de las vías respiratorias superiores. *F. tularensis* crece también en los medios selectivos usados para *Legionella* (como agar BCYE). Los aspirados de ganglios linfáticos o senos de drenaje suelen ser positivos cuando el período de incubación de los cultivos es de, al menos, 3 días.

### Identificación

La identificación preliminar de *F. tularensis* se basa en el crecimiento lento de cocobacilos gramnegativos de tamaño muy pequeño. El crecimiento en agar chocolate, pero no en agar sangre (el cual no se complementa con cisteína), constituye otra característica útil en esta tarea. La identificación se confirma mediante la demostración de la reactividad de las bacterias con el antisuero específico (p. ej., aglutinación del microorganismo con anticuerpos frente a *Francisella*). Otras pruebas bioquímicas carecen de utilidad y pueden ser peligrosas.

### Detección de anticuerpos

En la mayor parte de los pacientes, la tularemia se diagnostica mediante el hallazgo de un incremento de, al menos, cuatro veces del título de anticuerpos a lo largo de la enfermedad o bien de un único título de 1:160 o superior. Sin embargo, los anticuerpos (IgG, IgM e IgA) pueden persistir durante muchos años, lo que dificulta la distinción de una infección previa y la enfermedad actual. Los reactivos comercializados reaccionan con las subespecies *tularensis* y *holarctica*, pero no con *F. novicida* o *F. philomiragia*. Los anticuerpos frente a *Brucella* pueden presentar reactividad cruzada con *Francisella*. En consecuencia, el diagnóstico de la tularemia no se debe basar exclusivamente en las pruebas serológicas.

### Tratamiento, prevención y control

La estreptomocina ha sido el antibiótico de elección para el tratamiento de todas las formas de tularemia, aunque este fármaco no está disponible de forma generalizada y se asocia a una notable toxicidad. En la actualidad, la **gentamicina** se considera el antibiótico de elección. Pueden utilizarse doxiciclina y ciprofloxacino para el tratamiento de infecciones leves. La tasa de mortalidad es inferior al 1% cuando el paciente recibe un tratamiento precoz, pero es mucho más elevada en los pacientes no tratados, sobre todo en los que están infectados por cepas de tipo A orientales.

Para prevenir la infección es preciso evitar los reservorios y los vectores de la infección (como conejos, garrapatas, insectos que producen picaduras), aunque a menudo resulta difícil. Como mínimo, se debe evitar manipular conejos que parezcan enfermos, y utilizar guantes al desollar y eviscerar animales. La garrapata ha de alimentarse durante un período prolongado antes de transmitir la infección, ya que el microorganismo está presente en las heces del artrópodo, pero no en su saliva. Por tanto, su destrucción precoz puede

prevenir la infección. El uso de ropa protectora y productos repelentes de insectos reduce el riesgo de exposición. Las personas con un elevado riesgo de exposición (p. ej., exposición a una partícula aerosolizada infecciosa) deben recibir antibióticos profilácticos. El interés por el desarrollo de una vacuna atenuada está motivado por el temor a la exposición a las bacterias empleadas como agente de bioterrorismo; sin embargo, en la actualidad no se dispone de una vacuna eficaz. Las vacunas inactivadas no provocan una inmunidad celular protectora.

## BRUCELLA (cuadro 33-3)

Los estudios moleculares del género *Brucella* han revelado la existencia una estrecha relación entre las cepas aisladas, las cuales pertenecerían a un único género; sin embargo, el género se ha dividido tradicionalmente en varias especies. En la actualidad se acepta la clasificación de *Brucella* en 10 especies, 4 de las cuales se asocian con mayor frecuencia con enfermedad en el ser humano: *Brucella abortus*, *Brucella melitensis*, *Brucella suis* y *Brucella canis* (v. tabla 33-1). Las enfermedades causadas por los miembros de este género han recibido nombres inspirados en el microbiólogo que aisló y describió inicialmente el microorganismo (p. ej., Sir David Bruce [**brucelosis**], Bernhard Bang [**enfermedad de Bang**]), su presentación clínica (**fiebre ondulante**), o la localización geográfica de los brotes conocidos (p. ej., fiebre de Malta, fiebre mediterránea remitente, fiebre de Gibraltar, fiebre de Constantinopla, fiebre de Creta). No obstante, el nombre que se emplea más a menudo, y que se adoptará en este texto, es el de brucelosis.

### Fisiología y estructura

Las brucelas son cocobacilos gramnegativos de pequeño tamaño ( $0,5 \times 0,6$  a  $1,5 \mu\text{m}$ ) no encapsulados e inmóviles. El microorganismo crece lentamente en cultivo (requiere 1 semana o más) y necesita medios de cultivo complejos; es aerobio estricto y el crecimiento de algunas cepas exige la adición de dióxido de carbono; no fermenta carbohidratos.

Las colonias adoptan morfologías lisas (traslúcidas, homogéneas) y rugosas (opacas, granulares o pegajosas) determinadas por el antígeno O del lipopolisacárido (LPS) de la pared celular. El antisuero frente a una forma (p. ej., lisa) no produce una reacción cruzada con la otra (p. ej., rugosa). Las especies de *Brucella* pueden caracterizarse en mayor medida por la proporción relativa de epítomos antigénicos, conocidos como antígenos A y M, que residen en la cadena polisacárida O del LPS liso.

### Patogenia e inmunidad

*Brucella* no produce ninguna exotoxina detectable y su endotoxina es menos tóxica que las de otros bacilos gramnegativos. La conversión de las cepas lisas a la morfología rugosa se asocia a una notable reducción de la virulencia, de modo que la cadena O del LPS liso constituye un importante marcador de virulencia. Asimismo, *Brucella* es un **parásito intracelular del sistema reticuloendotelial**. Tras la exposición inicial, los macrófagos y los monocitos fagocitan los microorganismos. *Brucella* sobrevive y se replica en las células fagocíticas mediante la inhibición de la fusión fagosoma-lisosoma, evitando la liberación de enzimas tóxicas de los gránulos intracelulares, suprimiendo la producción de TNF- $\alpha$  e inactivando el peróxido de hidrógeno y el superóxido mediante la producción de catalasa y superóxido dismutasa, respectivamente. Las bacterias fagocitadas se

## CUADRO 33-3

### Resumen de *Brucella*

#### Biología, virulencia y enfermedad

Cocobacilos gramnegativos muy pequeños ( $0,5 \times 0,6$  a  $1,5 \mu\text{m}$ )

Aerobios estrictos; no fermentadores

Necesitan medios complejos y una prolongada incubación para su crecimiento *in vitro*

Patógeno intracelular resistente al efecto bactericida del suero y a la destrucción por fagocitos

La morfología lisa de las colonias se asocia a virulencia

Consulte el [cuadro 33-2](#) para ver las enfermedades

#### Epidemiología

Los reservorios animales son las cabras y las ovejas (*Brucella melitensis*); el ganado vacuno y el bisonte americano (*Brucella abortus*); el ganado porcino, los renos y el caribú (*Brucella suis*), y los perros, los zorros y los coyotes (*Brucella canis*)

Infecta tejidos ricos en eritritol (como la mama, el útero, la placenta, el epidídimo)

Distribución universal, especialmente en Latinoamérica, África, la cuenca mediterránea, Oriente Medio y Asia Occidental

La vacunación del ganado ha logrado controlar la enfermedad en Estados Unidos

La mayoría de las infecciones en Estados Unidos se registran en los estados de California y Texas en viajeros procedentes de México

Los sujetos con mayor riesgo de padecer la enfermedad son aquellos que consumen productos lácteos no pasteurizados o se encuentran en contacto directo con animales infectados y el personal de laboratorio

#### Diagnóstico

La microscopia no es sensible

Los cultivos (sangre, médula ósea, tejido infectado en caso de infección localizada) son sensibles y específicos cuando se incuban durante un período prolongado (entre 3 días y 2 semanas)

Los estudios serológicos se emplean para confirmar el diagnóstico clínico; incremento de cuatro veces del título o un único título  $\geq 1:160$ ; los títulos elevados pueden persistir de meses a años; existe reactividad cruzada con otras bacterias

#### Tratamiento, prevención y control

El tratamiento recomendado consiste en la administración de doxiciclina combinada con rifampicina durante, al menos, 6 semanas en adultos (salvo en mujeres gestantes); trimetoprima-sulfametoxazol en mujeres embarazadas y niños menores de 8 años

La enfermedad humana se controla mediante la erradicación de la enfermedad en el reservorio animal a través de la vacunación y el control serológico de los animales respecto a indicios de enfermedad; pasteurización de productos lácteos, y utilización de técnicas adecuadas de seguridad en los laboratorios clínicos que manipulan este microorganismo

transportan hasta el bazo, el hígado, la médula ósea, los ganglios linfáticos y los riñones. Las bacterias secretan proteínas que inducen la formación de granulomas en dichos órganos, así como alteraciones destructivas en estos y otros tejidos en los pacientes con enfermedad avanzada.

## Epidemiología

Las infecciones por *Brucella* tienen una **distribución universal** y la enfermedad endémica es más frecuente en Latinoamérica, África, la cuenca mediterránea, Oriente Medio y Asia occidental. Cada año se describen más de 500.000 casos. Por el contrario, la incidencia de la enfermedad en Estados Unidos es mucho más baja (en el año 2010 se comunicaron 115 infecciones). El mayor número de casos en Estados Unidos se registra en los estados de **California** y **Texas**, y la mayoría de las infecciones se dan en personas residentes en México o turistas que han visitado ese país. El personal de laboratorio también presenta un riesgo importante de infección por contacto directo o inhalación del microorganismo. La enfermedad en ganado vacuno, cerdos, ovejas y cabras de Estados Unidos se ha eliminado de forma eficaz mediante la destrucción de los ejemplares infectados y la vacunación de los animales sanos; por consiguiente, el número de infecciones contraídas por veterinarios, trabajadores de mataderos y ganaderos es notablemente menor de lo que era antes de 1980.

En el ser humano, la brucelosis se adquiere mediante contacto directo con el microorganismo (p. ej., exposición en un laboratorio), ingestión (consumo de alimentos contaminados) o inhalación. La posible utilización de *Brucella* como arma biológica, en la que la exposición a esta bacteria tendría lugar por inhalación, supone un motivo de preocupación.

*Brucella* produce una enfermedad leve o asintomática en el hospedador natural; *B. abortus* infecta al ganado vacuno y al bisonte americano; *B. melitensis*, a cabras y ovejas; *B. suis*, a cerdos, renos y caribú, y *B. canis*, a perros, zorros y coyotes. El microorganismo tiende a infectar órganos que contienen **eritritol**, un azúcar metabolizado por numerosas cepas de *Brucella* de modo preferente con respecto a la glucosa. Los tejidos animales (pero no los del ser humano), entre los que se encuentran la mama, el útero, la placenta y el epidídimo, son ricos en eritritol. En consecuencia, los microorganismos se localizan en estos tejidos en los reservorios animales y pueden producir esterilidad, abortos o estado de portador asintomático. Las brucelas abundan en la leche, la orina y los productos del parto. La enfermedad en Estados Unidos en seres humanos se debe por lo general a la infección por *B. melitensis*, fundamentalmente por consumo de leche y otros **productos lácteos** no pasteurizados contaminados.

## Enfermedades clínicas

(v. cuadro 33-2; caso clínico 33-2)

El espectro patológico de la brucelosis depende del microorganismo responsable de la infección. *B. abortus* y *B. canis* tienden a producir un cuadro leve en el que son infrecuentes las complicaciones supurativas. Por el contrario, *B. suis* da lugar a la formación de lesiones destructivas y su evolución es prolongada. *B. melitensis* también causa un cuadro grave con una elevada incidencia de complicaciones graves, ya que puede multiplicarse hasta alcanzar unas concentraciones elevadas en las células fagocíticas.

Se produce enfermedad aguda aproximadamente en la mitad de los pacientes infectados por *Brucella* y los síntomas aparecen típicamente a las 1-3 semanas de la exposición. Los síntomas iniciales son inespecíficos y consisten en malestar general, escalofríos, sudoración, fatiga, debilidad, mialgias, pérdida de peso, artralgias y tos no productiva. Casi todos los pacientes presentan fiebre, la cual puede ser intermitente en los no tratados, de ahí el nombre de **fiebre ondulante**. Los sujetos aquejados de enfermedad avanzada pueden mostrar síntomas digestivos (70% de los pacientes), lesiones

## CASO CLÍNICO 33-2

### Brucelosis

Lee y Fung (*Hong Kong Med J* 11: 403-406, 2005) describieron el caso de una mujer de 34 años con brucelosis por *Brucella melitensis*. La mujer consultó por cefaleas de repetición, con fiebre y malestar que se desarrollaron tras manipular la placenta de una cabra en China. Los hemocultivos fueron positivos para *B. melitensis* tras incubación prolongada. Recibió tratamiento durante 6 semanas con doxiciclina y rifampicina con buena respuesta. Este caso es una descripción clásica de la exposición a tejidos contaminados, ricos en eritritol, con aparición de fiebres y cefaleas de repetición y respuesta a la combinación de doxiciclina y rifampicina.

osteolíticas o derrames articulares (20-60%), síntomas respiratorios (25%) y, con una menor frecuencia, manifestaciones cutáneas, neurológicas o cardiovasculares. Los pacientes que no reciben un tratamiento adecuado pueden padecer infecciones crónicas y los síntomas se desarrollan a los 3-6 meses de interrumpir el tratamiento antibiótico. Las recaídas se asocian a focos persistentes de infección (p. ej., hueso, bazo, hígado), pero no al desarrollo de resistencias antibióticas.

## Diagnóstico de laboratorio

### Recogida de muestras

Se deben recoger varias muestras de sangre para los hemocultivos y las pruebas serológicas. Los mielocultivos y los cultivos de los tejidos infectados pueden resultar de utilidad. Es preciso notificar al laboratorio la sospecha de brucelosis con el fin de garantizar la manipulación segura de la muestra.

### Microscopia

Los microorganismos de *Brucella* se tiñen con facilidad por medio de técnicas convencionales, si bien su localización intracelular y su pequeño tamaño dificultan su detección en las muestras clínicas. Aún no se ha comercializado ninguna prueba con anticuerpos inmunofluorescentes específicos.

### Cultivo

Los microorganismos de *Brucella* crecen lentamente durante su aislamiento primario. Son capaces de crecer en casi todos los medios de agar sangre enriquecido y, en algunos casos, en el agar MacConkey; sin embargo, pueden precisar de un período de incubación de, al menos, 3 días. **Los hemocultivos se deben incubar durante 2 semanas** antes de considerarse negativos. La introducción de sistemas de cultivo automatizados hace innecesaria en la actualidad la incubación durante períodos mas prolongados.

### Identificación

La identificación preliminar de *Brucella* se basa en la morfología microscópica de la cepa y la colonia, la reacción positiva para la oxidasa y la ureasa y la reactividad con anticuerpos frente a *B. abortus* y *B. melitensis*. *B. abortus*, *B. melitensis* y *B. suis* reaccionan con los anticuerpos frente a *B. abortus* o *B. suis* (lo cual pone de manifiesto la estrecha relación existente entre estas especies). Por el contrario, *B. canis* no reacciona con ninguno de esos anticuerpos. Igualmente, la identificación a nivel de género puede llevarse a cabo mediante la secuenciación del gen del ácido ribonucleico ribosómico (ARNr) 16S. La mayoría de los laboratorios remite el microorganismo a un centro de referencia para

su identificación definitiva debido a que la brucelosis es una entidad infrecuente en Estados Unidos.

### Detección de anticuerpos

La brucelosis subclínica y muchos casos de enfermedad aguda o crónica se identifican por medio de una respuesta humoral específica en los sujetos infectados. Los anticuerpos se detectan prácticamente en todos los pacientes. Inicialmente se observa una respuesta de inmunoglobulina M (IgM), con posterioridad a la cual se producen anticuerpos IgG e IgA. Los anticuerpos pueden persistir durante varios meses o, incluso, años; por tanto, se necesita un aumento significativo del título de anticuerpos para disponer de indicios serológicos significativos de la enfermedad actual. Se puede elaborar un **diagnóstico de sospecha** ante un aumento de cuatro veces del título o cuando exista un único título mayor o igual a 1:160. Los títulos elevados (1:160 o más) se aprecian en el 5-10% de la población residente en una zona endémica, por lo que es preciso emplear pruebas serológicas para confirmar el diagnóstico clínico de brucelosis, pero no para basarlo en ellas. El antígeno empleado en la prueba de aglutinación de *Brucella* (SAT) procede de *B. abortus*. Los anticuerpos frente a *B. melitensis* o *B. suis* presentan reactividad cruzada con dicho antígeno, lo que no sucede en el caso de *B. canis*. El antígeno específico de esta última especie debe emplearse para diagnosticar las infecciones por este microorganismo. Se ha descrito que los anticuerpos frente a otros géneros bacterianos (como algunas cepas de *Escherichia*, *Salmonella*, *Vibrio*, *Yersinia*, *Stenotrophomonas* y *Francisella*) también producen reactividad cruzada con el antígeno de *B. abortus*.

### Tratamiento, prevención y control

Las tetraciclinas, con **doxiciclina** como fármaco de elección, suelen disponer de actividad frente a la mayoría de las cepas de *Brucella*; sin embargo, y debido a que se trata de un fármaco bacteriostático, es frecuente la recidiva después de una respuesta satisfactoria inicial. La Organización Mundial de la Salud recomienda actualmente la combinación de **doxiciclina con rifampicina**. Dado que las tetraciclinas son tóxicas en los niños pequeños y el feto, la doxiciclina se debe sustituir por trimetoprima-sulfametoxazol en las mujeres embarazadas y los niños menores de 8 años. El tratamiento se debe mantener durante, al menos, 6 semanas para que sus resultados sean satisfactorios. Las fluoroquinolonas, los macrólidos, las penicilinas y las cefalosporinas carecen de eficacia o bien presentan una actividad impredecible. La recidiva de la enfermedad se debe a un tratamiento inadecuado y no al desarrollo de resistencia antibiótica.

El control de la brucelosis humana se logra a través del control de la enfermedad en el ganado, como ha quedado demostrado en Estados Unidos. Ello implica la identificación sistemática (con pruebas serológicas) y la destrucción de las reses infectadas, así como la **vacunación de los animales** (actualmente se lleva a cabo con la cepa rugosa RB51 de *B. abortus*). Otras medidas para prevenir la brucelosis consisten en evitar consumir productos lácteos no pasteurizados, introducir medidas de seguridad adecuadas en el laboratorio y

utilizar ropa protectora por parte de los trabajadores de mataderos. Las vacunas atenuadas de *B. abortus* y *B. melitensis* han obtenido resultados satisfactorios en la prevención de la infección en ganado. No se han desarrollado vacunas frente a *B. suis* ni *B. canis*, y las vacunas disponibles no se pueden emplear en el ser humano debido a que producen enfermedad sintomática. La ausencia de una vacuna humana eficaz constituye un motivo de preocupación, ya que *Brucella* (al igual que *Francisella*) podría utilizarse como agente de terrorismo biológico.

## ESTUDIO DE UN CASO Y PREGUNTAS

Un hombre de 27 años estaba segando un campo cuando atropelló a dos conejos jóvenes. Al detener su segadora observó la presencia de otros dos conejos muertos en la zona no segada del campo. Recogió todos los conejos y los enterró. Tres días después de este incidente, el sujeto presentó fiebre, mialgias y una tos seca no productiva. Su estado empeoró a lo largo de las 12 horas siguientes y su mujer hubo de trasladarlo al hospital comarcal. Los resultados de una radiografía de tórax mostraron la presencia de infiltrados en ambos campos pulmonares. Se recogieron muestras de sangre y secreciones respiratorias y se instauró un tratamiento antibiótico. Los hemocultivos obtuvieron resultados positivos con bacilos gramnegativos de pequeño tamaño después de 3 días de incubación, y el mismo microorganismo creció en la muestra respiratoria inoculada en agar BCYE.

1. ¿Qué prueba es necesaria para confirmar el diagnóstico de sospecha de *Francisella tularensis*?
2. La infección pudo adquirirse por inhalación de sangre contaminada aerosolizada. ¿Cuáles son los focos más frecuentes de infección por *F. tularensis* y las vías más frecuentes de exposición?
3. ¿Cuáles son las distintas manifestaciones clínicas de *F. tularensis*?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

### BIBLIOGRAFÍA

- Barker J, et al: The *Francisella tularensis* pathogenicity island encodes a secretion system that is required for phagosome escape and virulence, *Mol Microbiol* 74:1459-1470, 2009.
- Boschioli M, et al: Brucellosis: a worldwide zoonosis, *Curr Opin Microbiol* 4:58-64, 2001.
- Dennis D, et al: Tularemia as a biological weapon: medical and public health management, *JAMA* 285:2763-2773, 2001.
- Farlow J, et al: *Francisella tularensis* in the United States, *Emerg Infect Dis* 12:1835-1841, 2005.
- Mann B, Ark N: Rationally designed tularemia vaccines, *Expert Rev Vaccines* 8:877-885, 2009.
- Pappas G, et al: Brucellosis, *N Engl J Med* 352:2325-2336, 2005.
- Staples J, et al: Epidemiologic and molecular analysis of human tularemia, United States, 1964-2004, *Emerg Infect Dis* 12:1113-1118, 2006.
- Starr T, et al: *Brucella* intracellular replication requires trafficking through the late endosomal/lysosomal compartment, *Traffic* 9: 678-694, 2008.



## RESPUESTAS

1. Varios animales sirven como reservorios de *Francisella*, pero la mayoría de las infecciones se asocian con la exposición a conejos o garrapatas infectados. Las infecciones por *Brucella* también son zoonóticas, con especies específicas asociadas a reservorios específicos: cabras y ovejas (*B. melitensis*); ganado vacuno, bisonte (*B. abortus*); cerdo, reno y caribú (*B. suis*); y perros, zorros y coyotes (*B. cannis*). Las infecciones adquiridas

## ESTUDIO DE UN CASO: RESPUESTAS

1. El diagnóstico clínico de tularemia se puede confirmar por microscopia, cultivo, ensayos basados en la PCR o serología. La microscopia está limitada por el hecho de que los microorganismos son extremadamente pequeños y con frecuencia pasan inadvertidos en las muestras clínicas. Se dispone de una prueba directa de anticuerpos fluorescentes pero rara vez se emplea en los laboratorios clínicos. Se considera que el cultivo es poco sensible; sin embargo, en la experiencia de los autores, el cultivo es sensible si se emplean los medios adecuados (agar BCYE, agar chocolate) y una incubación prolongada. Se debe extremar el cuidado en el manejo de estos cultivos porque los microorganismos son extremadamente infecciosos. Los ensayos por PCR son sensibles y específicos, pero no están disponibles de forma generalizada. La mayoría de los diagnósticos se realizan de forma retrospectiva mediante el empleo de métodos serológicos. Pueden producirse reacciones

en el laboratorio cuando ambos géneros se manipulan constituyen un riesgo importante.

2. Ambos géneros son difíciles de ver por microscopia debido a su tamaño y a que los microorganismos crecen lentamente en el laboratorio, por lo que son necesarios 3 o más días de incubación antes de que se detecte el crecimiento. Además, *Francisella* sólo puede crecer en los medios suplementados con cisteína (p. ej., agar chocolate, agar BCYE), por lo que no se detectan en agar sangre.

cruzadas (p. ej., con *Brucella*) pero por lo general esto no constituye un problema diagnóstico.

2. En los Estados Unidos los orígenes más frecuentes de la tularemia son la manipulación de animales infectados (p. ej., conejos) o las garrapatas infectadas. Las garrapatas requieren una alimentación prolongada para transmitir las bacterias y la exposición a los animales puede incluir la ingestión así como la exposición a aerosoles infecciosos durante el despiece de un animal.

3. Se reconocen varias formas de tularemia. La enfermedad pulmonar después de la exposición a un aerosol infeccioso es la forma más grave de la enfermedad. Otras formas incluyen la enfermedad ulceroglandular (úlceras cutáneas en el punto de inoculación con linfadenopatías que drenan), enfermedad oculoganglionar (afectación ocular con linfadenopatías cervicales), enfermedad tifoidea (septicemia típica con enfermedad pulmonar) y enfermedad gastrointestinal (después de la ingestión de las bacterias).

El brote de neumonía grave de 1976 causado por un bacilo gramnegativo previamente desconocido ilustró el valor de las observaciones clínicas meticulosa cuando se combinan con investigaciones epidemiológicas y de laboratorio detalladas.

1. ¿Por qué Legionella no fue reconocida antes del brote de 1976?
2. Describa las dos formas clínicas de la legionelosis.
3. ¿Qué prueba o pruebas se deben realizar para confirmar el diagnóstico clínico de legionelosis?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

En el verano de 1976, la atención pública se centró en un brote de neumonía grave que causó un gran número de muertes entre los miembros de la *American Legion* que asistieron a una reunión en Filadelfia. Después de varios meses de investigaciones exhaustivas se aisló un bacilo gramnegativo previamente desconocido. Los trabajos posteriores pusieron de manifiesto que este microorganismo, llamado *Legionella pneumophila*, era responsable de diversas epidemias e infecciones esporádicas. Este microorganismo no se había identificado anteriormente debido a que se tiñe mal con los colorantes convencionales y no crece en los medios de cultivo empleados habitualmente. A pesar de los problemas iniciales que supuso el aislamiento de la bacteria, en la actualidad se sabe que constituye un saprofito acuático ubicuo.

## LEGIONELLACEAE

La familia Legionellaceae se compone de cuatro géneros: *Legionella*, *Fluoribacter*, *Tatlockia* y *Sarcobium*. El género más importante es *Legionella* que incluye 53 especies y 3 subespecies. Aproximadamente la mitad de estas especies se ha implicado en la enfermedad humana, mientras que las restantes se encuentran en el medio ambiente. *L. pneumophila* es responsable del 90% de todas las infecciones; los serotipos 1 a 6 son los aislados más a menudo (fig. 34-1). *Fluoribacter* consta de 3 especies, *Tatlockia* contiene 2 especies y *Sarcobium* tiene 1 especie. *Fluoribacter bozemanai* y *Tatlockia micdadei*, anteriormente miembros del género *Legionella*, causan una enfermedad similar a la de *L. pneumophila* y en la literatura frecuentemente se les mencionan por sus nombres históricos. En este capítulo se hará hincapié sobre *L. pneumophila*.

### Fisiología y estructura

Los miembros del género *Legionella* son bacilos gramnegativos finos y pleomorfos que tienen un tamaño de entre 0,3 y 0,9 × 2 μm (cuadro 34-1). Los microorganismos aparecen generalmente como cocobacilos cortos en los tejidos, aunque son muy pleomorfos (hasta 20 μm de largo) en los medios artificiales (fig. 34-2). Las legionelas presentes en muestras clínicas no se tiñen con los reactivos habituales, si bien la tinción de plata de Dieterle permite su visualización en los tejidos. Una especie, *T. micdadei*, también se tiñe con

colorantes ácido-alcohol resistentes, aunque el microorganismo pierde esta propiedad al ser cultivado *in vitro*.

Las legionelas son bacterias aerobias obligadas y presentan unas necesidades nutricionales exigentes. Requieren medios de cultivo suplementados con L-cisteína y su crecimiento se estimula por el hierro. El crecimiento de estas bacterias en medios suplementados, pero no en medio de agar sangre convencional, se ha aprovechado para la identificación preliminar de las cepas clínicas. Las bacterias han desarrollado diversas estrategias de adquisición de hierro a partir de las células hospedadoras o los medios de cultivo *in vitro*, y la pérdida de esta capacidad se asocia a la desaparición de la virulencia. Los microorganismos obtienen la energía del metabolismo de los aminoácidos pero no de los carbohidratos.

### Patogenia e inmunidad

La enfermedad del tracto respiratorio causada por las especies de *Legionella* se desarrolla en sujetos vulnerables que inhalan partículas infecciosas. Las legionelas son bacterias intracelulares facultativas que en la naturaleza se pueden multiplicar en amebas de vida libre y en los macrófagos alveolares, los monocitos y las células epiteliales alveolares de los hospedadores infectados. La capacidad de infectar a los macrófagos y replicarse en su interior resulta fundamental en la patogenia. El ciclo de replicación comienza con la unión del componente C3 del complemento a una proteína porina de la membrana externa en la superficie bacteriana. Esto permite que la bacteria se una entonces a los receptores CR3 del complemento de los fagocitos mononucleares, después de lo cual los microorganismos entran en los mismos mediante un proceso de endocitosis. Las bacterias no mueren en las células por exposición al superóxido tóxico, al peróxido de hidrógeno o a los radicales hidroxilo como consecuencia de la inhibición de la unión de los fagolisosomas. Los macrófagos infectados liberan quimiocinas y citocinas, que estimulan una respuesta inflamatoria importante que es característica de las infecciones por *Legionella*. Los microorganismos proliferan en su vacuola intracelular y producen enzimas proteolíticas (fosfatasa, lipasa y nucleasa) que matan la célula hospedadora cuando se lisa la vacuola. La inmunidad a la enfermedad es fundamentalmente de tipo celular, por lo que la relevancia de la inmunidad humoral es escasa. Las bacterias no son eliminadas hasta que los linfocitos T cooperadores (linfocitos TH1) sensibilizados activan los macrófagos parasitados. La producción de interferón γ resulta clave para la eliminación de *Legionella*.

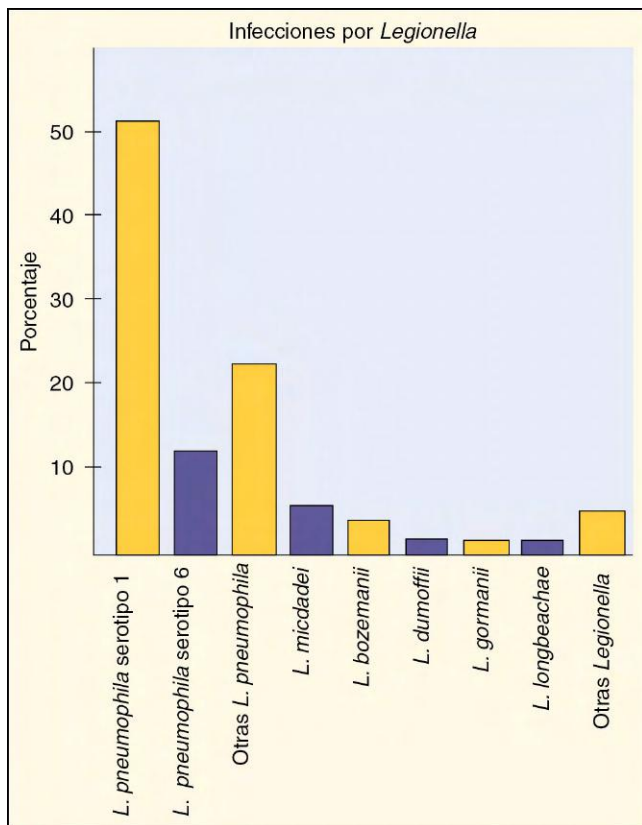


Figura 34-1 Especies de *Legionella* asociadas a enfermedad en el ser humano.

## Epidemiología

Las legionelosis esporádica y epidémica tienen una **distribución universal**. Las bacterias suelen estar presentes en reservas naturales de agua, como lagos y corrientes, así como en las torres de refrigeración y los condensadores del aire acondicionado y en las conducciones de agua (p. ej., duchas, bañeras calientes). Las infecciones humanas se suelen asociar a **la exposición a aerosoles contaminados** (p. ej., torres de refrigeración de aire acondicionado, saunas de hidromasajes, duchas o vaporizadores). Los microorganismos pueden sobrevivir en ambientes húmedos durante períodos prolongados, a temperaturas relativamente altas y en presencia de desinfectantes como el cloro. Una razón para su supervivencia es que las bacterias parasitan a las amebas del agua y se replican en este entorno protegido (de forma semejante a su replicación en los macrófagos humanos). También son capaces de sobrevivir en biopelículas formadas en las cañerías de las conducciones de agua.

Se ignora cuál es la incidencia de las infecciones por las especies de *Legionella* debido a la dificultad de documentar la enfermedad. El número de casos comunicados ha aumentado de forma constante desde el 2000, con casi 3.500 casos comunicados en 2010. Sin embargo, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) estiman que se producen entre 10.000 y 20.000 casos anuales de la enfermedad de los legionarios en Estados Unidos. Los estudios serológicos también han revelado que una proporción significativa de la población presenta una inmunidad adquirida a estos microorganismos. Parece razonable concluir que el contacto con el microorganismo y la adquisición de inmunidad con posterioridad a una infección asintomática son frecuentes.

## CUADRO 34-1

### Resumen de *Legionella*

#### Biología, virulencia y enfermedad

Bacilos gramnegativos finos, pleomorfos y no fermentadores  
Se tiñe débilmente con los reactivos habituales  
Exigente desde el punto de vista nutricional, necesita L-cisteína y su crecimiento se favorece con sales de hierro  
Capaz de replicarse en los macrófagos alveolares (y en las amebas en la naturaleza)  
Evita la fusión del fagosoma  
Responsable de la enfermedad de los legionarios y la fiebre de Pontiac

#### Epidemiología

Produce infecciones esporádicas, epidémicas y nosocomiales  
Se encuentra con frecuencia en las reservas naturales de agua, torres de refrigeración, condensadores y conducciones de agua (incluidas las hospitalarias)  
Se calcula que cada año se producen entre 10.000 y 20.000 casos de infecciones en Estados Unidos  
Los pacientes con alto riesgo de padecer la enfermedad sintomática son aquellos con afectación de la función pulmonar o con una disminución de la inmunidad celular (especialmente, los receptores de un trasplante)

#### Diagnóstico

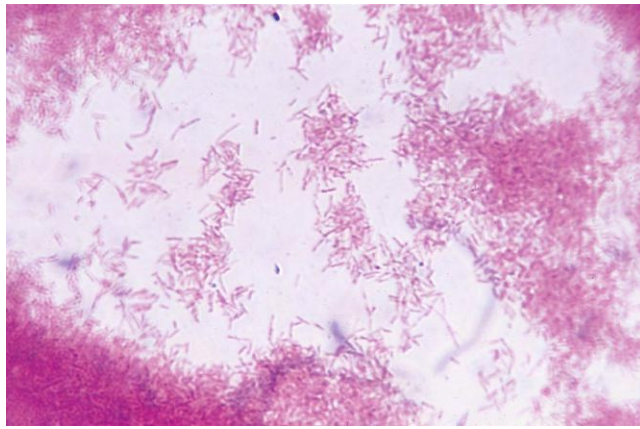
La microscopia carece de sensibilidad  
Las pruebas antigénicas son sensibles para detectar el serogrupo 1 de *L. pneumophila*, pero su sensibilidad es escasa con relación a otros serogrupos y especies  
El cultivo en agar tamponado con carbón activado y extracto de levadura es la prueba diagnóstica de elección  
Se debe demostrar la seroconversión, que puede necesitar hasta 6 meses; los resultados serológicos positivos pueden mantenerse durante varios meses  
Las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos disponen de una sensibilidad y una especificidad cercanas a las de los cultivos

#### Tratamiento, control y prevención

Los macrólidos (p. ej., azitromicina, claritromicina) o las fluoroquinolonas (p. ej., ciprofloxacino, levofloxacino) constituyen el tratamiento de elección  
La disminución de la exposición ambiental comporta una reducción del riesgo de infección  
El tratamiento de los focos ambientales asociados a la enfermedad debe consistir en hipercloración, supercalentamiento o ionización con cobre-plata

Aunque a lo largo del año se registran brotes esporádicos de la enfermedad, la mayoría de las epidemias tiene lugar al final del verano y durante el otoño, como consecuencia de la proliferación del microorganismo en los embalses durante los meses cálidos. Más del 80% de las infecciones confirmadas en Estados Unidos han afectado a personas de 40 años en adelante, posiblemente porque tienen más riesgo de tener disminuida la inmunidad celular y compromiso de la función pulmonar. Una proporción significativa de los casos descritos se contrae en un centro hospitalario, supuestamente debido al predominio de pacientes de alto riesgo. No se ha demostrado la diseminación horizontal ni la existencia de un reservorio animal.





**Figura 34-2** Tinción de Gram de *Legionella pneumophila* que crece en agar tamponado con carbón activado y extracto de levadura. Obsérvense las formas pleomorfas características de esta bacteria. (Cortesía de la Dra. Janet Stout; Pittsburgh, Pennsylvania.)

## Enfermedades clínicas

Las infecciones asintomáticas por *Legionella* son relativamente frecuentes. Las infecciones sintomáticas afectan principalmente a los pulmones y se presentan en una de las siguientes formas (tabla 34-1): 1) una enfermedad semejante a la gripe (conocida como **fiebre de Pontiac**) y 2) una forma grave de neumonía (es decir, **enfermedad de los legionarios**).

### Fiebre de Pontiac

*L. pneumophila* originó un cuadro febril de resolución espontánea en un grupo de personas que trabajaban en el *Public Health Department* de Pontiac, Michigan (Estados Unidos), en 1968. La enfermedad se caracterizaba por fiebre, escalofríos, mialgias, malestar general y cefalea, pero no cursó con ninguna evidencia clínica de neumonía. Los síntomas se desarrollaron a lo largo de un período de 12 horas, se mantuvieron entre 2 y 5 días, y remitieron espontáneamente con una morbilidad mínima sin causar ninguna muerte. Se han publicado otros brotes de fiebre de Pontiac, asociados o

**Tabla 34-1** Comparación de las enfermedades producidas por *Legionella*

|                                  | Enfermedad de los legionarios   | Fiebre de Pontiac     |
|----------------------------------|---|-----------------------|
| <b>Epidemiología</b>             |   |                       |
| Presentación                     | Epidémica, esporádica   | Epidémica             |
| Tasa de ataque (%)               | <5  | >90                   |
| Transmisión de persona a persona | No  | No                    |
| Enfermedad pulmonar de base      | Sí  | No                    |
| Momento de inicio                | Enfermedad epidémica a finales del verano o en otoño; enfermedad endémica durante todo el año | Todo el año           |
| <b>Manifestaciones clínicas</b>  |   |                       |
| Período de incubación (días)     | 2-10  | 1-2                   |
| Neumonía                         | Sí  | No                    |
| Evolución                        | Necesita tratamiento antibiótico  | Resolución espontánea |
| Mortalidad (%)                   | 15-20; más elevada cuando existe retraso diagnóstico  | <1                    |

## CASO CLÍNICO 34-1

### Brote de enfermedad de los legionarios

Kirrage y cols. (*Respir Med* 101:1639-1644, 2007) describieron un brote de enfermedad de los legionarios (EL) ocurrido en Hereford, Inglaterra. El 24 de octubre de 2003 la agencia de salud pública fue avisada del fallecimiento de un anciano por EL. A los 3 días la agencia recibió la notificación de otro fallecimiento, en este caso una mujer anciana. Como parte del proceso de investigación activa se encontraron otros dos pacientes con pruebas de detección de antígeno de *Legionella* en orina positivas en un hospital local. Los estudios complementarios encontraron otros 28 pacientes relacionados desde una perspectiva epidemiológica y que desarrollaron enfermedad entre el 8 de octubre y el 20 de noviembre. Todos ellos tenían antígeno positivo en orina, 4 tenían títulos de anticuerpos elevados y en 2 hubo cultivo positivo. La fuente implicada en el brote fue una torre de refrigeración que había empezado a funcionar tras un período de inactividad. Tras cerrarla y limpiarla de nuevo, se consiguió interrumpir la epidemia. Este brote ilustra las dificultades para reconocer el problema cuando los individuos afectados consultan en hospitales distintos, algo que plantea especiales dificultades cuando la fuente se localiza en un hotel o centro de vacaciones.

no a neumonía por *Legionella*. Se ignora la patogenia exacta de este síndrome, aunque se cree que la enfermedad se produce por una reacción de hipersensibilidad frente a la toxina bacteriana (p. ej., endotoxina).

### Enfermedad de los legionarios (caso clínico 34-1)

La enfermedad de los legionarios (legionelosis) es característicamente más grave y, sin tratamiento, es responsable de una notable morbilidad, que con frecuencia culmina en la muerte del 15% de los individuos sanos y hasta el 75% de los pacientes inmunodeprimidos. Los signos sistémicos de una enfermedad aguda (como fiebres y escalofríos, tos seca no productiva, cefalea) se inician después de un período de incubación de 2 a 10 días. Es frecuente la enfermedad multiorgánica con afectación del tubo digestivo, el sistema nervioso central, el hígado y los riñones. La manifestación principal es la neumonía, con consolidación de varios lóbulos y presencia de inflamación y microabscesos en el tejido pulmonar observados en los estudios anatomopatológicos. La función pulmonar se deteriora rápidamente en los pacientes vulnerables que no reciben tratamiento. La presentación clínica de la neumonía por *Legionella* no es característica, de forma que son necesarias pruebas de laboratorio para confirmar el diagnóstico.

### Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico de laboratorio de las infecciones causadas por *Legionella* ha sufrido una notable transformación desde el aislamiento inicial de este microorganismo. Las pruebas iniciales se basaban en la microscopía, los cultivos y la serología. Aunque los cultivos continúan constituyendo el elemento clave del diagnóstico, los inmunoensayos de detección de antígenos específicos de *Legionella* en la orina y las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos han sustituido a la microscopía y la serología.

### Microscopía

Las legionelas se **tiñen mal** con la tinción de Gram en las muestras clínicas y es raro reconocer las bacterias intracelulares

pequeñas. Este microorganismo se tiñe con técnicas inespecíficas, como la tinción de plata de Dieterle, pero esta tinción se usa en muestras de tejido, no en esputo. La forma más sensible de identificar las legionelas al microscopio en muestras clínicas es mediante la prueba de **anticuerpos fluorescentes directos (AFD)**. En esta prueba se emplean anticuerpos monoclonales o policlonales marcados con fluoresceína frente a especies de *Legionella*. Las pruebas que utilizan reactivos monoclonales son específicas, pero cuando se utilizan anticuerpos policlonales son frecuentes las reacciones falsamente positivas. Por desgracia, la sensibilidad de los estudios con AFD es baja (descrita entre el 25-75%) porque 1) los preparados de anticuerpos son específicos para el serotipo o la especie y 2) deben estar presentes muchos microorganismos para poder detectarlos. Este problema es consecuencia del tamaño relativamente pequeño y la localización principalmente intracelular de la bacteria. Dados estos problemas con las pruebas de AFD, la mayor parte de los laboratorios actuales han reemplazado la microcopia por las pruebas de detección de antígenos.

### Prueba de antígeno urinario

Los inmunoanálisis se emplean para detectar **antígenos lipopolisacáridos específicos de *Legionella* serogrupo 1** excretados en la orina de los pacientes afectados. La sensibilidad de estas pruebas para el serogrupo 1 de *L. pneumophila* es relativamente elevada (intervalo, del 60% al 90%), en especial en la orina concentrada, si bien no detectan de forma fiable otros serogrupos de la especie *Legionella*. Se trata de una distinción importante porque *L. pneumophila* serogrupo 1 es responsable del 80-90% de las infecciones adquiridas en la comunidad, pero de menos del 50% de las infecciones hospitalarias. Los antígenos se mantienen en la orina de los pacientes tratados y casi un 50% de ellos siguen siendo positivos tras 1 mes y un 25% después de 2 meses. La persistencia es especialmente frecuente en los inmunodeprimidos, en los que los antígenos llegan a mantenerse hasta 1 año.

### Pruebas de amplificación de ácidos nucleicos

Las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (AAN) son muy específicas y poseen una sensibilidad cercana a la de los cultivos para la detección de especies de *Legionella* en secreciones respiratorias (p. ej., líquido de lavado broncoalveolar). Aunque su utilización no se ha generalizado, se espera que estas pruebas se conviertan en el método diagnóstico de elección en el futuro. La presencia de inhibidores en las secreciones respiratorias podría arrojar resultados falsos negativos, de modo que aún es necesario cultivar todas las muestras. Además, se ha demostrado que el cultivo dispone de una sensibilidad mayor que las pruebas AAN en las muestras de tejidos.

### Cultivo

Aunque inicialmente resultó difícil hacer crecer a las legionelas, los medios disponibles en la actualidad han facilitado su cultivo (prueba de sensibilidad, 80% a >90%). Como se ha comentado anteriormente, estas bacterias necesitan L-cisteína y su aislamiento se incrementa en presencia de sales de hierro (proporcionadas por la hemoglobina o el pirofosfato férrico). El medio que se usa más a menudo para el aislamiento de las legionelas es el **agar BCYE (agar tamponado con carbón activado y extracto de levadura)**, aunque también se han empleado otros medios suplementados. Se pueden añadir antibióticos para suprimir el crecimiento de las bacterias contaminantes que crecen con rapidez. Las legionelas crecen en aire o dióxido de carbono al 3% o 5% a 35 °C después de

3 a 5 días de incubación. Sus pequeñas colonias (1 a 3 mm) poseen un aspecto característico de cristal molido.

### Identificación

Resulta sencillo identificar una cepa como *Legionella* por su morfología típica y sus necesidades específicas de crecimiento. Las legionelas aparecen como bacilos gramnegativos finos y pleomorfos teñidos de forma débil. Su crecimiento en agar BCYE, pero no en medios carentes de L-cisteína, es un indicio de sospecha de la presencia de *Legionella*. La tinción específica con anticuerpos marcados con fluoresceína confirma la identidad de los microorganismos. Al contrario de lo que ocurre con la identificación del género, la clasificación de la especie es problemática y generalmente se encomienda a los laboratorios de referencia. A pesar de que los análisis bioquímicos resultan de utilidad para diferenciar las distintas especies, éstas tan sólo se pueden identificar de manera definitiva mediante la secuenciación de las dianas génicas específicas de cada especie o la determinación de los perfiles proteicos utilizando la espectrometría de masas.

### Detección de anticuerpos

La legionelosis causada por el serogrupo 1 de *L. pneumophila* se diagnostica habitualmente mediante el empleo de inmunoensayos enzimáticos o pruebas de anticuerpos fluorescentes indirectos para medir una respuesta serológica a la infección. Se considera diagnóstico un incremento del título de anticuerpos de, al menos, cuatro veces (a un valor de 1:128 o superior). Sin embargo, estas pruebas son relativamente inespecíficas e insensibles, sobre todo cuando se emplean reactivos policlonales. La respuesta puede demorarse. Se puede detectar un aumento significativo del título en un 25% a un 40% de los pacientes durante la primera semana de evolución de la enfermedad; sin embargo, en los casos restantes han de transcurrir hasta 6 meses para demostrar la seroconversión. Puesto que los títulos elevados pueden persistir durante períodos prolongados, no se puede utilizar un único aumento del título para definir la enfermedad activa.

### Tratamiento, prevención y control

No se efectúan de forma habitual pruebas de sensibilidad *in vitro* con las legionelas, ya que estos microorganismos crecen mal en los medios de cultivo empleados habitualmente para estas pruebas. Además, algunos antibióticos que parecen disponer de actividad *in vitro* no son eficaces en el tratamiento de las infecciones. Ello podría deberse a que los antibióticos no logran penetrar en los macrófagos, en el interior de los cuales sobreviven y se multiplican los patógenos. La experiencia clínica acumulada indica que deben utilizarse **macrólidos** (como azitromicina y claritromicina) o **fluoroquinolonas** (como ciprofloxacino y levofloxacino) para tratar las infecciones causadas por *Legionella*. Los antibióticos  $\beta$ -lactámicos carecen de eficacia debido a que la mayoría de las cepas produce  $\beta$ -lactamasas y estos antimicrobióticos no pueden pasar al interior de los macrófagos. No suele ser necesario un tratamiento específico para la fiebre de Pontiac dado que se trata de un cuadro de resolución espontánea.

La prevención de la legionelosis exige la identificación del foco ambiental del microorganismo y la reducción de la carga microbiana. La hipercloración de las reservas de agua y el mantenimiento de una temperatura elevada del agua han obtenido resultados moderadamente satisfactorios. Sin embargo, la erradicación de las legionelas de un depósito de agua resulta a menudo difícil o incluso imposible. Debido a que el microorganismo tiene un bajo potencial para producir

enfermedad, la reducción del número de microorganismos de las reservas de agua suele constituir una medida de control adecuada. Los hospitales con pacientes de alto riesgo de enfermedad deben vigilar sus reservas de agua de manera regular para determinar la presencia de *Legionella*, así como controlar a la población hospitalaria con respecto a la enfermedad. Cuando la hipercloración o el supercalentamiento del agua no logren erradicar los microorganismos presentes en el agua (es probable que no sea posible eliminarlos por completo), puede ser necesaria una ionización continua de cobre-plata de las reservas de agua.

## ESTUDIO DE UN CASO Y PREGUNTAS

Un hombre de 73 años fue ingresado en el hospital por presentar dificultad respiratoria, dolor torácico, escalofríos y fiebre de varios días de duración. Se había encontrado bien hasta 1 semana antes de su ingreso, cuando observó el inicio de una cefalea persistente y tos productiva. El paciente fumaba dos paquetes de cigarrillos al día desde hacía más de 50 años y bebía seis botellines de cerveza al día; también tenía antecedentes de bronquitis. Los resultados de la exploración física mostraron un hombre mayor con una importante dificultad respiratoria, una temperatura de 39 °C, un pulso de 120 latidos/min, una frecuencia respiratoria de 36 respiraciones/min y una presión arterial de 145/95 mmHg. Una radiografía torácica reveló un infiltrado en los lóbulos medio e inferior del pulmón derecho. El recuento leucocitario era de 14.000 células/mm<sup>3</sup> (80% de neutrófilos polimorfonucleares). La tinción de Gram del esputo mostraba la presencia de neutrófilos, pero no de bacterias, y los cultivos bacterianos rutinarios del esputo y la sangre fueron negativos para microorganismos. Se sospechó una infección por *Legionella pneumophila*.

1. ¿Qué pruebas de laboratorio se pueden emplear para confirmar este diagnóstico? ¿Por qué fueron negativos los cultivos habituales y las muestras teñidas con Gram para *Legionella*?

2. ¿Cómo son capaces las especies de *Legionella* de sobrevivir a la fagocitosis de los macrófagos alveolares?
3. ¿Qué factores ambientales participan en la diseminación de las infecciones por *Legionella*? ¿Cómo se puede eliminar o reducir este riesgo?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

## BIBLIOGRAFÍA

- Edelstein P: Antimicrobial chemotherapy for Legionnaires disease: time for a change, *Ann Intern Med* 129:328-330, 1998.
- Edelstein P: Urine antigen tests positive for Pontiac fever: implications for diagnosis and pathogenesis, *Clin Infect Dis* 44:229-231, 2007.
- Fields BS, Benson RF, Besser RE: *Legionella* and Legionnaires' disease: 25 years of investigation, *Clin Microbiol Rev* 15:506-526, 2002.
- Greenberg D, et al: Problem pathogens: paediatric legionellosis—implications for improved diagnosis, *Lancet* 6:529-535, 2006.
- Hayden RT, et al: Direct detection of *Legionella* species from bronchoalveolar lavage and open lung biopsy specimens: comparison of LightCycler PCR, in situ hybridization, direct fluorescence antigen detection, and culture, *J Clin Microbiol* 39:2618-2626, 2001.
- Helbig JH, et al: Clinical utility of urinary antigen detection for diagnosis of community-acquired, travel-associated, and nosocomial Legionnaires' disease, *J Clin Microbiol* 41:837-840, 2003.
- Kim MJ, et al: Characterization of a lipoprotein common to *Legionella* species as a urinary broad-spectrum antigen for diagnosis of Legionnaires disease, *J Clin Microbiol* 41:2974-2979, 2003.
- Modol J, et al: Hospital-acquired Legionnaires disease in a university hospital: impact of the copper-silver ionization system, *Clin Infect Dis* 44:263-265, 2007.
- Neil K, Berkelman R: Increasing incidence of legionellosis in the United States, 1990-2005: changing epidemiologic trends, *Clin Infect Dis* 47:591-599, 2008.
- Newton H, et al: Molecular pathogenesis of infections caused by *Legionella pneumophila*, *Clin Microbiol Rev* 23:274-298, 2010.
- Sopena N, et al: Factors related to persistence of *Legionella* urinary antigen excretion in patients with legionnaires' disease, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 21:845-848, 2002.
- Stout J, Yu V: Legionellosis, *N Engl J Med* 337:681-687, 1997.

## RESPUESTAS

1. El género *Legionella* es un cocobacilo corto que no se tiñe bien con los reactivos de la tinción de Gram; por lo que, típicamente, la tinción de Gram de las muestras respiratorias no tiene utilidad. Los microorganismos sólo pueden crecer en medios suplementados con hierro y cisteína y, por tanto, el cultivo no es útil a menos que se seleccionen los medios apropiados.

2. Las infecciones sintomáticas se presentan ya como neumonía multilobar grave o como una enfermedad

semejante a la gripe (fiebre de Pontiac) con fiebre, escalofríos, mialgia, malestar general y cefalea, pero sin signos de neumonía.

3. El diagnóstico generalmente se realiza mediante la detección en orina del antígeno de *Legionella* (específico de *L. pneumophila* serogrupo 1, la causa más frecuente de legionelosis) y el cultivo en agar tamponado, con carbón activado y extracto de levadura (BCYE). Una prueba de antígeno negativa no tiene utilidad. Las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (AAN) para *L. pneumophila* son muy sensibles pero no se dispone ampliamente de ellas. Las AAN específicas de género son menos útiles porque pueden detectar especies de *Legionella* no patógenas.

## ESTUDIO DE UN CASO: RESPUESTAS

1. Se han utilizado varias pruebas de laboratorio para diagnosticar las infecciones por *Legionella*, que incluyen microscopía, cultivo, pruebas antigénicas, AAN y serología. La tinción de Gram (como se hizo en este caso) es habitualmente negativa porque los bacilos gramnegativos son demasiado delgados para ser observados en las muestras clínicas. En el pasado se han empleado técnicas de AFD pero la mayoría de los laboratorios las han abandonado porque son poco sensibles y pueden reaccionar cruzadamente con microorganismos no pertenecientes al género *Legionella*. El cultivo en los medios apropiados (p. ej., agar BCYE con o sin antibióticos para hacer el medio selectivo) con incubación prolongada es una prueba sensible y específica. En la mayoría de los pacientes se obtiene un cultivo positivo si éstos se incuban durante al menos 1 semana. Debido a que estas bacterias requieren L-cisteína y sales de hierro para su aislamiento primario, no se producirá crecimiento en agar sangre o agar chocolate. Se ha desarrollado una prueba sensible y específica de detección del antígeno de *Legionella pneumophila* serogrupo 1 en orina. Este serogrupo es el implicado más frecuentemente en la enfermedad. La prueba puede reaccionar con algunos otros serogrupos y no debe utilizarse en ausencia de otras pruebas diagnósticas (p. ej., cultivo, AAN). Los ensayos de AAN son sensibles y específicos y son la prueba diagnóstica de elección; sin embargo, en la actualidad muchos laboratorios

no pueden ofrecer esta prueba. Se puede emplear la serología para confirmar exposición previa a *Legionella* o infección actual si se puede demostrar una elevación significativa de los anticuerpos. La demostración de una seroconversión puede necesitar hasta 6 meses. También pueden producirse reacciones cruzadas, por tanto, la serología tiene un valor limitado en la confirmación de una infección por *Legionella*.

2. *Legionella* es capaz de penetrar en las células uniéndose primero el complemento a una proteína porina de su membrana externa y luego uniéndose a los receptores del complemento de la superficie de los fagocitos mononucleares. Después de la fagocitosis, las bacterias inhiben la fusión con los lisosomas. De esta forma, los microorganismos son capaces de replicarse en el interior de la vacuola intracelular sin exponerse al superóxido tóxico, al peróxido de hidrógeno y a los radicales hidroxilo.

3. *Legionella* es capaz de sobrevivir en las reservas naturales de agua, así como en las biopelículas de las unidades de aire acondicionado y conducciones de agua, tales como duchas y bañeras calientes. Las bacterias pueden resistir la exposición al agua caliente y a desinfectantes tales como el cloro. En la naturaleza, las bacterias parasitan a las amebas de vida libre y pueden sobrevivir en este nicho protegido. Aunque los microorganismos no se pueden eliminar de las fuentes naturales, se pueden limpiar las conducciones de agua por hipercloración, supercalentamiento o (en los problemas graves como los documentados en las infecciones nosocomiales) la ionización continua de cobre-plata de las reservas de agua.

## Otros bacilos gramnegativos

Los bacilos gramnegativos que se tratan en este capítulo constituyen un conjunto de diversas bacterias con importancia clínica.

1. ¿Qué especies de *Bartonella* se asocian a enfermedad en los pacientes inmunodeprimidos y cuál es la forma de presentación de estas infecciones?
2. ¿Qué enfermedad está producida por especies de *Cardiobacterium*?
3. ¿Cuál es la epidemiología de las infecciones por *Streptobacillus*?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

Los capítulos anteriores no han descrito algunos de los bacilos gramnegativos de importancia médica que constituyen el objetivo de este capítulo (tabla 35-1).

### BARTONELLA

Al igual que ha ocurrido con muchos grupos de bacterias estudiados en los años recientes, el análisis del gen del ácido ribonucleico ribosómico (ARNr) 16S ha llevado a la reorganización del género *Bartonella*. En este momento este género incluye 24 especies, de las que 3 se suelen asociar a enfermedad en el ser humano: *B. bacilliformis*, *B. henselae* y *B. quintana* (cuadro 35-1). Las especies de *Bartonella* son pequeños cocobacilos o bacilos gramnegativos (0,2 a 0,6 × 0,5 a 1,0 μm), con unos requerimientos de crecimiento exigentes. Aunque los microorganismos pueden crecer aeróbicamente en medios de agar sangre enriquecidos, se necesita para su recuperación inicial una incubación prolongada (de 2 a 6 semanas; tiempo de replicación, 24 horas) en una atmósfera húmeda (37 °C) y complementada con dióxido de carbono.

Los miembros del género *Bartonella* se encuentran en una gran variedad de reservorios animales, y están presentes de forma característica sin indicios de enfermedad. La diseminación de la mayor parte de las especies de *Bartonella* de animales colonizados a humanos se produce mediante contacto directo o por insectos vectores (p. ej., *B. bacilliformis*: moscas de la arena; *B. quintana*: piojos; *B. henselae*: pulgas). La mayor parte de las infecciones por *Bartonella* se caracterizan por fiebres de repetición asociadas o no a lesiones angioproliferativas (quistes rellenos de sangre).

*B. bacilliformis*, la especie inicial del género, es responsable de la enfermedad de Carrión, una bacteriemia hemolítica aguda que consiste en fiebres y anemia grave (fiebre de Oroya), seguida de una forma vasoproliferativa crónica (verruga peruana). La bartonelosis se restringe a la zona montañosa de los Andes de Perú, Ecuador y Colombia, las regiones endémicas del vector, la mosca de la arena, el díptero *Phlebotomus*. Después de la picadura por un díptero infectado, las bacterias entran en la sangre, se multiplican y penetran en los eritrocitos y en las células endoteliales. Este proceso aumenta la fragilidad de las células infectadas y facilita su eliminación por el sistema reticuloendotelial, lo que da lugar a una anemia aguda. También son frecuentes las mialgias, las artralgias y la cefalea. Esta fase de la enfermedad

termina con el desarrollo de la inmunidad humoral. En el estadio crónico de la enfermedad de Carrión aparecen unos nódulos cutáneos de 1 a 2 cm, a menudo ingurgitados de sangre («angioproliferativos»), durante un período de 1 a 2 meses, que pueden persistir durante meses o años. La relación entre las lesiones cutáneas de la verruga peruana y la fiebre de Oroya se demostró por un estudiante peruano, Carrión, que se infectó a sí mismo con aspirados de las lesiones cutáneas y falleció por la fiebre de Oroya. Este acto de inconsciencia científica le inmortalizó y demostró la elevada mortalidad asociada a esta enfermedad si no es tratada.

*Bartonella quintana* se describió inicialmente como el microorganismo que causaba la fiebre de las trincheras (también llamada fiebre de «cinco días»; v. cuadro 35-1), una enfermedad prevalente durante la Primera Guerra Mundial. La infección puede englobar desde un cuadro asintomático hasta una enfermedad grave y debilitante. De forma característica, los pacientes presentan cefaleas intensas, fiebre, astenia y dolor en los huesos largos (especialmente en la tibia). La fiebre puede recurrir a intervalos de 5 días; de ahí el nombre de esta entidad. Aunque la fiebre de las trincheras no produce la muerte, la enfermedad puede ser muy grave. No se ha identificado ningún reservorio animal de esta enfermedad. De hecho, la enfermedad se propaga de persona a persona a través del piojo del cuerpo humano.

*B. quintana* también se asocia a un espectro de enfermedades en pacientes inmunodeprimidos, sobre todo en los infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH): fiebres de repetición con bacteriemia (caso clínico 35-1) y angiomatosis bacilar. La bacteriemia se caracteriza por la aparición insidiosa de malestar, dolores corporales, fatiga, pérdida de peso, cefaleas y fiebres de repetición. Este cuadro puede provocar una endocarditis o, con más frecuencia, proliferaciones vasculares cutáneas (angiomatosis bacilar; fig. 35-1), del tejido subcutáneo u óseas. Las lesiones vasculares aparecen como múltiples nódulos repletos de sangre (parecidos a una verruga peruana). Igual que sucede en la fiebre de las trincheras, parece que el vector de estas enfermedades es el piojo humano y la enfermedad se produce de forma casi exclusiva en personas sin techo, que tienen un nivel de higiene personal bajo.

*B. henselae* es responsable también de la angiomatosis bacilar, pero afecta fundamentalmente a la piel, los ganglios linfáticos, el hígado (peliosis hepática) o el bazo (peliosis

**Tabla 35-1** Diversos bacilos gramnegativos con importancia médica

| Microorganismo                      | Origen histórico   |
|-------------------------------------|--|
| <i>Bartonella</i>                   | <i>Bartonella</i> recibe su nombre de Barton, quien efectuó la primera descripción de <i>B. bacilliformis</i>  |
| <i>B. bacilliformis</i>             | <i>bacillus</i> , barra; <i>forma</i> , forma (en forma de barra)  |
| <i>B. henselae</i>                  | <i>hensel</i> , nombre derivado de D. M. Hensel, quien investigó acerca de este microorganismo   |
| <i>B. quintana</i>                  | <i>quintana</i> , quinto (en referencia a la fiebre de 5 días)   |
| <i>Cardiobacterium hominis</i>      | <i>cardia</i> , corazón; <i>bakterion</i> , pequeña barra; <i>hominis</i> , del ser humano (en referencia a la predilección de esta bacteria por la endocarditis en humanos)                                     |
| <i>Capnocytophaga</i>               | <i>capno</i> , humo; <i>cytophaga</i> , comedor (literalmente quiere decir «comedor de humo»; hace referencia a la necesidad de dióxido de carbono para el crecimiento)  |
| <i>Streptobacillus moniliformis</i> | <i>streptos</i> , retorcido o curvado; <i>bacillus</i> , barra; <i>monile</i> , collar; <i>forma</i> , forma (bacilo retorcido en forma de collar; hace referencia a la morfología pleomorfa de estas bacterias) |

**CUADRO 35-1****Resúmenes clínicos*****Bartonella bacilliformis***

**Enfermedad de Carrión:** esta enfermedad se caracteriza por un cuadro febril agudo con anemia grave (**fiebre de Oroya**), seguido de nódulos cutáneos crónicos rellenos de sangre (**verruca peruana**)

***Bartonella quintana***

**Fiebre de las trincheras:** la enfermedad se caracteriza por cefalea intensa, fiebre, debilidad y dolor en los huesos largos; la fiebre reaparece a intervalos de 5 días

**Angiomatosis bacilar:** enfermedad proliferativa vascular en sujetos inmunodeprimidos con afectación de la piel, los tejidos subcutáneos y los huesos

**Endocarditis subaguda:** infección leve, aunque progresiva, del endocardio

***Bartonella henselae***

**Angiomatosis bacilar:** al igual que la anterior, aunque afecta fundamentalmente a la piel, los ganglios linfáticos, o el hígado y el bazo

**Endocarditis subaguda:** igual que anteriormente

**Enfermedad por arañazo de gato:** linfadenopatía regional crónica asociada a los arañazos de gato

***Cardiobacterium hominis***

**Endocarditis subaguda:** igual que anteriormente

**Especies de *Capnocytophaga***

**Infecciones oportunistas:** diversas infecciones, como periodontitis, bacteriemia y endocarditis (por la especie fermentadora disgónica 1 [DF-1]); heridas por mordedura de perros o gatos (por la especie DF-2)

***Streptobacillus moniliformis***

**Fiebre por mordedura de rata:** fiebre irregular, cefalea, escalofríos, mialgias y artralgias asociadas a la mordedura de un roedor; la faringitis y los vómitos se asocian a la exposición a las bacterias presentes en los alimentos o el agua

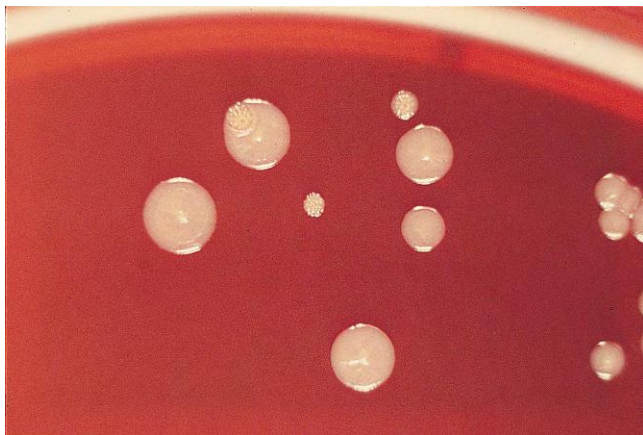
**CASO CLÍNICO 35-1****Fiebre y bacteriemia producidas por *Bartonella***

Slater y cols. (*N Engl J Med* 3323:1587-1593, 1990) describieron la primera infección por *Bartonella henselae* en un paciente infectado por VIH. Un varón de 31 años con infección evolucionada por VIH consultó por fiebre elevada, escalofríos, sudoración y adelgazamiento. Los hemocultivos fueron negativos tras 2 días de incubación. A pesar de la respuesta inicial a los antibióticos orales, la fiebre reapareció a las 2 semanas. El paciente tenía pancitopenia y aumento de las enzimas hepáticas. La tomografía computarizada sólo reconoció una hepatomegalia. Todas las pruebas diagnósticas fueron negativas hasta que tras más de 2 semanas de incubación se produjo el crecimiento en los hemocultivos de unos bacilos gramnegativos. Los estudios posteriores identificaron este microorganismo recién descubierto como *B. henselae*. El paciente recibió eritromicina parenteral y, a pesar de las fiebres de repetición, los cultivos se negativizaron. Este paciente ilustra la sensibilidad de los pacientes con VIH frente a este microorganismo y el inicio insidioso con evolución prolongada de la enfermedad.

esplénica). No se conocen las razones de esta diferente afinidad por los tejidos. *B. henselae* puede producir una endocarditis subaguda, al igual que *B. quintana*. Los reservorios de *B. henselae* son los gatos y las pulgas de los mismos. Las bacterias son transportadas de forma asintomática en la orofaringe de los felinos y puede ser causa de una bacteriemia transitoria, sobre todo en los gatos jóvenes o en los fetos. *B. henselae* es responsable de otra enfermedad adquirida tras la exposición a los gatos (p. ej., arañazos, mordeduras, contacto con heces contaminadas o pulgas): la **enfermedad por arañazo de gato**. Típicamente, la enfermedad por arañazo de gato es una infección benigna en los niños que se caracteriza por **adenopatías**



**Figura 35-1** Lesiones cutáneas de la angiomatosis bacilar producida por *Bartonella henselae*. (De Cohen J, Powderly WG: *Infectious diseases*, 2.ª ed., St. Louis, 2004, Mosby.)



**Figura 35-2** Colonias de *B. henselae* en placas de agar sangre; obsérvense las dos morfologías características de las colonias. (De Cohen J, Powderly WG: *Infectious diseases*, 2.ª ed., St. Louis, 2004, Mosby.)

regionales crónicas de los ganglios linfáticos que drenan el lugar de contacto. Aunque la mayoría de las infecciones son autolimitadas, puede producirse diseminación al hígado, bazo, ojo o sistema nervioso central. Se pueden observar bacilos en los tejidos linfáticos; sin embargo, el cultivo suele arrojar resultados negativos para el microorganismo. El diagnóstico definitivo se basa en la presentación característica y en los indicios serológicos de una infección reciente. Los cultivos carecen de valor, ya que el número de microorganismos presente en los tejidos es reducido como consecuencia de la fuerte reacción inmunitaria celular en los sujetos inmunocompetentes. Por el contrario, *B. henselae* se puede aislar a partir de la sangre procedente de pacientes inmunodeprimidos con bacteriemia crónica cuando los cultivos se incuban durante, al menos, 4 semanas (fig. 35-2).

La fiebre de Oroya no tratada tiene una mortalidad superior al 40%, por lo que se deben tratar las infecciones por *B. bacilliformis* con cloranfenicol combinado con un antibiótico  $\beta$ -lactámico (p. ej., penicilina). Aunque hay controversia respecto a la utilidad del tratamiento de la enfermedad por arañazo de gato, la azitromicina sería el tratamiento de elección en caso de llevarse a cabo. El tratamiento alternativo incluye claritromicina o rifampicina. La administración oral de eritromicina, doxiciclina o azitromicina se utiliza con más frecuencia para el tratamiento de otras infecciones por *B. quintana* y *B. henselae*. Las penicilinas resistentes a penicilinas, las cefalosporinas de primera generación y la clindamicina no parecen activas frente a *Bartonella* *in vitro*. La incidencia de infecciones por *Bartonella* en los pacientes con infección por VIH se ha reducido en estos últimos años porque estos pacientes suelen recibir tratamiento con azitromicina o claritromicina para la prevención de infecciones por *Mycobacterium avium*.

## CARDIOBACTERIUM

*Cardiobacterium hominis* se llama así por la predilección de esta bacteria para producir endocarditis en el ser humano. Estas bacterias son bacilos gramnegativos o gramvariables, pleomorfos inmóviles y de pequeño tamaño ( $1 \times 1$  a  $2 \mu\text{m}$ ) que se desarrollan como anaerobios facultativos. Las bacterias son fermentadoras, oxidasa-positivas y catalasa-negativas. *C. hominis* está presente en las vías respiratorias superiores de la mayoría de las personas sanas.

La **endocarditis** es la principal enfermedad producida por *C. hominis* y la especie relacionada *Cardiobacterium*

### CASO CLÍNICO 35-2

#### Endocarditis por *Cardiobacterium*

Hoover y cols. (*Ann Intern Med* 142:229-230, 2005) describieron el primer paciente infectado por *Cardiobacterium valvarum* (una especie recién descrita del género *Cardiobacterium*). El paciente era un varón de 46 años que durante 1 mes fue desarrollando anorexia y fatiga. Los síntomas empezaron a las 2 semanas de una extracción dental. La exploración física mostraba fatiga, edema en los miembros inferiores y un soplo cardíaco de reciente aparición. La radiografía de tórax mostró derrames pleurales bilaterales. Todos los hemocultivos recogidos durante un período de 24 horas fueron positivos para un bacilo gramnegativo pleomórfico, que posteriormente se reconoció como *C. valvarum*. El tratamiento de este paciente incluyó el recambio de la válvula aórtica por una prótesis valvular y 4 semanas de tratamiento con ceftriaxona. Las visitas de seguimiento confirmaron una recuperación completa. Este caso ilustra la presentación subaguda y la buena evolución en general de los pacientes con endocarditis por *Cardiobacterium*. Este paciente es especial porque no tenía antecedentes de cardiopatía, aunque puede que la tuviera.

*valvarum* en el ser humano (caso clínico 35-2). Es probable que muchas infecciones no se comuniquen o se queden sin diagnosticar debido a la baja capacidad de virulencia de este microorganismo y a su lento crecimiento *in vitro*. La mayoría de los pacientes con endocarditis por *Cardiobacterium* presentan una **enfermedad cardíaca subyacente**, junto a antecedentes de una enfermedad bucal o de la realización de un procedimiento dental con anterioridad al desarrollo de los síntomas clínicos. Los microorganismos son capaces de entrar en el torrente circulatorio desde la bucofaringe, adherirse a los tejidos cardíacos dañados y posteriormente multiplicarse. El curso de la enfermedad es insidioso y subagudo; los afectados suelen presentar sintomatología (astenia, malestar y febrícula) durante varios meses antes de acudir al médico. Las complicaciones son infrecuentes, y suele lograrse una recuperación completa después de un tratamiento antibiótico apropiado.

El aislamiento de *C. hominis* a partir de hemocultivos confirma el diagnóstico de endocarditis. Este microorganismo crece lentamente en cultivo. La detección de su crecimiento requiere un período de 1 o más semanas. *C. hominis* aparece en los caldos de cultivo en forma de agregados discretos que pueden pasar inadvertidos con facilidad. El microorganismo necesita unos valores elevados de dióxido de carbono y de humedad para crecer en los medios de agar, con la formación de colonias en punta de alfiler de 1 mm en agar sangre o en agar chocolate tras 2 días de incubación. Este microorganismo no se desarrolla en agar MacConkey ni en otros medios selectivos que se usan habitualmente para los bacilos gramnegativos. *C. hominis* se puede identificar con facilidad por sus propiedades de crecimiento, morfología microscópica y reactividad en las pruebas bioquímicas.

*C. hominis* es sensible a diversos antibióticos, y la mayoría de las infecciones se tratan con éxito con **penicilina o ampicilina** durante 2-6 semanas, aunque se han descrito cepas resistentes a penicilina. La endocarditis por *C. hominis* en pacientes con una cardiopatía previa se previene mediante el mantenimiento de una buena higiene bucal y con el uso de profilaxis antibiótica en los procedimientos dentales. Una

penicilina de acción prolongada es una profilaxis eficaz, pero no se debe usar eritromicina, ya que *C. hominis* suele ser resistente a este antimicrobiano.

## CAPNOCYTOPHAGA Y DYSGONOMONAS

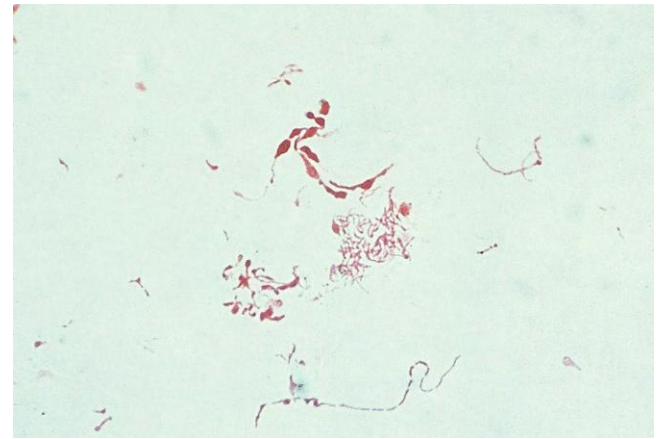
Los miembros del género *Capnocytophaga* son bacilos gramnegativos filamentosos capaces de crecer de manera aerobia o anaerobia en presencia de dióxido de carbono. El género se subdivide en dos grupos: 1) fermentador disgónico 1 (DF-1) y 2) fermentador disgónico 2 (DF-2). Las cepas de DF-1 colonizan la bucofaringe humana y se asocian a periodontitis, septicemia (sobre todo en pacientes sometidos a una esplenectomía o con alteraciones de la función hepática [cirrosis]) y, rara vez, endocarditis. Las cepas de DF-2 colonizan la bucofaringe de los perros y gatos y se asocian a la infección por mordeduras. Un tercer grupo de fermentadores disgónicos se ha cambiado de este género a otro nuevo, *Dysgonomonas*. Estas bacterias se asocian a gastroenteritis en pacientes inmunodeprimidos.

*Capnocytophaga* y *Dysgonomonas* crecen inicialmente con lentitud en el cultivo y se necesitan 2 o más días antes de poder visualizar colonias en las placas de agar sangre. *Capnocytophaga* son bacilos delgados y largos con extremos afilados («fusiformes»), mientras que *Dysgonomonas* son cocobacilos pequeños, gramnegativos. Las colonias de *Dysgonomonas* tienen un olor característico parecido al de las fresas. Ambos géneros pueden identificarse a nivel de género mediante pruebas bioquímicas. Como algunas cepas de *Capnocytophaga* y *Dysgonomonas* producen  $\beta$ -lactamasas, se recomienda el tratamiento con una combinación de un  $\beta$ -lactámico/inhibidor de  $\beta$ -lactamasas, como **amoxicilina-clavulánico**. Se ha descrito resistencia de algunas cepas a las fluoroquinolonas y la mayor parte de ellas resisten a los aminoglicósidos.

## STREPTOBACILLUS

*Streptobacillus moniliformis*, el agente etiológico de la **fiebre por mordedura de rata**, es un bacilo gramnegativo delgado y alargado ( $0,1$  a  $0,5 \times 1$  a  $5 \mu\text{m}$ ), que se suele teñir mal y ser más pleomorfo en los cultivos más viejos. Se pueden ver gránulos e hinchazones bulbosas que remedan una ristra de cuentas y se pueden observar filamentos de una gran longitud (fig. 35-3).

*Streptobacillus* se encuentra en la nasofaringe de las ratas y de otros pequeños roedores, así como de forma transitoria en los animales que se alimentan de roedores (p. ej., perros, gatos). Las infecciones en seres humanos se relacionan con mordeduras de roedores (**fiebre por mordedura de rata; caso clínico 35-3**) o con una frecuencia muy inferior con la ingesta de alimentos o aguas contaminadas (**fiebre de Haverhill**). La mayor parte de los casos de fiebre por mordedura de rata en Estados Unidos se producen en niños que tienen ratas como mascotas, trabajadores de laboratorios o empleados de tiendas de mascotas. Tras un período de incubación de 2-10 días la fiebre por mordedura de rata se inicia de forma abrupta, con fiebre irregular, cefalea, escalofríos, dolor muscular y dolores migratorios en múltiples articulaciones (poliartralgias). Se desarrolla un exantema maculopapuloso o petequiral a los pocos días y se afectan las manos y los pies. Este exantema hemorrágico en un paciente con antecedentes de mordedura de rata reciente y poliartralgias migratorias es diagnóstico. Si no se dispone de antibioterapia eficaz, la fiebre por mordedura de rata se asocia a una mortalidad del 10%. A pesar del tratamiento eficaz, algunos pacientes sufren poliartralgias persistentes, fatiga y un exantema de resolución lenta.



**Figura 35-3** Tinción de Gram de *Streptobacillus moniliformis*. Obsérvense las formas pleomorfas y los ensanchamientos bulbosos.

Resulta difícil confirmar en el laboratorio una infección por *Streptobacillus*. Se deberían recoger muestras de sangre y líquido sinovial y se debería advertir al laboratorio de que se busca *S. moniliformis*, porque el cultivo de este microorganismo exige medios de cultivo enriquecidos con sangre al 15%, suero de caballo o ternera al 20% o líquido ascítico al 5%. *S. moniliformis* es una especie de crecimiento lento cuyo aislamiento requiere al menos 3 días. Cuando crece en un caldo de cultivo, aparecen como «burbujas». Cuando crecen en agar se ven pequeñas colonias redondeadas y las colonias de las formas variantes con defectos en la pared celular se asemejan a los huevos fritos (centro elevado con bordes extendidos) en los medios con agar. Es difícil identificar a

### CASO CLÍNICO 35-3

#### Fiebre por mordedura de rata

Irvine (*Clin Microbiol Newslett* 28:15-17, 2006) describió el caso de un varón de 60 años que sufrió una fiebre por mordedura de rata. El paciente ingresó en el hospital con fiebre, confusión, cefaleas y lesiones pustulosas en ambas manos. Se estableció el diagnóstico de sepsis y se obtuvieron cultivos de LCR, sangre y el contenido purulento de las lesiones. Las células predominantes en el LCR eran linfocitos y no se reconocieron bacterias en la tinción de Gram, lo que es compatible con una meningitis aséptica. La tinción con Gram del material purulento demostró bacilos gramnegativos pleomórficos. Tras 3 días de incubación las bacterias crecieron en los hemocultivos y los cultivos de la herida. El crecimiento en los caldos de los hemocultivos correspondía a cúmulos de microorganismos parecidos a «migas de pan». Posteriormente se identificó que los microorganismos correspondían a *Streptobacillus moniliformis*. El paciente recibió tratamiento con penicilina y en 24 horas la fiebre se resolvió y mejoró su situación sensorial. Una anamnesis social más completa demostró que el paciente tenía una serpiente como mascota y criaba ratones para alimentarla. Aunque no recordaba haber sido mordido recientemente por los ratones, la exposición de los cortes de las manos a los roedores sería suficiente para el desarrollo de la infección.



los microorganismos mediante pruebas bioquímicas debido a que son relativamente inactivos, aunque producen ácido a partir de la glucosa y de otros carbohidratos. El método más fiable de identificación de las cepas es la secuenciación del gen del ARNr 16S. *S. moniliformis* es sensible a muchos antibióticos, incluida la **penicilina** (inactiva frente a las variantes con defectos en la pared) y la **tetraciclina**.

## ESTUDIO DE UN CASO Y PREGUNTAS

Una niña de 12 años previamente sana presentó un ganglio linfático axilar inflamado que se hipertrofió de forma gradual. Una semana antes del inicio de la enfermedad había sufrido un arañazo mientras jugaba con un gatito. Su médico elaboró un diagnóstico de sospecha de enfermedad por arañazo de gato.

1. ¿Cuál es la prueba diagnóstica más sensible para confirmar este diagnóstico?
2. ¿Qué infecciones producen *Bartonella quintana* y *Bartonella henselae*? ¿En qué se diferencia la epidemiología de cada una de estas infecciones?
3. ¿Qué infección se debe a *Cardiobacterium*? ¿y a *Streptobacillus*?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

## BIBLIOGRAFÍA

- Agan BK, Dolan MJ: Laboratory diagnosis of *Bartonella* infections, *Clin Lab Med* 22:937-962, 2002.
- Anderson B, Neuman M: *Bartonella* spp. as emerging human pathogens, *Clin Microbiol Rev* 10:203-219, 1997.
- Elliott S: Rat bite fever and *Streptobacillus moniliformis*, *Clin Microbiol Rev* 20:13-22, 2007.
- Koehler J, et al: Molecular epidemiology of *Bartonella* infections in patients with bacillary angiomatosis-peliosis, *N Engl J Med* 337:1876-1883, 1997.
- Koehler J, et al: Prevalence of *Bartonella* infection among human immunodeficiency virus-infected patients with fever, *Clin Infect Dis* 37:550-666, 2003.
- La Scola B, Raoult D: Culture of *Bartonella quintana* and *Bartonella henselae* from human samples: a 5-year experience (1993 to 1998), *J Clin Microbiol* 37:1899-1905, 1999.
- Malani A, et al: *Cardiobacterium hominis* endocarditis: two cases and a review of the literature, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 25:587-595, 2006.
- Maurin M, Raoult D: *Bartonella (Rochalimaea) quintana* infections, *Clin Microbiol Rev* 9:273-292, 1996.
- Metzker-Cotter E, et al: Long-term serological analysis and clinical follow-up of patients with cat scratch disease, *Clin Infect Dis* 37:1149-1154, 2003.
- Resto-Ruiz S, Burgess A, Anderson B: The role of the host immune response in pathogenesis of *Bartonella henselae*, *DNA Cell Biol* 22:431-440, 2003.
- Spach D, et al: *Bartonella (Rochalimaea)* species as a cause of apparent "culture-negative" endocarditis, *Clin Infect Dis* 20:1044-1047, 1995.
- Zeaiter Z, et al: Phylogenetic classification of *Bartonella* species by comparing groEL sequences, *Intl J System Evol Microbiol* 52:165-171, 2002.



## RESPUESTAS

1. *Bartonella quintana* causa enfermedad en los pacientes inmunodeprimidos, en particular en los pacientes con infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que se presenta como fiebres recurrentes con bacteriemia o angiomatosis bacilar. *Bartonella henselae* también es responsable de la angiomatosis bacilar.

## ESTUDIO DE UN CASO: RESPUESTAS

1. La mayoría de los casos de enfermedad por arañazo de gato están causados por *B. henselae*. En los tejidos afectados hay, por lo general, muy pocos microorganismos presentes, por lo que la microscopia y el cultivo no suelen ser de ayuda. Esto contrasta con las infecciones por *B. henselae* en los pacientes infectados por el VIH, donde el cultivo tiene valor para la confirmación de la angiomatosis bacilar y la septicemia. El diagnóstico definitivo de la enfermedad por arañazo de gato se realiza mediante los datos serológicos de infección reciente. Pueden producirse reacciones cruzadas con *Coxiella* y *Chlamydia*.

2. *B. quintana* causa la fiebre de las trincheras (fiebre de 5 días), endocarditis bacteriana subaguda (EBS) y angiomatosis bacilar. *B. henselae* causa la enfermedad por arañazo de gato, angiomatosis bacilar, peliosis hepática,

2. Endocarditis.

3. *Streptobacillus moniliformis* es el agente causante de la fiebre por mordedura de rata. Las infecciones se producen con mayor frecuencia por mordeduras de roedores y menos frecuentemente por consumo de alimentos o agua contaminados (fiebre de Haverhill).

endocarditis bacteriana subaguda y bacteriemia crónica en los pacientes inmunodeprimidos. La enfermedad por arañazo de gato (como su nombre indica) se asocia con la exposición a gatos (arañazos, mordeduras, contacto con pulgas de gatos). *Bartonella* se encuentra en la orofaringe de los gatos y se transfiere a sus uñas mientras se lavan y se cepillan. No existe reservorio animal en relación con la fiebre de las trincheras producida por *B. quintana*. Antes bien, las infecciones se propagan de persona a persona por medio del piojo del cuerpo humano.

3. *Cardiobacterium* (como su nombre indica) causa endocarditis. *Streptobacillus* es uno de los agentes etiológicos de la fiebre por mordedura de rata. El consumo de alimentos o agua contaminada con este microorganismo puede producir una enfermedad (fiebre de Haverhill) caracterizada por vómitos y faringitis.

El género *Clostridium* está compuesto por un conjunto grande y heterogéneo de bacilos esporulados anaerobios. Los patógenos tales como *C. tetani* y *C. botulinum*, los agentes responsables del tétanos y el botulismo, respectivamente, son bien reconocidos y tienen significación histórica, y la enfermedad causada por *C. difficile* ha evolucionado en los últimos años como una complicación infecciosa del empleo de los antibióticos tanto en el medio hospitalario como en la comunidad.

1. *Clostridium perfringens* es una causa importante de mionecrosis. ¿Qué factores de virulencia son los responsables de esta enfermedad?
2. La intoxicación alimentaria causada por *C. perfringens* y *C. botulinum* está causada por la ingesta de toxinas (intoxicación). Compare las manifestaciones clínicas de estas dos enfermedades.
3. ¿Qué enfermedad está causada por *C. septicum* y qué población de pacientes es más susceptible?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

Históricamente, el grupo de bacilos grampositivos anaerobios capaces de formar endosporas fueron clasificados en el género *Clostridium*. Este género se define por los cuatro rasgos siguientes: 1) presencia de endosporas, 2) metabolismo anaerobio estricto, 3) incapacidad de reducir sulfato a sulfito y 4) pared celular grampositiva. Incluso al aplicar este sistema general de clasificación, algunas especies del género dotadas de importancia médica se pueden clasificar de forma incorrecta. Rara vez se logra demostrar la presencia de esporas en el caso de algunas especies (*Clostridium perfringens*, *Clostridium ramosum*), otras especies son aerotolerantes y son capaces de crecer en medios de agar expuestos a aire (como *Clostridium tertium*, *Clostridium histolyticum*) y algunos clostridios se tiñen de manera constante como gramnegativos (p. ej., *C. ramosum*, *Clostridium clostridioforme*). Inicialmente, la clasificación de los aislados en el género *Clostridium* se basaba en la combinación de pruebas diagnósticas, que incluían la demostración de esporas, el crecimiento óptimo en condiciones anaerobias, un patrón complejo de reacciones bioquímicas y la detección de ácidos grasos volátiles característicos mediante cromatografía gaseosa. No debería sorprender que el uso de las técnicas de secuenciación genética haya provocado la reorganización de este heterogéneo grupo de microorganismos en distintos conjuntos que representan muchos nuevos géneros; sin embargo, la mayor parte de las especies de *Clostridium* con importancia clínica se agrupan en el grupo de homología I y siguen dentro del género *Clostridium*. Se han definido más de 200 especies, aunque la mayoría de los aislados con significación clínica se encuentran dentro de unas pocas especies (tabla 36-1).

Los microorganismos son **ubícuos** en el suelo, el agua y las aguas residuales, y forman parte de la flora microbiana normal del aparato digestivo de los animales y el ser humano. La mayor parte de clostridios son saprofitos inocuos, pero algunos son patógenos del ser humano bien conocidos con unos antecedentes comprobados de producción de enfermedades, como el **tétanos** (*Clostridium tetani*), el **botulismo** (*Clostridium botulinum*, *Clostridium baratii*,

*Clostridium butyricum*), la mionecrosis o **gangrena gaseosa** (*C. perfringens*, *Clostridium novyi*, *Clostridium septicum*, *C. histolyticum*) y **diarrea y colitis** (*C. perfringens*, *Clostridium difficile*). Casi todas las infecciones observadas en la actualidad corresponden a infecciones de la piel y los tejidos blandos, intoxicaciones alimentarias, diarrea y colitis asociadas a antibióticos. La importante capacidad patógena de los clostridios se puede atribuir a 1) la capacidad para sobrevivir en condiciones ambientales adversas mediante la formación de esporas; 2) el rápido crecimiento en un ambiente enriquecido y privado de oxígeno, y 3) la síntesis de numerosas toxinas histolíticas, enterotoxinas y neurotoxinas. Este capítulo describe seis patógenos frecuentes o importantes para el ser humano pertenecientes a este género (tabla 36-2).

## CLOSTRIDIUM PERFRINGENS (cuadro 36-1)

### Fisiología y estructura

*C. perfringens* es un bacilo grampositivo rectangular de gran tamaño (0,6 a 2,4 × 1,3 a 19 μm) (fig. 36-1), que **rara vez forma esporas**, ya sea en condiciones *in vivo* o tras su cultivo *in vitro*, importante característica que diferencia a esta especie de otros clostridios. Las colonias de *C. perfringens* son también características por su rápido crecimiento que se extiende en los medios de laboratorio y la producción de β-hemólisis en los medios que contienen sangre (fig. 36-2). La síntesis de una o más de las «principales toxinas letales» por *C. perfringens* (toxinas alfa, beta, épsilon e iota) se utiliza para subdividir a las cepas en cinco tipos (de A a E).

### Patogenia e inmunidad

*C. perfringens* se puede asociar a una colonización asintomática o puede producir un amplio espectro de enfermedades, desde una gastroenteritis de resolución espontánea hasta una destrucción devastadora de los tejidos (p. ej., mionecrosis por clostridio) que se asocia con una mortalidad muy elevada, aunque los pacientes reciban tratamiento precoz. Este potencial patógeno se atribuye fundamentalmente a, al menos, una docena de toxinas y enzimas sintetizadas por este

**Tabla 36-1** Clostridios patógenos y enfermedades humanas asociadas\*

| Especies                  | Enfermedad humana  | Frecuencia  |
|---------------------------|--|-------------|
| <i>C. difficile</i>       | Diarrea asociada a antibióticos, colitis pseudomembranosa  | Frecuente   |
| <i>C. perfringens</i>     | Infecciones de los tejidos blandos (p. ej., celulitis, miositis supurativa, mionecrosis o gangrena gaseosa), intoxicación alimentaria, enteritis necrótica, septicemia | Frecuente   |
| <i>C. septicum</i>        | Gangrena gaseosa, septicemia   | Infrecuente |
| <i>C. botulinum</i>       | Botulismo  | Infrecuente |
| <i>C. tetani</i>          | Tétanos  | Infrecuente |
| <i>C. tertium</i>         | Infecciones oportunistas   | Infrecuente |
| <i>C. baratii</i>         | Botulismo  | Rara        |
| <i>C. butyricum</i>       | Botulismo  | Rara        |
| <i>C. clostridioforme</i> | Infecciones oportunistas   | Rara        |
| <i>C. histolyticum</i>    | Gangrena gaseosa   | Rara        |
| <i>C. innocuum</i>        | Infecciones oportunistas   | Rara        |
| <i>C. novyi</i>           | Gangrena gaseosa   | Rara        |
| <i>C. ramosum</i>         | Infecciones oportunistas   | Rara        |
| <i>C. sordellii</i>       | Gangrena gaseosa, síndrome del shock séptico   | Rara        |
| <i>C. sporogenes</i>      | Infecciones oportunistas   | Rara        |

\*Otras especies de clostridio se han asociado con enfermedad humana, pero lo han hecho fundamentalmente como patógenos oportunistas. Además, algunas especies (p. ej., *C. clostridioforme*, *C. innocuum*, *C. ramosum*) se aíslan con frecuencia pero rara vez se asocian con enfermedad.

microorganismo. La **toxina alfa**, la toxina más importante y la que producen los cinco tipos de *C. perfringens*, es una lecitinasa (fosfolipasa C) capaz de lisar eritrocitos, plaquetas, leucocitos y células endoteliales. Esta toxina provoca una hemólisis masiva junto a un incremento de la permeabilidad vascular y de la hemorragia (la cual se ve potenciada por la destrucción de las plaquetas), destrucción tisular (como la que se ve en la mionecrosis), toxicidad hepática y disfunción miocárdica (bradicardia, hipotensión). Las mayores cantidades de toxina alfa se producen por *C. perfringens* tipo A. La **toxina beta** es la responsable de la estasia intestinal, la destrucción de la mucosa con formación de lesiones necróticas y la evolución a una enteritis necrótica (**enteritis**

**Tabla 36-2** Clostridios importantes

| Microorganismos       | Origen histórico  |
|-----------------------|---|
| <i>Clostridium</i>    | <i>closter</i> , huso   |
| <i>C. botulinum</i>   | <i>botulus</i> , salchicha (el primer brote de importancia se asoció a una salchicha insuficientemente ahumada)                       |
| <i>C. difficile</i>   | <i>difficile</i> , difícil (difícil de aislar y crecer; en referencia a la extrema sensibilidad al oxígeno de este microorganismo)    |
| <i>C. perfringens</i> | <i>perfringens</i> , que atraviesa (asociado a una necrosis de gran invasividad)  |
| <i>C. septicum</i>    | <i>septicum</i> , putrefactor (asociado a septicemia y una elevada mortalidad)  |
| <i>C. sordellii</i>   | <i>sordellii</i> , nombre dado en honor al bacteriólogo Sordelli, que fue el primero que describió este microorganismo                |
| <i>C. tertium</i>     | <i>tertium</i> , tercero (tradicionalmente, el tercer anaerobio aislado con una frecuencia mayor a partir de las heridas de guerra)   |
| <i>C. tetani</i>      | <i>tetani</i> , relacionado con la tensión (la enfermedad causada por este microorganismo se caracteriza por los espasmos musculares) |

**CUADRO 36-1****Resumen de *Clostridium perfringens*****Biología, virulencia y enfermedad**

Los microorganismos se multiplican con rapidez en cultivo y en los pacientes

Produce muchas toxinas y enzimas que lisan las células de la sangre y destruyen los tejidos, determinando enfermedades como sepsis abrumadoras, hemólisis masivas y necrosis muscular

Produce una enterotoxina termolábil que se une a receptores en el epitelio del intestino delgado y determina pérdida de líquidos e iones (diarrea acuosa)

**Epidemiología**

Ubicuos; presentes en la tierra, el agua y el tracto intestinal de los humanos y de los animales

El tipo A es el responsable de la mayoría de las infecciones en el ser humano

Las infecciones de los tejidos blandos se asocian típicamente a una contaminación por bacterias de las heridas o traumatismos localizados

Las intoxicaciones alimentarias se deben a productos cárnicos contaminados que se mantienen a temperaturas inferiores a 60 °C, lo que permite que crezca un gran número de microorganismos

**Diagnóstico**

Se reconocen de forma fiable en las muestras tisulares teñidas con Gram (bacilos grandes grampositivos)

Crece rápidamente en cultivo

**Tratamiento, prevención y control**

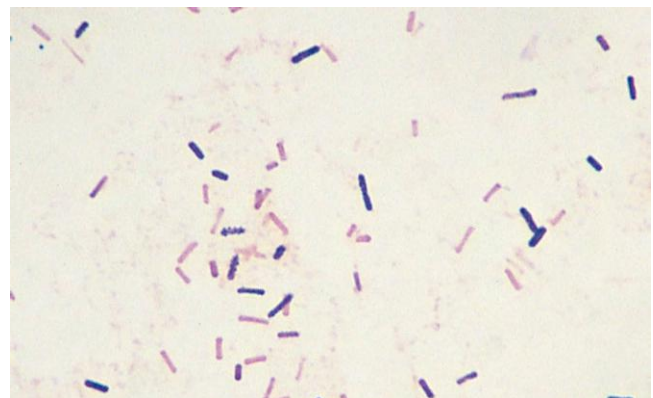
El tratamiento rápido es primordial en las infecciones graves

Las infecciones graves requieren un desbridamiento quirúrgico y un tratamiento con dosis elevadas de penicilina

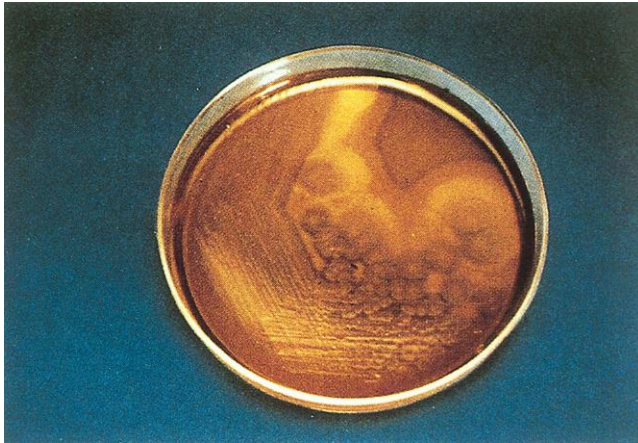
El tratamiento de las intoxicaciones alimentarias es sintomático

El cuidado adecuado de las heridas y el uso racional de la profilaxis antibiótica previenen la mayoría de las infecciones

**necroticans**, pig-bel). La **toxina épsilon**, una protoxina, se activa por la tripsina y aumenta la permeabilidad vascular de la pared del tubo digestivo. La **toxina iota**, la cuarta toxina letal que produce *C. perfringens* de tipo E, tiene una actividad necrosante y aumenta la permeabilidad vascular.



**Figura 36-1** Tinción de Gram de *Clostridium perfringens* en una muestra de una herida. Obsérvense la forma rectangular de los bacilos, la presencia de muchos bacilos decolorados que parecen gramnegativos y la ausencia de esporas y células sanguíneas.



**Figura 36-2** Crecimiento de *Clostridium perfringens* en agar sangre de cordero. Obsérvense las colonias planas que crecen de forma extendida y la actividad hemolítica del microorganismo. *C. perfringens* se puede identificar de manera preliminar por el hallazgo de una zona de hemólisis completa (producida por la toxina  $\theta$ ) y una zona más amplia de hemólisis parcial (producida por la toxina  $\alpha$ ), en combinación con la morfología microscópica característica.

La enterotoxina de *C. perfringens* es sintetizada principalmente por las cepas A. La toxina es termolábil y sensible a la pronasa. La exposición a tripsina triplica la actividad tóxica. La enterotoxina se produce durante la fase de transición desde las células vegetativas hasta las esporas, y se libera junto a las nuevas esporas cuando las células están sometidas a las fases finales de la formación de éstas (**esporulación**). Las condiciones alcalinas del intestino delgado estimulan la esporulación. La enterotoxina liberada se une a los receptores de la membrana del borde en cepillo del epitelio del intestino delgado en el íleon (fundamentalmente) y en el yeyuno, pero no en el duodeno. La inserción de la toxina en la membrana celular modifica su estructura y conlleva una alteración de la permeabilidad de membrana y la pérdida de líquidos e iones. Por otra parte, la enterotoxina también actúa como un superantígeno que estimula la actividad de los linfocitos T. Los anticuerpos frente a la enterotoxina, que indican una exposición previa, se encuentran con frecuencia en adultos, pero no confieren protección alguna.

### Epidemiología

*C. perfringens* tipo A habita con frecuencia en el aparato digestivo del ser humano y de los animales, y tiene una amplia distribución en la naturaleza, fundamentalmente en el suelo y en el agua contaminados por heces (v. cuadro 36-1). Las esporas se forman en condiciones ambientales adversas y pueden sobrevivir durante períodos de tiempo prolongados. Las cepas de los tipos B a E no sobreviven en el suelo, pero pueden colonizar el aparato digestivo de los animales y algunas veces del ser humano. *C. perfringens* tipo A origina la mayoría de las infecciones en el ser humano, incluidas las infecciones de tejidos blandos, las intoxicaciones alimentarias y la septicemia primaria. *Clostridium perfringens* tipo C es el agente etiológico de una de las infecciones más importantes en el ser humano, la enteritis necrótica.

### Enfermedades clínicas (cuadro 36-2)

#### Infecciones de tejidos blandos

Las especies de clostridios pueden colonizar las heridas y la piel sin consecuencias clínicas. De hecho, la mayoría de las cepas de *C. perfringens* y de otras especies de clostridios aisladas en cultivos de las heridas no tienen significación clínica. Sin embargo, estos microorganismos también pueden causar

### CUADRO 36-2

#### Enfermedades por clostridios: resúmenes clínicos

##### *Clostridium perfringens*

##### Infecciones de tejidos blandos

**Celulitis:** edema localizado y eritema con formación de gas en tejidos blandos; generalmente es indoloro

**Miositis supurativa:** acumulación de pus (supuración) en los planos musculares sin necrosis muscular ni síntomas sistémicos

**Mionecrosis:** destrucción rápida y dolorosa de tejido muscular; diseminación sistémica con mortalidad elevada

##### Gastroenteritis

**Intoxicación alimentaria:** inicio rápido de espasmos musculares y diarrea acuosa en ausencia de fiebre, náuseas o vómitos; duración corta y resolución espontánea

**Enteritis necrótica:** destrucción necrosante aguda del yeyuno con dolor abdominal, vómitos, diarrea sanguinolenta y peritonitis

##### *Clostridium tetani*

**Tétanos generalizado:** espasmos musculares generalizados y afectación del sistema nervioso autónomo en la enfermedad grave (p. ej., arritmias cardíacas, fluctuaciones de la presión arterial, sudoración profusa, deshidratación)

**Tétanos localizado:** espasmos musculares limitados a un área localizada de infección primaria

**Tétanos neonatal:** infección neonatal que afecta principalmente al muñón umbilical; mortalidad muy elevada

##### *Clostridium botulinum*

**Botulismo alimentario:** cursa con visión borrosa, xerostomía, estreñimiento y dolor abdominal; evoluciona a debilidad bilateral descendente de los músculos periféricos con parálisis flácida

**Botulismo infantil:** síntomas iniciales inespecíficos (p. ej., estreñimiento, llanto débil, retraso del crecimiento) que evolucionan a parálisis flácida y parada cardiorrespiratoria

**Botulismo de las heridas:** las manifestaciones clínicas son idénticas a las de la enfermedad alimentaria, si bien el período de incubación es más prolongado y se caracteriza por un número menor de síntomas digestivos

**Botulismo por inhalación:** la exposición por inhalación a la toxina del botulismo debería provocar un inicio súbito de la sintomatología (parálisis flácida, insuficiencia pulmonar) y una elevada mortalidad

##### *Clostridium difficile*

**Diarrea asociada a antibióticos:** suele aparecer una diarrea aguda entre 5 y 10 días después del comienzo del tratamiento antibiótico (en especial, con clindamicina, penicilinas, cefalosporinas y fluoroquinolonas); puede ser breve y desaparecer de manera espontánea o bien presentar una evolución más prolongada

**Colitis pseudomembranosa:** la forma más grave de enfermedad por *C. difficile* con diarrea profusa, espasmos abdominales y fiebre; se observan placas blanquecinas (pseudomembranas) sobre tejido del colon intacto en la colonoscopia

una variedad de infecciones en tejidos blandos, que incluyen celulitis (fig. 36-3), fascitis o miositis supurativa y mionecrosis o gangrena gaseosa con formación de gas en el tejido blando. La mionecrosis por clostridios es una enfermedad que



**Figura 36-3** Celulitis por clostridios. Los clostridios se pueden introducir en los tejidos durante la cirugía o por una herida traumática. El paciente había sufrido una fractura abierta de la tibia. Cinco días después de la lesión, la piel se decoloró y se formaron ampollas y necrosis. Había un exudado serosanguinolento y gas subcutáneo, pero no había indicios de necrosis muscular. El paciente tuvo una recuperación sin incidencias. (De Lambert H, Farrar W, editores: *Infectious diseases illustrated*, Londres, 1982, Gower.)

pone en peligro la vida e ilustra el gran potencial de virulencia de los clostridios histotóxicos. El inicio de la enfermedad, caracterizado por un intenso dolor, se suele desarrollar a lo largo de la semana siguiente a la introducción de los clostridios en un tejido como consecuencia de un traumatismo o una intervención quirúrgica. Este inicio se ve pronto seguido por una extensa necrosis muscular, shock, insuficiencia renal y muerte, generalmente durante los 2 días siguientes al comienzo del cuadro. El examen macroscópico del músculo muestra tejidos necróticos desvitalizados. El gas que se ve en los tejidos está producido por la actividad metabólica de las bacterias que se dividen rápidamente (de ahí el nombre de **gangrena gaseosa**). La tinción de Gram del tejido o exudado tomado de la herida de un paciente con mionecrosis por *C. perfringens* pone de manifiesto la presencia de un gran número de bacilos grampositivos rectangulares en ausencia de células inflamatorias (debido a la lisis causada por las toxinas sintetizadas por los clostridios) y los microorganismos crecerán rápidamente en el cultivo. Las toxinas de los clostridios originan habitualmente hemólisis y hemorragia importantes. En la mayor parte de los casos, la mionecrosis por clostridios se debe a la infección por *C. perfringens*, aunque otras especies pueden relacionarse también con esta enfermedad (p. ej., *C. septicum*, *C. histolyticum* y *C. novyi*).

#### **Intoxicaciones alimentarias (caso clínico 36-1)**

La **intoxicación alimentaria por clostridios**, una intoxicación relativamente frecuente pero que en muchas ocasiones se pasa por alto, se caracteriza por 1) un período de incubación corto (de 8 a 24 horas); 2) una presentación clínica que incluye espasmos abdominales y diarrea acuosa, pero que no cursa con fiebre, náuseas ni vómitos, y 3) una evolución clínica de duración comprendida entre 24 y 48 horas. La enfermedad es consecuencia del consumo de productos cárnicos (como ternera, pollo y pavo) contaminados por un gran número de células ( $10^8$  a  $10^9$  microorganismos) de *C. perfringens* tipo A

#### **CASO CLÍNICO 36-1**

##### **Gastroenteritis por *Clostridium perfringens***

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades describieron dos brotes de gastroenteritis por *C. perfringens* asociados al consumo de ternera picada durante las celebraciones del día de San Patricio (*MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 43:137, 1994). El 18 de marzo de 1993 el *Cleveland City Health Department* recibió llamadas telefónicas de 15 personas que enfermaron tras consumir carne picada. Tras dar publicidad al brote, 156 personas más contactaron con el *Health Department* refiriendo una historia parecida. Además de diarrea, el 88% de los pacientes tenían dolores cólicos abdominales y el 13% vómitos, que aparecieron una media de 12 horas tras la ingesta de la carne implicada. Una investigación demostró que la tienda había adquirido 700 kg de carne cruda curada en sal y la dejó cocer durante 3 horas a partir del día 12 de marzo, para posteriormente dejarla enfriar a temperatura ambiente y luego refrigerarla. Durante los días 16 y 17 de marzo esta carne fue sacada del frigorífico, calentada a 48,8 °C y servida. Los cultivos de la carne demostraron más de  $10^5$  colonias de *C. perfringens* por gramo. El *Health Department* recomendó que cuando no sea posible servir la carne de forma inmediata tras cocinarla se debería enfriar con rapidez en hielo y posteriormente refrigerarla. Antes de servirla, se debería haber calentado al menos hasta 74 °C para destruir la enterotoxina termolábil.

productor de enterotoxina. El mantenimiento de alimentos contaminados a temperaturas inferiores a 60 °C (la temperatura óptima corresponde a 46 °C) posibilita la germinación de las esporas que han sobrevivido al proceso de cocinado y su posterior multiplicación hasta alcanzar unas elevadas concentraciones. La refrigeración rápida de los alimentos después de su preparación evita este crecimiento bacteriano. Por otro lado, el recalentamiento de los alimentos a 74 °C destruye la enterotoxina termolábil.

#### **Enteritis necrótica**

La **enteritis necrótica** (también denominada **enteritis necroticans** o **pig-bel**) es un proceso necrosante agudo infrecuente que afecta al yeyuno y se caracteriza por un dolor abdominal agudo, vómitos, diarrea sanguinolenta, ulceración del intestino delgado y perforación de la pared intestinal, lo que origina peritonitis y shock. La mortalidad de los pacientes afectados por esta infección se acerca al 50%. La toxina beta producida por *C. perfringens* tipo C es la responsable de esta entidad. La enteritis necrótica es más frecuente en Papúa Nueva Guinea, aunque se describen casos esporádicos en otros países. Esto es consecuencia de los hábitos alimenticios de la población, en la que la enfermedad puede ir detrás del consumo de carne de cerdo contaminada, poco hecha, acompañada de batata. La batata contiene un inhibidor termorresistente de la tripsina que protege a la toxina beta frente a su inactivación por la tripsina. Otros factores de riesgo de la enfermedad son la exposición a un gran número de microorganismos y la malnutrición (con pérdida de la actividad proteolítica que inactiva la enterotoxina).

#### **Septicemia**

El aislamiento de *C. perfringens* o de otras especies de clostridios de los hemocultivos constituye un motivo de alarma. Sin embargo, más de la mitad de los aislados carecen de significación clínica, y representan una bacteriemia transitoria,

o con más frecuencia, la contaminación del cultivo por clostridios que colonizan la piel. El significado de cada aislamiento se debe valorar en el contexto de otros hallazgos clínicos. Cuando se aísla *C. perfringens* a partir de la sangre de un sujeto con una infección significativa (como mionecrosis, enteritis necrótica), el microorganismo suele asociarse a una hemólisis masiva.

### Diagnóstico de laboratorio

El laboratorio se limita a desempeñar un papel de confirmación en el diagnóstico de las infecciones de tejidos blandos por clostridios debido a que el tratamiento se debe instaurar inmediatamente. La detección al microscopio de bacilos grampositivos en las muestras clínicas, generalmente en ausencia de leucocitos, puede ser un hallazgo muy útil como consecuencia de la morfología característica de estos microorganismos. El cultivo de estas bacterias anaerobias también resulta relativamente sencillo. En condiciones adecuadas, *C. perfringens* se puede dividir cada 8-10 minutos, por lo que su crecimiento en los medios de agar y en los caldos de hemocultivo se puede detectar después de una incubación de sólo unas horas. La implicación de *C. perfringens* en una intoxicación alimentaria se demuestra mediante el aislamiento de más de  $10^5$  microorganismos por gramo de alimento, o más de  $10^6$  bacterias por gramo de heces recogidas el primer día siguiente al inicio de la enfermedad. Se han desarrollado inmunoanálisis para la detección de la enterotoxina en las muestras fecales; sin embargo, la intoxicación alimentaria por clostridios es un diagnóstico clínico y habitualmente no se emplean cultivos ni inmunoanálisis en los laboratorios clínicos para el diagnóstico de esta infección.

### Tratamiento, prevención y control

Las infecciones de tejidos blandos asociadas a *C. perfringens*, como la miositis supurativa y la mionecrosis, se deben tratar de manera agresiva mediante intervenciones de **desbridamiento quirúrgico** y **altas dosis de penicilina**. El tratamiento con oxígeno hiperbárico se ha usado en el tratamiento de estas infecciones, aunque sus resultados no son concluyentes. El tratamiento con antisuero frente a la toxina alfa no ha tenido éxito y no se lleva a cabo en la actualidad. A pesar de todos los esfuerzos terapéuticos, el pronóstico de los pacientes con estas enfermedades es desfavorable y su mortalidad comprende entre un 40% y un 100%. Las infecciones de tejidos blandos menos graves y localizadas se pueden tratar con éxito mediante el desbridamiento y la administración de penicilina.

No es necesario el tratamiento antibiótico en las intoxicaciones alimentarias por clostridios, ya que se trata de un proceso de resolución espontánea (p. ej., la diarrea elimina las bacterias del tubo digestivo y la microflora intestinal normal vuelve a establecerse por sí sola).

La exposición a *C. perfringens* es difícil de evitar como consecuencia de la distribución ubicua de estos microorganismos. La enfermedad requiere la introducción de los clostridios en tejidos desvitalizados y el mantenimiento de un ambiente anaerobio favorable para el crecimiento bacteriano. Por tanto, el cuidado adecuado de las heridas y el uso racional de la profilaxis antibiótica pueden ser muy importantes en la prevención de la mayor parte de las infecciones.

## CLOSTRIDIUM TETANI (cuadro 36-3)

### Fisiología y estructura

*C. tetani* es un bacilo esporulado móvil de gran tamaño (0,5 a  $2 \times 2$  a  $18 \mu\text{m}$ ). El microorganismo produce esporas terminales redondeadas que le dan el aspecto de palillo de tambor.

### CUADRO 36-3

#### Resumen de *Clostridium tetani*

##### Biología, virulencia y enfermedad

- Microorganismos extremadamente sensibles al oxígeno, lo que dificulta mucho la detección en cultivo
- El factor de virulencia fundamental es la tetanospasmína, una neurotoxina termolábil que bloquea la liberación de neurotransmisores (ácido gamma-aminobutírico, glicina) en las sinapsis inhibitorias
- La enfermedad se caracteriza por espasmos musculares y afectación del sistema nervioso autónomo

##### Epidemiología

- Ubicuo; las esporas se encuentran en la mayor parte de los suelos y pueden colonizar el tracto digestivo de los humanos y los animales
- La exposición a las esporas es frecuente, pero la enfermedad es infrecuente, excepto en los países en vías de desarrollo donde hay un difícil acceso a la vacunación y a los cuidados médicos
- El riesgo es mayor en las personas con una inmunidad inducida por la vacunación inadecuada
- La enfermedad no induce inmunidad

##### Diagnóstico

- El diagnóstico se basa en la presentación clínica y no en las pruebas de laboratorio
- La microscopía y el cultivo tienen una sensibilidad baja y ni la toxina tetánica ni los anticuerpos se suelen detectar

##### Tratamiento, prevención y control

- El tratamiento requiere desbridamiento, terapia antibiótica (penicilina, metronidazol), inmunización pasiva con antitoxina y vacunación con el toxoide tetánico
- La prevención consiste en la vacunación, que son tres dosis de toxoide tetánico seguidas de dosis de recuerdo cada 10 años

Al contrario que *C. perfringens*, *C. tetani* tiene dificultades para crecer debido a su gran sensibilidad a la toxicidad del oxígeno y, cuando se detecta su desarrollo en medios de agar, aparece generalmente formando una película sobre la superficie de los mismos en lugar de colonias separadas. Las bacterias tienen actividad proteolítica, aunque son incapaces de fermentar carbohidratos.

### Patogenia e inmunidad

Aunque las células vegetativas de *C. tetani* mueren rápidamente cuando se exponen al oxígeno, la formación de esporas permite al microorganismo sobrevivir en las condiciones más adversas. De mayor significación es la producción de dos toxinas por *C. tetani*, una hemolisina lábil al oxígeno (**tetanolisina**) y una neurotoxina termolábil codificada por un plásmido (**tetanospasmína**). El plásmido que porta el gen de la tetanospasmína no es conjugativo, de modo que una cepa no toxigénica de *C. tetani* no se puede transformar en otra toxigénica. La tetanolisina está relacionada serológicamente con la estreptolisina O y las hemolisinas producidas por *C. perfringens* y *Listeria monocytogenes*; sin embargo, se desconoce cuál es la significación clínica de la tetanolisina, ya que se inhibe por el oxígeno y el colesterol sérico.

La tetanospasmína se produce durante la fase estacionaria de crecimiento, se libera cuando la célula se lisa y es responsable de las manifestaciones clínicas del tétanos. La

tetanospasmina (una **toxina A-B**) se sintetiza como un único péptido de 150.000 Da y se escinde en una subunidad ligera (cadena A) y en una subunidad pesada (cadena B) por una proteasa endógena cuando la célula libera la neurotoxina. Las dos cadenas permanecen unidas por un enlace disulfuro y por fuerzas no covalentes. El dominio de unión a carbohidratos de la cadena pesada (100.000 Da), la porción carboxilo-terminal, se une a receptores de ácido siálico específicos (p. ej., polisialogangliósidos) y otras glucoproteínas adyacentes en la superficie de las neuronas motoras. Las moléculas intactas de toxina se internalizan en vesículas endosómicas y se transportan desde el axón neuronal hacia el soma de la neurona motora localizado en la médula espinal. En este compartimento, el endosoma se acidifica y provoca un cambio conformacional en el dominio N-terminal de la cadena pesada, su inserción en la membrana endosómica y el paso de la cadena ligera de la toxina al citoplasma celular. La cadena pesada es una **endopeptidasa de zinc** que escinde algunas proteínas clave implicadas en el tráfico y la liberación de los neurotransmisores. En concreto, la tetanospasmina **inactiva las proteínas que regulan la liberación de los neurotransmisores inhibidores** glicina y ácido gamma-aminobutírico (GABA). Ello comporta una actividad sináptica excitatoria carente de regulación en las neuronas motoras que provoca una **parálisis espástica**. La unión de la toxina es irreversible, por lo que la recuperación depende de la formación de nuevas terminales axonales.

### Epidemiología

*C. tetani* es **ubiuo**. Se encuentra en el suelo fértil y coloniza de manera transitoria el aparato digestivo de muchos animales, incluido el ser humano. Las formas vegetativas de *C. tetani* son muy sensibles a la toxicidad del oxígeno, pero los microorganismos forman esporas con facilidad y pueden sobrevivir en la naturaleza durante períodos prolongados. La enfermedad es relativamente infrecuente en Estados Unidos debido a la alta incidencia de inmunidad que ha logrado la vacunación. En 2010 se describieron sólo 26 casos y la enfermedad afecta principalmente a pacientes ancianos con una disminución de la inmunidad. Sin embargo, el tétanos origina todavía muchas muertes en países en vías de desarrollo donde no se dispone de vacunación o ésta no se efectúa de una forma rigurosa. Se estima que ocurren más de 1 millón de casos cada año en todo el mundo, con una tasa de mortalidad comprendida entre un 30% y un 50%. Al menos la mitad de las muertes se registra en neonatos.

### Enfermedades clínicas

(v. [cuadro 36-2](#); [caso clínico 36-2](#))

El período de incubación del tétanos varía desde unos pocos días hasta semanas. La duración del período de incubación está directamente relacionada con la distancia de la herida primaria al sistema nervioso central.

El **tétanos generalizado** es la forma más frecuente. La afectación de los músculos maseteros (*trismus*) es el signo inicial en un gran número de pacientes. La sonrisa sardónica característica que resulta de la contracción mantenida de los músculos faciales se conoce como **risa sardónica** ([fig. 36-4](#)). Otros signos precoces son el babeo, la sudoración, la irritabilidad y los espasmos persistentes de la espalda (opistótonos) ([fig. 36-5](#)). El sistema nervioso autónomo está afectado en los pacientes con enfermedad más grave; los signos y síntomas incluyen arritmias cardíacas, fluctuaciones de la tensión arterial, sudoración profusa y deshidratación.

Otra forma de enfermedad por *C. tetani* es el **tétanos localizado**, en donde la enfermedad permanece confinada a la

### CASO CLÍNICO 36-2

#### Tétanos

La siguiente es una historia típica de un paciente con tétanos (CDC, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 51: 613-615, 2002). Un varón de 86 años acudió al médico por haberse clavado una astilla en la mano derecha 3 días antes mientras trabajaba en el jardín. No recibió vacuna de toxoide tetánico ni inmunoglobulina tetánica. A los 7 días desarrolló faringitis y pasados 3 días más acudió al hospital local con dificultad para hablar, deglutir y respirar, y con dolor torácico y desorientación. Fue ingresado con un diagnóstico de ictus. Al cuarto día de ingreso, desarrolló rigidez de nuca e insuficiencia respiratoria que obligaron a realizar una traqueostomía con ventilación mecánica. Fue trasladado a la unidad de cuidados intensivos, donde se estableció el diagnóstico clínico de tétanos. A pesar del tratamiento con toxoide e inmunoglobulina tetánica, el paciente falleció 1 mes después del ingreso. Este caso ilustra que *C. tetani* es ubicuo en el suelo, que puede contaminar heridas relativamente menores y que puede progresar de forma inexorable con síntomas neurológicos si no se trata a los pacientes.

musculatura del lugar de la infección primaria. Una variante es el **tétanos cefálico**, en el que la localización primaria de la infección es la cabeza. Al contrario de lo que ocurre en los sujetos aquejados de tétanos localizado, el pronóstico del tétanos cefálico es muy desfavorable.

El **tétanos neonatal** (*tetanus neonatorum*) se asocia de forma característica a una infección inicial del muñón umbilical que progresa hasta generalizarse. La mortalidad infantil es superior al 90%, y hay trastornos del desarrollo en los supervivientes. Esta enfermedad se restringe de manera casi exclusiva a los países en vías de desarrollo.

### Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico del tétanos, al igual que sucede con la mayoría de las enfermedades por clostridios, se elabora a partir de la presentación clínica. La detección microscópica de *C. tetani* o su recuperación a partir de un cultivo es útil, pero generalmente no permite establecer el diagnóstico. Los resultados de los cultivos únicamente son positivos en alrededor del 30% de los pacientes con tétanos, ya que la enfermedad se puede producir con un número relativamente pequeño de microorganismos y las bacterias de crecimiento lento se mueren



**Figura 36-4** Espasmo facial y risa sardónica en un paciente con tétanos. (De Cohen J, Powderly WG: *Infectious diseases*, 2.ª ed., St. Louis, 2004, Mosby.)





**Figura 36-5** Un niño con tétanos y opistótonos, como resultado de los espasmos persistentes de los músculos de la espalda. (De Emond RT, Rowland HAK, Welsby P: *Colour atlas of infectious diseases*, 3.ª ed., Londres, 1995, Wolfe.)

rápidamente cuando se exponen al aire. En el paciente no se detecta la toxina ni los anticuerpos dirigidos frente a la toxina debido a que ésta se une con rapidez a las neuronas motoras para ser internalizada. Si se aísla el microorganismo en el cultivo, la producción de toxina por la cepa así aislada se puede confirmar mediante la prueba de neutralización de la antitoxina tetánica en ratones (una técnica que tan sólo se lleva a cabo en laboratorios de referencia).

### Tratamiento, prevención y control

La mortalidad asociada al tétanos ha disminuido de forma ininterrumpida a lo largo del siglo pasado como consecuencia, en gran medida, de la disminución de la incidencia del tétanos en Estados Unidos. La mortalidad más elevada se registra en los recién nacidos y en los sujetos en los que el período de incubación es inferior a 1 semana.

El tratamiento del tétanos requiere el **desbridamiento** de la herida primaria (la cual puede mostrar un aspecto inocuo), la administración de **penicilina** o **metronidazol** para destruir las bacterias y reducir la producción de toxina, la **vacunación pasiva** con inmunoglobulina tetánica humana para neutralizar la toxina libre y la **vacunación** con el toxoide tetánico ya que la infección no confiere inmunidad. El metronidazol y la penicilina tienen una actividad equivalente frente a *C. tetani*; sin embargo, algunos autores recomiendan el tratamiento con metronidazol porque la penicilina, al igual que la tetanospasmina, inhibe la actividad del GABA, lo que puede producir excitabilidad del sistema nervioso central. La toxina unida a las terminaciones nerviosas se encuentra protegida frente a la acción de los anticuerpos. Por tanto, los efectos tóxicos se deben controlar sintomáticamente hasta restablecer la regulación de la transmisión sináptica. La vacunación con una serie de tres dosis de toxoide tetánico seguida de dosis de recuerdo cada 10 años es muy eficaz para prevenir el tétanos.

## CLOSTRIDIUM BOTULINUM (cuadro 36-4)

### Fisiología y estructura

*C. botulinum*, el agente etiológico del botulismo, engloba un grupo heterogéneo de bacilos anaerobios formadores de esporas, de tamaño grande (0,6 a 1,4 × 3 a 20,2 μm) y necesidades nutricionales exigentes. Estas bacterias se subdividen en cuatro grupos en función de sus propiedades fenotípicas y genéticas, y

representan con claridad cuatro especies que tradicionalmente se han clasificado dentro de una única especie. Se han descrito siete toxinas botulínicas antigénicamente diferentes (de la A a la G); la enfermedad en el ser humano se asocia a los tipos A, B, E y F. Otras especies de clostridios son capaces de producir toxinas botulínicas, como *C. butyricum* (toxina tipo E), *C. baratii* (toxina tipo F) y *Clostridium argentinense* (toxina tipo G). La enfermedad del ser humano rara vez se ha relacionado con *C. butyricum* y *C. baratii*, y no se ha demostrado de manera concluyente su asociación a *C. argentinense*.

### Patogenia e inmunidad

Al igual que sucede en el caso de la toxina del tétanos, la toxina fabricada por *C. botulinum* es una proteína precursora de 150.000 Da (toxina A-B) formada por una pequeña subunidad (cadena ligera o cadena A) con actividad de **endopeptidasa de zinc** y una subunidad no toxigénica de gran tamaño (cadena pesada o cadena B). A diferencia de la neurotoxina del tétanos, la toxina de *C. botulinum* forma complejos con proteínas no tóxicas que protegen a la neurotoxina durante su estancia en el tubo digestivo (lo cual resulta innecesario para la toxina del tétanos). La porción carboxilo-terminal de la cadena pesada de la toxina botulínica se une a receptores específicos de ácido siálico y a glucoproteínas (distintas de las ocupadas por la tetanospasmina) de la superficie de neuronas motoras y estimula la endocitosis de la molécula de la toxina. Asimismo, a diferencia de la tetanospasmina, la neurotoxina de *C. botulinum* permanece en la zona de unión neuromuscular. La acidificación del endosoma estimula la liberación de la cadena ligera mediada por la cadena pesada N-terminal. A continuación, la endopeptidasa de la toxina **inactiva las proteínas que regulan la liberación de acetilcolina**, inhibiendo la neurotransmisión en las sinapsis colinérgicas periféricas. Puesto que la excitación del músculo precisa de la presencia de acetilcolina, la presentación clínica del botulismo es una **parálisis flácida**. Como en el caso del tétanos, la recuperación de la función tras un episodio de botulismo exige la regeneración de las terminaciones neuronales.

### Epidemiología

*C. botulinum* se suele aislar a partir del suelo y de las muestras de agua en todo el mundo. En Estados Unidos, las cepas del tipo A se encuentran fundamentalmente en los terrenos neutros o alcalinos del oeste del río Misisipí; las cepas del tipo B

## CUADRO 36-4

Resumen de *Clostridium botulinum*

## Biología, virulencia y enfermedad

Se producen siete toxinas botulínicas distintas (A-G), pero la enfermedad humana se produce principalmente por los tipos A y B; los tipos E y F se asocian también a enfermedad humana

La toxina botulínica impide la liberación del neurotransmisor acetilcolina, lo que bloquea la neurotransmisión en las sinapsis colinérgicas periféricas, ocasionando una parálisis flácida

## Epidemiología

Las esporas de *C. botulinum* se encuentran en el suelo en todo el mundo

Relativamente pocos casos de botulismo en Estados Unidos pero es prevalente en los países en vías de desarrollo

El botulismo del lactante es la forma más común de todas en Estados Unidos

## Diagnóstico

El diagnóstico de botulismo alimentario se confirma demostrando actividad de la toxina en el alimento implicado o el suero, las heces o los jugos gástricos del paciente

El botulismo del lactante se confirma detectando la toxina en las heces o el suero de los lactantes o cultivando el microorganismo en las heces

El botulismo de las heridas se confirma detectando la toxina en el suero o la herida del paciente o cultivando el microorganismo en la herida

## Tratamiento, prevención y control

El tratamiento incluye la administración de metronidazol o penicilina, la antitoxina botulínica trivalente y la ventilación asistida

La germinación de las esporas en la comida se previene al mantener la comida a un pH ácido, con alto contenido de azúcar (p. ej., las conservas de fruta) o mediante el almacenamiento de los alimentos a 4 °C o menos

La toxina es termolábil, por lo que se puede destruir al calentar la comida durante 10 minutos a 60-100 °C

El botulismo del lactante se asocia con el consumo de alimentos contaminados (fundamentalmente de miel)

se localizan principalmente en los suelos orgánicos ricos de la región oriental del país, y las cepas del tipo E se detectan solamente en los suelos húmedos. A pesar del frecuente aislamiento de *C. botulinum* a partir de muestras edáficas, la entidad es infrecuente en Estados Unidos.

Se han identificado las cuatro formas siguientes de botulismo: 1) la forma clásica o botulismo alimentario; 2) el botulismo del lactante; 3) el botulismo de las heridas, y 4) el botulismo por inhalación. En Estados Unidos se observan anualmente menos de 30 casos de **botulismo alimentario**; la mayoría de los casos se asocia al consumo de conservas preparadas en casa (toxinas de los tipos A y B), y alguna vez lo hacen con el consumo de pescado en conserva (toxina tipo E). El alimento puede no parecer en mal estado, pero incluso sólo con probarlo puede producirse un cuadro clínico completo. El **botulismo del lactante** es más frecuente (aunque se describen menos de 100 casos cada año), y se ha asociado al consumo de alimentos (miel, leche infantil en

## CASO CLÍNICO 36-3

## Botulismo alimentario por zumo de zanahoria envasado

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades describieron un brote de botulismo de origen alimentario por zumo de zanahoria contaminado (*MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 55:1098, 2006). El 8 de septiembre de 2006 tres pacientes acudieron al hospital del condado de Washington, Georgia, por parálisis de pares craneales con parálisis flácida descendente progresiva que determinó insuficiencia respiratoria. Los pacientes habían comido juntos el día anterior. Como se sospechó un botulismo, se empezó el tratamiento con antitoxina botulínica. Los síntomas neurológicos no progresaron, pero los pacientes siguieron ingresados en el hospital con respirador. Un estudio demostró que los pacientes habían consumido zumo de zanahoria comercial. Se detectó toxina botulínica de tipo A en el suero y las heces de los tres pacientes y en el zumo que quedaba. Otro paciente de Florida fue también hospitalizado por insuficiencia respiratoria y parálisis descendente tras consumir este zumo de zanahoria en este estado. Dado el bajo contenido ácido del zumo de zanahoria (pH 6), las esporas de *C. botulinum* pueden germinar y producir toxina si se deja el zumo contaminado a temperatura ambiente.

polvo) contaminados por esporas de *C. botulinum* e ingesta de tierra y polvo contaminados por esporas (que actualmente es la fuente de exposición más frecuente en los lactantes). La incidencia del **botulismo de las heridas** no se conoce, pero la enfermedad es muy rara. El **botulismo por inhalación** supone un destacado motivo de preocupación en la era del bioterrorismo. La toxina del botulismo se ha concentrado para su diseminación en forma de partículas transportadas por el aire como arma biológica. Cuando se administra por esta vía, la enfermedad por inhalación se caracteriza por su rápido comienzo y su alta mortalidad.

## Enfermedades clínicas (v. cuadro 36-2)

**Botulismo alimentario** (caso clínico 36-3)

Los pacientes con botulismo transmitido por los alimentos suelen presentar un cuadro de debilidad y de mareo entre 1 y 3 días después del consumo del alimento contaminado. Los signos iniciales de la enfermedad son visión borrosa y pupilas fijas y dilatadas, xerostomía (indicador de los efectos anticolinérgicos de la toxina), estreñimiento y dolor abdominal. No se observa fiebre. La debilidad bilateral descendente de los músculos periféricos se desarrolla en pacientes con enfermedad progresiva (parálisis flácida), y la muerte se suele atribuir a la parálisis respiratoria. Los pacientes conservan la sensibilidad durante toda la enfermedad. A pesar del tratamiento agresivo, la enfermedad continúa su evolución como consecuencia de la unión irreversible de la neurotoxina, lo cual inhibe la liberación de los neurotransmisores excitatorios durante un período prolongado de tiempo. La recuperación completa de los afectados necesita muchas veces meses o años, o hasta que las terminaciones nerviosas afectadas vuelvan a crecer. La mortalidad de los pacientes con botulismo transmitido por los alimentos, que anteriormente se acercaba al 70%, se ha reducido al 5-10% debido al perfeccionamiento del tratamiento complementario, fundamentalmente en el abordaje de las complicaciones respiratorias.

## CASO CLÍNICO 36-4

**Botulismo del lactante**

En enero de 2003 los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades describieron cuatro casos de botulismo del lactante (*MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 52:24, 2003). A continuación se describe uno de los casos. Un lactante de 10 semanas de vida con antecedentes de estreñimiento durante el primer mes fue ingresado en el hospital con dificultad para succionar y deglutir durante 2 días. El lactante estaba irritable y había perdido la expresión facial, además de tener debilidad muscular generalizada y estreñimiento. Se necesitó ventilación mecánica durante 10 días por insuficiencia respiratoria. El diagnóstico de botulismo del lactante se estableció a los 29 días de los primeros síntomas cuando se detectó *C. botulinum* productor de toxina de tipo B en los cultivos enriquecidos de las heces. El paciente recibió tratamiento con inmunoglobulina intravenosa frente al botulismo (BIG-IV) y recibió el alta totalmente recuperado a los 20 días. A diferencia del botulismo alimentario, el diagnóstico del botulismo del lactante se realiza identificando el microorganismo en las heces del niño.

**Botulismo del lactante (caso clínico 36-4)**

El botulismo del lactante se describió por primera vez en 1976 y actualmente constituye la forma más frecuente de botulismo en Estados Unidos. En contraposición con el botulismo alimentario, esta enfermedad se debe a la acción de una neurotoxina producida *in vivo* por las células *C. botulinum* que colonizan el aparato digestivo de los lactantes. Aunque los adultos están expuestos a estos microorganismos en la dieta, *C. botulinum* es incapaz de sobrevivir en su intestino. Sin embargo, en ausencia de microorganismos intestinales competidores, el patógeno se puede establecer en el aparato digestivo de los lactantes. Esta entidad afecta de forma característica a los niños menores de 1 año (sobre todo de edades comprendidas entre 1 y 6 meses), y los síntomas son inespecíficos en su fase inicial (p. ej., estreñimiento, llanto débil o «retraso del desarrollo»). Se puede desarrollar una enfermedad progresiva con parálisis flácida e insuficiencia respiratoria; sin embargo, la mortalidad de los casos demostrados de botulismo del lactante es muy baja (1-2%). Algunas muertes de niños que se atribuyen a otras causas (p. ej., síndrome de la muerte súbita del lactante) podrían deberse, en realidad, a casos de botulismo.

**Botulismo de las heridas**

Como su nombre indica, el botulismo de las heridas se desarrolla como consecuencia de la producción de toxina de *C. botulinum* en las heridas contaminadas. Aunque los síntomas de la enfermedad son idénticos a los de la infección transmitida por los alimentos, el período de incubación es generalmente más largo (4 días o más), y los síntomas del aparato digestivo son menos prominentes.

**Diagnóstico de laboratorio**

El diagnóstico clínico de botulismo alimentario se confirma mediante la demostración de la actividad de la toxina en los alimentos implicados o en el suero, las heces o los jugos gástricos del paciente. El botulismo del lactante se confirma mediante la identificación de la toxina en las heces o el suero del niño o cultivando el microorganismo en las heces. El botulismo de las heridas se confirma detectando la toxina

en el suero o la herida del paciente o cultivando el microorganismo de la herida. Es más probable encontrar actividad de la toxina en fases iniciales de la enfermedad. Ninguna prueba de detección de botulismo alimentario dispone de una sensibilidad mayor del 60%; por el contrario, la toxina se detecta en el suero de más del 90% de los lactantes aquejados de botulismo.

El aislamiento de *C. botulinum* a partir de muestras contaminadas por otros microorganismos se puede potenciar mediante el calentamiento de la muestra durante 10 minutos a 80 °C con el propósito de destruir todas las células no clostridiales. El cultivo de la muestra calentada en medios de cultivo anaerobios enriquecidos hace posible la germinación de las esporas termorresistentes de *C. botulinum*. La demostración de la producción de toxina (la cual se suele llevar a cabo en laboratorios de salud pública) se debe hacer con un bioensayo de ratón. Este procedimiento consiste en la preparación de dos alícuotas de la cepa, mezclando una alícuota con la antitoxina, e inoculando intraperitonealmente cada una de las dos alícuotas en los animales. Si el tratamiento con la antitoxina confiere protección a los ratones, se confirma la actividad de la toxina. Se deben analizar muestras de los alimentos implicados, así como muestras de heces y del suero del paciente, con el fin de determinar la actividad de la toxina.

**Tratamiento, prevención y control**

Los pacientes con botulismo necesitan las siguientes medidas terapéuticas: 1) **soporte ventilatorio**; 2) eliminación del microorganismo del aparato digestivo mediante el uso de lavados gástricos y tratamiento con **metronidazol** o **penicilina**, y 3) la administración de la **antitoxina botulínica trivalente** frente a las toxinas A, B y E para inactivar la toxina libre circulante en el torrente circulatorio. La ventilación adecuada es muy importante para disminuir la mortalidad. No se desarrollan concentraciones protectoras de anticuerpos después de la enfermedad, por lo que los pacientes son vulnerables a múltiples infecciones.

La enfermedad se previene mediante la destrucción de las esporas de los alimentos (casi imposible por razones prácticas), al evitar la germinación de las esporas (al mantener los alimentos en un pH ácido o almacenados a una temperatura de 4 °C o menos) o por la destrucción de la toxina preformada (todas las toxinas del botulismo se inactivan al ser calentadas a una temperatura comprendida entre 60 °C y 100 °C durante 10 minutos). El botulismo infantil se ha asociado al consumo de miel contaminada por esporas de *C. botulinum*, por lo que los niños menores de 1 año no deberían consumir este producto.

**CLOSTRIDIUM DIFFICILE (cuadro 36-5)**

Hasta mediados de los años setenta no se consideró la importancia clínica de *C. difficile*. Este microorganismo rara vez se aislaba de los coprocultivos y se desconocía su función en la enfermedad del ser humano. Sin embargo, los estudios sistemáticos muestran ahora claramente que la toxina producida por *C. difficile* origina enfermedades gastrointestinales asociadas a antibióticos que comprenden desde una diarrea relativamente benigna y de resolución espontánea hasta una colitis pseudomembranosa grave que pone en peligro la vida (figs. 36-6 y 36-7).

*C. difficile* sintetiza dos toxinas: una **enterotoxina (toxina A)** y una **citotoxina (toxina B)**. La enterotoxina es quimiotáctica para los neutrófilos, con infiltración de polimorfonucleares en el íleon, lo que da lugar a la liberación de citocinas. Asimismo,

## CUADRO 36-5

Resumen de *Clostridium difficile*

## Biología, virulencia y enfermedad

La mayor parte de las cepas producen dos toxinas: una enterotoxina que atrae a los neutrófilos y estimula la liberación de citocinas y una citotoxina que aumenta la permeabilidad de la pared intestinal y ocasiona diarrea

La formación de esporas permite al microorganismo persistir en el hospital y resistir a los intentos de descontaminación

La resistencia frente a antibióticos como la clindamicina, las cefalosporinas y las fluoroquinolonas permite a *C. difficile* sobrecrecer a la flora intestinal normal y ocasionar enfermedad en pacientes expuestos a estos antibióticos

## Epidemiología

Coloniza el intestino de una pequeña proporción de individuos sanos (<5%)

La exposición a antibióticos se asocia al sobrecrecimiento de *C. difficile* y la posterior enfermedad (infección endógena)

Las esporas se pueden detectar en las habitaciones del hospital con pacientes infectados (fundamentalmente alrededor de las camas y en los baños); pueden ser una fuente exógena de infección

Una cepa extremadamente virulenta de *C. difficile* produce enfermedad en este momento en los hospitales y las comunidades de Canadá, Estados Unidos y Europa

## Diagnóstico

La enfermedad por *C. difficile* se confirma con la detección de la citotoxina o la enterotoxina o los genes de la toxina en las heces del paciente

## Tratamiento, prevención y control

Los antibióticos implicados se deben suspender

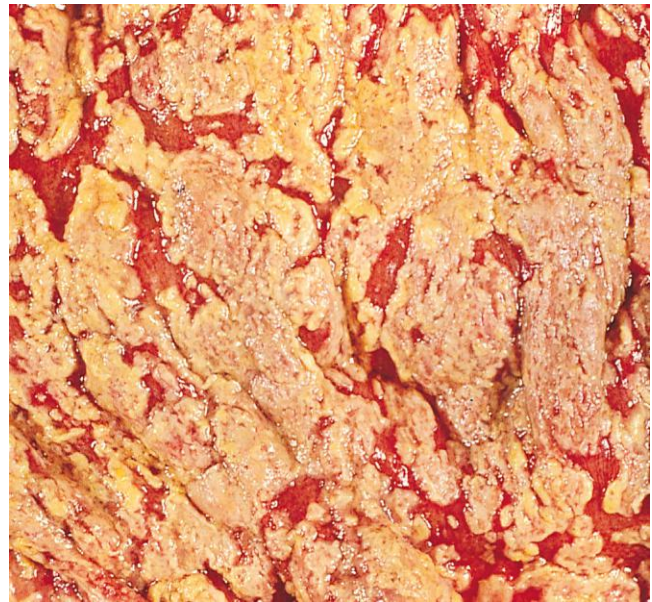
El tratamiento con metronidazol y vancomicina se debe utilizar en la enfermedad grave

La recidiva es frecuente, debido a que las esporas no se afectan por los antibióticos; un segundo ciclo de tratamiento con el mismo antibiótico suele tener éxito, aunque pueden ser necesarios ciclos múltiples

Se debe limpiar a fondo la habitación del hospital después del alta del paciente

la toxina A ejerce un efecto citopático que altera la unión intercelular estrecha, incrementa la permeabilidad de la pared intestinal, y una ulterior diarrea. La citotoxina provoca la despolimerización de la actina, con posterior destrucción del citoesqueleto celular tanto en condiciones *in vivo* como *in vitro*. A pesar de que ambas toxinas parecen interactuar de manera sinérgica en la patogenia de la enfermedad, las cepas negativas para la enterotoxina A aún son capaces de producir enfermedad. Por otra parte, la producción de una o ambas toxinas no parece bastar para provocar enfermedad (p. ej., el estado de portador de *C. difficile* y la presencia de concentraciones elevadas de toxinas son frecuentes en los niños pequeños, mientras que la enfermedad no lo es). Las «proteínas de la capa superficial» bacteriana desempeñan una destacada función en la unión del patógeno al epitelio intestinal, la cual posibilita la producción localizada de toxinas y ulterior daño tisular.

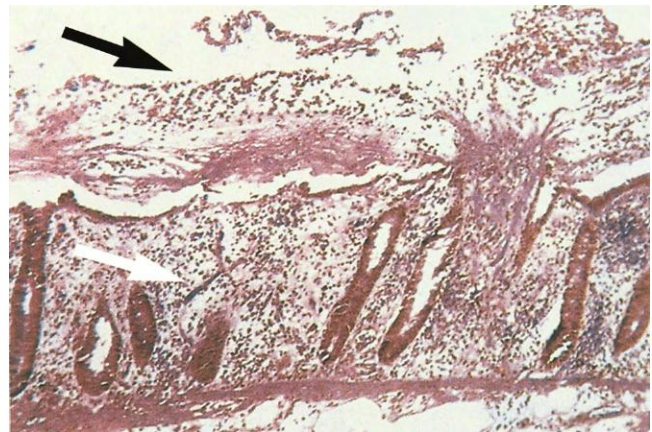
*C. difficile* forma parte de la microflora intestinal normal en un pequeño número de individuos sanos y algunos



**Figura 36-6** Colitis asociada a antibióticos: corte macroscópico de la luz del colon. Obsérvense las placas blancas de fibrina, la mucosidad y las células inflamatorias que recubren la mucosa intestinal normal roja.

pacientes hospitalizados. La enfermedad se desarrolla en los individuos que reciben antibióticos debido a que estos fármacos alteran la microflora entérica normal, permitiendo el crecimiento excesivo de estos microorganismos relativamente resistentes, o haciendo al paciente más vulnerable a la adquisición exógena de *C. difficile*. La enfermedad se desarrolla cuando el microorganismo prolifera en el colon y sintetiza sus toxinas.

En 2003 se describieron casos de esta enfermedad asociados a una cepa muy virulenta de *C. difficile* en comunidades y hospitales de Canadá, Estados Unidos y Europa. Esta cepa es responsable de una forma más grave de enfermedad, con elevada mortalidad, elevada frecuencia de recaídas y más complicaciones. La mayor virulencia de esta cepa es consecuencia de una mutación en el gen que regula la producción de la enterotoxina y la citotoxina. Dado que el gen regulador no es funcional, se produce un significativo **incremento de la producción de la toxina**. Esta nueva cepa de *C. difficile* también elabora otra



**Figura 36-7** Colitis asociada a antibióticos producida por *Clostridium difficile*. Sección histológica del colon que revela una intensa respuesta inflamatoria, con la «placa» (flecha negra) característica recubriendo la mucosa intestinal intacta (flecha blanca) (tinción de hematoxilina-eosina). (De Lambert HP, Farrar WE, editores: *Infectious diseases illustrated*. Londres, 1982, Gower.)

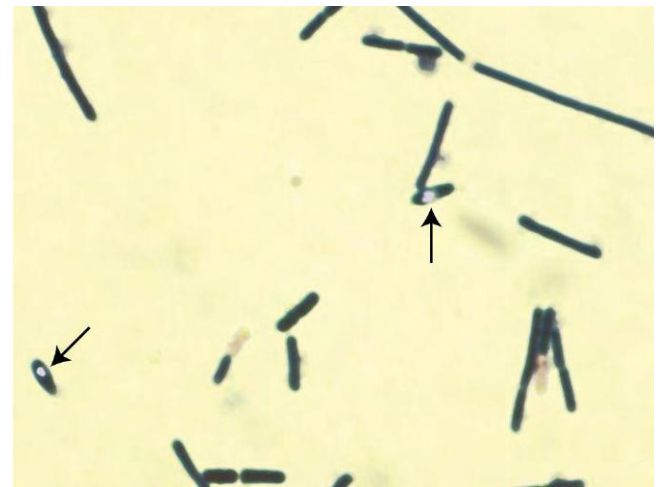
toxina, la toxina binaria, que es un marcador útil de esta cepa y que se ha demostrado que facilita la adhesión de las bacterias a la superficie de las células epiteliales. A diferencia de la mayor parte de los aislamientos de *C. difficile*, esta cepa resiste a las fluoroquinolonas. Dado que estos antibióticos se usan de forma masiva en la comunidad y en los hospitales, se cree que esta costumbre ha seleccionado esta cepa virulenta.

El aislamiento del microorganismo en el coprocultivo confirma la colonización, pero no la enfermedad, por lo que el diagnóstico de la enfermedad por *C. difficile* se confirmaba tradicionalmente mediante la demostración de la presencia de la enterotoxina o la citotoxina en una muestra fecal procedente de un paciente con síntomas clínicos compatibles con esta entidad. La actividad de la toxina se puede detectar mediante un análisis de citotoxicidad *in vivo* basado en células de cultivo tisular y anticuerpos neutralizadores específicos de esta toxina; no obstante, esta prueba es engorrosa desde el punto de vista técnico y los resultados no suelen estar disponibles antes de 1 o 2 días. La enterotoxina y la citotoxina se pueden detectar por medio de diversos inmunoanálisis comercializados, pero estas pruebas no son sensibles y no se recomiendan. En la actualidad, la prueba que se recomienda para definir la enfermedad es la detección directa en las muestras clínicas de los genes de la toxina de *C. difficile* por técnicas de amplificación de ácidos nucleicos. Actualmente se dispone de ensayos comerciales con sensibilidad y especificidad elevadas que proporcionan resultados pocas horas después de recogida la muestra.

La retirada de los antibióticos implicados (p. ej., ampicilina, clindamicina, fluoroquinolonas) suele ser suficiente para mejorar la enfermedad leve. Sin embargo, es necesario el tratamiento específico con **metronidazol** o **vancomicina** para el control de la diarrea o la colitis graves. Puede haber recidivas de hasta el 20% o el 30% de los pacientes después de finalizar la terapia, porque sólo las formas vegetativas de *C. difficile* mueren con los antibióticos; las esporas son resistentes. Una segunda tanda de tratamiento con el mismo antibiótico suele ser de utilidad, aunque están bien descritas las recaídas múltiples en algunos pacientes. Es difícil prevenir la enfermedad porque el microorganismo es frecuente en los hospitales, fundamentalmente en las zonas adyacentes a los pacientes infectados (como camas, aseos). Las esporas de *C. difficile* son difíciles de eliminar, a no ser que se apliquen medidas estrictas de limpieza y mantenimiento; por tanto, el microorganismo puede contaminar el ambiente durante muchos meses y puede constituir el principal origen de los brotes nosocomiales de la enfermedad por *C. difficile*.

## OTRAS ESPECIES DE CLOSTRIDIUM

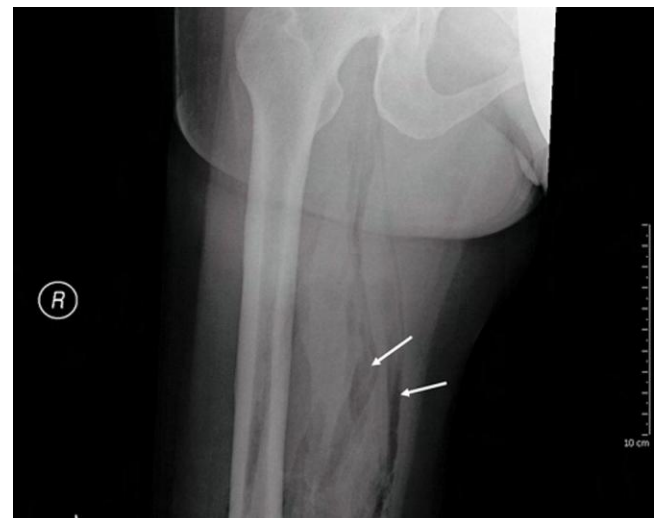
Se han asociado muchas otras especies de clostridios a enfermedades clínicamente significativas. Su virulencia se debe a su capacidad para sobrevivir a la exposición al oxígeno formando esporas y a la producción de muchas toxinas y enzimas diferentes. *Clostridium septicum* (figs. 36-8 y 36-9) es un patógeno especialmente importante debido a que es una causa de mionecrosis no traumática y frecuentemente existe en los pacientes con cáncer de colon silente, leucemia aguda o diabetes. Cuando existe una alteración de la integridad de la mucosa intestinal, y el organismo del paciente tiene una capacidad disminuida para desarrollar una respuesta inmunitaria eficaz frente al microorganismo, *C. septicum* se puede extender a los tejidos y proliferar rápidamente en el sitio, lo que produce gas y destrucción tisular (fig. 36-10). La mayoría de los pacientes tienen una evolución fulminante, y suelen fallecer entre 1 y 2 días después de la presentación inicial.



**Figura 36-8** *Clostridium septicum*: obsérvese la presencia de las esporas (flechas) en el interior de los bacilos.



**Figura 36-9** *Clostridium septicum*: obsérvese el crecimiento que «serpentea» (flecha) sobre la superficie de la placa de agar sangre. Este crecimiento rápido expansivo es también característico de la rápida progresión de la enfermedad en los pacientes infectados.



**Figura 36-10** Radiografía de la pierna de un paciente con necrosis muscular causada por *Clostridium septicum*. Obsérvese la presencia de gas alrededor del tejido (flechas).

## CASO CLÍNICO 36-5

**Síndrome del shock tóxico por *Clostridium sordellii* asociado a los abortos provocados**

Se ha asociado el aborto provocado con un síndrome del shock tóxico mortal por *C. sordellii*. Ésta es la descripción de la enfermedad (Fischer y cols., *N Engl J Med* 353: 2352-2360, 2005). Una mujer de 22 años, sana, se sometió a un aborto provocado con 200 mg de mifepristona oral seguidos de 800 µg de misoprostol vaginal. A los 5 días consultó en las urgencias de un hospital local por náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal intenso. Estaba afebril, con taquicardia y normotensa. Al día siguiente la taquicardia persistía (130-140 lpm) y desarrolló hipotensión (presión arterial 80/40 mmHg) y la diuresis disminuyó. Los hallazgos de laboratorio indicaron hemoconcentración con neutrofilia (reacción leucemoide) y acidosis metabólica grave. Se hizo una laparotomía de urgencia y se encontró edema generalizado en los órganos pélvicos y abdominales con presencia de 1 litro de líquido peritoneal seroso. La paciente falleció durante la cirugía, 23 horas después de la presentación inicial. El estudio histológico del útero mostró una extensa inflamación con formación de abscesos, edema, necrosis y hemorragia. Se encontraron numerosos bacilos grampositivos en el endometrio y se demostró ADN de *C. sordellii* en el tejido uterino mediante la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) específica. La endometritis y el síndrome del shock tóxico por *C. sordellii* son una complicación infrecuente, pero bien descrita, del parto natural y el aborto provocado. Es típico que esta enfermedad siga un curso fulminante, sin fiebre y con hemoconcentración.

*C. sordellii* está implicado en un síndrome del shock tóxico mortal asociado al parto natural o a los abortos provocados (caso clínico 36-5). *C. tertium* es otro clostridio importante que se suele aislar en muestras de tierra. Se ha asociado fundamentalmente a infecciones de las heridas traumáticas (p. ej., heridas de guerra, caídas que causan heridas contaminadas de tierra). Este microorganismo puede plantear un reto diagnóstico porque puede crecer en medios de cultivo de agar incubados en condiciones aerobias. La identificación correcta se logra con el reconocimiento de las esporas y se determina que el microorganismo crece mejor en condiciones anaerobias.

**ESTUDIO DE UN CASO Y PREGUNTAS**

Una mujer de 61 años con dolor en el lado izquierdo de la cara acudió al servicio de urgencias de un hospital comarcal. Era incapaz de abrir la boca debido al espasmo de los músculos faciales, y no había sido capaz de comer durante los 4 días previos debido a un intenso dolor en la mandíbula. El médico que la atendió observó trismo y sonrisa sardónica. La paciente refirió que 1 semana antes de la aparición de la sintomatología había sufrido una herida en un dedo del pie mientras caminaba por su jardín. Se había limpiado la herida y extraído los restos de madera que contenía, pero no había requerido atención médica. Aunque había recibido vacunas antitetánicas cuando era una niña, no había recibido ninguna dosis de recuerdo

desde que tenía 15 años. El diagnóstico de presunción fue de tétanos.

1. ¿Cómo se podría confirmar este diagnóstico?
2. ¿Cuál es la forma de tratamiento que se recomienda en esta paciente? ¿Debería esperar el tratamiento hasta que se disponga de los resultados de laboratorio? ¿Cuál es el pronóstico a largo plazo de esta paciente?
3. Compare los modos de acción de las toxinas de *C. tetani* y de *C. botulinum*.
4. ¿Qué factores de virulencia sintetiza *C. perfringens*?
5. ¿Qué enfermedades produce *C. perfringens*?
6. ¿Qué enfermedades produce *C. difficile*? ¿Por qué son difíciles de tratar las infecciones causadas por este microorganismo?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

Visite [www.StudentConsult.com](http://www.StudentConsult.com) para ver una animación que muestra las funciones de la enterotoxina y la citotoxina de *Clostridium difficile*, la toxina de *Clostridium botulinum* y la toxina de *Clostridium tetani*.

**BIBLIOGRAFÍA**

- Bauer M, Kuijper E, van Dissel J: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection, *Clin Microbiol Infect* 15:1067-1079, 2009.
- Boone J, Carman R: *Clostridium perfringens*: food poisoning and antibiotic-associated diarrhea, *Clin Microbiol Newslett* 19:65-67, 1997.
- Bryant A, et al: Clostridial gas gangrene. I. Cellular and molecular mechanisms of microvascular dysfunction induced by exotoxins of *Clostridium perfringens*, *J Infect Dis* 182:799-807, 2000.
- Bryant A, et al: Clostridial gas gangrene. II. Phospholipase C-induced activation of platelet gpIIb/IIIa mediates vascular occlusion and myonecrosis in *Clostridium perfringens* gas gangrene, *J Infect Dis* 182:808-815, 2000.
- Calabi E, et al: Binding of *Clostridium difficile* surface layer proteins to gastrointestinal tissues, *Infect Immun* 70:5770-5778, 2002.
- Curry S: *Clostridium difficile*, *Clin Lab Med* 30:329-342, 2010.
- Fischer M, et al: Fatal toxic shock syndrome associated with *Clostridium sordellii* after medical abortion, *N Engl J Med* 353:2352-2360, 2005.
- Gergen P, et al: A population-based serologic survey of immunity to tetanus in the United States, *N Engl J Med* 332:761-766, 1995.
- Kennedy C, et al: Programmed cellular necrosis mediated by the pore-forming  $\alpha$ -toxin from *Clostridium septicum*, *PLoS Pathogens* 5:e1000516, 2009.
- Kuijper EJ, Coignard B, Tull P: Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe, *Clin Microbiol Infect* 12:2-18, 2006.
- Lalli G, et al: The journey of tetanus and botulinum neurotoxins in neurons, *Trends Microbiol* 11:431-437, 2003.
- Lindstrom M, Korkeala H: Laboratory diagnostics of botulism, *Clin Microbiol Rev* 19:298-314, 2006.
- Midura T: Update: infant botulism, *Clin Microbiol Rev* 9:119-125, 1996.
- Nocak-Weekley S, et al: *Clostridium difficile* testing in the clinical laboratory by use of multiple testing algorithms, *J Clin Microbiol* 48:889-893, 2010.
- Schwan C, et al: *Clostridium difficile* toxin CDT induces formation of microtubule-based protrusions and increases adherence of bacteria, *PLoS Pathogens* 5:e1000626, 2009.
- Shapiro R, Hatheway C, Swerdlow D: Botulism in the United States: a clinical and epidemiologic review, *Ann Intern Med* 129:221-228, 1998.
- Stevens DL, Bryant AE: The role of clostridial toxins in the pathogenesis of gas gangrene, *Clin Infect Dis* 35(Suppl 1):S93-S100, 2002.
- Voth DE, Ballard JD: *Clostridium difficile* toxins: mechanism of action and role in disease, *Clin Microbiol Rev* 18:247-263, 2005.

## RESPUESTAS

1. *C. perfringens* produce un gran número de toxinas y enzimas hidrolíticas. La toxina más importante es la toxina alfa, una lecitinasa capaz de lisar eritrocitos, plaquetas, leucocitos y células endoteliales.

2. *C. perfringens* produce una enterotoxina termolábil que se une a los receptores de la membrana con borde en cepillo del intestino delgado. Esto conduce a la alteración de la permeabilidad de la membrana y pérdida de líquidos. La enfermedad se caracteriza por un período de incubación

corto, espasmos abdominales, diarrea acuosa y duración relativamente corta (1 o 2 días). Por el contrario, la intoxicación alimentaria por *C. botulinum* se caracteriza como enfermedad neurológica. La toxina de *C. botulinum* se une a los receptores específicos sobre la superficie de las neuronas motoras y estimula la endocitosis de la molécula de la toxina. La toxina, entonces, inactiva las proteínas que regulan la liberación de acetilcolina y bloquea la neurotransmisión en las sinapsis colinérgicas periféricas, lo que da lugar a la parálisis flácida.

3. *C. septicum* causa mionecrosis no traumática en pacientes que padecen cáncer de colon silente, leucemia o diabetes.

## ESTUDIO DE UN CASO: RESPUESTAS

1. El diagnóstico del tétanos se basa en la presentación clínica y en los antecedentes (p. ej., antecedente de herida penetrante en un individuo no inmune). Las pruebas de laboratorio que se pueden utilizar para confirmar el diagnóstico son la microscopía (útil cuando es positiva, aunque generalmente los microorganismos no se observan en la herida) y el cultivo (relativamente poco sensible debido a que los microorganismos son extremadamente sensibles al oxígeno). La serología carece de utilidad (no se desarrollan anticuerpos frente a la toxina).

2. Ante la sospecha de tétanos, debe empezarse el tratamiento inmediatamente. Éste requiere desbridamiento de la herida primaria, administración de metronidazol, inmunización pasiva con inmunoglobulina tetánica humana y vacunación con el toxoide tetánico. El desbridamiento de la herida y el tratamiento antibiótico eliminan las células vegetativas productoras de toxina, la inmunización pasiva inactiva la toxina libre (la toxina unida no se puede eliminar) y la vacunación protege al paciente de futuras exposiciones a la toxina. El pronóstico está determinado por la localización del traumatismo inicial, la rapidez del comienzo de la enfermedad y la rapidez de instauración del tratamiento adecuado. La mortalidad en Estados Unidos es relativamente baja porque el diagnóstico se realiza rápidamente y generalmente se dispone de medidas de apoyo eficaces. En los países menos desarrollados, la mortalidad asociada al tétanos es elevada.

3. La tetanospasmina y la toxina botulínica son toxinas A-B. La subunidad B de la tetanospasmina se une a receptores específicos de ácido siálico y a glucoproteínas adyacentes de la superficie de las neuronas motoras. La toxina combinada es entonces internalizada en las vesículas endosómicas y transportada en el axón neuronal al soma de la neurona motora localizado en la médula espinal. En este lugar, el endosoma se acidifica y provoca un cambio conformacional en la cadena B, que facilita el transporte de la cadena A al citoplasma celular. La cadena A es una endopeptidasa que degrada las proteínas que regulan los neurotransmisores inhibidores glicina y ácido gamma-aminobutírico.

Esto comporta una actividad sináptica excitatoria carente de regulación en las neuronas motoras. La toxina botulínica también se une a los receptores específicos de ácido siálico y a glucoproteínas de la superficie de las neuronas motoras (en dianas diferentes de la tetanospasmina) y es internalizada. La toxina botulínica permanece en el endosoma en la unión neuromuscular (en vez de viajar a la médula espinal), donde después de la acidificación, la cadena A endopeptidasa inactiva las proteínas que regulan la liberación de acetilcolina. Al no liberarse la acetilcolina, la neurotransmisión se bloquea, lo que da lugar a la parálisis flácida.

4. *C. perfringens* produce numerosas toxinas y enzimas citotóxicas. La toxina más importante es la toxina alfa, un fosfolípido que es responsable de la lisis de los eritrocitos, las plaquetas, los leucocitos y las células endoteliales. Esto conduce a la hemólisis masiva y a la destrucción tisular que es característica de la enfermedad fulminante causada por este microorganismo. Otras toxinas citotóxicas producidas por *C. perfringens* son las toxinas beta, épsilon e iota. Este microorganismo también produce colagenasa, proteasas, hialuronidasa, desoxirribonucleasas, neuraminidasa y enterotoxina.

5. *C. perfringens* causa una variedad de enfermedades, que incluyen infecciones de los tejidos blandos (celulitis, fascitis, mionecrosis), intoxicación alimentaria, enteritis necrótica y septicemia primaria.

6. *C. difficile* es el agente etiológico de enfermedades gastrointestinales que comprenden desde una diarrea asociada a antibióticos hasta una colitis pseudomembranosa que pone en peligro la vida. Las infecciones pueden ser difíciles de tratar. Aunque las formas vegetativas de los bacilos son uniformemente sensibles al metronidazol o a la vancomicina, las esporas no replicativas son resistentes. Por tanto, el tratamiento puede eliminar las formas vegetativas, pero las esporas pueden persistir en los intestinos y germinar a células vegetativas productoras de toxinas que se multiplican de forma activa cuando se interrumpe el tratamiento antibiótico. Además, las esporas pueden contaminar las habitaciones del hospital y servir como foco de infección para otros pacientes.

Las bacterias grampositivas anaerobias no formadoras de esporas son un grupo variado de microorganismos que colonizan la piel y las membranas mucosas de todos los seres humanos.

1. ¿Con qué enfermedad se asocia *Mobiluncus*?
2. ¿Qué es lo característico en relación con la mayoría de las infecciones por *Actinomyces*?
3. ¿Qué enfermedad causa *Lactobacillus*? ¿Cómo se tratan las infecciones por *Lactobacillus*?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

Los cocos grampositivos anaerobios y los bacilos no formadores de esporas son un grupo heterogéneo de bacterias que se caracterizan por colonizar la piel y las superficies mucosas. Estos microorganismos son patógenos oportunistas, suelen ocasionar infecciones endógenas y generalmente se aíslan de una microflora mixta de bacterias aerobias y anaerobias. Además, la mayoría de estos anaerobios es exigente desde el punto de vista nutricional y se desarrolla lentamente en los medios de laboratorio. Por tanto, el aislamiento y la identificación de las cepas individuales es difícil y frecuentemente lleva bastante tiempo. Por fortuna, el control y el tratamiento adecuado de la mayoría de las infecciones por estos microorganismos se puede basar en el conocimiento de que una flora mixta de microorganismos aerobios y anaerobios está presente en las muestras clínicas, y no son necesarios el aislamiento y la identificación de las especies que la componen.

## COCOS GRAMPOSITIVOS ANAEROBIOS

(tabla 37-1)

Antes todos los cocos anaerobios con importancia clínica se incluían dentro del género *Peptostreptococcus*. Por desgracia, se asumía que estos microorganismos pertenecían a un único género según su morfología en la tinción de Gram y la incapacidad de desarrollarse en condiciones aerobias. Desde entonces se han aplicado algunos métodos más sofisticados para reclasificar muchas de estas especies en seis géneros. Las cepas más frecuentes se enumeran en la tabla 37-2. A pesar de que algunos cocos anaerobios están dotados de una mayor capacidad de virulencia que otros y ciertas especies se asocian a enfermedades específicas, la identificación específica de los distintos géneros acostumbra a resultar innecesaria y el conocimiento de que los cocos anaerobios se asocian a una infección suele ser suficiente.

Los cocos grampositivos anaerobios colonizan normalmente la cavidad bucal, el aparato digestivo, el aparato genitourinario y la piel. Causan infecciones cuando se diseminan desde estas localizaciones hasta lugares que normalmente son estériles. Por ejemplo, las bacterias que colonizan las vías respiratorias superiores pueden producir sinusitis e infecciones pleuropulmonares; las bacterias del intestino provocan infecciones intraabdominales; las bacterias del aparato

genitourinario pueden causar endometritis, abscesos pélvicos y salpingitis; las bacterias de la piel pueden ocasionar celulitis e infecciones de tejidos blandos; las bacterias que invaden el torrente circulatorio pueden dar lugar a infecciones en los huesos y en los órganos sólidos (fig. 37-1).

La confirmación analítica de las infecciones por peptostreptococos se complica debido a los tres factores siguientes: 1) se debe tener cuidado para evitar la contaminación de las muestras clínicas por los cocos anaerobios que normalmente colonizan la piel y las superficies mucosas; 2) las muestras que se recogen se deben transportar en un contenedor libre de oxígeno para evitar la muerte de los microorganismos, y 3) las muestras se deben cultivar en medios enriquecidos durante un período prolongado (de 5 a 7 días). Además, algunas de las especies de estafilococos y de estreptococos tan sólo son capaces de crecer inicialmente en una atmósfera anaerobia y pueden confundirse con cocos anaerobios. Sin embargo, estos microorganismos finalmente crecen bien en aire complementado con dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) al 10%, por lo que no se pueden clasificar como anaerobios.

Por lo general, los cocos anaerobios son sensibles a las penicilinas y los carbapenems (como imipenem, meropenem); tienen una sensibilidad intermedia a las cefalosporinas de amplio espectro, la clindamicina, la eritromicina y las tetraciclinas; y son resistentes a los aminoglucósidos (como lo son todos los anaerobios). El tratamiento específico generalmente está indicado en las infecciones monomicrobianas; sin embargo, y debido a que la mayoría de las infecciones por estos microorganismos son de carácter polimicrobiano, se suele instaurar un tratamiento de amplio espectro frente a bacterias tanto aerobias como anaerobias.

## BACILOS GRAMPOSITIVOS ANAEROBIOS NO FORMADORES DE ESPORAS (v. tabla 37-1)

Los bacilos grampositivos que no forman esporas configuran un grupo heterogéneo de bacterias anaerobias facultativas o anaerobias estrictas que colonizan la piel y las superficies mucosas (tabla 37-3). *Actinomyces*, *Mobiluncus*, *Lactobacillus* y *Propionibacterium* son patógenos oportunistas bien conocidos, mientras que los miembros de los géneros *Bifidobacterium* y *Eubacterium* se pueden aislar en las muestras clínicas pero rara vez causan enfermedad en el ser humano.



**Tabla 37-1** Bacterias grampositivas anaerobias relevantes

| Microorganismo            | Origen histórico  |
|---------------------------|---|
| <b>Cocos anaerobios</b>   |   |
| <i>Anaerococcus</i>       | <i>an</i> , carente; <i>aer</i> , aire; <i>coccus</i> , baya o coco (coco anaerobio)  |
| <i>Fingoldia</i>          | Su nombre procede del microbiólogo estadounidense Sid Finegold  |
| <i>Micromonas</i>         | <i>micro</i> , diminuto; <i>monas</i> , célula (célula diminuta)  |
| <i>Peptostreptococcus</i> | <i>pepto</i> , cocinar o digerir (el estreptococo que digiere)  |
| <i>Schleiferella</i>      | Recibe su nombre del microbiólogo alemán K. H. Schleifer  |
| <b>Bacilos anaerobios</b> |   |
| <i>Actinomyces</i>        | <i>aktinos</i> , rayo; <i>mykes</i> , hongos (hongos en forma de rayo, en referencia a la disposición radial de los filamentos en gránulos)                                   |
| <i>Bifidobacterium</i>    | <i>bifidus</i> , hendidura; <i>bakterion</i> , pequeña varilla (un pequeño bacilo bifurcado o en hendidura)   |
| <i>Eubacterium</i>        | <i>eu</i> , bueno o beneficioso (un bacilo beneficioso, es decir, un bacilo que suele estar presente)   |
| <i>Lactobacillus</i>      | <i>lacto</i> , leche (bacilo de la leche; microorganismo aislado inicialmente en la leche; asimismo, el ácido láctico es el principal producto metabólico de la fermentación) |
| <i>Mobiluncus</i>         | <i>mobilis</i> , capaz de moverse o ser activo; <i>uncus</i> , gancho (bacilo curvado móvil)  |
| <i>Propionibacterium</i>  | <i>propionicum</i> , ácido propiónico (el ácido propiónico es el principal producto metabólico de la fermentación)  |

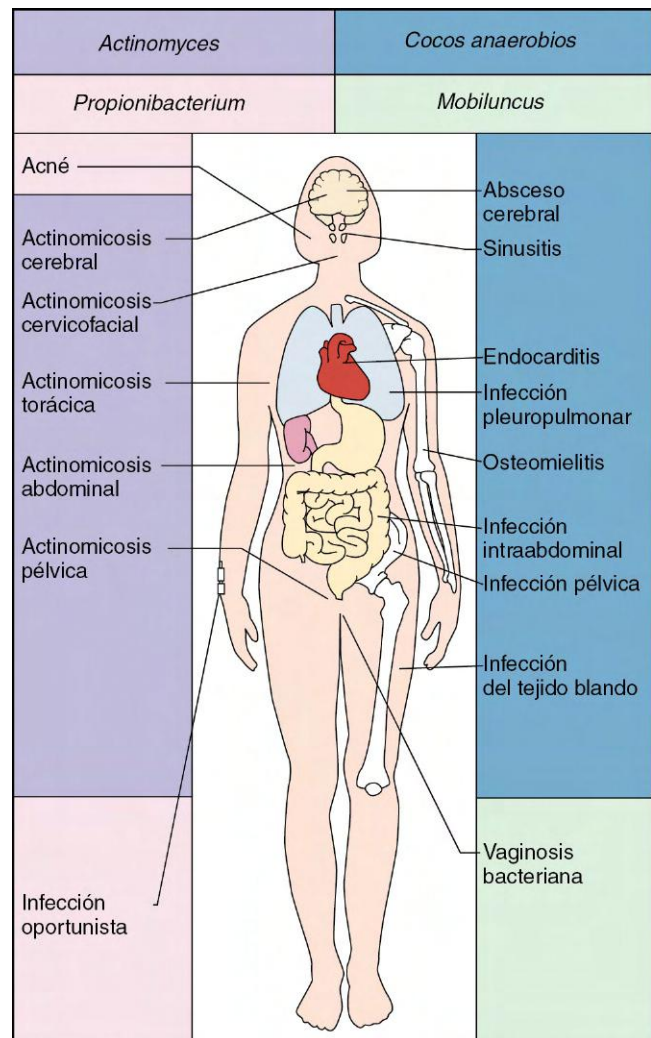
## ACTINOMYCES

### Fisiología y estructura

Los microorganismos pertenecientes al género *Actinomyces* son bacilos grampositivos anaerobios facultativos o anaerobios estrictos. No son ácido-alcohol resistentes (en contraposición a las especies de *Nocardia* de morfología semejante), crecen lentamente en cultivos y suelen producir **infecciones crónicas que se desarrollan con lentitud**. En las muestras clínicas o cuando se aíslan en cultivo forman habitualmente unos delicados filamentos o hifas (parecidos a los de los hongos) (fig. 37-2). No obstante, estos microorganismos son bacterias verdaderas debido a que carecen de mitocondrias y membrana nuclear, se reproducen por fisión y se inhiben con penicilina, pero no con los antibióticos antifúngicos. Se han descrito numerosas especies: *Actinomyces israelii*, *Actinomyces naeslundii*, *Actinomyces radingae* y *Actinomyces turicensis* son los responsables de la mayoría de las infecciones en el ser humano.

**Tabla 37-2** Nueva clasificación de algunos cocos anaerobios seleccionados incluidos previamente en el género *Peptostreptococcus*

| Clasificación previa       | Nueva clasificación                   |
|----------------------------|---------------------------------------|
| <i>P. anaerobius</i>       | No se ha modificado                   |
| <i>P. asaccharolyticus</i> | <i>Peptoniphilus asaccharolyticus</i> |
| <i>P. magnus</i>           | <i>Fingoldia magna</i>                |
| <i>P. micros</i>           | No se ha modificado                   |
| <i>P. parvulus</i>         | <i>Atopobium parvulum</i>             |
| <i>P. prevotii</i>         | <i>Anaerococcus prevotii</i>          |

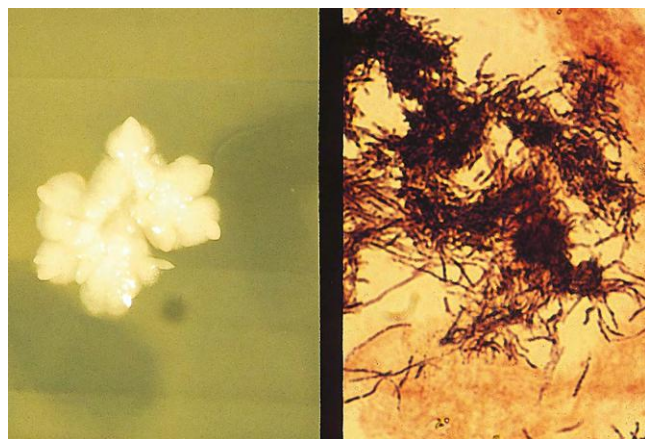
**Figura 37-1** Enfermedades que se asocian a cocos anaerobios, *Actinomyces*, *Propionibacterium* y *Mobiluncus*; estos tres últimos representan bacilos grampositivos anaerobios no formadores de esporas.

### Patogenia e inmunidad

Los actinomicetos colonizan las vías respiratorias superiores, el aparato digestivo y el aparato genital femenino. Estas bacterias normalmente no están presentes en la superficie cutánea. Los microorganismos tienen un bajo potencial de virulencia, y únicamente provocan enfermedad cuando las barreras mucosas normales se alteran por traumatismos, cirugía o infección.

**Tabla 37-3** Bacilos grampositivos anaerobios no formadores de esporas

| Microorganismo                  | Enfermedad humana  |
|---------------------------------|--|
| Género <i>Actinomyces</i>       | Infecciones bucales localizadas, actinomicosis (cervicofacial, torácica, abdominal, pélvica, sistema nervioso central) |
| Género <i>Propionibacterium</i> | Acné, canaliculitis lagrimal, infecciones oportunistas   |
| Género <i>Mobiluncus</i>        | Vaginosis bacteriana, infecciones oportunistas   |
| Género <i>Lactobacillus</i>     | Endocarditis, infecciones oportunistas   |
| Género <i>Eubacterium</i>       | Infecciones oportunistas   |
| Género <i>Bifidobacterium</i>   | Infecciones oportunistas   |

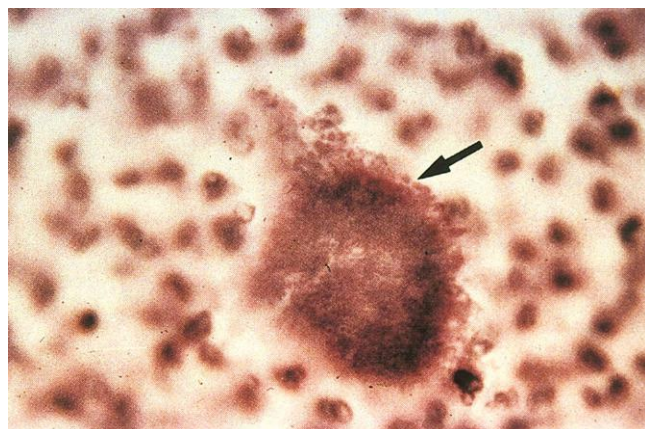


**Figura 37-2** Colonias macroscópicas (izquierda) y tinción de Gram (derecha) de *Actinomyces*.

La enfermedad clásica producida por los actinomicetos se conoce como **actinomicosis** (en concordancia con la interpretación inicial de estos microorganismos como hongos o «micosis»). La actinomicosis se caracteriza por el desarrollo de lesiones granulomatosas crónicas que se tornan supurativas y dan lugar a abscesos conectados entre sí mediante fistulas. En los abscesos y en los tractos fistulosos se constata con frecuencia la presencia de colonias macroscópicas de microorganismos que remedan granos de arena. Estas colonias, llamadas **gránulos de azufre** por su aspecto amarillo o naranja son masas de microorganismos filamentosos unidos entre sí por fosfato cálcico (fig. 37-3). Las zonas de supuración se rodean de un tejido fibroso de granulación, lo que confiere una consistencia dura o leñosa a la superficie que recubre los tejidos afectados. La actinomicosis ahora es relativamente infrecuente. En este momento la mayor parte de las infecciones asociadas a actinomicetos son polimicrobianas, infecciones orales, como las infecciones de endodoncias, los abscesos odontogénicos y las infecciones asociadas a implantes dentales.

### Epidemiología

La actinomicosis es una infección **endógena** en la que no existen indicios de transmisión de persona a persona, ni del comienzo de la enfermedad a partir de un foco externo como



**Figura 37-3** Gránulo de azufre recogido de una fistula de un paciente con actinomicosis. Se observan los delicados bacilos filamentosos (flecha) en la periferia del gránulo aplastado.



**Figura 37-4** Las especies de *Actinomyces* pueden colonizar la superficie de los cuerpos extraños, como los dispositivos intrauterinos, lo que lleva a la aparición de una actinomicosis pélvica. (De Smith E. En Lambert H, Farrar W, editores: *Infectious diseases illustrated*, Londres, 1982, Gower.)

el suelo o el agua. Las infecciones cervicofaciales afectan a individuos con una higiene bucodental deficiente, o bien a aquellas que han sido sometidas a un procedimiento dental invasivo o a un traumatismo bucal. En estos pacientes, los microorganismos que están presentes en la cavidad bucal invaden los tejidos enfermos e inician el proceso infeccioso.

Los pacientes con infecciones torácicas tienen, generalmente, antecedentes de aspiración, con lo que la enfermedad afecta en una primera fase a los pulmones y posteriormente se extiende hacia los tejidos adyacentes. Las infecciones abdominales suelen ocurrir en los sujetos que han sido sometidos a una intervención quirúrgica digestiva o han sufrido un traumatismo en el intestino. La infección pélvica puede ser una manifestación secundaria de la actinomicosis abdominal o puede ser una infección primaria en una mujer portadora de un dispositivo intrauterino (fig. 37-4). Las infecciones del sistema nervioso central representan generalmente la diseminación hematogénea desde otros tejidos infectados, como los pulmones.

### Enfermedades clínicas (caso clínico 37-1)

La mayoría de los casos de actinomicosis son de tipo **cervicofacial** (fig. 37-5). La enfermedad puede presentarse como una infección piógena aguda o, más frecuentemente, como un cuadro de evolución lenta y relativamente indoloro. El hallazgo de inflamación tisular con fibrosis y cicatrización, así como la aparición de fistulas de drenaje a lo largo del ángulo de la mandíbula y del cuello, debe alertar al médico de la posibilidad de actinomicosis. Los síntomas de la **actinomicosis torácica** son inespecíficos. Se pueden formar abscesos en el tejido pulmonar en la etapa inicial del proceso, y posteriormente diseminarse a los tejidos adyacentes conforme la enfermedad progresa. La **actinomicosis abdominal** se puede extender por todo el abdomen, y podría llegar a afectar a casi cualquier órgano. La **actinomicosis pélvica** puede aparecer como una forma relativamente benigna de vaginitis o, más frecuentemente, puede provocar una notable destrucción de tejidos, con formación de abscesos tuboováricos u obstrucción ureteral. La manifestación más frecuente de la **actinomicosis del sistema nervioso central** es un absceso cerebral solitario, pero también se pueden observar meningitis, empiema subdural y abscesos epidurales. Recientemente se ha descrito actinomicosis en pacientes con enfermedad granulomatosa crónica, que se manifiesta como enfermedad febril inespecífica.

## CASO CLÍNICO 37-1

**Actinomicosis pélvica**

Quercia y cols. (*Med Mal Infect* 36:393-395, 2006) describieron la presentación clásica de una actinomicosis pélvica asociada a un dispositivo intrauterino (DIU). La paciente era una mujer de 41 años que consultó por un dolor abdominal y pélvico de 5 meses de evolución, con adelgazamiento, malestar y una secreción vaginal amarillenta. Desde 1994 estaba empleando un DIU, que fue extraído en junio de 2004. Los síntomas comenzaron al poco tiempo de retirarle el DIU. La TC mostró una gran masa pélvica que afectaba a las trompas de Falopio y numerosos abscesos hepáticos. Se realizó una biopsia quirúrgica y se encontró *Actinomyces* en el cultivo. La paciente fue sometida a un desbridamiento quirúrgico y recibió tratamiento con penicilina oral durante 1 año. El equipo médico pensó que la pelvis de la paciente se infectó por *Actinomyces* en el momento de extraer el DIU. Este episodio ilustra la naturaleza crónica de la actinomicosis y la necesidad de drenaje quirúrgico y tratamiento antibiótico a largo plazo.

**Diagnóstico de laboratorio**

La confirmación en el laboratorio de la actinomicosis resulta, a menudo, complicada. Se debe tener cuidado durante la recogida de las muestras clínicas con el fin de evitar su contaminación por especies de *Actinomyces* que forman parte de la población bacteriana normal de las superficies mucosas. No se puede determinar el significado de las cepas de *Actinomyces* que se aíslan de las muestras contaminadas. Puesto que los microorganismos se concentran en los gránulos de azufre y escasean en los tejidos afectados, se debe recoger una gran cantidad de tejido o de pus. Si se detectan gránulos de azufre en una fístula o en un tejido, el gránulo se debe aplastar entre dos portaobjetos de cristal para ser teñido y observado al microscopio. Se puede apreciar la presencia de bacilos grampositivos delgados y ramificados en la periferia de los gránulos.

Los actinomicetos son exigentes y crecen lentamente en condiciones anaerobias; el aislamiento de estas bacterias puede requerir de un período de incubación de 2 o más semanas. Las colonias son blancas y tienen una superficie en forma de cúpula que se puede tornar irregular después de la



**Figura 37-5** Paciente aquejado de actinomicosis cervicofacial. Se observa la presencia de una fístula que drena (flecha).



**Figura 37-6** Aspecto de muela de *Actinomyces israelii* tras un período de incubación de 1 semana. La morfología de las colonias sirve para recordar que las bacterias se suelen encontrar en la boca.

incubación durante 1 semana o más, lo que recuerda a la parte superior de una muela (fig. 37-6). Las especies individuales de *Actinomyces* se pueden diferenciar mediante pruebas bioquímicas; sin embargo, este procedimiento puede llevar tiempo. En general, tan sólo es necesario determinar que la cepa pertenece al género *Actinomyces*.

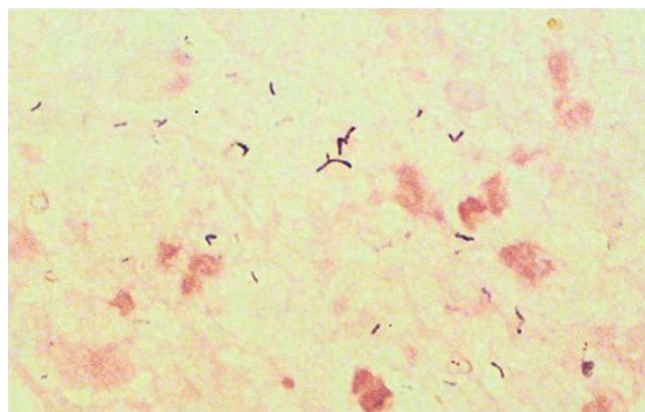
La recuperación de actinomicetos a partir de hemocultivos se debe evaluar de manera cuidadosa. La mayor parte de las cepas representa una bacteriemia temporal carente de significación procedente de la bucofaringe o el aparato digestivo. Si la cepa tiene relevancia clínica, se deben obtener indicios de daño tisular.

**Tratamiento, prevención y control**

El tratamiento de la actinomicosis implica la combinación del drenaje o el **desbridamiento quirúrgico** de los tejidos afectados y la administración prolongada de antibióticos. Las especies pertenecientes al género *Actinomyces* son sensibles a **penicilina** (que se considera el antibiótico de elección), carbapenems, macrólidos y clindamicina. La mayoría de las especies es resistente a metronidazol y las tetraciclinas tienen una actividad variable. Se debe sospechar la existencia de un foco sin drenaje en los pacientes que no parecen responder al tratamiento prolongado (de 4 a 12 meses). La respuesta clínica suele ser buena incluso en los pacientes que han sufrido una destrucción extensa de los tejidos. El mantenimiento de una buena higiene bucodental y el uso de la profilaxis antibiótica adecuada cuando se realizan maniobras invasivas en la cavidad bucal o en el tubo digestivo pueden disminuir el riesgo de estas infecciones.

**PROPIONIBACTERIUM**

Las propionibacterias son bacilos grampositivos pequeños que se disponen generalmente en cadenas cortas o en agregados (fig. 37-7). Se suelen encontrar en la piel (en contraposición con *Actinomyces*), la conjuntiva, el oído externo, la bucofaringe y el aparato genital femenino. Los microorganismos son anaerobios o aerotolerantes, inmóviles, catalasa-positivos y capaces de fermentar carbohidratos, produciendo como principal subproducto ácido propiónico (de ahí su nombre). Las dos especies que se aíslan con una frecuencia mayor son *Propionibacterium acnes* y *Propionibacterium propionicum*.



**Figura 37-7** Tinción de Gram de *Propionibacterium* en un hemocultivo.

*P. acnes* origina dos tipos de infecciones: 1) el **acné vulgar** (como su propio nombre indica) en adolescentes y adultos jóvenes y 2) **infecciones oportunistas** (caso clínico 37-2) en pacientes portadores de prótesis (p. ej., válvulas cardíacas artificiales o prótesis articulares) o dispositivos intravasculares (p. ej., catéteres, derivaciones del líquido cefalorraquídeo). Las propionibacterias se aíslan también con frecuencia en los hemocultivos, pero este hallazgo suele ser una contaminación por bacterias colonizadoras de la piel que recubre el punto de venopunción.

La función principal de *P. acnes* en el acné radica en la estimulación de la respuesta inflamatoria. La producción de péptidos de bajo peso molecular por parte de las bacterias que subsisten en los folículos sebáceos atrae a los leucocitos. Se fagocitan las bacterias, lo que va seguido de la liberación de enzimas hidrolíticas (lipasas, proteasas, neuraminidasa

y hialuronidasa) que estimulan una respuesta inflamatoria localizada. *P. propionicum* se asocia a abscesos endodónticos y canalculitis lacrimal (inflamación del conducto lagrimal).

Las propionibacterias pueden desarrollarse en la mayoría de los medios de cultivo, aunque puede llevar entre 2 y 5 días que se haga evidente el crecimiento. Se debe tener cuidado para evitar la contaminación de las muestras por los microorganismos que normalmente se encuentran en la piel. La significación del aislamiento de una cepa se debe interpretar teniendo en cuenta la presentación clínica (p. ej., un catéter u otro cuerpo extraño puede servir de foco para estos patógenos oportunistas).

El acné no está relacionado con la eficacia de la limpieza de la piel, debido a que las lesiones se forman en el interior de los folículos sebáceos. Por este motivo, el acné se trata fundamentalmente mediante la aplicación tópica de peróxido de benzoilo y de antibióticos. Algunos antibióticos, como la eritromicina y la clindamicina, han demostrado ser eficaces para el tratamiento.

## MOBILUNCUS

Los miembros del género *Mobiluncus* son bacilos gramvariables o gramnegativos anaerobios estrictos de morfología curvada con extremos afilados. A pesar de su aspecto en la tinción de Gram (fig. 37-8), se clasifican como bacilos grampositivos debido a que 1) poseen una pared celular grampositiva, 2) carecen de endotoxina y 3) son sensibles a vancomicina, clindamicina, eritromicina y ampicilina, pero resistentes a colistina. Los microorganismos son exigentes desde el punto de vista nutricional, y crecen lentamente incluso en medios enriquecidos complementados con suero de conejo o de caballo.

De las dos especies de *Mobiluncus*, *M. curtisii* no se suele encontrar en la vagina de las mujeres sanas, pero es abundante en las mujeres con **vaginosis bacteriana** (vaginosis). Su aspecto microscópico constituye un marcador útil de esta entidad, pero no está clara la función precisa de estos microorganismos en la patogenia de la vaginosis bacteriana.

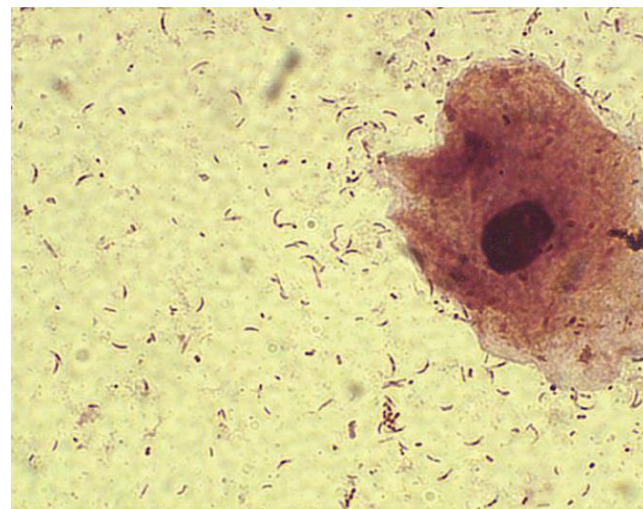
## LACTOBACILLUS

Las especies de *Lactobacillus* son bacilos anaerobios facultativos o anaerobios estrictos. Se encuentran formando parte de la flora normal de la cavidad bucal, el estómago, el intestino

### CASO CLÍNICO 37-2

#### Derivación infectada por *Propionibacterium*

Chu y cols. (*Neurosurgery* 49:717-720, 2001) publicaron tres casos de infecciones del sistema nervioso central por *Propionibacterium acnes*. El siguiente paciente ilustra los problemas que plantea este microorganismo. Una mujer de 38 años con una hidrocefalia congénita consultó por una historia de reducción del nivel de conciencia de 1 semana de evolución, con cefalea y vómitos. Se había sometido a la colocación de numerosas derivaciones ventriculoperitoneales previas y la última fue 5 años antes de este episodio. La paciente estaba afebril y no tenía meningismo, pero aparecía somnolienta y sólo respondía a estímulos profundos. El líquido cefalorraquídeo (LCR) recogido de la derivación no contenía eritrocitos, pero mostraba 55 leucocitos; la proteinorraquia estaba aumentada y la glucorraquia levemente reducida. La tinción de Gram demostró bacilos grampositivos pleomórficos y el cultivo para anaerobios del LCR identificó crecimiento de *P. acnes*. Tras 1 semana de tratamiento con penicilina a dosis altas, el LCR seguía siendo positivo en el Gram y el cultivo. La paciente fue intervenida quirúrgicamente y se retiraron todos los cuerpos extraños y se repitió el tratamiento con penicilina durante otras 10 semanas más. Esta paciente demuestra la naturaleza crónica y relativamente asintomática de la enfermedad, la necesidad de eliminar la derivación y otros cuerpos extraños y de tratar a los pacientes durante un período de tiempo prolongado.



**Figura 37-8** Tinción de Gram de *Mobiluncus*. Las células bacterianas son curvadas y poseen extremos puntiagudos.

## CASO CLÍNICO 37-3

Endocarditis por *Lactobacillus*

La siguiente es una descripción clásica de una endocarditis por *Lactobacillus* (Salvana y Frank, *J Infect* 53:5-10, 2006). Una mujer de 62 años fue ingresada por fibrilación auricular y una historia de 2 semanas de evolución de síntomas pseudogripales. La paciente se había realizado intervenciones odontológicas 4 semanas antes del ingreso y no tomó profilaxis antibiótica, a pesar de los antecedentes de fiebre reumática en la infancia con el consiguiente prolapso de la válvula mitral con insuficiencia valvular. A la exploración la paciente estaba afebril, taquicárdica y con taquipnea leve.

La exploración cardiológica puso de manifiesto un soplo sistólico. Se obtuvieron tres hemocultivos y en todos ellos creció *Lactobacillus acidophilus*. La paciente fue tratada con una combinación de penicilina y gentamicina durante un total de 6 semanas y se recuperó por completo. Este caso ilustra la necesidad de antibioterapia profiláctica durante las intervenciones odontológicas en pacientes con lesiones de base en las válvulas cardíacas y también la necesidad de emplear un tratamiento combinado para conseguir tratar con éxito las infecciones graves producidas por lactobacilos.

y el aparato genitourinario. Los microorganismos se suelen aislar de las muestras de orina y en los hemocultivos. Debido a que los lactobacilos son los microorganismos más frecuentes en la uretra, su recuperación en los urocultivos procede invariablemente de la contaminación de la muestra, incluso cuando está presente un número elevado de microorganismos. La razón de que los lactobacilos rara vez produzcan infecciones en el aparato urinario es su incapacidad para crecer en la orina. La invasión hematológica tiene lugar en cualquiera de las tres situaciones siguientes: 1) **bacteriemia transitoria** de origen genitourinario (p. ej., después del parto o de una intervención ginecológica), 2) **endocarditis** (caso clínico 37-3) y 3) **septicemia oportunista** en un paciente inmunodeprimido. Las cepas de lactobacilos se utilizan como probióticos y se han asociado de forma ocasional con infecciones en el ser humano, más frecuentemente en los pacientes inmunodeprimidos.

El tratamiento de la endocarditis y de las infecciones oportunistas es difícil debido a que los lactobacilos son resistentes a vancomicina (un antibiótico que suele ser activo frente a las bacterias grampositivas) y son inhibidos, aunque no destruidos, por otros antibióticos. Para lograr una actividad bactericida es preciso administrar una combinación de **penicilina** y un **aminoglucósido**.

## BIFIDOBACTERIUM Y EUBACTERIUM

Los géneros *Bifidobacterium* y *Eubacterium* se encuentran con frecuencia en la bucofaringe, el intestino grueso y la vagina. Estas bacterias se pueden aislar en las muestras clínicas, pero tienen un potencial de virulencia muy bajo y generalmente representan una contaminación carente de significación clínica. La confirmación de su implicación etiológica en una infección exige el aislamiento repetido en abundante cantidad en un gran número de muestras y la ausencia de otros microorganismos patógenos.

## ESTUDIO DE UN CASO Y PREGUNTAS

Un hombre de 41 años ingresó en un hospital universitario para someterse al tratamiento de una herida crónica supurativa en la mandíbula. El paciente se había sometido a una extracción dental múltiple 3 meses antes de su ingreso y tenía una higiene bucodental deficiente y un aliento fétido en el momento de acudir al hospital. Se observó la presencia de varios nódulos pustulares sobre la dentadura con caries y la rotura de algunos nódulos. El material de drenaje se componía de un líquido serosanguinolento que contenía gránulos pequeños y duros.

1. *Se consideró el diagnóstico de actinomicosis. ¿Cómo recogerían y transportarían las muestras para confirmar este diagnóstico? ¿Qué pruebas diagnósticas se podrían llevar a cabo?*
2. *Describe la epidemiología de la actinomicosis. ¿Cuál es el factor de riesgo en este paciente?*
3. *¿Qué enfermedades produce Propionibacterium? ¿Cuál es el origen de este microorganismo?*

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

## BIBLIOGRAFÍA

- Brook I, Frazier EH: Infections caused by *Propionibacterium* species, *Rev Infect Dis* 3:819-822, 1991.
- Cannon JP, et al: Pathogenic relevance of *Lactobacillus*: a retrospective review of over 200 cases, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 24:31-40, 2005.
- Murdoch D: Gram-positive anaerobic cocci, *Clin Microbiol Rev* 11:81-120, 1998.
- Pulverer G, Schütt-Gerowitt H, Schaal KP: Human cervicofacial actinomycoses: microbiological data for 1997 cases, *Clin Infect Dis* 37:490-497, 2003.
- Reichenbach J, et al: *Actinomyces* in chronic granulomatous disease: an emerging and unanticipated pathogen, *Clin Infect Dis* 49:1703-1710, 2009.
- Tiveljung A, Forsum U, Monstein H-J: Classification of the genus *Mobiluncus* based on comparative partial 16S rRNA gene analysis, *Int J Syst Bacteriol* 46:332-336, 1996.



## RESPUESTAS

1. *Mobiluncus* se asocia a vaginosis bacteriana.
2. Las infecciones por *Actinomyces* son característicamente crónicas y requieren semanas o meses para desarrollarse. Los microorganismos también crecen despacio en los cultivos y responden lentamente al tratamiento antibiótico.

## ESTUDIO DE UN CASO: RESPUESTAS

1. La confirmación del diagnóstico de la actinomicosis puede ser difícil. Se deben recoger las muestras de modo que se evite la contaminación bucal debido a que *Actinomyces* forma parte de la flora normal bucofaringea. Además, puede haber relativamente pocos microorganismos presentes en las muestras ya que la actinomicosis es una infección crónica y puede ser necesario incubar los cultivos durante una semana o más. Por estas razones, muchos diagnósticos de actinomicosis no llegan a confirmarse. Los gránulos presentes en las muestras (denominados «gránulos de azufre») deben aplastarse y examinarse al microscopio. Se deben observar bacilos grampositivos incluidos en depósitos minerales amorfos.
2. *Actinomyces* coloniza la bucofaringe, el tracto gastrointestinal y la vagina. Las infecciones por estos

3. Los lactobacilos pueden causar bacteriemia transitoria (por lo general con origen en el tracto genitourinario), endocarditis o septicemia oportunista en un paciente inmunodeprimido. El tratamiento de las infecciones graves requiere el empleo combinado de penicilina y un aminoglucósido.

microorganismos son generalmente crónicas, y se desarrollan lentamente después de que un traumatismo en la mucosa colonizada introduce los microorganismos en el interior de los tejidos profundos. La infección se caracteriza por el desarrollo de lesiones granulomatosas crónicas que se vuelven supurativas y dan lugar a abscesos conectados por tractos fistulosos. La actinomicosis pélvica se asocia con frecuencia a la presencia de un dispositivo intrauterino. En este paciente, la deficiente higiene bucal fue el factor predisponente para la actinomicosis cervicofacial.

3. *Propionibacterium acnes* es responsable del acné y de infecciones oportunistas en pacientes portadores de prótesis o dispositivos intravasculares. *Propionibacterium propionicus* causa canaliculitis lagrimal (inflamación del conducto lagrimal) y abscesos. Ambos microorganismos colonizan la superficie de la piel y las membranas mucosas.

La mayoría de los bacilos gramnegativos anaerobios con relevancia clínica inicialmente fueron clasificados en el género *Bacteroides*. Aunque muchos de estos microorganismos fueron reclasificados, *Bacteroides fragilis* continúa siendo el miembro más importante de este grupo.

1. ¿Cuál es el factor de virulencia más importante de *B. fragilis*?
2. ¿Qué infecciones están causadas típicamente por *B. fragilis*?
3. ¿Qué antibióticos son generalmente activos frente a *B. fragilis*?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

Los anaerobios gramnegativos más importantes que colonizan las vías respiratorias superiores, el aparato genitourinario y el aparato digestivo de los humanos son los bacilos de los géneros *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Parabacteroides*, *Porphyromonas* y *Prevotella*, y los cocos del género *Veillonella* (tabla 38-1). Los anaerobios son las bacterias predominantes en cada una de estas localizaciones, sobrepasando el número de bacterias aerobias de 10 a 1.000 veces. La diversidad de las especies anaerobias es amplia, y se cree que hasta 500 especies diferentes colonizarían la bolsa periodontal y que muchas de ellas son anaerobias. A pesar de la abundancia y de la diversidad de estas bacterias, la mayoría de las infecciones están producidas por un grupo relativamente pequeño de especies (tabla 38-2).

## FISIOLOGÍA Y ESTRUCTURA

El género *Bacteroides* está compuesto por más de 90 especies y subespecies y *Bacteroides fragilis* es el miembro más importante de este género. Una característica compartida por la mayoría de las especies que pertenecen a este género es la estimulación de su desarrollo por bilis al 20%. Las especies de *Bacteroides* son pleomorfas en tamaño y forma y remedan una población microbiana mixta cuando se examina de forma accidental en una tinción de Gram (fig. 38-1). Otros bacilos gramnegativos anaerobios pueden ser muy pequeños (p. ej., *Porphyromonas*, *Prevotella*) o alargados (p. ej., *Fusobacterium*; fig. 38-2). La mayoría de los gramnegativos anaerobios se tiñen débilmente con la tinción de Gram, por lo que las muestras teñidas se deben examinar cuidadosamente. Aunque las especies incluidas en el género *Bacteroides* crecen con rapidez en el cultivo, los demás bacilos gramnegativos anaerobios son exigentes desde el punto de vista nutricional y sus cultivos se deben incubar durante al menos 3 días antes de poder detectar el crecimiento de las bacterias.

Los bacteroides tienen una estructura de pared celular típica de los gramnegativos, que puede estar rodeada de una **cápsula de polisacáridos**. Un componente fundamental de la pared celular es un lipopolisacárido (LPS) de superficie. En contraposición con las moléculas de LPS de *Fusobacterium* y de los bacilos gramnegativos aerobios, el LPS de *Bacteroides* ejerce una actividad escasa o nula de endotoxina. Esto se debe a que el componente lípido A del LPS carece de grupos fosfato en los residuos de glucosamina y el número de ácidos

grasos unidos a los amino azúcares es reducido; ambos factores se correlacionan con la pérdida de actividad pirógena.

Los cocos gramnegativos anaerobios rara vez se aíslan de las muestras clínicas, excepto cuando se presentan como contaminantes. Las especies pertenecientes al género *Veillonella* son los anaerobios predominantes en la bucofaringe, pero representan menos del 1% de todos los anaerobios que se aíslan en las muestras clínicas. Los restantes cocos rara vez se aíslan.

## PATOGENIA E INMUNIDAD

A pesar de la gran variedad de anaerobios que colonizan al ser humano, son relativamente pocos los responsables de producir enfermedades. Por ejemplo, *Parabacteroides distasonis* y *Bacteroides thetaiotaomicron* son las especies predominantes que se encuentran en el aparato digestivo; sin embargo, la mayoría de las infecciones intraabdominales se asocia a *B. fragilis*, un microorganismo que desempeña un papel menos destacado en la microflora gastrointestinal. La mayor virulencia de éste y de otros anaerobios patógenos se atribuye a varios factores de virulencia que facilitan la adhesión de los microorganismos a los tejidos del hospedador, la protección frente a la respuesta inmunitaria y la destrucción tisular.

### Adhesinas

*B. fragilis* y las cepas de *Prevotella melaninogenica* son capaces de adherirse a la superficie peritoneal de forma más eficaz que otros anaerobios debido a que su superficie está recubierta de una cápsula de polisacáridos. *B. fragilis* y otras especies del género *Bacteroides*, al igual que *Porphyromonas gingivalis*, se pueden adherir a las células epiteliales y moléculas extracelulares (como fibrinógeno, fibronectina, lactoferrina) por medio de las fimbrias. Las fimbrias de *P. gingivalis* también desempeñan una señalada función en la inducción de la expresión de citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) y la interleucina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ).

### Protección frente a la fagocitosis

La cápsula polisacárida de estos microorganismos tiene actividad antifagocítica, al igual que otras cápsulas bacterianas. Además, los ácidos grasos de cadena corta (p. ej., el ácido succínico) que se generan durante el metabolismo anaerobio

**Tabla 38-1** Anaerobios gramnegativos importantes

| Microorganismos            | Origen histórico   |
|----------------------------|--|
| <i>Bacteroides</i>         | <i>bacter</i> , bastón o barra; <i>idus</i> , forma (en forma de barra)  |
| <i>B. fragilis</i>         | <i>fragilis</i> , frágil (relacionado con colonias frágiles)   |
| <i>B. thetaiotaomicron</i> | de las letras griegas <i>zeta</i> , <i>iota</i> , <i>ómicon</i>  |
| <i>Fusobacterium</i>       | <i>fusus</i> , huso; <i>bakterion</i> , pequeña barra (pequeño bacilo en forma de huso)  |
| <i>F. nucleatum</i>        | <i>nucleatum</i> , portador de un grano o nucleado (en referencia al aspecto moteado o de cristal molido de las colonias)  |
| <i>F. necrophorum</i>      | <i>necros</i> , muerto; <i>phorum</i> , portador (productor de necrosis)   |
| <i>Parabacteroides</i>     | <i>para</i> , relacionado con (relacionado con <i>Bacteroides</i> )  |
| <i>P. distasonis</i>       | <i>distasonis</i> , Distaso (debe su nombre a A. Distaso, bacteriólogo rumano)   |
| <i>Porphyromonas</i>       | <i>porphyreos</i> , púrpura; <i>monas</i> , unidad (bacilos pigmentados)   |
| <i>P. asaccharolytica</i>  | <i>a</i> , no; <i>sacchar</i> , azúcar; <i>lyticus</i> , capaz de relajarse (que no digiere carbohidratos; asacarolítico)  |
| <i>P. gingivalis</i>       | <i>gingivalis</i> , relativo a las encías  |
| <i>Prevotella</i>          | <i>Prevotella</i> , debe su nombre al microbiólogo francés A. R. Prevot, un precursor de la microbiología de anaerobios  |
| <i>P. intermedia</i>       | <i>intermedius</i> , intermedio (clasificado previamente como una de las tres subespecies de <i>Bacteroides melaninogenicus</i> : subsp. <i>melaninogenicus</i> , subsp. <i>intermedius</i> y subsp. <i>asaccharolyticus</i> ) |
| <i>P. melaninogenica</i>   | <i>melas</i> , negro; <i>genicus</i> , productor (que produce un color o una colonia negra)  |
| <i>P. bivia</i>            | <i>bivius</i> , que dispone de dos vías (en relación con las actividades sacarolítica y proteolítica de la especie)  |
| <i>P. disiens</i>          | <i>disiens</i> , que va en dos direcciones (actividades sacarolítica y proteolítica)   |
| <i>Veillonella parvula</i> | <i>Veillonella</i> , debe su nombre a A. Veillon, el bacteriólogo francés que aisló por primera vez la especie tipo; <i>parvula</i> , muy pequeña (en referencia al tamaño de los cocos, no del bacteriólogo!)                 |

inhiben la fagocitosis y la destrucción intracelular. Finalmente, algunas especies de *Porphyromonas* y *Prevotella* sintetizan proteasas que degradan las inmunoglobulinas.

### Protección frente a la toxicidad del oxígeno

En general, los anaerobios capaces de causar enfermedad pueden tolerar la exposición al oxígeno. Muchas de las cepas patógenas poseen las enzimas catalasa y superóxido dismutasa, las cuales inactivan el peróxido de hidrógeno y los radicales libres de superóxido ( $O_2^-$ ), respectivamente.

### Destrucción tisular

Se ha asociado una gran variedad de enzimas citotóxicas a los anaerobios gramnegativos. Muchas de estas enzimas se encuentran tanto en las cepas virulentas como en las no virulentas, por lo que no está claro el papel que desempeñan en la enfermedad.

### Producción de toxinas

Las cepas de *B. fragilis* enterotoxigénico que originan una enfermedad diarrea sintética sintetizan una **toxina termolábil de metaloproteasa de zinc (toxina de *B. fragilis*)**. Esta toxi-

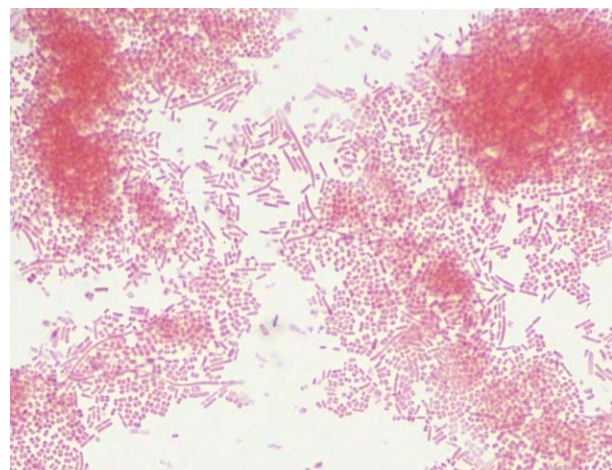
**Tabla 38-2** Bacterias gramnegativas anaerobias predominantes en las enfermedades en el ser humano

| Infección              | Bacteria  |
|------------------------|---|
| Cabeza y cuello        | <i>Bacteroides ureolyticus</i><br><i>Fusobacterium nucleatum</i><br><i>Fusobacterium necrophorum</i><br><i>Porphyromonas asaccharolytica</i><br><i>Porphyromonas gingivalis</i><br><i>Prevotella intermedia</i><br><i>Prevotella melaninogenica</i><br><i>Veillonella parvula</i> |
| Intraabdominal         | <i>Bacteroides fragilis</i><br><i>Bacteroides thetaiotaomicron</i><br><i>P. melaninogenica</i>  |
| Ginecológica           | <i>B. fragilis</i><br><i>Prevotella bivia</i><br><i>Prevotella disiens</i>  |
| Piel y tejidos blandos | <i>B. fragilis</i>  |
| Bacteriemia            | <i>B. fragilis</i><br><i>B. thetaiotaomicron</i><br>Especies de <i>Fusobacterium</i>  |

na induce cambios morfológicos en el epitelio intestinal a través de la organización de la actina-F, lo que estimula la secreción de cloruro y la pérdida de líquidos. La enterotoxina también induce la secreción de IL-8 por las células epiteliales intestinales, lo que contribuye a la lesión inflamatoria del epitelio.

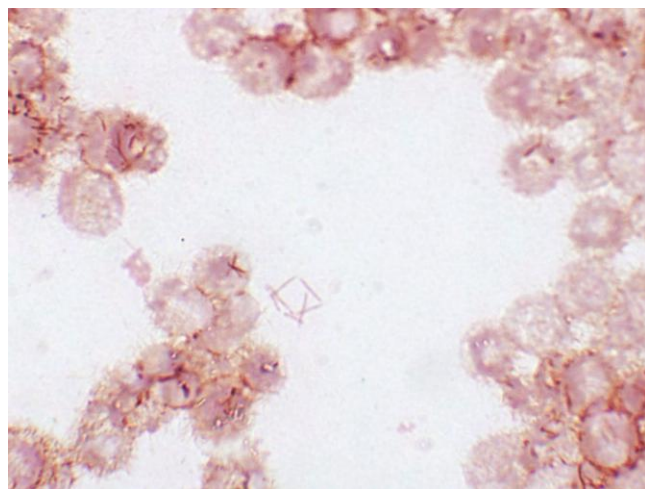
## EPIDEMIOLOGÍA

Como ya se ha mencionado, los cocos y los bacilos gramnegativos anaerobios colonizan al ser humano en un número muy elevado. Entre sus múltiples y destacadas funciones en estas localizaciones se encuentran la estabilización de la flora bacteriana residente, la cual impide la colonización por microorganismos patógenos de origen exógeno y favorece la digestión de la comida. Estos microorganismos protectores normales producen enfermedades graves cuando migran desde sus nichos endógenos a zonas que normalmente son estériles (lo mismo que se ha descrito para los anaerobios grampositivos no formadores de esporas en el [cap. 37](#)). Por



**Figura 38-1** *Bacteroides fragilis*. Los microorganismos aparecen como bacilos gramnegativos pleomorfos y débilmente teñidos.





**Figura 38-2** *Fusobacterium nucleatum*. Los microorganismos son alargados y delgados con extremos en forma de huso (fusiformes) que se tiñen débilmente.

tanto, los componentes de la microflora residente son capaces de diseminarse como consecuencia de un traumatismo o un proceso patológico desde las superficies mucosas que normalmente colonizan hasta tejidos o líquidos estériles.

Como cabría esperar, estas infecciones endógenas se caracterizan por la presencia de una mezcla polimicrobiana de microorganismos. Sin embargo, es importante tener en cuenta que la mezcla de bacterias de las superficies mucosas sanas es diferente de la de los tejidos afectados. Los estudios sobre la población microbiana, o **microbioma**, de las superficies mucosas sanas muestran una mezcla compleja de muchas especies de bacterias. En el estado de enfermedad, la mezcla cambia a una menor diversidad (es decir, está representada por un menor número de especies) y al predominio de microorganismos con mayor significación clínica. Por ejemplo, *B. fragilis* se suele asociar a infecciones pleuropulmonares, intraabdominales y genitales. Sin embargo, este microorganismo constituye menos del 1% de la microflora del colon, y rara vez se aísla de la bucofaringe o del aparato genital de los individuos sanos a no ser que se usen técnicas muy selectivas.

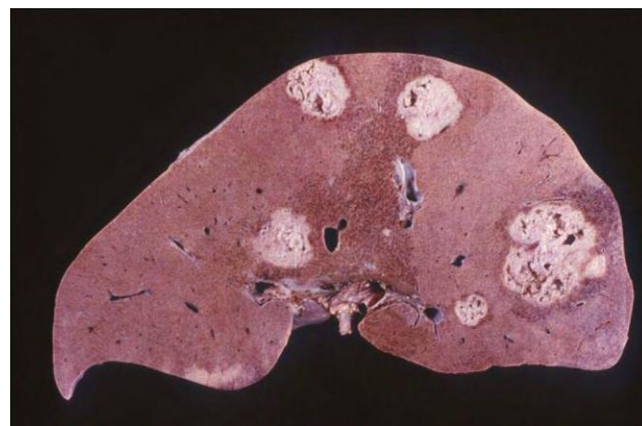
## ENFERMEDADES CLÍNICAS

### Infecciones del tracto respiratorio

Casi la mitad de las infecciones crónicas de los senos y de los oídos, y prácticamente todas las infecciones periodontales, presentan una mezcla de anaerobios gramnegativos entre los que se aíslan más a menudo distintas especies incluidas en los géneros *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Fusobacterium* y *Bacteroides* no *fragilis*. Los anaerobios se asocian con una frecuencia menor a infecciones de las vías respiratorias inferiores excepto en aquellos sujetos con antecedentes de aspiración de secreciones orales.

### Absceso cerebral

Las infecciones cerebrales por anaerobios se asocian de forma característica a antecedentes de sinusitis o de otitis crónica. Estos datos se confirman por medio de datos radiológicos de extensión directa al cerebro. Una causa menos frecuente de estas infecciones es la diseminación bacteriémica desde un foco pulmonar. En este caso suelen estar presentes múltiples abscesos. Los anaerobios más frecuentes en estas infecciones



**Figura 38-3** Abscesos hepáticos causados por *Bacteroides fragilis*.

polimicrobianas pertenecen a especies de *Prevotella*, *Porphyromonas* y *Fusobacterium* (así como *Peptostreptococcus* y otros cocos anaerobios y aerobios).

### Infecciones intraabdominales

A pesar de la diversidad de poblaciones bacterianas que colonizan el aparato digestivo, son relativamente pocas las especies que se asocian a las infecciones intraabdominales. Los anaerobios se aíslan en casi todas estas infecciones, y *B. fragilis* es el microorganismo más frecuente (fig. 38-3). Otros anaerobios importantes son *B. thetaiotaomicron* y *P. melaninogenica*, así como los cocos grampositivos anaerobios y aerobios.

### Infecciones ginecológicas

Distintas combinaciones de anaerobios son, con frecuencia, responsables de producir infecciones en el aparato genital femenino (p. ej., enfermedad inflamatoria pélvica, abscesos, endometritis, infección de las heridas quirúrgicas). Aunque en las pacientes con estas infecciones se puede aislar una gran variedad de anaerobios, *Prevotella bivia* y *Prevotella disiens* son los patógenos más importantes; *B. fragilis* suele estar implicado en la formación de abscesos.

### Infecciones cutáneas y de tejidos blandos (caso clínico 38-1)

Aunque las bacterias gramnegativas anaerobias no forman parte de la flora normal de la piel (a diferencia de *Peptostreptococcus* y *Propionibacterium*), pueden introducirse por una mordedura o por la contaminación de una superficie que haya sufrido un traumatismo. En algunos casos, los microorganismos pueden simplemente colonizar la herida sin producir enfermedad; en otros casos, la colonización puede progresar rápidamente a una enfermedad que ponga en peligro la vida, como la mionecrosis (fig. 38-4). *B. fragilis* es el microorganismo que se asocia con mayor frecuencia a una enfermedad importante.

### Bacteriemia

En otros tiempos, los anaerobios se consideraron responsables de más del 20% de las bacteriemias clínicamente significativas; sin embargo, estos microorganismos se relacionan actualmente con entre un 3% y un 5% de estas infecciones. No se conoce adecuadamente la reducida incidencia de esta enfermedad, pero probablemente se pueda atribuir al uso generalizado de antibióticos de amplio espectro. El anaerobio que se aísla con mayor frecuencia en los hemocultivos es *B. fragilis*.

## CASO CLÍNICO 38-1

**Fascitis necrosante retroperitoneal**

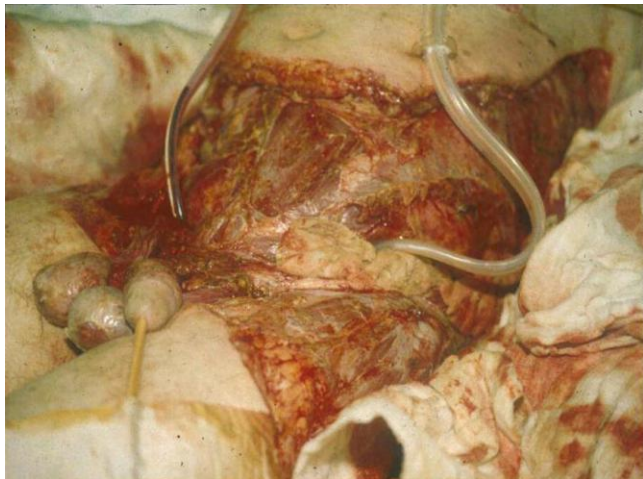
Pryor y cols. (*Crit Care Med* 29:1071-1073, 2001) describieron el desafortunado caso de un paciente con fascitis polimicrobiana. Un varón de 38 años con historia de 10 años de evolución de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana se sometió a una hemorroidectomía sin complicaciones. Durante los 5 días siguientes, presentó dolor en el muslo y la nalga con náuseas y vómitos. Cuando acudió al hospital, el paciente tenía una frecuencia cardíaca de 120 latidos/min, una presión arterial de 120/60 mmHg, una frecuencia respiratoria de 22 respiraciones/min y una temperatura de 38,5 °C. La exploración mostraba un extenso eritema alrededor del lecho quirúrgico, el flanco, los muslos y la pared abdominal. Se encontró gas en los tejidos subyacentes a los focos de eritema y que llegaba a la parte superior del tórax. Durante la cirugía se encontraron áreas extensas de necrosis tisular con exudados pardos malolientes. Fueron precisas múltiples intervenciones quirúrgicas para realizar un desbridamiento agresivo de los tejidos afectados. Los cultivos obtenidos durante las mismas demostraron una mezcla de gérmenes aerobios y anaerobios, con *Escherichia coli*, estreptococos  $\beta$ -hemolíticos y predominio de *Bacteroides fragilis*. Este caso clínico demuestra las posibles complicaciones de una cirugía rectal: destrucción agresiva del tejido, etiología polimicrobiana con predominio de *B. fragilis* como un germen importante y tejido necrótico maloliente con formación de gas.

**Gastroenteritis**

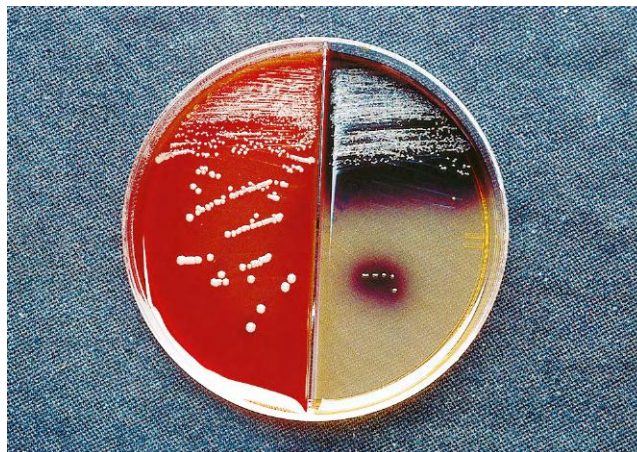
Las cepas de *B. fragilis* productoras de enterotoxinas pueden causar una diarrea acuosa de resolución espontánea. La mayor parte de las infecciones afectan a niños menores de 5 años, si bien la enfermedad se ha descrito también en la población adulta.

**DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO****Microscopia**

El examen microscópico de las muestras de los pacientes con sospecha de infecciones por anaerobios puede ser de utilidad.



**Figura 38-4** Infección polimicrobiana sinérgica por *Bacteroides fragilis* y otros anaerobios. La infección se inició en el escroto y se diseminó con rapidez al tronco y hacia los muslos, con mionecrosis amplia.



**Figura 38-5** Crecimiento de *Bacteroides fragilis* en agar bilis-esculina para *Bacteroides*. La mayoría de las bacterias anaerobias y aerobias se inhiben por la bilis y la gentamicina en este medio, mientras que los microorganismos del grupo de *B. fragilis* se estimulan con la bilis, son resistentes a la gentamicina y son capaces de hidrolizar la esculina produciendo un precipitado negro.

Aunque las bacterias se pueden teñir débilmente o hacerlo de forma irregular, el hallazgo de bacilos gramnegativos pleomorfos e irregulares puede aportar una información inicial valiosa.

**Cultivo**

Las muestras se deben recoger y transportar al laboratorio en un sistema carente de oxígeno, inocularse rápidamente en medios específicos para el aislamiento de anaerobios, e incubarse en un ambiente anaerobio. Debido a que la mayoría de las infecciones anaerobias son endógenas, es importante recoger las muestras de modo que no se contaminen con la población bacteriana normal que está presente en las mucosas adyacentes. Las muestras se deben mantener también en un ambiente húmedo, ya que la desecación conlleva una pérdida significativa de las poblaciones bacterianas.

La mayoría de los bacteroides crece rápidamente y se deberían detectar tras un período de incubación de 2 días; sin embargo, el aislamiento de otros anaerobios gramnegativos puede precisar de un período de incubación más prolongado. Además, algunas veces es difícil aislar todas las bacterias clínicamente significativas debido a la presencia de diferentes microorganismos en las infecciones polimicrobianas. El uso de medios selectivos, como los medios complementados con bilis, ha facilitado el aislamiento de los anaerobios más importantes (fig. 38-5). Por otra parte, los medios enriquecidos con sangre lisada estimulan la producción de pigmentos en microorganismos como *Porphyromonas* y *Prevotella* (fig. 38-6).

**Identificación bioquímica**

Aunque la identificación de los anaerobios gramnegativos tradicionalmente se ha llevado a cabo mediante pruebas bioquímicas, la proliferación de nuevas especies reconocidas ha hecho que este enfoque no sea fiable. El análisis de las secuencias de genes específicos de cada especie (p. ej., gen del ARN ribosómico 16S) es un método de confianza pero laborioso y caro. Más recientemente, para la identificación del microorganismo se han empleado los instrumentos proteómicos (es decir, la espectrometría de masas para el análisis espectral de los perfiles de proteínas específicos de cada especie). Aunque esta tecnología está restringida principalmente a los grandes laboratorios de referencia, es probable que se adquiera rápidamente en la mayoría de los laboratorios clínicos.



**Figura 38-6** Crecimiento de *Prevotella* en agar sangre lisada. Obsérvese la pigmentación negra de las colonias.

## TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

El tratamiento antibiótico combinado con la intervención quirúrgica es el enfoque fundamental para tratar las infecciones anaeróbicas graves. Casi todos los miembros del grupo *B. fragilis*, muchas especies de *Prevotella* y *Porphyromonas*, y algunas cepas de *Fusobacterium* sintetizan  $\beta$ -lactamasas. Estas enzimas confieren resistencia a penicilina y a muchas cefalosporinas. Los antibióticos dotados de la mejor actividad frente a los bacilos gramnegativos anaerobios son el **metronidazol**, los **carbapenems** (como imipenem, meropenem) y las combinaciones de  **$\beta$ -lactámicos con inhibidores de  $\beta$ -lactamasas** (como piperacilina-tazobactam). La prevalencia de la resistencia a clindamicina de *Bacteroides*, la cual está codificada en un plásmido, se ha incrementado; una media del 20% al 25% de las cepas aisladas en Estados Unidos son ahora resistentes.

Debido a que las especies de *Bacteroides* constituyen una fracción importante de la flora microbiana normal y puesto que las infecciones son el resultado de la diseminación endógena de los microorganismos, la enfermedad es prácticamente imposible de controlar. Sin embargo, se debe tener en cuenta que la alteración de las barreras naturales de las superficies mucosas por procedimientos diagnósticos o intervenciones quirúrgicas puede introducir estos microorganismos en lugares que normalmente son estériles. El tratamiento profiláctico

con antibióticos está indicado en caso de invasión de estas barreras.

## ESTUDIO DE UN CASO Y PREGUNTAS

Un hombre de 65 años acudió al servicio de urgencias de un hospital local. Parecía estar enfermo de gravedad, con dolor a la palpación abdominal y fiebre de 40 °C. El paciente fue trasladado al quirófano porque se sospechó una apendicitis. En la laparotomía se encontró un apéndice perforado rodeado de 20 ml de pus maloliente. El pus se drenó y se remitió para cultivo de aerobios y anaerobios. En el postoperatorio, el paciente comenzó con tratamiento antibiótico. La tinción de Gram de la muestra reveló la presencia de una mezcla polimicrobiana de microorganismos, y el cultivo fue positivo para *B. fragilis*, *Escherichia coli* y *Enterococcus faecalis*.

1. ¿Qué microorganismo o microorganismos están implicados en la formación de abscesos? ¿Qué factores de virulencia intervienen en la formación de abscesos?
2. ¿En qué otras localizaciones del organismo causa infecciones *B. fragilis*?
3. ¿Qué antibióticos se deben seleccionar para tratar las infecciones polimicrobianas?
4. ¿Qué otros bacilos gramnegativos anaerobios son importantes causas de enfermedad en el ser humano?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

## BIBLIOGRAFÍA

- Aldridge KE, et al: Bacteremia due to *Bacteroides fragilis* group: distribution of species,  $\beta$ -lactamase production, and antimicrobial susceptibility patterns, *Antimicrob Agents Chemother* 47:148-156, 2003.
- Aldridge KE, O'Brien M: In vitro susceptibilities of the *Bacteroides fragilis* group species: change in isolation rates significantly affects overall susceptibility data, *J Clin Microbiol* 40:4349-4352, 2002.
- Duerden B: Virulence factors in anaerobes, *Clin Infect Dis* 18(Suppl 4):S253-S259, 1994.
- Jousimies-Somer H, Summanen P: Recent taxonomic changes and terminology update of clinically significant anaerobic gram-negative bacteria (excluding spirochetes), *Clin Infect Dis* 35(Suppl 1):S17-S21, 2002.
- Sears C: Enterotoxigenic *Bacteroides fragilis*: a rogue among symbiotes, *Clin Microbiol Rev* 22:349-369, 2009.
- Wexler H: *Bacteroides*: the good, the bad, and the nitty-gritty, *Clin Microbiol Rev* 20:593-621, 2007.

## RESPUESTAS

---

1. La cápsula polisacárida protege a las bacterias de la fagocitosis y puede estimular la formación de abscesos.
2. Las infecciones causadas por *B. fragilis* se caracterizan por la formación de abscesos. Aunque este microorganismo

## ESTUDIO DE UN CASO: RESPUESTAS

---

1. En esta situación clínica, la formación del absceso está causada, con mayor probabilidad, por *B. fragilis*. La cápsula polisacárida estimula la migración de los leucocitos y la formación del absceso.
2. *B. fragilis* coloniza el colon en cantidades relativamente pequeñas. Sin embargo, este microorganismo es muy virulento y ha sido implicado en procesos patológicos en muchas localizaciones corporales que incluyen los pulmones (absceso pulmonar), el sistema nervioso central (absceso cerebral), el abdomen (absceso intraabdominal), el tracto genitourinario (absceso pélvico), el tracto gastrointestinal (gastroenteritis),

ha sido implicado en infecciones del pulmón y del cerebro, las infecciones más frecuentes son las intraabdominales y las de piel y tejidos blandos.

3. El metronidazol, los carbapenems y las combinaciones de antibióticos  $\beta$ -lactámicos con inhibidores de  $\beta$ -lactamasas.

el sistema cardiovascular (tromboflebitis, septicemia) y los tejidos blandos (mionecrosis).

3. El metronidazol es uniformemente activo frente a *Bacteroides* y los carbapenems (p. ej., imipenem, meropenem) son activos frente a la mayoría de las cepas. *E. coli* generalmente es sensible a carbapenems y a cefalosporinas de amplio espectro. El tratamiento de las infecciones enterocócicas graves requiere el empleo de un antibiótico con acción sobre la pared celular (p. ej.,  $\beta$ -lactámico, vancomicina) junto con un aminoglucósido.

4. Otros bacilos gramnegativos anaerobios que se asocian con enfermedad en los humanos son *Prevotella*, *Porphyromonas* y *Fusobacterium*.

# Treponema, Borrelia y Leptospira

Se trata de un estudiante no familiarizado con las enfermedades causadas por las espiroquetas comentadas en este capítulo: sífilis, enfermedad de Lyme, fiebre recidivante y leptospirosis.

1. ¿Por qué en muchos pacientes con sífilis se desarrollan infecciones crónicas a pesar de que la penicilina sea uniformemente activa frente a *Treponema pallidum*?
2. ¿Qué reservorio y vector son los más importantes para la transmisión de las infecciones por *Borrelia burgdorferi* en los humanos?
3. ¿Qué prueba diagnóstica es de gran utilidad en la enfermedad de Lyme inicial localizada y en los pacientes con artritis o complicaciones neurológicas?
4. ¿Qué muestras son las óptimas para el aislamiento de *Leptospira* en cultivo?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

Las bacterias del orden Spirochaetales se han agrupado por sus propiedades morfológicas comunes. Estas espiroquetas son bacterias gramnegativas finas con forma de hélice ( $0,1$  a  $0,5 \times 5$  a  $20 \mu\text{m}$ ). El orden Spirochaetales se subdivide en 4 familias y en 14 géneros, de los que 3 géneros (*Treponema* y *Borrelia* en la familia Spirochaetaceae, y *Leptospira* en la familia Leptospiraceae) originan enfermedad en el ser humano (tablas 39-1 y 39-2).

## TREPONEMA (cuadro 39-1)

Las dos especies de *Treponema* que producen enfermedad en el ser humano son *Treponema pallidum* (con tres subespecies) y *Treponema carateum*. Todas son morfológicamente idénticas, provocan la misma respuesta serológica en el ser humano y son sensibles a la penicilina. Estos microorganismos se distinguen por sus características epidemiológicas, su presentación clínica y la gama de animales experimentales. La subespecie *pallidum* de *T. pallidum* (llamada *T. pallidum* en este capítulo) es el agente etiológico de la sífilis venérea; la subespecie *endemicum* de *T. pallidum* produce la sífilis endémica (bejel); la subespecie *pertenue* de *T. pallidum* causa la frambesía, y *T. carateum* origina la pinta. El bejel, la frambesía y la pinta no son enfermedades venéreas. La sífilis se presenta en primer lugar, las otras tres enfermedades treponémicas se exponen al final del capítulo.

### Fisiología y estructura

*T. pallidum* y otros treponemas patógenos relacionados con esta especie son espiroquetas finas enroscadas ( $0,1$  a  $0,2 \times 6$  a  $20 \mu\text{m}$ ) con extremos rectos puntiagudos. En cada uno de ellos se insertan tres flagelos periplásmicos. Estas espiroquetas son incapaces de desarrollarse en los cultivos acelulares. Se puede lograr un crecimiento limitado de estos microorganismos en cultivos con células epiteliales de conejo, pero la replicación es lenta (el tiempo de duplicación es de 30 horas) y tan sólo se puede mantener durante unas pocas generaciones. El motivo de esta incapacidad de cultivar *T. pallidum in vitro* es que esta bacteria no realiza el ciclo de los ácidos tricarbóxicos y dependen de las células hospedadoras para la obtención de todas las purinas y pirimidinas

y la mayor parte de los aminoácidos. Además, las espiroquetas son microaerófilas o anaerobias y extremadamente sensibles a la toxicidad por el oxígeno. La secuencia genómica completa ha demostrado que carecen de genes para catalasa o superóxido dismutasa.

Las espiroquetas son excesivamente finas para ser visualizadas al microscopio óptico en las muestras teñidas con las tinciones de Gram o de Giemsa. Sin embargo, las formas móviles se pueden observar en el microscopio de campo oscuro o mediante la tinción con anticuerpos específicos antitreponémicos marcados con colorantes fluorescentes.

### Patogenia e inmunidad

La incapacidad de *T. pallidum* para crecer *in vitro* ha limitado la detección de los factores de virulencia específicos de este microorganismo. Sin embargo, el análisis de toda la secuencia genómica y las propiedades estructurales únicas de esta espiroqueta han revelado algunos datos. Aunque una serie de lipoproteínas están ancladas en la membrana citoplásmica bacteriana, la mayor parte o todas ellas no se exponen en la superficie de la membrana externa. Por tanto, no presentan antígenos específicos de especie en la superficie celular, lo que les permite evadir al sistema inmunitario. Aunque las bacterias consiguen resistir a la fagocitosis, pueden adherirse a la fibronectina del hospedador, lo que permite la interacción directa con los tejidos del mismo. El análisis de la secuencia genómica demuestra la presencia de al menos 5 hemolisinas, pero no está claro si median en la lesión tisular. También se ha propuesto que la hialuronidasa facilita la infiltración perivascular, pero este dato todavía se tiene que demostrar. La mayor parte de los investigadores consideran que la destrucción tisular y las lesiones observadas en la sífilis son principalmente consecuencia de la respuesta inmunitaria del paciente ante la infección.

La evolución clínica de la sífilis se divide en tres fases. La fase primaria o inicial se caracteriza por la formación de una o más lesiones cutáneas (chancros) en el lugar de entrada de las espiroquetas (v. fig. 39-1). Aunque las bacterias se diseminan a través del torrente circulatorio poco después de la infección, el chancro representa el sitio principal de replicación inicial. El examen histológico de la lesión revela

**Tabla 39-1** Géneros con importancia médica en el orden Spirochaetales

| Spirochaetales                 | Enfermedad humana           | Agente biológico   |
|--------------------------------|-----------------------------|--|
| <b>Familia Spirochaetaceae</b> |                             |  |
| Género <i>Borrelia</i>         | Fiebre recurrente epidémica | <i>B. recurrentis</i>  |
|                                | Fiebre recurrente endémica  | Muchas especies de <i>Borrelia</i>                               |
|                                | Borreliosis de Lyme         | <i>B. burgdorferi</i> ,<br><i>B. garinii</i> , <i>B. afzelii</i> |
| Género <i>Treponema</i>        | Sífilis venérea             | <i>T. pallidum</i> subesp. <i>pallidum</i>                       |
|                                | Sífilis endémica (bejel)    | <i>T. pallidum</i> subesp. <i>endemicum</i>                      |
|                                | Frambesia                   | <i>T. pallidum</i> subesp. <i>pertenue</i>                       |
|                                | Pinta                       | <i>T. carateum</i>   |
| <b>Familia Leptospiraceae</b>  |                             |  |
| Género <i>Leptospira</i>       | Leptospirosis               | Especies de <i>Leptospira</i>                                    |

la presencia de endarteritis y periarteritis (características de las lesiones sífilíticas en todas las fases) e infiltración de la úlcera por leucocitos polimorfonucleares y macrófagos. Las espiroquetas son ingeridas por las células fagocíticas, pero suelen sobrevivir. En la **fase secundaria** aparecen los signos clínicos de enfermedad diseminada, con importantes lesiones cutáneas distribuidas por toda la superficie corporal (fig. 39-2). Pueden ocurrir remisiones espontáneas después de las fases primaria y secundaria, o bien la enfermedad puede progresar a la **última fase** de la enfermedad en la que se pueden afectar prácticamente todos los tejidos. Cada fase representa una multiplicación localizada de espiroquetas y la destrucción tisular. Aunque la replicación es lenta, en el chancro inicial existe un elevado número de microorganismos, al igual que en las lesiones secundarias, lo que hace que el paciente sea muy infeccioso en estos estadios.

**Epidemiología**

La sífilis tiene una distribución universal y es la tercera enfermedad bacteriana de transmisión sexual más frecuente en EE.UU. (después de las infecciones por *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae*). La incidencia de la enfermedad ha disminuido como consecuencia de la introducción del tratamiento con penicilina en los años cuarenta, aunque se

**Tabla 39-2** Espiroquetas destacadas

| Microorganismo        | Origen histórico   |
|-----------------------|--|
| <i>Treponema</i>      | <i>trepo</i> , giro; <i>nema</i> , hebra (hebra que gira; en referencia a la morfología de las bacterias)                    |
| <i>T. pallidum</i>    | <i>pallidum</i> , pálido (en referencia a la ausencia de tinción de estos microorganismos con los colorantes convencionales) |
| <i>T. carateum</i>    | <i>carate</i> , nombre de una enfermedad sudamericana, la pinta  |
| <i>Borrelia</i>       | Debe su nombre a A. Borrel   |
| <i>B. recurrentis</i> | <i>recurrens</i> , recurrente (en referencia a la fiebre recidivante)  |
| <i>B. hermsii</i>     | <i>hermsii</i> (debe su nombre a la garrapata que actúa como vector, <i>Ornithodoros hermsii</i> )                           |
| <i>B. burgdorferi</i> | Debe su nombre a W. Burgdorfer   |
| <i>Leptospira</i>     | <i>lepto</i> , delgado; <i>spira</i> , espiral (una espiral fina; en referencia a la morfología de estas bacterias)          |

**CUADRO 39-1**

**Resumen de *Treponema pallidum***

**Biología, virulencia y enfermedad**

Espiroquetas en forma de espiral (0,1 a 0,2 × 6 a 20 μm), demasiado finas para verse con las tinciones de Gram o de Giemsa; se observan con un microscopio de campo oscuro

Las proteínas de la membrana externa facilitan la adherencia a las células del hospedador

La hialuronidasa puede facilitar la infiltración perivascular

La capa de fibronectina protege frente a la fagocitosis

La destrucción tisular resulta fundamentalmente de la respuesta inmune del hospedador a la infección

**Epidemiología**

Los seres humanos son los únicos hospedadores naturales

La sífilis venérea se transmite mediante contacto sexual directo o de manera congénita

La sífilis tiene una distribución universal; no tiene una incidencia estacional

**Diagnóstico**

La microscopia de campo oscuro o los anticuerpos fluorescentes directos resultan útiles cuando se observan úlceras mucosas en los estadios primario o secundario de la sífilis

La serología es muy sensible en los estadios secundarios y tardíos de la sífilis

**Tratamiento, prevención y control**

La penicilina es el fármaco de elección; si el paciente es alérgico a la penicilina, se administra doxiciclina

Se debe hacer hincapié en las prácticas sexuales seguras, y se debe tratar a las parejas sexuales de los pacientes infectados

No existe una vacuna



**Figura 39-1** Chancro primario del tallo del pene. Habitualmente la lesión es indolora a no ser que exista una infección bacteriana secundaria. La lesión contiene un gran número de espiroquetas. (De Morse S y cols.: *Atlas of sexually transmitted diseases and AIDS*, St. Louis, 2003, Mosby.)



**Figura 39-2** Exantema diseminado en la sífilis secundaria. (De Habif TP: *Clinical dermatology: a color guide to diagnosis and therapy*, St. Louis, 1996, Mosby.)

han descrito incrementos periódicos asociados a modificaciones de los hábitos sexuales (p. ej., utilización de píldoras anticonceptivas en los años sesenta, casas de baño para público homosexual en los años setenta, aumento de la prostitución relacionado con el consumo de cocaína *crack* en los años noventa). Se está observando una tendencia preocupante. Entre 2000 y 2010 la incidencia de enfermedad de reciente adquisición (es decir, sífilis primaria y secundaria) se había más que duplicado, con casi 14.000 casos notificados en 2010, principalmente entre los varones homosexuales. Este hecho refleja probablemente una percepción errónea de que las enfermedades de transmisión sexual, incluidas las infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), pueden ser controladas de modo eficaz con antibióticos, por lo que mantener una relación sexual sin protección es una actividad de bajo riesgo. Por desgracia, los pacientes infectados con sífilis tienen un mayor riesgo de transmitir o adquirir la infección por el VIH cuando existen lesiones genitales. Por tanto, a pesar de los esfuerzos realizados en salud pública para eliminar la sífilis, esta enfermedad sigue siendo un problema importante en las poblaciones con actividad sexual.

La historia natural de la sífilis es exclusiva del ser humano y no se conocen otros hospedadores naturales. *T. pallidum* es un microorganismo muy lábil incapaz de sobrevivir a la desecación o a la acción de los desinfectantes. Por tanto, la sífilis no se puede propagar por el contacto con objetos inanimados como los retretes. La vía más frecuente de propagación es el contacto sexual directo. La enfermedad se puede adquirir también de forma congénita o mediante la transfusión de sangre contaminada. La sífilis no es muy contagiosa; el riesgo de que un individuo contraiga la enfermedad después de un único contacto sexual se estima en alrededor del 30%. Sin embargo, la contagiosidad depende

## CASO CLÍNICO 39-1

### Historia de la sífilis

Desde hace décadas se discuten los orígenes de la sífilis. El estudio de los esqueletos que han aparecido enterrados en América, Europa, Asia y África puede haber resuelto esta discusión. Parece probable que la enfermedad que ahora conocemos como sífilis haya evolucionado a partir de la frambesía y más recientemente del bejel. Cada enfermedad determina alteraciones óseas características. Las primeras evidencias de enfermedad treponémica se han encontrado en África y desde allí se diseminó a América a través de Asia. Cuando Colón navegó hacia América, la sífilis estaba bien establecida en el Nuevo Mundo, incluida la República Dominicana, donde él llegó. Por el contrario, no existen datos de sífilis en Europa antes de Colón, ni tampoco en África ni Asia. Por tanto, es posible que la tripulación de Colón adquiriera esta enfermedad del Nuevo Mundo y la introdujera en el Viejo Mundo al regresar a sus hogares.

de la fase de la enfermedad del individuo infeccioso. Como ya se dijo previamente, las espiroquetas no pueden sobrevivir en las superficies secas de la piel. Por tanto, *T. pallidum* se contagia fundamentalmente durante las primeras fases de la enfermedad, cuando hay muchos microorganismos presentes en las lesiones cutáneas o mucosas húmedas. Durante las primeras fases del proceso, el paciente tiene bacteriemia, la cual puede persistir hasta 8 años en ausencia de tratamiento. La transmisión congénita de la madre al feto puede tener lugar en cualquier momento durante este período. Después de 8 años, la enfermedad puede permanecer activa, pero no se cree que haya bacteriemia.

### Enfermedades clínicas (caso clínico 39-1)

#### Sífilis primaria

Como se ha explicado anteriormente, el chancro sífilítico inicial se desarrolla en el lugar de inoculación de las espiroquetas. Las lesiones se desarrollan 10-90 días tras la infección inicial y aparecen inicialmente en forma de pápula, pero después se erosionan para convertirse en una **úlcerica indolora** con bordes elevados (v. fig. 39-1). En la mayoría de los pacientes se desarrollan linfadenopatías regionales indoloras entre 1 y 2 semanas después de la aparición del chancro, el cual representa un foco local para la proliferación de las espiroquetas. En el chancro están presentes numerosas espiroquetas que se pueden diseminar en el organismo a través del sistema linfático y de la sangre. El hecho de que la úlcera se cure de manera espontánea a lo largo de los 2 meses siguientes proporciona al paciente una sensación de falso alivio.

#### Sífilis secundaria

Los indicios clínicos de la enfermedad diseminada denotan el comienzo de la segunda fase de la sífilis. En este estadio, los pacientes presentan de forma característica un síndromeseudogripal con dolor de garganta, cefalea, fiebre, mialgias (dolores musculares), anorexia, linfadenopatías (inflamación de los ganglios linfáticos) y un exantema mucocutáneo generalizado (v. fig. 39-2). El síndromeseudogripal y las linfadenopatías suelen aparecer primero y se siguen varios días después del exantema cutáneo diseminado. El exantema puede ser variable (macular, papular, pustular), puede cubrir toda la superficie cutánea (incluidas las palmas y las plantas) y

se puede resolver lentamente en un período que comprende desde semanas hasta meses. Las lesiones elevadas que se llaman **condiloma lata** pueden aparecer en los pliegues cutáneos macerados y pueden desarrollarse erosiones en la boca y otras mucosas. Al igual que en el caso del chancro primario, el exantema de la sífilis secundaria es muy infeccioso. El exantema y los síntomas desaparecen de forma espontánea, y el paciente pasa a la fase de latencia o clínicamente inactiva de la enfermedad.

### Sífilis terciaria (tardía)

Aproximadamente un tercio de los pacientes no tratados evolucionan a un estadio terciario de la sífilis. La inflamación difusa y crónica que caracteriza a la sífilis tardía puede producir una gran destrucción en casi cualquier órgano o tejido (p. ej., arteritis, demencia, ceguera). Las lesiones granulomatosas (**gomas**) se pueden encontrar en el hueso, la piel y otros tejidos. La nomenclatura de la sífilis tardía refleja los órganos que están especialmente afectados (p. ej., neurosífilis, sífilis cardiovascular). Se ha descrito un incremento de la incidencia de neurosífilis a pesar del tratamiento adecuado de la sífilis precoz en los pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Además, las espiroquetas se introducen en el sistema nervioso central durante las fases precoces de la enfermedad y pueden desarrollarse síntomas neurológicos, como meningitis, en los primeros meses. Por tanto, la neurosífilis no es exclusivamente una manifestación tardía.

### Sífilis congénita

Las infecciones intrauterinas pueden producir una enfermedad fetal grave que origina infecciones latentes, malformaciones multiorgánicas o la muerte del feto. La mayoría de los niños infectados nacen sin indicios clínicos de la enfermedad, pero se puede producir una rinitis que se sigue de un exantema maculopapular generalizado y descamativo. Las malformaciones dentales y óseas, la ceguera, la sordera y la sífilis cardiovascular son frecuentes en niños no tratados que sobreviven a la presentación inicial de la enfermedad.

## Diagnóstico de laboratorio (tabla 39-3)

### Microscopia

Dado que *T. pallidum* es demasiado fino para visualizarlo con microscopia óptica, se debe emplear la **microscopia de campo oscuro** o **técnicas especiales de tinción fluorescente**. El diagnóstico de la sífilis primaria, secundaria o congénita se puede hacer rápidamente mediante el examen con un microscopio de campo oscuro de los exudados de las lesiones cutáneas. Sin embargo, esta prueba sólo es fiable cuando el material clínico con espiroquetas que se mueven activamente se examina de manera inmediata por un especialista en microscopia con experiencia. Las espiroquetas no sobreviven al transporte hasta el laboratorio, y los restos tisulares se pueden confundir con espiroquetas. No se debe examinar el material recogido de las muestras bucales y rectales debido a su contaminación por espiroquetas no patógenas. Dadas las limitaciones de la microscopia de campo oscuro, una prueba de mayor utilidad en la detección de *T. pallidum* es la **prueba de anticuerpos fluorescentes directos**. Se utilizan anticuerpos treponémicos marcados con fluoresceína para teñir las bacterias (v. fig. 39-3). Se comercializa un reactivo de anticuerpos monoclonales específico para los treponemas patógenos, de forma que se pueden valorar las muestras rectales y orales. Las espiroquetas no viables se tiñen también, de forma que no es preciso estudiar las muestras nada más obtenerlas.

**Tabla 39-3** Pruebas diagnósticas de la sífilis

| Prueba diagnóstica | Método de examen  |
|--------------------|---|
| Microscopia        | Campo oscuro<br>Tinción directa con anticuerpos fluorescentes   |
| Cultivo            | No disponible   |
| Serología          | Pruebas no treponémicas:<br>Venereal Disease Research Laboratory (VDRL)<br>Reagina plasmática rápida (RPR)<br>Prueba de la reagina sérica no calentada (USR)<br>Prueba sérica con rojo de toluidina no calentada (TRUST)<br>Pruebas treponémicas:<br>Prueba de absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes (FTA-ABS)<br>Prueba de aglutinación de partículas de <i>Treponema pallidum</i> (TP-PA)<br>Enzimoimmunoanálisis (EIA) |

### Cultivo

No se debe tratar de cultivar *T. pallidum* en condiciones *in vitro* debido a la incapacidad del microorganismo de crecer en cultivos artificiales.

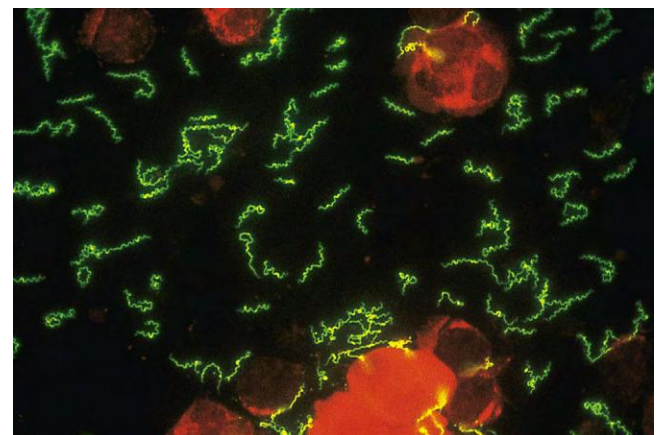
### Pruebas basadas en los ácidos nucleicos

Las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (p. ej., reacción en cadena de la polimerasa [PCR]) se han desarrollado para detectar *T. pallidum* en lesiones genitales, sangre del lactante y líquido cefalorraquídeo (LCR), pero sólo están disponibles en los laboratorios de referencia.

### Detección de anticuerpos

La sífilis se diagnostica en la mayor parte de los pacientes mediante las pruebas serológicas. Se utilizan dos tipos generales de pruebas, las pruebas biológicamente inespecíficas (no treponémicas) y las pruebas treponémicas específicas. Las pruebas no treponémicas se emplean para la detección selectiva porque se realizan con rapidez y son poco costosas. La positividad de una de estas pruebas se confirma con una prueba treponémica.

Las **pruebas no treponémicas** determinan los anticuerpos de tipo inmunoglobulina G (IgG) e IgM (llamados también **anticuerpos reagínicos**) desarrollados frente a los lípidos que se liberan de las células dañadas durante la fase precoz de la enfermedad y que aparecen en la superficie celular de los treponemas. El antígeno que se usa para las pruebas no treponémicas es la **cardiolipina**, la cual se obtiene del corazón



**Figura 39-3** *Treponema pallidum* en una prueba con anticuerpos fluorescentes directos frente a este patógeno. (De Morse S y cols.: *Atlas of sexually transmitted diseases and AIDS*, St. Louis, 2003, Mosby.)



de las vacas. Las dos pruebas que se usan con una frecuencia mayor son la **prueba Venereal Disease Research Laboratory (VDRL)** y la **prueba de la reagina plasmática rápida (RPR)**. Ambas pruebas miden la floculación del antígeno cardiolipínico con el suero del paciente. Ambas pruebas se pueden efectuar de forma rápida, aunque se debe inactivar el complemento en el suero 30 minutos antes de que se pueda realizar la prueba del VDRL. Tan sólo se puede utilizar la prueba del VDRL para analizar el LCR de los pacientes con sospecha de neurosífilis. Otras pruebas no treponémicas utilizadas son la reagina sérica no calentada (USR) y la prueba de suero no calentada con rojo toluidina (TRUST). Todas las pruebas no treponémicas muestran esencialmente la misma sensibilidad (70-85% para la enfermedad primaria, 100% para la enfermedad secundaria, 70-75% para la sífilis tardía) y especificidad (98-99%).

Las **pruebas treponémicas** emplean *T. pallidum* como antígeno y detectan anticuerpos específicos frente al mismo. Las pruebas treponémicas pueden ser positivas antes de que lo sean las no treponémicas en la sífilis precoz y pueden seguir siendo positivas cuando las pruebas inespecíficas se negativizan en algunos pacientes con sífilis tardía. De forma histórica la prueba treponémica más empleada era la **prueba de absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes (FTA-ABS)**. La prueba FTA-ABS es una prueba de anticuerpos fluorescentes indirectos. Las células de *T. pallidum* inmovilizadas en portaobjetos se utilizan como antígeno. El portaobjetos se recubre de suero del paciente, que se ha mezclado con un extracto de treponemas no patógenos. A continuación se añaden antibióticos antihumanos marcados con fluoresceína con el propósito de detectar la presencia de anticuerpos específicos en dicho suero. Como resulta difícil interpretar estas técnicas desde un punto de vista técnico, la mayor parte de los laboratorios actualmente emplean la **prueba de aglutinación de partículas de *Treponema pallidum* (TP-PA)** o uno de los **inmunoensayos enzimáticos específicos (EIA)**. La prueba TP-PA es una prueba de aglutinación en microtítulos. Se mezclan partículas de gelatina sensibilizadas con antígenos de *T. pallidum* con diluciones del suero del paciente. Las partículas se aglutinan cuando existen anticuerpos. Recientemente se han puesto a punto diversos EIA que parecen disponer de unas sensibilidades (80-95% para la enfermedad primaria, 100% para la sífilis secundaria y tardía) y especificidades (96-99%) semejantes a las de las pruebas FTA-ABS y TP-PA.

Puesto que las reacciones positivas con las pruebas no treponémicas se producen al final de la primera fase de la enfermedad, los hallazgos serológicos son negativos en muchos pacientes que tienen chancros. Sin embargo, los resultados serológicos son positivos en los tres primeros meses en todos los pacientes, y permanecen positivos en los pacientes con sífilis secundaria no tratada. Los títulos de anticuerpos disminuyen lentamente en pacientes con sífilis no tratada, y los resultados serológicos son negativos en alrededor del 25% al 30% de los pacientes con sífilis tardía. Por tanto, la limitación de las pruebas no treponémicas es una sensibilidad baja en la enfermedad primaria precoz y la sífilis tardía. Aunque los resultados de las pruebas treponémicas suelen mantenerse positivos durante toda la vida de la persona que ha padecido sífilis, la obtención de resultados negativos no es fiable en los pacientes con SIDA.

El tratamiento con éxito de la sífilis primaria y secundaria y, en menor medida, de la sífilis tardía lleva a una disminución de los títulos en las pruebas del VDRL y RPR. Por tanto, estas pruebas se pueden usar para controlar la eficacia del tratamiento, aunque la seroconversión es más lenta en pacientes

#### CUADRO 39-2

#### Situaciones que se asocian a falsos positivos en los resultados de las pruebas serológicas

| Pruebas no treponémicas           | Pruebas treponémicas        |
|-----------------------------------|-----------------------------|
| Infección vírica                  | Pioderma                    |
| Artritis reumatoide               | Artritis reumatoide         |
| Lupus eritematoso sistémico       | Lupus eritematoso sistémico |
| Enfermedad aguda o crónica        | Psoriasis                   |
| Embarazo                          | Úlceras inguinales          |
| Vacunación reciente               | Tumores cutáneos            |
| Drogadicción                      | Drogadicción                |
| Lepra                             | Micosis                     |
| Malaria                           | Enfermedad de Lyme          |
| Múltiples transfusiones de sangre | Acné común                  |

con enfermedad en estadio avanzado, en aquellos con títulos iniciales muy elevados y en los que han tenido previamente sífilis. Las pruebas treponémicas se ven influidas en menor medida por el tratamiento que las pruebas VDRL y RPR, y se observa seroconversión en menos del 25% de los pacientes tratados con éxito durante la primera fase de la enfermedad.

Se obtienen resultados falsos positivos temporales en pacientes con enfermedades febriles agudas, con posterioridad a una vacunación y en mujeres embarazadas. Las reacciones falsas positivas mantenidas se registran con una mayor frecuencia en pacientes con enfermedades crónicas autoinmunitarias o infecciones que afectan al hígado o que causan una gran destrucción tisular. La mayoría de los falsos positivos se da en pacientes con niveles elevados de inmunoglobulinas y enfermedades autoinmunitarias (**cuadro 39-2**). Muchos de los falsos positivos se pueden eliminar usando una prueba de Western blot.

El diagnóstico de la neurosífilis y la sífilis congénita pueden resultar problemáticos. El diagnóstico de neurosífilis se basa en los síntomas clínicos y en los hallazgos de laboratorio. Una prueba VDRL en el LCR es muy específica pero no es sensible. Por tanto, una VDRL positiva confirma el diagnóstico, pero una prueba negativa no excluye la neurosífilis. Por el contrario, la prueba FTA-ABS en el LCR tiene una elevada sensibilidad pero una baja especificidad por la transferencia pasiva de anticuerpos antitreponémicos de la sangre al LCR. En este caso, una prueba FTA-ABS positiva en el LCR es coherente con neurosífilis pero no es diagnóstica, y una prueba negativa descartaría esencialmente el diagnóstico. La obtención de resultados positivos en las pruebas serológicas en los hijos de madres infectadas puede representar la transferencia pasiva de anticuerpos o una respuesta inmunitaria específica frente a la infección congénita. Estas dos posibilidades se distinguen al determinar el título de anticuerpos en los sueros del niño a lo largo de un período de 6 meses. El título de anticuerpos en los niños no infectados disminuye hasta alcanzar valores indetectables a los 3 meses de nacer, mientras que permanece elevado en los niños aquejados de sífilis congénita.

#### Tratamiento, prevención y control

La penicilina es el fármaco de elección para tratar las infecciones por *T. pallidum*. El antimicrobiano **penicilina** benzatina de acción prolongada se usa durante las fases iniciales

de la sífilis, mientras que la penicilina G se recomienda en la sífilis congénita y la sífilis tardía. En los pacientes alérgicos a penicilina se pueden administrar como alternativas **doxiciclina o azitromicina**. La penicilina constituye el único tratamiento de la neurosífilis; por tanto, se debe desensibilizar a los pacientes alérgicos a este antibiótico. Lo mismo es aplicable a las mujeres gestantes, las cuales no se deben tratar con tetraciclinas. Se han descrito fracasos del tratamiento con macrólidos, de forma que los pacientes tratados con azitromicina deben ser monitorizados estrechamente.

Puesto que no se dispone de ninguna vacuna protectora, la sífilis tan sólo se puede controlar mediante hábitos sexuales seguros y el contacto y tratamiento correcto de las parejas sexuales de los pacientes que tienen infecciones demostradas. El control de la sífilis y de otras enfermedades venéreas se ha complicado como consecuencia del aumento de la práctica de la prostitución entre los drogadictos y de las prácticas sexuales de alto riesgo en varones homosexuales.

## OTROS TREPONEMAS

Hay otras tres enfermedades treponémicas no venéreas importantes: **sífilis endémica (bejel)**, **frambesía** y **pinta**. La subespecie *endemicum* de *T. pallidum* es el agente etiológico de la sífilis endémica. La enfermedad se transmite de una persona a otra por compartir utensilios de comida contaminados. Las lesiones bucales iniciales rara vez se observan, pero las lesiones secundarias incluyen pápulas bucales y placas mucosas. Los gomas de la piel, los huesos y la nasofaringe son manifestaciones tardías. La enfermedad se describe en regiones desérticas y templadas del norte de África y Oriente Medio y es un cuadro que afecta principalmente a los niños.

*T. pertenue* es el agente etiológico de la **frambesía**, una enfermedad granulomatosa en la que los pacientes presentan lesiones cutáneas en la fase inicial de la enfermedad (v. fig. 39-4), y posteriormente presentan lesiones destructivas en la piel, los huesos y los ganglios linfáticos. La enfermedad aparece en áreas tropicales y desérticas de Sudamérica, África central e Indonesia y se propaga entre los niños por contacto directo con las lesiones cutáneas infectadas.

*T. carateum* produce la **pinta**, una enfermedad que afecta fundamentalmente a la piel. Se forman unas pequeñas pápulas pruriginosas en la superficie cutánea después de un

período de incubación de 1 a 3 semanas. Estas lesiones aumentan de tamaño y persisten durante meses o años antes de desaparecer. A lo largo de los años se pueden formar lesiones diseminadas, recurrentes e hipopigmentadas que dan lugar a cicatrices y a alteraciones desfigurantes. La pinta se registra en Centroamérica y en Sudamérica, y se transmite también por contacto directo con las lesiones infectadas y es una enfermedad de adultos jóvenes (15-30 años).

El bejel, la frambesía y la pinta se diagnostican en una zona endémica por sus manifestaciones clínicas características. El diagnóstico de la frambesía y de la pinta se confirma mediante la detección de las espiroquetas en las muestras cutáneas con un microscopio de campo oscuro, pero esta prueba no se puede utilizar para detectar las espiroquetas en pacientes portadores de las lesiones bucales del bejel. Los resultados de las pruebas serológicas de la sífilis son también positivos.

El tratamiento de estas entidades se ha basado en la administración de penicilina, tetraciclina y cloranfenicol. Las enfermedades se controlan mediante el tratamiento de los individuos infectados y la eliminación de la transmisión de una persona a otra.

## BORRELIA (cuadro 39-3)

Las especies pertenecientes al género *Borrelia* causan dos infecciones importantes en el ser humano: la **enfermedad de Lyme** y la **fiebre recurrente**. La historia de la enfermedad de Lyme comenzó en 1977, año en el que se observó un número anómalo de niños con artritis en Lyme, Connecticut, EE.UU. Cinco años después, W. Burgdorfer descubrió la espiroqueta que causaba esta enfermedad. La enfermedad de Lyme es una enfermedad transmitida por garrapatas con unas manifestaciones clínicas variadas, entre las que se encuentran alteraciones dermatológicas, reumatológicas, neurológicas y cardíacas. Inicialmente se pensó que todos los casos de enfermedad de Lyme (o borreliosis de Lyme) se debían a un único microorganismo, *B. burgdorferi*. Sin embargo, estudios posteriores han determinado que un complejo compuesto por, al menos, 10 especies de *Borrelia* es el responsable de la enfermedad de Lyme en los animales y en el ser humano. Tres especies (*B. burgdorferi*, *Borrelia garinii* y *Borrelia afzelii*) producen la enfermedad en el ser humano, *B. burgdorferi* lo hace en EE.UU. y en Europa, y *B. garinii* y *B. afzelii* en Europa y en Asia Central y Oriental. En este capítulo, la exposición se centra en las infecciones por *B. burgdorferi*. La fiebre recurrente es un síndrome febril que se caracteriza por episodios recurrentes de fiebre y septicemia separados por períodos en los que el paciente está afebril. Se conocen dos formas de la enfermedad. *Borrelia recurrentis* es el agente etiológico de la **fiebre recurrente epidémica o transmitida por piojos**, y se transmite de una persona a otra mediante el **piojo** del cuerpo humano (*Pediculus humanus*). La **fiebre recurrente endémica** se debe, al menos, a 15 especies de *Borrelia* y se propaga a través de las **garrapatas blandas** infectadas del género *Ornithodoros*.

## Fisiología y estructura

Los miembros del género *Borrelia* se tiñen mal con los reactivos de la tinción de Gram y no se los considera ni grampositivos ni gramnegativos, aunque poseen una membrana externa similar a la de las bacterias gramnegativas. Suelen ser más grandes que otras espiroquetas ( $0,2$  a  $0,5 \times 8$  a  $30 \mu\text{m}$ ), se tiñen bien con colorantes de anilinas (p. ej., tinción de Giemsa o de Wright) y se pueden observar con facilidad mediante el microscopio óptico cuando están presentes en las extensiones de sangre periférica de los pacientes con fiebre recurrente (fig. 39-5), pero no en los que padecen la



**Figura 39-4** Los nódulos papilomatosos y elevados característicos de las fases iniciales de la frambesía tienen una distribución amplia y son indoloros. Contienen numerosas espiroquetas, que se ven con facilidad en los estudios con microscopio de campo oscuro. (De Peters W, Gilles HM: *A color atlas of tropical medicine and parasitology*, 4.ª ed., Londres, 1995, Wolfe.)

## CUADRO 39-3

Resumen de *Borrelia***Biología, virulencia y enfermedad**

Los microorganismos *Borrelia* son grandes ( $0,2-0,5 \times 8-30 \mu\text{m}$ ) y se pueden visualizar cuando se tiñen con colorantes de tipo anilina (p. ej., tinción de Giemsa o Wright)

Las borrelias responsables de la fiebre recurrente son capaces de sufrir una transformación antigénica y evitar la eliminación inmune; los períodos febriles y afebriles son el resultado de la variación antigénica

La reactividad inmune frente a los agentes de la enfermedad de Lyme puede ser responsable de la enfermedad clínica

**Epidemiología****Fiebre recurrente epidémica:**

El agente etiológico es *Borrelia recurrentis*

Transmitida de una persona a otra; reservorio: ser humano; vector: piojo del cuerpo humano

Los individuos de riesgo son los que están expuestos a los piojos (enfermedad epidémica) en malas condiciones sanitarias y de hacinamiento

Es endémica en Etiopía, Ruanda y las estribaciones andinas

**Fiebre recurrente endémica:**

Muchas especies del género *Borrelia* son responsables

Transmitida de los roedores a los humanos; reservorios: roedores, pequeños mamíferos y garrapatas blandas; vector: garrapatas blandas

Los individuos de riesgo son aquellos que están expuestos a las garrapatas (enfermedad endémica) en las zonas rurales

Distribución universal y se ve en los estados del oeste de EE.UU.

**Enfermedad de Lyme:**

*Borrelia burgdorferi* origina enfermedad en EE.UU. y Europa; *Borrelia garinii* y *Borrelia afzelii* causan enfermedad en Europa y Asia

Transmitida por garrapatas duras de los ratones a los humanos; reservorios: ratones, ciervos, garrapatas; los vectores incluyen a *Ixodes scapularis* en el este de EE.UU., *Ixodes pacificus* en el oeste de EE.UU., *Ixodes ricinus* en Europa e *Ixodes persulcatus* en Europa del Este y en Asia

Los individuos con alto riesgo de padecer la enfermedad de Lyme son los que están expuestos a las garrapatas en zonas de alta endemicidad

Distribución universal

La incidencia estacional se corresponde con los patrones de alimentación de los vectores; la mayoría de los casos de enfermedad de Lyme en EE.UU. ocurren al final de la primavera y al inicio del verano (patrón de alimentación de las garrapatas en fase de ninfa)

**Diagnóstico**

La microscopia es la prueba de elección para el diagnóstico de la fiebre recurrente

La serología es la prueba de elección para la enfermedad de Lyme

Existen pruebas de PCR para la enfermedad de Lyme en laboratorios de referencia

**Tratamiento, prevención y control**

Para la fiebre recurrente, el tratamiento es tetraciclina o eritromicina

En la enfermedad de Lyme localizada precoz o diseminada, el tratamiento consiste en la administración de amoxicilina, tetraciclina o cefuroxima; las manifestaciones tardías se tratan con penicilina intravenosa o ceftriaxona

La exposición al insecto vector se puede disminuir usando insecticidas, aplicando repelentes para insectos en la ropa y llevando ropas protectoras que reduzcan la exposición de la piel a los insectos

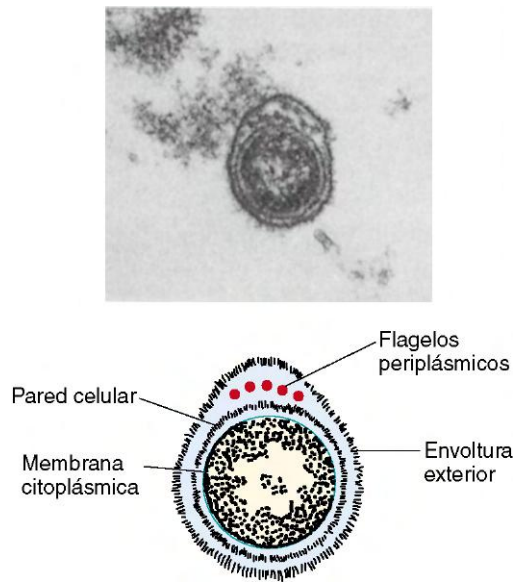


**Figura 39-5** Microorganismos de *Borrelia* presentes en la sangre de este paciente con fiebre recurrente endémica (tinción de Giemsa).

enfermedad de Lyme. Poseen entre 7 y 20 flagelos periplásmicos (dependiendo de la especie) localizados entre el cilindro periplásmico y la envoltura externa, los cuales se encargan de la movilidad del microorganismo (fig. 39-6). Las borrelias son microaerófilas y tienen unas necesidades nutricionales exigentes (es decir, requieren *N*-acetilglucosamina y ácidos grasos saturados e insaturados de cadena larga). Las especies que se han cultivado con éxito tienen tiempos de generación de 18 horas o superiores. Debido a que el cultivo generalmente no suele arrojar resultados satisfactorios, el diagnóstico de las enfermedades producidas por las borrelias se hace mediante la microscopia (fiebre recurrente) o la serología (enfermedad de Lyme).

**Patogenia e inmunidad**

El crecimiento de borrelias en artrópodos vectores y en hospedadores mamíferos está regulado por una expresión génica diferencial con aumento y disminución de las proteínas de la superficie externa. Por ejemplo, la expresión génica de la proteína A de la superficie externa (OspA) se expresa en la superficie de *B. burgdorferi* residente en el intestino medio de las garrapatas no alimentadas. Esta proteína se



**Figura 39-6** Microscopía electrónica y dibujo de un corte transversal de *Borrelia burgdorferi*, la bacteria que produce la borreliosis de Lyme. El centro protoplásmico de la bacteria está rodeado de una membrana citoplásmica y una pared celular convencional. Ésta se encuentra rodeada a su vez de una membrana externa o vaina. Entre el centro protoplásmico y la vaina externa están los flagelos periplásmicos (llamados también *fibrillas axiales*), que se encuentran anclados a cada uno de los extremos de la bacteria y se enroscan alrededor del centro protoplásmico. (De Steere AC y cols.: The spirochetal etiology of Lyme disease, *N Engl J Med* 308:733-740, 1983.)

liga de forma específica a las proteínas intestinales. Cuando se come, la expresión de esta proteína se reprime, lo que permite a la espiroqueta emigrar hacia las glándulas salivales y que se regule al alza la expresión de la proteína C de la superficie externa (OspC), que parece fundamental para la transmisión de las garrapatas a los mamíferos. Por desgracia, el conocimiento de toda la secuencia genómica de *B. burgdorferi* no ha permitido comprender bien cómo provocan la enfermedad estos microorganismos. Existen pequeñas cantidades de *B. burgdorferi* en la piel cuando se desarrolla el eritema migratorio. Esto se ha observado por el cultivo del microorganismo de las lesiones cutáneas o por la detección de los ácidos nucleicos bacterianos mediante amplificaciones por la PCR; sin embargo, el cultivo y las pruebas de PCR son relativamente poco sensibles en la fase inicial de la enfermedad y no se dispone de ellas de modo generalizado en los laboratorios clínicos. Además, es raro que se aislen espiroquetas a partir de las muestras clínicas en las fases avanzadas de la enfermedad. Se ignora si los microorganismos viables producen estas manifestaciones tardías de la enfermedad o bien representan la reactividad cruzada a los antígenos de *Borrelia*. Aunque la respuesta inmunitaria al microorganismo se encuentra reducida en el momento de aparición de las lesiones cutáneas, a lo largo de los meses o años siguientes se fabrican anticuerpos encargados de inducir la eliminación de las borrelias mediada por el complemento.

También son incompletos nuestros conocimientos sobre los mecanismos mediante los cuales las borrelias causan las fiebres recidivantes. Los miembros de este género no sintetizan toxinas reconocidas y se eliminan con rapidez cuando existe una respuesta de anticuerpos específica organizada. Los ciclos periódicos febriles y afebriles en la fiebre recurrente se deben a la capacidad que tienen las borrelias de sufrir variaciones antigénicas. Estas espiroquetas tienen un gran número de genes homólogos al gen OspC, pero sólo expresan

un gen en cada momento. Cuando se forman anticuerpos específicos, se produce una aglutinación con lisis mediada por el complemento y las borrelias se eliminan de la sangre con rapidez. Sin embargo, el cambio de expresión de la familia génica tiene lugar con una frecuencia de  $10^{-3}$  a  $10^{-4}$  por cada generación. Por tanto, aparecerá una nueva población de espiroquetas con una nueva cubierta de lipoproteínas en la sangre, lo que anuncia un nuevo episodio febril.

## Epidemiología

A pesar del reconocimiento relativamente reciente de la enfermedad de Lyme en EE.UU., los estudios retrospectivos han puesto de manifiesto que la enfermedad llevaba presente muchos años en ése y en otros países. La enfermedad de Lyme se ha descrito en todos los continentes, en al menos 20 países y en 49 estados de los Estados Unidos. La incidencia de la enfermedad ha aumentado de forma importante desde 1982 (497 casos descritos) hasta 2010 (más de 30.000 casos notificados). **La enfermedad de Lyme es la primera infección transmitida por un vector en EE.UU.** Los tres focos principales de infección en EE.UU. son el nordeste (de Massachusetts a Maryland), la zona superior de la región central (Minnesota y Wisconsin) y el Pacífico Occidental (California y Oregón). **Las garrapatas duras son los principales vectores** de la enfermedad de Lyme: *Ixodes scapularis* en el nordeste y la región central, e *Ixodes pacificus* en la costa occidental. *Ixodes ricinus* es el principal vector en Europa, e *Ixodes persulcatus* lo es en Europa Oriental y Asia. Los principales hospedadores reservorio en EE.UU. son los ratones de patas blancas y el ciervo de cola blanca. **El ratón de patas blancas** es el hospedador principal de las formas de larvas y de ninfas de las especies de *Ixodes*, y las especies de *Ixodes* adultos infectan al **ciervo de cola blanca**. Debido a que la fase de ninfa produce más del 90% de las infecciones demostradas, el ratón es el hospedador más importante para el ser humano.

Las larvas de *Ixodes* se vuelven infecciosas cuando se alimentan a partir de los ratones que actúan como reservorio. La larva se transforma en una ninfa al final de la primavera y se alimenta por segunda vez de sangre; en este caso, el ser humano puede ser el hospedador accidental. Aunque las borrelias se transmiten en la saliva de la garrapata durante un período de alimentación prolongado (48 horas o más), la mayoría de los pacientes no recuerda la picadura de la garrapata debido a que la ninfa tiene el tamaño de una semilla de amapola. Las ninfas maduran a adultos al final del verano y se alimentan por tercera vez. Aunque el ciervo de cola blanca es el hospedador natural, el ser humano también se puede infectar durante esta fase. La mayor parte de los pacientes infectados se identifican de mayo a agosto, aunque la enfermedad se puede dar durante todo el año.

Como ya se ha mencionado, el agente etiológico de la fiebre recurrente epidémica es *B. recurrentis*, el vector es el piojo del cuerpo humano y el ser humano constituye el único reservorio del patógeno (fig. 39-7). Los piojos se infectan después de picar a una persona infectada. Los microorganismos son ingeridos, pasan a través de la pared del intestino y se multiplican en la hemolinfa. No se cree que la enfermedad diseminada tenga lugar en los piojos; por tanto, la infección humana se produce cuando los piojos son aplastados mientras se están alimentando. Debido a que los piojos infectados no sobreviven más de unos meses, el mantenimiento de la enfermedad requiere unas condiciones sanitarias deficientes y de hacinamiento (p. ej., guerras, desastres naturales) que permitan el contacto del ser humano con los piojos infectados. Aunque las epidemias de fiebre recurrente transmitida por piojos se extendieron durante el siglo pasado de Europa Oriental




| Infección   | Reservorio   | Vector  |
|---|--|---|
| Fiebre recidivante epidémica (vehiculada por piojos)    | Humanos  | Piojo del cuerpo<br> |
| Fiebre recidivante endémica (vehiculada por garrapatas) | Roedores, garrapatas blandas                             | Garrapata blanda<br> |
| Enfermedad de Lyme                                      | Roedores, ciervos, animales domésticos, garrapatas duras | Garrapata dura<br>   |

Figura 39-7 Epidemiología de las infecciones por *Borrelia*.

a Europa Occidental, la enfermedad parece estar restringida en la actualidad a Etiopía, Ruanda y las estribaciones andinas.

Varias características diferencian a la **fiebre recurrente endémica** de la forma epidémica. La fiebre recurrente transmitida por garrapatas es una **zoonosis**, en la que los roedores, los pequeños mamíferos y las garrapatas blandas (especies de *Ornithodoros*) actúan como los principales reservorios, y **diversas especies de *Borrelia*** provocan la enfermedad. Al contrario que en las infecciones transmitidas por piojos, las borrelias que producen la enfermedad endémica ocasionan una infección diseminada en las garrapatas. Por otra parte, los artrópodos son capaces de sobrevivir y mantienen un reservorio endémico de la infección por transmisión transovárica. Además, las garrapatas pueden sobrevivir durante meses entre una picadura y la siguiente. También es posible que el afectado no recuerde un antecedente de picadura porque las garrapatas blandas pican fundamentalmente por la noche y sólo permanecen adheridas unos minutos. Las garrapatas contaminan la picadura con las borrelias presentes en la saliva o en las heces. La enfermedad transmitida por las garrapatas tiene una distribución universal que se corresponde con la distribución de *Ornithodoros*. En EE.UU., la enfermedad se describe principalmente en los estados occidentales del país.

## Enfermedades clínicas

### Enfermedad de Lyme (caso clínico 39-2)

El diagnóstico clínico de la enfermedad de Lyme se complica como consecuencia del abanico de manifestaciones clínicas de la enfermedad producida por *B. burgdorferi* y otras especies de *Borrelia*, así como por la carencia de pruebas diagnósticas fiables. Las definiciones clínicas y de laboratorio de la enfermedad de Lyme que recomiendan los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) estadounidenses se resumen en el [cuadro 39-4](#). A continuación se ofrece una descripción de la enfermedad de Lyme en EE.UU. La frecuencia de las lesiones cutáneas y de las manifestaciones tardías difiere con relación a la encontrada en otros países.

La enfermedad de Lyme se inicia con una infección localizada inicial, evoluciona a un estadio precoz de diseminación y, en ausencia de tratamiento, puede progresar a la fase tardía con manifestaciones. Después de un período de incubación de 3 a 30 días, se forman de manera característica una o más lesiones en el lugar de la picadura de la garrapata. La lesión (**eritema migratorio**) comienza como una pequeña mácula o pápula y en las semanas siguientes va aumentando de tamaño hasta cubrir finalmente una zona cuyo diámetro oscila entre 5 y 50 cm (o más) ([fig. 39-8](#)). La lesión suele presentar un borde rojo plano

## CASO CLÍNICO 39-2

### Enfermedad de Lyme en Lyme, Connecticut

En 1977 Steere y cols. (*Arthritis Rheum* 20:7-17, 1977) describieron una epidemia de artritis en la parte este de Connecticut. Los autores estudiaron un grupo de 39 niños y 12 adultos con una enfermedad caracterizada por ataques recurrentes de inflamación y dolor en unas pocas articulaciones de gran tamaño. La mayor parte de los ataques duraban 1 semana o menos, pero algunos persistían durante meses. El 25% de los pacientes describían una lesión cutánea eritematosa 4 semanas antes de la aparición de la artritis. Ésta fue la primera publicación de la enfermedad de Lyme, que debe su nombre a la ciudad de Connecticut en la que se describieron los primeros casos. Ahora se sabe que la lesión eritematosa (eritema migratorio) es la presentación característica de la enfermedad de Lyme precoz. Pocos años después de esta publicación se aisló la *Borrelia* responsable de este proceso, *B. burgdorferi*.

y va sufriendo una decoloración central conforme progresa; sin embargo, se pueden ver también eritema, formación de vesículas y una necrosis central. La lesión se va desvaneciendo y desaparece en un plazo de varias semanas, aunque pueden aparecer posteriormente nuevas lesiones de manera temporal. Aunque la lesión cutánea es característica de la enfermedad de Lyme, no es patognomónica. Se ha descrito una lesión cutánea similar asociada a una enfermedad de etiología desconocida (STARI o enfermedad exantemática del sur asociada a garrapatas) tras la picadura de la garrapata *Amblyomma americanum* (garrapata estrella solitaria). Estas garrapatas, que se encuentran en las regiones sureste y centro-sur de EE.UU., no están infectadas por *B. burgdorferi*. Otros signos y síntomas precoces de la enfermedad de Lyme son el malestar general, la fatiga intensa, la cefalea, la fiebre, los escalofríos, los dolores musculoesqueléticos, las mialgias y las adenopatías. La media de duración de estos síntomas es de 4 semanas.

La diseminación hematogena tiene lugar en ausencia de tratamiento durante los días o semanas siguientes al comienzo de la infección primaria. Esta etapa se caracteriza por la presencia de signos sistémicos de enfermedad (como fatiga intensa, cefalea, fiebre, malestar), artralgias, mialgias, lesiones cutáneas eritematosas, disfunción cardíaca. El 60% de los pacientes con una enfermedad de Lyme no tratada sufre **artritis**, que afecta

## CUADRO 39-4

### Definición de la enfermedad de Lyme

#### Definición clínica

Alguno de los siguientes criterios:

Eritema migratorio ( $\approx 5$  cm de diámetro)

Al menos una manifestación tardía (musculoesquelética, afectación del sistema nervioso o cardiovascular) y la confirmación en el laboratorio de la infección

#### Criterios de laboratorio para el diagnóstico

Al menos uno de los siguientes:

Aislamiento de *Borrelia burgdorferi*

Demostración de títulos diagnósticos de IgM o de IgG frente a las espiroquetas

Aumento significativo del título de anticuerpos entre la muestra de la fase aguda y la de la fase de convalecencia



**Figura 39-8** Exantema del eritema migratorio en el muslo del hijo del autor (PRM). Tres días después de la exposición se observó la presencia de una ninfa congestionada de una garrapata *Ixodes*. Doce días después la erupción se acompañaba de dolor localizado y progresó hasta 5 cm de diámetro con una zona central limpia. La erupción perdió intensidad la semana siguiente con tratamiento con doxiciclina, y la infección, confirmada por cultivo de la biopsia, se resolvió sin complicaciones secundarias.

de forma típica a la rodilla; aproximadamente el 10-20% sufrirá **manifestaciones neurológicas** (sobre todo parálisis de los nervios faciales) y el 5% presentará **complicaciones cardíacas** (en general grados variables de bloqueo auriculoventricular).

Las manifestaciones tardías de la enfermedad de Lyme suelen aparecer entre meses y años después de la infección inicial y se manifiestan en forma de artritis. La artritis puede afectar a una o más articulaciones de modo intermitente. La afectación cutánea crónica con decoloración e inflamación (**acrodermatitis crónica atrófica**; fig. 39-9) es más frecuente en la enfermedad de Lyme descrita en Europa. No se ha demostrado de forma definitiva la existencia de una enfermedad de Lyme crónica sintomática en pacientes tratados de forma adecuada.

### Fiebre recurrente (caso clínico 39-3)

Las presentaciones clínicas de la fiebre recurrente epidémica transmitida por piojos y de la endémica transmitida por garrapatas son esencialmente las mismas, aunque se puede desarrollar una pequeña escara pruriginosa en el lugar de la picadura de la garrapata. Tras 1 semana de incubación, la enfermedad se manifiesta con un cuadro súbito de escalofríos, fiebre, mialgias



**Figura 39-9** Acrodermatitis crónica atrófica. Lesiones cutáneas azul-rojizas características de las manifestaciones diseminadas tardías de la borreliosis de Lyme. (De Cohen J, Powderly W: *Infectious diseases*, 2.ª ed., St. Louis, 2004, Mosby.)

## CASO CLÍNICO 39-3

### Brote de fiebre recurrente por garrapatas

En agosto de 2002 el *New Mexico Department of Health* recibió la comunicación de un brote de fiebre recurrente por garrapatas (*MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 52:809-812, 2003). Unas 40 personas habían acudido a una celebración familiar en una cabaña de las montañas del norte de Nuevo México. La mitad de los familiares hicieron noche en la cabaña. Algunos de los familiares llegaron 3 días antes de la celebración para limpiar la cabaña deshabitada. A los 4 días de la celebración, uno de los individuos que habían llegado antes consultó en el hospital local por presentar fiebre de 2 días de evolución, con escalofríos, mialgias y un exantema pruriginoso elevado en los antebrazos. Se identificaron espiroquetas en un frotis de sangre periférica. Hasta 14 personas que habían asistido a la reunión familiar desarrollaron síntomas compatibles con fiebre recurrente y mostraron resultados positivos en la serología o se reconocieron espiroquetas en los frotis de sangre. La mayor parte presentaron fiebre, cefaleas, artralgias y mialgias. Dentro de las paredes de la cabaña se encontraron materiales de nidos de roedores. Este brote de fiebre recurrente endémica ilustra los riesgos de exponerse a las garrapatas que se alimentan de los roedores infectados; que no se suele recordar la picadura de la garrapata porque su alimentación dura poco tiempo y se produce durante la noche, y la naturaleza recurrente de esta enfermedad febril.

y cefalea. Son frecuentes la esplenomegalia y la hepatomegalia. Estos síntomas se corresponden con la fase bacteriémica de la enfermedad y desaparecen en un plazo comprendido entre 3 y 7 días, cuando se eliminan las borrelias de la sangre. La bacteriemia y la fiebre reaparecen después de 1 semana de ausencia de fiebre. Los síntomas clínicos suelen ser más leves y durar menos tiempo en éste y en los posteriores **episodios febriles**. En la enfermedad epidémica transmitida por los piojos es típica una sola recaída, mientras que en la enfermedad transmitida por la garrapata son características hasta 10 recaídas. El curso clínico y el pronóstico de la fiebre epidémica recurrente suelen ser peores que los de la enfermedad endémica, pero esto puede tener relación con el mal estado de salud de base del paciente. La mortalidad de la enfermedad endémica es menor del 5%, pero puede alcanzar hasta un 40% en la enfermedad transmitida por los piojos. La muerte se debe a insuficiencia cardíaca, necrosis hepática o hemorragia cerebral.

## Diagnóstico de laboratorio

### Microscopia

Las borrelias que producen fiebre recurrente se pueden visualizar durante el período febril en las extensiones de sangre teñidas con los métodos de Giemsa o de Wright. Este último representa el método diagnóstico más sensible para la fiebre recurrente, y las extensiones son positivas para los microorganismos en más del 70% de los pacientes. No se recomienda el examen al microscopio de la sangre o de los tejidos de los pacientes con enfermedad de Lyme debido a que *B. burgdorferi* rara vez se observa en las muestras clínicas.

### Cultivo

Algunas borrelias, entre las que se encuentran *B. recurrentis* y *Borrelia hermsii* (una causa frecuente de fiebre recurrente endémica en EE.UU.), se pueden cultivar *in vitro* en medios especiales. Sin embargo, estos cultivos rara vez se llevan a cabo en

los laboratorios clínicos, puesto que no se dispone con facilidad de los medios y los microorganismos crecen lentamente en ellos. El cultivo de *B. burgdorferi* ha tenido un éxito limitado, aunque el aislamiento del microorganismo ha mejorado gracias al uso de medios especiales. Sin embargo, la sensibilidad del cultivo es baja en todas las muestras salvo en la lesión cutánea inicial.

### Pruebas basadas en los ácidos nucleicos

Las técnicas de amplificación de los ácidos nucleicos tienen una sensibilidad aproximada del 65-75% en las biopsias cutáneas, del 50-85% en el líquido sinovial y del 25% en las muestras de LCR de los pacientes con una enfermedad de Lyme demostrada. Estas pruebas se suelen limitar a los laboratorios de investigación o de referencia y los resultados se deberían confirmar mediante cultivo o serología.

### Detección de anticuerpos

Las pruebas serológicas no son útiles en el diagnóstico de la fiebre recurrente debido a la capacidad de sufrir variaciones antigénicas por las borrelias implicadas en esta patología. Por el contrario, las pruebas serológicas son importantes en la confirmación del diagnóstico de sospecha de enfermedad de Lyme. Las pruebas que se usan con mayor frecuencia son los **análisis de inmunofluorescencia (IFA)** y los **enzaimunoensayos (EIA)**. La Food and Drug Administration ha aprobado más de 70 ensayos serológicos para el diagnóstico de la enfermedad de Lyme. Por desgracia, todas estas pruebas serológicas son relativamente poco sensibles en la fase aguda precoz de la enfermedad. Los anticuerpos de tipo IgM aparecen entre 2 y 4 semanas después del inicio del eritema migratorio en los pacientes no tratados; las concentraciones alcanzan un valor máximo entre las 6 y las 8 semanas de la enfermedad, y después descienden hasta alcanzar valores normales tras 4 o 6 meses. El nivel de IgM puede permanecer elevado en algunos pacientes con infección persistente. Los anticuerpos tipo IgG aparecen en una fase posterior. Sus valores alcanzan los títulos más elevados después de 4 a 6 meses de enfermedad y persisten durante la fase de manifestaciones tardías. Por tanto, la mayor parte de los pacientes con complicaciones tardías de la enfermedad de Lyme tienen anticuerpos detectables frente a *B. burgdorferi*, aunque los valores pueden estar disminuidos en los sujetos tratados con antibióticos. La detección de anticuerpos en el LCR se considera un indicio claro de neuroborreliosis.

Aunque las reacciones cruzadas son infrecuentes, los resultados serológicos positivos se deben interpretar con cautela, especialmente cuando los títulos sean bajos (cuadro 39-5). La mayor parte de los falsos positivos ocurren en pacientes con sífilis. Estos resultados falsos se pueden excluir haciendo una

prueba no treponémica para la sífilis; el resultado es negativo en los pacientes con enfermedad de Lyme. Los análisis mediante Western blot han confirmado la especificidad de una reacción EIA o IFA positiva. En una muestra con resultados negativos en la EIA o IFA no es preciso realizar más pruebas. Se pueden encontrar directrices para la interpretación de las inmunotransferencias de Western en la página web de los CDC ([www.cdc.gov](http://www.cdc.gov)). La heterogeneidad antigénica de *B. burgdorferi* y de otras especies de *Borrelia* implicadas en la enfermedad de Lyme afecta a la sensibilidad de las pruebas. No se conoce la magnitud de este problema en EE.UU., pero parece que es significativo en Europa y en Asia, donde muchas especies de *Borrelia* producen la enfermedad de Lyme. En el momento actual, las pruebas serológicas se deben considerar como pruebas de confirmación y no se deben realizar en ausencia de unos antecedentes y una sintomatología compatibles con la enfermedad de Lyme.

### Tratamiento, prevención y control

La **fiebre recurrente** se ha tratado de manera eficaz con **tetraciclinas** y **penicilinas**. Las tetraciclinas son el fármaco de elección, pero están contraindicadas en las mujeres embarazadas y en los niños pequeños. Puede ocurrir una reacción de Jarisch-Herxheimer (una reacción de tipo shock con escalofríos, leucopenia, un aumento de la temperatura y un descenso de la tensión arterial) en los pacientes a las pocas horas del inicio del tratamiento, y se debe manejar con cuidado. Esta reacción se corresponde con la muerte rápida de las borrelias y con la posible liberación de productos tóxicos.

Las manifestaciones precoces de la **enfermedad de Lyme** se tratan de forma eficaz con la administración oral de **amoxicilina**, **doxiciclina** o **cefuroxima**. La antibioterapia disminuye la probabilidad y la gravedad de las complicaciones tardías. A pesar del tratamiento, la artritis de Lyme y otras complicaciones afectan a un pequeño número de pacientes. Para el tratamiento de estas manifestaciones se ha usado ceftriaxona, doxiciclina o amoxicilina oral. Los pacientes con artritis de repetición o enfermedad de los sistemas nerviosos central o periférico necesitan tratamiento parenteral con ceftriaxona, cefotaxima o penicilina G intravenosas. Los pacientes ya tratados con síntomas crónicos («síndrome postenfermedad de Lyme») deberían recibir tratamiento sintomático, porque no se dispone de pruebas de que los ciclos múltiples de antibioterapia oral o parenteral alivien los síntomas.

La prevención de las enfermedades por *Borrelia* transmitidas por garrapatas engloba la elusión de las garrapatas y su hábitat natural, el uso de ropa protectora como pantalones largos metidos dentro de los calcetines y la aplicación de repelentes para insectos. El control de los roedores también es importante en la prevención de la fiebre recurrente endémica. La enfermedad epidémica transmitida por los piojos se controla por medio de aerosoles de despiojamiento y la mejora de las condiciones higiénicas.

No se dispone de vacunas frente a la fiebre recurrente. Una vacuna recombinante dirigida contra el antígeno OspA de *B. burgdorferi* en EE.UU. se retiró del mercado en 2002.

### LEPTOSPIRA (cuadro 39-6)

La taxonomía del género *Leptospira* es fuente de gran confusión. Tradicionalmente, el género se ha agrupado por sus propiedades fenotípicas, sus relaciones serológicas y su patogenia. Las cepas patógenas se incluían dentro de la especie *Leptospira interrogans*, mientras que las cepas no patógenas se englobaban en la especie *Leptospira biflexa*. Cada una de las dos especies contenía un gran número de serovariantes (es decir, grupos diferentes a nivel serológico). Sin embargo, esta clasificación no se

#### CUADRO 39-5

#### Bacterias y enfermedades asociadas a las reacciones cruzadas de las pruebas serológicas de la borreliosis de Lyme

*Treponema pallidum*  
Espiروquetas orales  
Otras especies de *Borrelia*  
Artritis reumatoide juvenil  
Artritis reumatoide  
Lupus eritematoso sistémico  
Mononucleosis infecciosa  
Endocarditis bacteriana subaguda

## CUADRO 39-6

Resumen de *Leptospira*

## Biología, virulencia y enfermedad

- Espiroquetas finas, espiraliformes ( $0,1 \times 6-20 \mu\text{m}$ ) que crecen lentamente en cultivo
- Pueden invadir de forma directa los tejidos y replicarse en ellos, induciendo una respuesta inflamatoria
- Los complejos inmunitarios ocasionan una nefropatía (glomerulonefritis)
- La mayor parte de los cuadros son síndromes leves de tipo pseudoviral
- La leptospirosis sistémica se presenta como una meningitis aséptica con más frecuencia
- La enfermedad abrumadora (síndrome de Weil) se caracteriza por colapso vascular, trombocitopenia, hemorragia y disfunción renal y hepática

## Epidemiología

- Reservorios en EE.UU.: roedores (especialmente las ratas), perros, animales de granja y animales salvajes
- El ser humano: hospedador accidental de los estadios finales
- Los microorganismos pueden penetrar en la piel a través de pequeñas roturas de la epidermis
- Los individuos se infectan con leptospirosis mediante la exposición al agua contaminada con orina de un animal infectado o mediante la manipulación de los tejidos de un animal infectado
- Las personas de riesgo son las que se exponen a las aguas contaminadas con orina de los riachuelos, los ríos y las aguas estancadas; existe exposición ocupacional en los granjeros, los manipuladores de carne y los veterinarios
- La infección es rara en EE.UU., pero tiene una distribución universal
- La enfermedad es más frecuente durante los meses cálidos (por la exposición en los ratos de ocio)

## Diagnóstico

- La microscopia carece de utilidad porque en general existen pocos organismos en los líquidos o tejidos
- Hemocultivos o cultivos de LCR en los primeros 7-10 días de la enfermedad; orina después de la primera semana
- La serología con una prueba de aglutinación microscópica es relativamente sensible y específica, pero su uso no se ha generalizado; las pruebas ELISA son menos precisas, aunque se pueden emplear para cribar a los pacientes

## Tratamiento, prevención y control

- El tratamiento con penicilina o doxiciclina
- La doxiciclina, pero no la penicilina, se usa en la profilaxis
- El ganado y los animales domésticos se deben vacunar
- Las ratas se deben controlar

corresponde con el análisis de ácidos nucleicos, que respalda la división del género en tres géneros que constan de 17 especies. Con el fin de evitar confusiones, en este texto las leptospirosis se dividirán en patógenas (para el ser humano) o no patógenas sin hacer referencia a ninguna especie ni serovariantes específicas.

## Fisiología y estructura

Las leptospirosis son unas **espiroquetas finas y enroscadas** ( $0,1 \times 6 \text{ a } 20 \mu\text{m}$ ) con un gancho en uno o en ambos extremos puntiagudos (fig. 39-10). Dos flagelos periplásmicos



**Figura 39-10** Tinción de plata de leptospirosis en cultivo. Se muestra un cuerpo muy enroscado con extremos en forma de gancho. (De Emond R, Rowland H: *Color atlas of infectious diseases*, 3.ª ed., Londres, 1995, Wolfe.)

que prolongan la longitud de la célula bacteriana y se anclan en dos extremos opuestos se ocupan de la movilidad. Las leptospirosis son aerobios obligados y su temperatura óptima de crecimiento es de 28-30 °C en medios de cultivo complementados con vitaminas (p. ej., B<sub>2</sub>, B<sub>12</sub>), ácidos grasos de cadena larga y sales de amonio. Por tanto, los microorganismos se pueden cultivar a partir de muestras clínicas procedentes de sujetos infectados.

## Patogenia e inmunidad

Las leptospirosis patógenas pueden producir una infección subclínica, una enfermedad pseudogripal febril leve o una enfermedad sistémica grave (**enfermedad de Weil**), con insuficiencia hepática y renal, vasculitis extensa, miocarditis y fallecimiento. La gravedad de la enfermedad se ve influida por el número de microorganismos implicados en la infección, el estado inmunitario del hospedador y la virulencia de la cepa infectante.

Debido a que las leptospirosis son finas y móviles, pueden **penetrar a través de las membranas mucosas intactas o la piel a través de pequeños cortes o abrasiones**. Se pueden extender a través de la sangre hasta todos los tejidos, incluido el sistema nervioso central. *L. interrogans* se multiplica rápidamente y daña el endotelio de los pequeños vasos, lo que da lugar a las principales manifestaciones de la enfermedad (p. ej., meningitis, disfunción hepática o renal, hemorragia). Los microorganismos se pueden **encontrar en la sangre o en el LCR al inicio de la enfermedad, y en la orina en los últimos estadios**. La eliminación de las leptospirosis tiene lugar como consecuencia del desarrollo de la inmunidad humoral. Sin embargo, algunas manifestaciones clínicas pueden provenir de reacciones inmunológicas frente a los microorganismos. Por ejemplo, la meningitis se desarrolla con posterioridad a la eliminación de los microorganismos del LCR y de la detección de inmunocomplejos en las lesiones renales.

## Epidemiología

La leptospirosis tiene una distribución universal. Cada año se describen entre 100 y 200 infecciones en personas residentes en EE.UU., y más de la mitad de los casos corresponde a Hawái. Sin embargo, la incidencia de la enfermedad está claramente subestimada puesto que la mayor parte de las infecciones son leves y se diagnostican de manera errónea como un «síndrome vírico» o como una meningitis vírica aséptica. Debido a que muchos estados no comunicaban esta



enfermedad a los servicios públicos de salud, su declaración obligatoria finalizó en 1995. Por tanto, no se puede determinar la verdadera prevalencia de la enfermedad.

Las leptospiras infectan dos tipos de hospedadores: hospedadores «reservorio» y hospedadores accidentales. Las infecciones crónicas endémicas se establecen en los **hospedadores reservorio**, que actúan como reservas permanentes de las bacterias. Se han asociado distintas especies y serovariedades de leptospiras a hospedadores «reservorio» específicos (lo cual reviste importancia en los estudios epidemiológicos). **Los reservorios más frecuentes son los roedores y otros mamíferos de pequeño tamaño.** Las leptospiras suelen producir infecciones asintomáticas en su hospedador reservorio, en el que colonizan los túbulos renales y se eliminan en la orina en grandes concentraciones. Los riachuelos, los ríos, las aguas estancadas y la tierra húmeda se pueden contaminar con la orina de los animales infectados, ya que los microorganismos son capaces de sobrevivir hasta 6 semanas en estas localizaciones. El agua contaminada o la exposición directa a animales infectados pueden constituir el origen de la infección en los **hospedadores accidentales** (como perros, animales de granja, ser humano). La mayor parte de las infecciones del ser humano son consecuencia de la exposición en los momentos de ocio a las aguas contaminadas (como lagos) o bien de la exposición profesional a los animales infectados (granjeros, trabajadores de los mataderos y veterinarios). La mayoría de las infecciones que afectan al ser humano se registra durante los meses cálidos, cuando la exposición relacionada con actividades de ocio es más frecuente. No se ha documentado la transmisión horizontal de una persona a otra. Por definición, el estado de portador crónico no existe en los hospedadores accidentales.

### Enfermedades clínicas (caso clínico 39-4)

La mayor parte de las infecciones asociadas a leptospiras son asintomáticas en la clínica y tan sólo se detectan mediante la demostración de la presencia de anticuerpos específicos. La infección se introduce a través de abrasiones de la piel o la conjuntiva. Las infecciones sintomáticas aparecen tras un período de incubación de 1 a 2 semanas y tienen lugar en dos fases. La fase inicial es semejante a un síndrome pseudogripal,

con fiebre y mialgias (dolor muscular). Durante esta fase, el paciente presenta bacteriemia por leptospiras y los microorganismos se pueden aislar con frecuencia del LCR, incluso en ausencia de síntomas meníngeos. La fiebre y las mialgias pueden remitir después de 1 semana, pero el paciente puede pasar a la segunda fase, la cual se caracteriza por el inicio súbito de cefalea, mialgias, escalofríos, dolor abdominal y sufusión conjuntiva (es decir, enrojecimiento de los ojos). La enfermedad grave puede evolucionar a colapso circulatorio, trombocitopenia, hemorragia y disfunción hepática y renal.

La leptospirosis del sistema nervioso central se puede confundir con una **meningitis vírica aséptica** debido a la ausencia habitual de complicaciones y a la baja tasa de mortalidad. El cultivo del LCR suele arrojar resultados negativos en esta fase. Por el contrario, la forma icterica de la enfermedad generalizada (alrededor del 10% de todas las infecciones sintomáticas) representa un proceso de mayor gravedad y se asocia a una mortalidad cercana al 10-15%. Aunque la afectación hepática con ictericia (denominada enfermedad icterica o **enfermedad de Weil**) es llamativa en los pacientes con leptospirosis sistémica, no se observa necrosis hepática, y los sujetos que sobreviven no presentan lesiones hepáticas permanentes. Igualmente, la mayor parte de los pacientes recupera completamente la función renal. También puede darse una leptospirosis congénita. Esta enfermedad se caracteriza por el inicio brusco de cefalea, fiebre, mialgias y un exantema difuso.

### Diagnóstico de laboratorio

#### Microscopia

Las leptospiras se encuentran en el límite del poder de resolución del microscopio óptico como consecuencia de su escaso grosor, por lo que no se pueden visualizar con facilidad a través de microscopia óptica convencional. Ni la tinción de Gram ni la de plata son fiables para la detección de las leptospiras. La microscopia de campo oscuro también es relativamente poco sensible y puede dar lugar a hallazgos inespecíficos. Aunque las leptospiras se pueden visualizar en las muestras de sangre al inicio de la enfermedad, los filamentos proteicos de los eritrocitos se pueden confundir con facilidad con estas bacterias. Las preparaciones con anticuerpos marcados con fluoresceína se han usado para teñir las leptospiras, pero no se dispone de ellas en la mayoría de los laboratorios clínicos.

#### Cultivo

Las leptospiras se pueden cultivar en medios especiales (Fletcher, EMJH [Ellinghausen-McCullough-Johnson-Harris] o Tween-80 con albúmina). Crecen lentamente (tiempo de generación, de 6 a 16 horas), requieren una incubación a 28-30 °C durante un período que puede ser hasta de 4 meses; sin embargo, la mayor parte de los cultivos arrojan resultados positivos a las 2 semanas. En concordancia con las dos fases de la enfermedad, las leptospiras están presentes en la sangre o el LCR durante los primeros 10 días de la infección, y en la orina después de la primera semana y hasta un período tan prolongado como 3 meses. Puesto que la concentración de microorganismos en la sangre, el LCR y la orina puede ser bajo, se deben recoger varias muestras en el sujeto con sospecha de leptospirosis. Además, los inhibidores presentes en la sangre y en la orina pueden retrasar o evitar el aislamiento de las leptospiras. A diferencia de la mayoría de los hemocultivos, tan sólo se inoculan una o dos gotas de sangre en el medio de cultivo. De igual modo, la orina se trata con el fin de neutralizar el pH y se concentra por centrifugación. A continuación se inoculan algunas gotas del sedimento en el medio de cultivo. El crecimiento *in vitro* de las bacterias se detecta mediante la microscopia de campo oscuro.

### CASO CLÍNICO 39-4

#### Leptospirosis en los participantes en el triatlón

Se han publicado algunos casos de leptospirosis en atletas que participaron en competiciones acuáticas. En 1998 los responsables de salud pública describieron leptospirosis en los participantes en competiciones de triatlón en Illinois y Wisconsin (*MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 47:673-676, 1998). Un total de 866 atletas participaron en la competición de Illinois el 21 de junio de 1998 y 648 lo hicieron en la competición de Wisconsin el 5 de julio del mismo año. La definición de caso de leptospirosis utilizada para este estudio fue la aparición de fiebre seguida de al menos dos de los siguientes síntomas o signos: escalofríos, cefaleas, mialgias, diarrea, dolor ocular u ojos rojos. El 9% de los participantes cumplieron estos criterios de definición de caso; dos tercios de ellos solicitaron ayuda médica, incluido el tercio de casos que debieron ser ingresados en el hospital. La leptospirosis se confirmó en un porcentaje de estos pacientes mediante pruebas serológicas. Estos brotes ilustran el posible riesgo de nadar en aguas contaminadas, la presentación de la leptospirosis en personas que previamente estaban sanas y la gravedad que puede tener este proceso.

### Pruebas basadas en los ácidos nucleicos

Los primeros trabajos que utilizaban sondas de ácidos nucleicos para la detección de las leptospirosis han tenido un éxito limitado. Las técnicas basadas en la amplificación de los ácidos nucleicos (p. ej., PCR) son más sensibles que los cultivos. Desafortunadamente, esta técnica no está ampliamente disponible en la actualidad.

### Detección de anticuerpos

Debido a la necesidad de medios especiales y de una incubación prolongada, la mayor parte de los laboratorios no trata de cultivar las leptospirosis y se centran en las técnicas serológicas. El método de referencia de todas las pruebas serológicas es la **prueba de aglutinación microscópica (MAT)**. Esta prueba determina la capacidad del suero del paciente para aglutinar las leptospirosis vivas. Debido a que está dirigida frente a serotipos específicos, es necesario usar mezclas de antígenos de leptospirosis. Se mezclan diluciones seriadas del suero del paciente con los antígenos de la prueba y posteriormente se examinan al microscopio para observar la aglutinación. Las aglutininas aparecen en la sangre de los pacientes no tratados después de los días 5-7 de la enfermedad, aunque esta respuesta se puede retrasar hasta varios meses. Los pacientes infectados tienen un título de al menos 1:200 (es decir, se detectan aglutininas a una dilución de 1:200 del suero del afectado), pero puede ser de 1:25.000 o mayor. Los pacientes tratados con antibióticos pueden tener una respuesta humoral más débil o no tener títulos diagnósticos. Los anticuerpos aglutinantes se detectan muchos años después de la enfermedad aguda, por lo que su presencia puede representar una respuesta humoral disminuida en un paciente con enfermedad aguda tratado o bien anticuerpos residuales en un individuo con una infección anterior por leptospirosis que pasó inadvertida. Puesto que la prueba de la aglutinación microscópica utiliza microorganismos vivos, se realiza exclusivamente en laboratorios de referencia. Otras pruebas alternativas, como la hemaglutinación indirecta, la aglutinación en portaobjetos y la prueba de enzoinmunoanálisis por adsorción (ELISA) son menos sensibles y específicas. Se emplean para cribar un paciente, pero cualquier resultado positivo ha de confirmarse mediante la prueba de aglutinación microscópica o, a ser posible, un cultivo. Tienen lugar reacciones cruzadas con otras infecciones por espiroquetas (como sífilis, fiebre recurrente, enfermedad de Lyme) y legionelosis.

### Tratamiento, prevención y control

La leptospirosis no suele ser mortal, especialmente en ausencia de ictericia. Los pacientes deben recibir tratamiento intravenoso con **penicilina** o **doxiciclina**. La doxiciclina, pero no la penicilina, se puede usar para prevenir la enfermedad en sujetos expuestos a animales infectados o a agua contaminada con orina. Es difícil erradicar la leptospirosis porque está ampliamente extendida en los animales salvajes y domésticos. Sin embargo, se ha visto que la vacunación del ganado y de las mascotas es útil en la reducción de la incidencia de la enfermedad en estas poblaciones y, por tanto, la posterior exposición del ser humano. El control de los roedores también es eficaz en la eliminación de la leptospirosis de las comunidades.

## ESTUDIO DE UN CASO Y PREGUNTAS

Una mujer de 18 años refirió dolor en la rodilla de 2 semanas de evolución. Tres meses antes, y poco después de unas vacaciones en Connecticut (EE.UU.), observó la presencia

de una zona circular de enrojecimiento en la pierna izquierda de un diámetro aproximado de 10 cm. Durante las 2 semanas siguientes esta zona aumentó de tamaño y el borde se volvió más marcado; sin embargo, el exantema desapareció gradualmente. Unos días después de la desaparición del exantema, comenzó a presentar cefalea, falta de concentración y náuseas. Los síntomas cedieron gradualmente. El dolor de la rodilla comenzó alrededor de 1 mes después de la desaparición de estos síntomas. A la exploración de la rodilla, se observaba un ligero dolor con la palpación. Se aspiró una pequeña cantidad de líquido de la articulación, y se constató una elevación del recuento de leucocitos. En el suero de la paciente se observaron anticuerpos frente a *Borrelia burgdorferi* (títulos de 1:32 y 1:1.024 de IgM y de IgG, respectivamente), lo que confirmaba el diagnóstico clínico de artritis de Lyme.

1. ¿Cuáles son las manifestaciones precoces y tardías de la enfermedad de Lyme?
2. ¿Cuáles son las limitaciones de las siguientes pruebas diagnósticas en la enfermedad de Lyme: microscopía, cultivo y serología? ¿En qué se diferencian de las pruebas diagnósticas para las otras fiebres recurrentes?
3. Aporte dos ejemplos de cada una de las pruebas treponémicas y no treponémicas para la sífilis. ¿Qué resultados a estas pruebas esperarían encontrar en los pacientes con sífilis primaria, secundaria y tardía?
4. ¿Cuáles son los reservorios y los vectores para la sífilis, la fiebre recurrente endémica y epidémica, la enfermedad de Lyme y la leptospirosis?
5. ¿Qué pruebas diagnósticas se pueden usar en el diagnóstico de la leptospirosis?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

### BIBLIOGRAFÍA

- Agüero-Rosenfeld ME, et al: Diagnosis of Lyme borreliosis, *Clin Microbiol Rev* 18:484-509, 2005.
- Antal GM, Lukehart SA, Meheus AZ: The endemic treponematoses, *Microbes Infect* 4:83-94, 2002.
- Butler T, et al: Infection with *Borrelia recurrentis*: pathogenesis of fever and petechiae, *J Infect Dis* 140:665-672, 1979.
- Centers for Disease Control and Prevention: *Sexually transmitted disease surveillance 2003*, Atlanta, 2004, U.S. Department of Health and Human Services.
- Cutler S, et al: *Borrelia recurrentis* characterization and comparison with relapsing fever, Lyme-associated, and other *Borrelia* spp., *Int J Syst Bacteriol* 47:958-968, 1997.
- Feder H, et al: Review article: a critical appraisal of "chronic Lyme disease", *N Engl J Med* 357:1422-1430, 2007.
- LaFond RE, Lukehart SA: Biological basis for syphilis, *Clin Microbiol Rev* 19:29-49, 2006.
- Levitt PN: Leptospirosis, *Clin Microbiol Rev* 14:296-326, 2001.
- Rothschild BM: History of syphilis, *Clin Infect Dis* 40:1454-1463, 2005.
- Spach D, et al: Tick-borne diseases in the United States, *N Engl J Med* 329:936-947, 1993.
- Steere A: Lyme disease, *N Engl J Med* 345:115-125, 2001.
- Steere A, et al: Prospective study of serologic tests for Lyme disease, *Clin Infect Dis* 47:188-195, 2008.
- Toner B: Current controversies in the management of adult syphilis, *Clin Infect Dis* 44:S130-S146, 2007.
- Wormser GP: Early Lyme disease, *N Engl J Med* 354:2794-2801, 2006.
- Wormser GP, et al: The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis* 43:1089-1134, 2006.

## RESPUESTAS

1. La sífilis primaria se caracteriza por una úlcera indolora (chancro) en el sitio de penetración de la espiroqueta. Si la lesión se localiza en el cuerpo del pene o en los genitales externos, la lesión es manifiesta; sin embargo, si se localiza en el interior de la vagina, la infección puede pasar desapercibida. Además, la úlcera se resuelve espontáneamente, por lo que el individuo infectado puede tener una falsa sensación de alivio. El estadio secundario de la sífilis es una erupción diseminada que también se resuelve espontáneamente. Las manifestaciones tardías de la sífilis se desarrollan meses o años más tarde, pero por entonces se habrá producido un daño irreversible.

2. *B. burgdorferi* es el agente causal de la enfermedad de Lyme. Los reservorios principales de la enfermedad de Lyme en los Estados Unidos son el ratón de patas blancas y el ciervo de cola blanca. El ratón de patas blancas es el hospedador principal de las formas larvaria y de ninfa de las garrapatas *Ixodes*, el vector de la enfermedad de Lyme. Dado que las formas de ninfa de las garrapatas son

responsables de la mayoría de las infecciones humanas, los ratones son el reservorio más importante.

3. La forma de presentación clínica de la enfermedad de Lyme temprana con las lesiones cutáneas (eritema migratorio) es característica. Es difícil el diagnóstico de laboratorio en este estadio porque lo típico es no observar el organismo en la lesión por microscopía, la mayoría de los laboratorios no tienen experiencia con el cultivo del organismo, las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos son, por lo general, poco sensibles y muchos pacientes no han llegado a producir anticuerpos frente a la infección. Cuando ya se ha desarrollado artritis u otros signos de enfermedad sistémica, casi de modo universal el paciente ha producido anticuerpos, por lo que es fiable un diagnóstico serológico.

4. El diagnóstico de la leptospirosis se lleva a cabo, por lo general, por pruebas serológicas; sin embargo, se pueden cultivar las espiroquetas a partir de la sangre con empleo de técnicas especializadas durante los primeros 10 días de la enfermedad clínica y de la orina después de la primera semana y hasta 3 meses en el curso de la enfermedad clínica.

## ESTUDIO DE UN CASO: RESPUESTAS

1. El comienzo de los estadios iniciales de la enfermedad de Lyme se caracteriza por una pequeña pápula (típicamente en la localización de la picadura de la garrapata) que aumenta de tamaño en las semanas siguientes. La lesión tiene un borde plano con una zona central limpia aunque también puede haber eritema, formación de vesículas o necrosis. Esta erupción (eritema migratorio [migratorio porque pueden desarrollarse otras lesiones]) se acompaña de malestar, cansancio, cefalea, fiebre, escalofríos, dolores musculoesqueléticos, mialgia y linfadenopatías. Estos signos y síntomas pueden progresar en los pacientes no tratados hasta incluir disfunción cardíaca (p. ej., bloqueo cardíaco, miopericarditis, insuficiencia cardíaca congestiva) y signos neurológicos (p. ej., parálisis facial, meningitis, encefalitis). Las manifestaciones tardías de la enfermedad de Lyme se presentan típicamente en forma de artritis que afecta a una o más articulaciones intermitentemente.

2. La confirmación de laboratorio del diagnóstico clínico de la enfermedad de Lyme es problemática. La cantidad de microorganismos presentes en la sangre o en los tejidos de los pacientes infectados es relativamente escasa, por lo que la microscopía carece de valor práctico. El cultivo de *B. burgdorferi* ha tenido un éxito limitado. El cultivo requiere el empleo de medios especializados y es sensible sólo durante el estadio inicial del eritema migratorio; sin embargo, esta lesión es patognomónica, por lo que no se requiere la confirmación de laboratorio. El dilema clínico del diagnóstico es cuando un paciente acude con artritis y sin antecedentes de las manifestaciones iniciales de la enfermedad de Lyme. En este estadio los cultivos son invariablemente negativos. También son poco sensibles las pruebas de amplificación de los ácidos nucleicos. Las pruebas serológicas en los pacientes con las manifestaciones tardías de la enfermedad suelen ser fuertemente positivas si el paciente no ha recibido una tanda de tratamiento antimicrobiano. Sin embargo, la serología es menos fiable en los estadios iniciales de la enfermedad. Puede haber reacciones cruzadas pero sobre todo en pacientes con otras enfermedades espiroquetóticas, como la sífilis. La observación de borrelias en la sangre del paciente realiza el diagnóstico de laboratorio de la fiebre recidivante. No son de utilidad en relación con estas bacterias el cultivo y la serología.

3. Lo más frecuente es que el diagnóstico de laboratorio de la sífilis se realice con empleo de una prueba serológica

no treponémica de cribado sensible y confirmada por una prueba treponémica más específica. La prueba VDRL y la prueba RPR son ejemplos de pruebas no treponémicas, y la prueba FTA-ABS y la prueba TP-PA son ejemplos de pruebas treponémicas específicas. Las pruebas no treponémicas tienen una sensibilidad del 75% al 85% en los pacientes con sífilis primaria y de casi el 100% en los pacientes con sífilis secundaria y latente. La sensibilidad de estas pruebas es menor (aproximadamente del 70%) en los pacientes con manifestaciones tardías de la sífilis. Las pruebas treponémicas tienen una sensibilidad de aproximadamente el 85% en la sífilis primaria y de casi el 100% en los otros estadios, incluida la sífilis tardía.

4. El reservorio de la sífilis es el ser humano. La transmisión se lleva a cabo por contacto sexual o de modo congénito. La exposición a la sangre contaminada es un origen infrecuente en la actualidad. La fiebre recidivante endémica es una enfermedad zoonótica en la que los pequeños mamíferos y las garrapatas blandas son los principales reservorios. Los vectores de esta enfermedad son garrapatas infectadas. El reservorio de la fiebre recidivante epidémica o transmitida por piojos es el ser humano y la transmisión de persona a persona se produce por piojos infectados. Los reservorios principales de la enfermedad de Lyme en los Estados Unidos son el ratón de patas blancas y el ciervo de cola blanca. Las garrapatas duras son los vectores. Los hospedadores reservorio son roedores y otros pequeños mamíferos. La enfermedad se transmite a los humanos por exposición al agua contaminada por la orina o por la exposición ocupacional a animales infectados.

5. El diagnóstico de la leptospirosis es problemático. Las leptospirosis son demasiado finas para ser observadas por microscopía de campo claro. Se puede utilizar la microscopía de campo oscuro para examinar la sangre de una persona infectada; sin embargo, se trata de una prueba relativamente poco sensible y los artefactos en la sangre pueden llevar a errores diagnósticos. Por ello, no se recomienda la microscopía. Se pueden cultivar las leptospirosis de muestras de sangre, LCR u orina si se emplean medios especializados y una incubación prolongada (hasta 4 meses). Dado que estos procedimientos no son prácticos para el diagnóstico de rutina, la serología es la prueba diagnóstica de elección. El método de referencia es el MAT. Sin embargo, este procedimiento requiere el empleo de leptospirosis vivas, por lo que queda restringido a laboratorios de referencia. Se dispone más ampliamente de pruebas de aglutinación y de ELISA alternativas pero son menos sensibles y específicas.

# Mycoplasma y Ureaplasma

*Mycoplasma pneumoniae* es el patógeno más importante en este grupo de microorganismos.

1. ¿Qué tiene de singular la estructura celular de los micoplasmas? ¿De qué modo afecta este hecho a su sensibilidad a los antibióticos?
2. ¿Qué infecciones se atribuyen a *Mycoplasma pneumoniae*? ¿A *M. genitalium*? ¿Y a *M. hominis*?
3. ¿Cuál es la prueba más sensible para el diagnóstico de la infección por *M. pneumoniae*?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

El orden Mycoplasmatales se subdivide en cuatro géneros: *Eperythrozoon*, *Haemobartonella*, *Mycoplasma* y *Ureaplasma*. Los géneros con mayor significación clínica son *Mycoplasma* (125 especies) y *Ureaplasma* (7 especies), y la especie más importante es *Mycoplasma pneumoniae* (llamado también agente de Eaton por el investigador que lo aisló por primera vez). *M. pneumoniae* causa enfermedades del aparato respiratorio, como la traqueobronquitis y la neumonía (cuadro 40-1). Otros patógenos que se aíslan con frecuencia son *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis* y *Ureaplasma urealyticum* (tabla 40-1).

## FISIOLOGÍA Y ESTRUCTURA

Los microorganismos de *Mycoplasma* y *Ureaplasma* son las bacterias más pequeñas de vida libre. Son peculiares debido a la ausencia de pared celular y a la presencia de esteroides en su membrana celular. Por el contrario, otras bacterias que carecen de pared celular (conocidas como formas L) no poseen esteroides en la membrana celular y pueden formar paredes celulares en condiciones de crecimiento adecuadas. La ausencia de pared celular confiere resistencia a los micoplasmas frente a las penicilinas, las cefalosporinas, la vancomicina y otros antibióticos que interfieren en la síntesis de la pared celular.

Los micoplasmas adoptan formas pleomorfas, que van desde cocos de 0,2-0,3  $\mu\text{m}$  hasta bacilos de 0,1-0,2  $\mu\text{m}$  de ancho y 1-2  $\mu\text{m}$  de longitud. Muchos pueden atravesar los filtros de 0,45  $\mu\text{m}$  que se emplean para eliminar las bacterias de las soluciones y por eso se pensó inicialmente que los micoplasmas eran virus. Sin embargo, estos microorganismos se dividen por fisión binaria (típico de todas las bacterias), crecen en medios artificiales acelulares y contienen tanto ácido ribonucleico (ARN) como ácido desoxirribonucleico (ADN). Los micoplasmas son anaerobios facultativos (excepto *M. pneumoniae*, que es un aerobio estricto) y necesitan esteroides exógenos que les proporciona el suero animal que se añade al medio de crecimiento. Los micoplasmas crecen lentamente, con un tiempo de generación de 1 a 6 horas, y la mayoría forma colonias pequeñas que resultan difíciles de detectar sin una incubación prolongada.

Debido a la ausencia de pared celular en Mycoplasmatales, los principales determinantes antigénicos son los glucolípidos y las proteínas de membrana. Estos antígenos tienen reactividad cruzada con los tejidos del ser humano y con otras bacterias.

## PATOGENIA E INMUNIDAD

*M. pneumoniae* es un patógeno extracelular que se adhiere al epitelio respiratorio mediante una estructura de anclaje especializada, que se forma en un extremo de la célula. Esta estructura está constituida por un complejo de proteínas para adherencia, en la que destaca la adhesina PI como la más importante. Las adhesinas interactúan de manera específica con los receptores de glucoproteínas sializadas en la base de los cilios de la superficie de las células epiteliales (así como en la superficie de los eritrocitos). A continuación tiene lugar la ciliostasis, tras la que son destruidos en primer lugar los cilios y posteriormente las células del epitelio ciliar. La pérdida de estas células interfiere en el aclaramiento normal de las vías respiratorias superiores y permite que las vías respiratorias inferiores se contaminen con microorganismos y sufran una irritación mecánica. Este proceso es el responsable de la tos persistente que tienen los pacientes con enfermedad sintomática. *M. pneumoniae* funciona como un superantígeno y estimula la migración de las células inflamatorias al lugar de la infección y la liberación de citocinas por las mismas, inicialmente factor de necrosis tumoral  $\alpha$  e interleucina 1 (IL-1) y posteriormente IL-6. Este proceso participa tanto en la eliminación de las bacterias como en la enfermedad.

Varias especies de *Mycoplasma* son capaces de cambiar rápidamente la expresión de las lipoproteínas de superficie, lo que probablemente tenga importancia para evadir la respuesta inmunitaria del hospedador y establecer infecciones persistentes o crónicas.

## EPIDEMIOLOGÍA

*M. pneumoniae* es un patógeno humano estricto. La enfermedad respiratoria (es decir, traqueobronquitis, neumonía) producida por *M. pneumoniae* tiene una distribución universal durante todo el año, sin que exista ningún aumento de la actividad de carácter estacional. Sin embargo, puesto que la neumonía causada por otros agentes infecciosos (p. ej., *Streptococcus pneumoniae*, virus) es más frecuente durante los meses de invierno, la enfermedad por *M. pneumoniae* es proporcionalmente más frecuente en verano y en otoño. La enfermedad epidémica se produce cada 4-8 años. La enfermedad es más frecuente en los niños en edad escolar y en los adultos jóvenes (de 5 a 15 años), aunque todos los grupos de edad son susceptibles.

## CUADRO 40-1

Resumen de *Mycoplasma pneumoniae*

## Biología, virulencia y enfermedad

La bacteria más pequeña de vida libre; capaz de atravesar los poros de 0,45  $\mu\text{m}$  de los filtros

La ausencia de pared celular y una membrana que contiene esteroides son características únicas entre las bacterias

Velocidad de crecimiento lento (tiempo de generación, 6 horas); aerobio estricto

La adhesina P1 se une a la base de los cilios de las células epiteliales, lo que lleva a pérdida de las células del epitelio ciliado

Estimula la migración de las células inflamatorias y la liberación de citocinas

Patógeno humano estricto

Consulte en la [tabla 40-1](#) la enfermedad

## Epidemiología

Distribución universal sin incidencia estacional (en contraposición con la enfermedad que producen la mayor parte de los patógenos respiratorios)

Infecta fundamentalmente a niños de entre 5 y 15 años, pero todos los grupos de población son susceptibles a la enfermedad

Se transmite por la inhalación de las gotitas aerosolizadas

## Diagnóstico

Véase la [tabla 40-2](#)

## Tratamiento, prevención y control

El fármaco de elección es la eritromicina, la doxiciclina o las nuevas fluoroquinolonas

La inmunidad a la reinfección no dura toda la vida, y las vacunas no se han mostrado eficaces

Se ha estimado que cada año se producen 2 millones de casos de neumonía por *M. pneumoniae* y 100.000 ingresos hospitalarios relacionados con esta entidad en Estados Unidos. Sin embargo, la enfermedad por *M. pneumoniae* no es de declaración obligatoria, y no se dispone ampliamente de pruebas diagnósticas fiables, por lo que no se conoce cuál es su verdadera incidencia.

*M. pneumoniae* coloniza la nariz, la garganta, la tráquea y las vías aéreas inferiores de los sujetos infectados y se di-

## CASO CLÍNICO 40-1

Neumonía mortal por *Mycoplasma pneumoniae* en un adulto joven

Caxboeck y cols. (*Wien Klin Wochenschr* 119:379-384, 2007) describieron un caso raro de neumonía mortal por *M. pneumoniae* en una mujer de 18 años sana.

Antes del ingreso hospitalario, la paciente había consultado al médico de cabecera por síntomas respiratorios y la radiografía de tórax era compatible con neumonía.

Se le prescribió una fluoroquinolona, pero la enferma no respondió. Cuando fue ingresada en el hospital, tenía fiebre de 40 °C y tos con expectoración. Se cambió el antibiótico por un macrólido y cefalosporina, pero el estado de la paciente siguió deteriorándose con progresión de los infiltrados pulmonares, aparición de derrame pleural bilateral y datos de insuficiencia hepática. A pesar del tratamiento antibiótico agresivo y el soporte respiratorio, la paciente desarrolló una neumonía hemorrágica con insuficiencia multiorgánica y falleció en el día 35 de ingreso. El diagnóstico de infección por *M. pneumoniae* se basó en la serología positiva y en la ausencia de otros patógenos respiratorios en los estudios microscópicos, los cultivos y las pruebas antigénicas. Aunque el diagnóstico mediante cultivo o la reacción en cadena de la polimerasa hubiera resultado más convincente, este caso ilustra la susceptibilidad de los adultos a las infecciones por micoplasma y el riesgo raro, aunque bien descrito, de que aparezcan complicaciones graves en pacientes susceptibles. Se debe recordar también que esta paciente probablemente presentara alguna alteración inmunológica no diagnosticada que aumentó su susceptibilidad a este patógeno.

semina a través de las gotículas respiratorias más grandes durante los episodios de tos. La infección se suele diseminar entre compañeros de clase, familiares o contactos estrechos. La tasa de ataque es mayor en niños que en adultos (media global, alrededor del 60%), probablemente debido a que la mayoría de los adultos disfruta de una inmunidad parcial como consecuencia de una exposición previa. El período de incubación y el tiempo de infectividad son prolongados; por tanto, la enfermedad puede persistir durante meses. Los niños, especialmente las niñas, están colonizados cuando nacen por *M. hominis*, *M. genitalium* y especies del género *Ureaplasma*, aunque son estas últimas las que se aíslan con una frecuencia mayor. Aunque el estado de portador de estos micoplasmas no suele ser persistente, una pequeña población de niños prepúberes está colonizada. La incidencia de micoplasmas genitales aumenta después de la pubertad, lo que se corresponde con la actividad sexual. Alrededor del 15% de los hombres y de las mujeres sexualmente activos están colonizados por *M. hominis*, mientras que una proporción comprendida entre el 45% y el 75% lo está por *Ureaplasma*. La incidencia del estado de portador en adultos que son sexualmente inactivos no supera a la de los niños en la etapa prepupal. *M. pneumoniae* no forma parte de la flora normal de las mucosas en humanos; sin embargo, se describen portadores prolongados tras la enfermedad sintomática.

**Tabla 40-1** Micoplasmas con importancia clínica

| Microorganismos               | Localización                                 | Enfermedad en el ser humano  |
|-------------------------------|--|--|
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i>  | Aparato respiratorio                         | Traqueobronquitis, faringitis, neumonía, complicaciones secundarias (neurológicas, pericarditis, anemia hemolítica, artritis, lesiones mucocutáneas) |
| <i>Mycoplasma genitalium</i>  | Aparato genitourinario                       | Uretritis no gonocócica, enfermedad inflamatoria pélvica   |
| <i>Mycoplasma hominis</i>     | Aparato respiratorio, aparato genitourinario | Pielonefritis, fiebre puerperal, infecciones sistémicas en inmunodeprimidos  |
| <i>Ureaplasma urealyticum</i> | Aparato respiratorio, aparato genitourinario | Uretritis no gonocócica, pielonefritis, aborto espontáneo, parto prematuro   |

## ENFERMEDADES CLÍNICAS (caso clínico 40-1)

La exposición a *M. pneumoniae* produce típicamente un estado de **portador asintomático**. La presentación clínica más frecuente de la infección por *M. pneumoniae* es la **traqueobronquitis**. A las 2-3 semanas de la exposición aparece

febrícula, malestar, cefalea y tos seca sin expectoración. Puede aparecer también una **faringitis** aguda. Los síntomas empeoran de forma gradual en los siguientes días y pueden persistir durante 2 semanas o más. Las vías bronquiales se infiltran por linfocitos y células plasmáticas. También se puede producir una neumonía (conocida como **neumonía atípica** primaria o neumonía «ambulatoria»), en la que se observa una neumonía parcheada en las radiografías de tórax que característicamente es más llamativa de lo que lo son los hallazgos físicos. Las mialgias y los síntomas digestivos son infrecuentes. Las complicaciones secundarias incluyen alteraciones neurológicas (p. ej., meningoencefalitis, parálisis y mielitis), pericarditis, anemia hemolítica, artritis y lesiones mucocutáneas.

Como la vía genitourinaria se coloniza por otras especies de *Mycoplasma* y *Ureaplasma*, resulta difícil determinar la implicación de estos microorganismos en un paciente concreto. Sin embargo, se acepta en general que *M. genitalium* produce uretritis no gonocócica (UNG) y enfermedad inflamatoria pélvica; *U. urealyticum* puede ocasionar UNG, pielonefritis y abortos espontáneos o partos prematuros, y *M. hominis* puede ser causa de pielonefritis, fiebres puerperales e infecciones sistémicas en inmunodeprimidos. Los indicios que relacionan estos microorganismos con estas enfermedades se basan en 1) el aislamiento de las bacterias de las muestras de los pacientes infectados, 2) una respuesta serológica frente al microorganismo, 3) la mejoría clínica después del tratamiento con los antibióticos específicos, 4) la demostración de la enfermedad en un modelo animal o 5) una combinación de estos hallazgos.

## DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Las pruebas diagnósticas para las infecciones por *M. pneumoniae* se resumen en la [tabla 40-2](#).

**Tabla 40-2** Pruebas diagnósticas de las infecciones por *Mycoplasma pneumoniae*

| Prueba                   | Valoración   |
|--------------------------|--|
| Microscopia              | La prueba no es útil porque los microorganismos no tienen pared celular y no se tiñen con los reactivos convencionales   |
| Cultivo                  | La prueba es lenta (2-6 semanas para dar resultado positivo) y no es sensible; la mayoría de los laboratorios no disponen de ella  |
| Diagnóstico molecular    | Las pruebas de amplificación basadas en la PCR disponen de una excelente sensibilidad; no se ha definido bien la especificidad; se espera que se conviertan en las pruebas diagnósticas de elección a medida que se extienda su utilización                            |
| <b>Serología</b>         |  |
| Fijación del complemento | Los títulos de anticuerpos frente a antígenos glucolípidos alcanzan un valor máximo tras 4 semanas y se mantienen durante 6-12 meses; sensibilidad y especificidad bajas   |
| Enzimoanálisis           | Se dispone de un gran número de pruebas dotadas de unas sensibilidades y especificidades variables; las pruebas frente a la proteína adhesina P1 podrían ser las más específicas   |
| Aglutininas frías        | La sensibilidad y la especificidad son bajas, y se producen reacciones cruzadas con otros patógenos respiratorios (p. ej., virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, adenovirus); aunque se trata de una prueba frecuentemente utilizada, no se recomienda su aplicación |

## Microscopia

La microscopia no tiene valor diagnóstico. Los micoplasmas se tiñen mal debido a la ausencia de pared celular.

## Detección de antígenos

Aunque se han desarrollado pruebas antigénicas para el diagnóstico rápido de *M. pneumoniae*, estas pruebas tienen una sensibilidad y especificidad bajas y no se recomiendan.

## Pruebas basadas en los ácidos nucleicos

Se han desarrollado pruebas de amplificación basadas en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de dianas específicas de la especie para todas las especies patógenas de *Mycoplasma* y *Ureaplasma*. Las pruebas muestran una sensibilidad excelente, pero la especificidad está mal definida, de forma que estas pruebas pueden mostrar reacciones cruzadas con especies avirulentas que colonizan a las personas. Además, no existen pruebas de PCR comercializadas en este momento, de forma que estos estudios se limitan a laboratorios de investigación y referencia.

## Cultivo

Al contrario de lo que ocurre con otros micoplasmas, *M. pneumoniae* es un aerobio estricto. Este micoplasma se puede aislar de los lavados faríngeos, de los lavados bronquiales o del esputo expectorado. Los lavados son más fiables que el esputo expectorado, ya que la mayoría de los pacientes presenta una tos seca no productiva y, por tanto, no expectoran. La muestra se debe inocular en medios especiales complementados con suero (que proporciona esteroides), extracto de levadura (el cual aporta precursores de los ácidos nucleicos), glucosa, un indicador de pH y penicilina (para inhibir a otras bacterias). Los microorganismos crecen lentamente en cultivos y su tiempo de duplicación es de 6 horas.

Aunque un cultivo positivo es un indicio definitivo de enfermedad, es relativamente **poco sensible**. En un estudio bien diseñado, el 36% de las cepas se detectó en un plazo de 2 semanas, mientras que la detección de las restantes cepas necesitó un período más prolongado de incubación (hasta de 6 semanas). En otro estudio, tan sólo el 64% de los cultivos de pacientes con indicios serológicos de una infección aguda por *Mycoplasma* obtuvo resultados positivos. El crecimiento de los microorganismos en cultivo está indicado por el metabolismo de la glucosa, el cual se acompaña de un cambio del pH.

Las colonias de *M. pneumoniae* son pequeñas y tienen un aspecto granular homogéneo («forma de mora»), lo que se diferencia de la morfología «de huevo frito» de otros micoplasmas. La identificación de las cepas se puede confirmar por la inhibición de su crecimiento con los antiseros específicos. Como este microorganismo es de difícil crecimiento y los resultados no suelen estar disponibles en muchas semanas, en la mayor parte de los laboratorios no se realizan los cultivos.

*M. hominis* es un anaerobio facultativo que crece en 1 a 4 días, y que metaboliza la arginina, pero no la glucosa. Las colonias tienen un aspecto característico «de huevo frito». La inhibición de su crecimiento con antiseros específicos se usa para distinguirlos de otros micoplasmas genitales. *Ureaplasma* necesita urea para su crecimiento, pero se inhibe por la elevada alcalinidad que provoca el metabolismo de la urea. Por tanto, el medio de cultivo debe estar complementado con urea y muy tamponado. Incluso aunque se tomen estas medidas, los ureaplasmas mueren rápidamente tras su aislamiento inicial.

## Detección de anticuerpos

Únicamente se dispone de pruebas serológicas para *M. pneumoniae*. La detección de los anticuerpos frente a *M. pneumoniae* mediante la fijación del complemento constituye el patrón de referencia serológico convencional. Sin embargo, la sensibilidad de la prueba es baja y los anticuerpos frente al antígeno glucolípido diana también se forman como consecuencia de la exposición a otras especies de *Mycoplasma* y a los tejidos del hospedador. Se han comercializado algunos enzimo-inmunoanálisis para la detección de anticuerpos de inmunoglobulina M (IgM) e IgG. En general, estas pruebas resultan más sensibles que las de fijación de complemento y los cultivos. La desventaja de estas pruebas es que se deben recoger los sueros en las fases iniciales de la enfermedad y después repetirlos a las 3-4 semanas para demostrar el aumento del título de los anticuerpos.

Históricamente se emplearon reacciones no específicas a los glucolípidos de la membrana externa de *M. pneumoniae*. La más útil de estas reacciones es la producción de **aglutininas frías** (anticuerpos IgM que se unen al antígeno I de la superficie de los eritrocitos humanos a 4 °C). Esta prueba es poco sensible e inespecífica, por lo que no se debería realizar.

## TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

La eritromicina, las tetraciclinas (especialmente la doxiciclina) y las fluoroquinolonas más modernas son igual de eficaces para tratar las infecciones por *M. pneumoniae*, aunque las tetraciclinas y las fluoroquinolonas se reservan para los adultos. Las tetraciclinas tienen la ventaja de ser eficaces frente a la mayoría de los otros micoplasmas y clamidias, una causa frecuente de UNG. La eritromicina y las tetraciclinas se usan para tratar las infecciones por *Ureaplasma*. Al contrario que otros micoplasmas, *M. hominis* es resistente a la eritromicina y algunas veces a las tetraciclinas. Se ha usado la clindamicina para tratar las infecciones producidas por estas cepas resistentes.

La prevención de la enfermedad por *Mycoplasma* es problemática. Las infecciones por *M. pneumoniae* se propagan por contacto estrecho; por tanto, el aislamiento de las personas infectadas teóricamente reduciría el riesgo de infección. Sin embargo, el aislamiento es impracticable, puesto que los pacientes suelen ser infecciosos durante un período de tiempo prolongado, incluso mientras están recibiendo antibióticos. Tanto las vacunas inactivadas como las vivas atenuadas han presentado malos resultados. La inmunidad protectora que confiere esta infección es baja. Las infecciones por *M. hominis*, *M. genitalium* y *Ureaplasma* se transmiten por contacto sexual. Por tanto, estas enfermedades se pueden prevenir evitando los contactos sexuales sin protección.

## ESTUDIO DE UN CASO Y PREGUNTAS

Una estudiante universitaria de 21 años presentó letargo, cefalea, tos, febrícula, escalofríos y sudoración nocturna. Cuando fue examinada en el centro de salud, tenía tos no productiva y disnea con el ejercicio. El pulso era de 95 latidos/min y la frecuencia respiratoria fue de 28 respiraciones/min. La faringe tenía un aspecto eritematoso; a la auscultación tenía roncus y sibilancias diseminadas sin signos de condensación. Los resultados de la radiografía de tórax mostraban infiltrados parcheados. Una tinción de Gram del esputo reveló la presencia de numerosos leucocitos, pero no de microorganismos. El título de anticuerpos en la prueba de fijación del complemento para *Mycoplasma* que se llevó a cabo en una muestra recogida en el momento del ingreso fue de 1:8; el título en una muestra recogida 1 semana más tarde fue de 1:32. La paciente se trató con eritromicina, y la enfermedad respondió lentamente en 2 semanas.

1. Si se hubieran hecho cultivos, ¿cuáles habrían sido las mejores muestras? ¿Cuándo se dispondría de los resultados? ¿Cuáles son la sensibilidad y la especificidad del cultivo en un paciente infectado por *M. pneumoniae*?
2. Describa la epidemiología de las infecciones por *M. pneumoniae*. ¿Qué aspectos de este caso son característicos de estas infecciones?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

## BIBLIOGRAFÍA

- Blasi F, et al: *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae*, *Semin Resp Crit Care Med* 26:617-624, 2005.
- Citti C, Nouvel L, Baranowski E: Phase and antigenic variation in mycoplasmas, *Future Microbiol* 5:1073-1085, 2010.
- Loens K, et al: Molecular diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* respiratory tract infections, *J Clin Microbiol* 41:4915-4923, 2003.
- McGowin C, Anderson-Smits C: *Mycoplasma genitalium*: an emerging cause of sexually transmitted disease in women, *PLoS Pathogens* 7:e1001324, 2011.
- Templeton KE, et al: Comparison and evaluation of real-time PCR, real-time nucleic acid sequence-based amplification, conventional PCR, and serology for diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae*, *J Clin Microbiol* 41:4366-4371, 2003.
- Waites K, Katz B, Schelonka R: Mycoplasmas and Ureaplasmas as neonatal pathogens, *Clin Microbiol Rev* 18:757-789, 2005.
- Waites K, Talkington D: *Mycoplasma pneumoniae* and its role as a human pathogen, *Clin Microbiol Rev* 17:697-728, 2004.
- Waites K, Talkington D: New developments in human diseases due to mycoplasmas. In Blanchard A, Browning G, editors: *Mycoplasmas: pathogenesis, molecular biology, and emerging strategies for control*, Norwich, United Kingdom, 2005, Horizon Scientific Press, pp 289-354.

## RESPUESTAS

---

1. Los micoplasmas carecen de una pared celular y su membrana celular contiene esteroides. La ausencia de pared celular confiere a las bacterias resistencia frente a los antibióticos que interfieren en la síntesis de la pared celular (p. ej., penicilinas, cefalosporinas, carbapenems, vancomicina).

2. *M. pneumoniae* causa infecciones respiratorias (traqueobronquitis, faringitis, neumonía); *M. genitalium* está implicado en la uretritis y en la enfermedad inflamatoria pélvica; *M. hominis* está implicado en infecciones del aparato

respiratorio y del aparato urinario, así como en infecciones sistémicas en pacientes inmunodeprimidos.

3. El diagnóstico de laboratorio de las infecciones por *M. pneumoniae* es problemático porque el cultivo no se realiza en la mayoría de los laboratorios, la microscopia no tiene valor diagnóstico y la serología es poco sensible. La mejor prueba diagnóstica es la reacción en cadena de la polimerasa en relación con las dianas específicas de especie, aunque se dispone fundamentalmente de esta prueba en los laboratorios comerciales o en centros diagnósticos sofisticados.

## ESTUDIO DE UN CASO: RESPUESTAS

---

1. Esta paciente presenta neumonía atípica causada por *M. pneumoniae*. El microorganismo se puede cultivar a partir de los lavados faríngeos, de los lavados bronquiales o del esputo expectorado. Debido a que los pacientes generalmente no tienen una tos productiva (como en el caso de esta paciente), no es posible la recogida del esputo expectorado. Los lavados faríngeos pueden ser una muestra sensible, no invasiva. El cultivo tiene una sensibilidad relativamente baja y necesita una incubación de hasta 6 semanas. Por esta razón, pocos laboratorios se basan en este método. La serología (como se utilizó en este caso) es el procedimiento diagnóstico

más frecuentemente empleado, pero también es poco sensible. El método diagnóstico de elección actual es la técnica de amplificación de ácidos nucleicos basada en la PCR; sin embargo, las pruebas de PCR no se encuentran ampliamente disponibles en este momento.

2. La neumonía causada por *M. pneumoniae* se produce a lo largo de todo el año. Aunque es más frecuente en los niños en edad escolar y en los adultos jóvenes, se puede dar en todos los grupos de edad. La infección se produce por diseminación de persona a persona a través de las secreciones respiratorias infecciosas. La edad de esta paciente y su presentación clínica es característica de la infección por *M. pneumoniae*.



## Rickettsia y Orientia

Los miembros de la familia Rickettsiaceae son patógenos intracelulares importantes, y las especies representativas se encuentran en todo el mundo.

1. Las especies de *Rickettsia* se subdividen en dos grupos. Mencione dos ejemplos de cada grupo y las enfermedades causadas por estas bacterias.
2. ¿Qué elemento es responsable de las manifestaciones clínicas de las infecciones por *Rickettsia rickettsii*?
3. ¿Cuáles son las pruebas más fiables para el diagnóstico de las rickettsiosis?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

Los géneros *Rickettsia* (el cual debe su nombre a Howard Ricketts), *Ehrlichia* (el cual recibe su nombre de Paul Ehrlich) y *Coxiella* (cuyo nombre deriva de Herald Cox) se han clasificado tradicionalmente dentro de una misma familia, Rickettsiaceae, por componerse en los tres casos de bacilos gramnegativos aerobios intracelulares obligados. El análisis de secuencias de ácido desoxirribonucleico (ADN) invalidó este sistema de clasificación. Se observó que el antiguo género *Rickettsia* había de subdividirse en dos géneros (*Rickettsia* y *Orientia*) y *Ehrlichia* en otros dos géneros (*Ehrlichia* y *Anaplasma*). Este capítulo describe los géneros *Rickettsia* y *Orientia*, y los otros dos géneros de microorganismos intracelulares se comentan en el capítulo 42.

Los microorganismos incluidos dentro de la familia Rickettsiaceae son pequeños ( $0,3 \times 1-2 \mu\text{m}$ ), se parecen a nivel estructural a los bacilos gramnegativos, aunque se tiñen mal con la tinción de Gram, y crecen sólo en el citoplasma de las células eucariotas. Las especies patógenas de *Rickettsia* y *Orientia* (tabla 41-1) se mantienen en reservorios animales y artrópodos y se transmiten por vectores artrópodos (p. ej., garrapatas, piojos, pulgas, ácaros). Los seres humanos son hospedadores accidentales. Las especies de *Rickettsia* se subdividen en las del grupo de las fiebres exantemáticas y el grupo del tifus. Al menos 12 especies de *Rickettsias* del grupo de las fiebres exantemáticas se han asociado con enfermedad humana y en este capítulo se analizan *Rickettsia rickettsii* (fiebre exantemática de las Montañas Rocosas) y *Rickettsia akari* (viruela por rickettsias). Si se desea una revisión exhaustiva de los demás miembros del grupo de las fiebres exantemáticas de todo el mundo, consulte la revisión de Parola y cols. Dos especies de *Rickettsia* forman parte del grupo del tifus: *R. prowazekii* y *R. typhi*. En el género *Orientia* sólo se incluye una especie: *Orientia tsutsugamushi*.

Las rickettsias se mantienen en reservorios, sobre todo roedores y sus artrópodos vectores (p. ej., garrapatas, ácaros y piojos) (fig. 41-1). Dado que en los artrópodos se da la transmisión transovárica, pueden hacer las veces de vector y también de hospedador. Una excepción a esta regla la constituye *Rickettsia prowazekii*, en la que el hospedador primario es el ser humano y el vector artrópodo es el piojo corporal humano. La bacteria mata a los piojos, de forma que la transmisión transovárica no tiene importancia. La distribución de las

enfermedades causadas por las rickettsias se ve determinada por la distribución de los artrópodos que actúan como hospedadores o vectores. Casi todas las infecciones con vectores garrapata (como la fiebre exantemática) presentan una distribución geográfica restringida, mientras que las infecciones por rickettsias en las que participan otros vectores, como los piojos (*R. prowazekii*), las pulgas (*R. typhi*) y los ácaros (*R. akari*, *O. tsutsugamushi*) muestran una distribución universal (tabla 41-2).

### FISIOLOGÍA Y ESTRUCTURA

Las estructuras de la pared celular de *Rickettsia* son características de los bacilos gramnegativos, con una capa de peptidoglucano y lipopolisacárido (LPS). Sin embargo, la capa de peptidoglucano es mínima (se tiñe débilmente con la tinción de Gram) y el LPS tiene sólo una actividad de endotoxina débil. *Orientia* carece de la capa de peptidoglucano y de LPS. Estos microorganismos se visualizan mejor mediante las tinciones de Giemsa o de Giménez (fig. 41-2). Las bacterias no tienen flagelos y *Rickettsia* está rodeada de una biopelícula poco adherente. *Rickettsia* y *Orientia* son parásitos intracelulares estrictos que se encuentran libres en el citoplasma de las células infectadas.

Las bacterias acceden al interior de las células eucariotas mediante la unión con receptores de la superficie de la célula hospedadora y la estimulación de la fagocitosis. Después de ser engullidas, *Rickettsia* y *Orientia* degradan la membrana del fagolisosoma mediante la producción de fosfolipasa y han de pasar al citoplasma para poder sobrevivir. La multiplicación en la célula hospedadora por fisión binaria es lenta (tiempo de generación, de 9 a 12 horas). *Orientia* y el grupo de la fiebre exantemática de *Rickettsia* se desarrollan en el citoplasma y el núcleo de las células infectadas, y se liberan de las células de manera continua a través de largas proyecciones citoplásmicas. Por el contrario, el grupo del tifus se acumula en el citoplasma celular hasta provocar la lisis de las membranas celulares con destrucción de la célula y liberación de las bacterias. Se cree que la principal diferencia radica en la movilidad intracelular: el grupo de la fiebre exantemática es capaz de polimerizar actina de la célula hospedadora, mientras que el grupo del tifus carece del gen necesario para esta

**Tabla 41-1** *Rickettsia* y *Orientia* importantes

| Microorganismo                | Origen histórico   |
|-------------------------------|--|
| <i>Rickettsia rickettsii</i>  | Recibe su nombre en honor a Howard Ricketts, que relacionó a la garrapata de los bosques como vector de la fiebre exantemática de las Montañas Rocosas |
| <i>R. akari</i>               | <i>akari</i> , ácaro; el vector de la viruela por rickettsias  |
| <i>R. prowazekii</i>          | Recibe su nombre en honor a Stanislav von Prowazek, uno de los primeros investigadores acerca del tifus que falleció víctima de esta enfermedad        |
| <i>R. typhi</i>               | <i>typhi</i> , tifus o fiebre  |
| <i>Orientia tsutsugamushi</i> | <i>Orientia</i> , oriente; <i>tsutsugamushi</i> , enfermedad por ácaros; nombre popular de este cuadro en Oriente                                      |

actividad. Las bacterias se tornan inestables y mueren con rapidez tras ser liberadas de la célula hospedadora.

Se ha secuenciado el genoma de *R. prowazekii*, lo que ha permitido disponer de información sobre la naturaleza parasitaria de estas bacterias. Las bacterias dependen de la célula hospedadora para muchas funciones: metabolismo de los carbohidratos y síntesis de lípidos, nucleótidos y aminoácidos. Las bacterias pueden sintetizar adenosina trifosfato (ATP) por el ciclo de los ácidos tricarbóxicos o pueden comportarse como parásitos a nivel energético y emplear el ATP de la célula hospedadora mientras esté disponible. *R. prowazekii* tiene una enzima parasitaria (ATP/ADP [adenosina difosfato] translocasa) que facilita la transferencia de ATP desde la célula hospedadora a la bacteria.

**RICKETTSIA RICKETTSII (cuadro 41-1)**

**Patogenia e inmunidad**

El patógeno del ser humano más frecuente en EE.UU. es *R. rickettsii*, el agente etiológico de la **fiebre exantemática de las Montañas Rocosas**. No existen indicios de que *R. rickettsii* produzca toxinas o de que la respuesta inmunitaria del hospedador sea la responsable de las manifestaciones patológicas de la fiebre exantemática de las Montañas Roc-


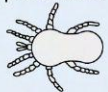
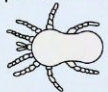


**Tabla 41-2** Distribución de las especies de *Rickettsia* y *Orientia* que se asocian a enfermedad humana

| Microorganismo          | Enfermedad humana                           | Distribución  |
|-------------------------|---|---|
| <i>R. rickettsii</i>    | Fiebre exantemática de las Montañas Rocosas | Hemisferio occidental (EE.UU., Canadá, México, Panamá, Costa Rica, Brasil, Colombia, Argentina) |
| <i>R. akari</i>         | Viruela por <i>Rickettsia</i>               | EE.UU., Ucrania, Croacia, Corea   |
| <i>R. prowazekii</i>    | Tifus epidémico                             | Universal   |
|                         | Tifus recrudescente                         | Universal   |
|                         | Tifus esporádico                            | EE.UU.  |
| <i>R. typhi</i>         | Tifus endémico (murino)                     | Universal   |
| <i>O. tsutsugamushi</i> | Tifus de las malezas                        | Japón, Asia oriental, norte de Australia, zona occidental y suroccidental del Pacífico          |

sas. La **proteína de la membrana externa A (OmpA)**, que se expresa sobre la superficie de *R. rickettsii*, es responsable de la capacidad de la bacteria de adherirse a las células endoteliales. Cuando la bacteria entra en la célula, se libera del fagosoma, se multiplica con libertad en el citoplasma y el núcleo y sale de una célula para pasar a la adyacente. Las principales manifestaciones clínicas parecen ser consecuencia de la replicación de las bacterias en las células endoteliales, lo que origina un daño ulterior a estas células y la extravasación de los vasos sanguíneos. La hipovolemia y la hipoproteinemia provocadas por la pérdida de plasma hacia los tejidos pueden llevar a la reducción de la perfusión de varios órganos y a procesos de insuficiencia orgánica. La respuesta inmunitaria del hospedador frente a la infección se basa en la destrucción intracelular mediada por citocinas y la eliminación por linfocitos CD8 citotóxicos. La respuesta humoral a las proteínas de la membrana externa de las rickettsias también puede desempeñar una importante función.

**Epidemiología**

En 2010 se notificaron en EE.UU. casi 2.000 casos de fiebre exantemática de las Montañas Rocosas (fig. 41-3). Más del 90% de las infecciones se produjeron entre **abril y septiembre**, que se corresponde con el período de máxima actividad de las garrapatas, y la mayor parte de ellas se produjeron en la región sur de la costa atlántica de EE.UU. La distribución de la

| Enfermedad                                  | Micro-organismo         | Vector  | Reservorio                                    |
|---|-------------------------|---|---|
| Fiebre exantemática de las Montañas Rocosas | <i>R. rickettsii</i>    | Vehiculada por garrapatas            | Garrapatas, roedores silvestres               |
| Viruela por rickettsias                     | <i>R. akari</i>         | Vehiculada por ácaros                | Ácaros, roedores silvestres                   |
| Tifus de los matorrales                     | <i>O. tsutsugamushi</i> | Ácaros (nigua), roedores silvestres  | Ácaros (nigua), roedores silvestres           |
| Tifus epidémico                             | <i>R. prowazekii</i>    | Vehiculada por piojos                | Humanos, ardillas, pulgas, ardillas voladoras |
| Tifus endémico murino                       | <i>R. typhi</i>         | Vehiculada por pulgas                | Roedores silvestres                           |

**Figura 41-1** Epidemiología de las infecciones frecuentes por *Rickettsia* y *Orientia*.



**Figura 41-2** Tinción de Giménez de células de cultivo tisular infectadas por el grupo de la fiebre exantemática de *Rickettsia*. (De Cohen J, Powderly WG: *Infectious diseases*, 2.ª ed., St. Louis, 2004, Mosby.)

## CUADRO 41-1

Resumen de *Rickettsia rickettsii*

## Biología, virulencia y enfermedad

- Bacterias intracelulares pequeñas
- Se tiñen mal con la tinción de Gram; se tiñen mejor con Giemsa y Giménez
- La replicación se produce en el citoplasma y el núcleo de las células endoteliales produciendo vasculitis
- El crecimiento intracelular protege a las bacterias de la eliminación inmune
- La fiebre exantemática de las Montañas Rocosas se caracteriza por fiebre elevada, cefalea intensa, mialgias y exantema; las complicaciones son frecuentes en pacientes no tratados o cuando se retrasa el diagnóstico

## Epidemiología

- Rickettsia rickettsii* es la rickettsia patógena más frecuente en EE.UU.
- Las garrapatas duras (como la garrapata del perro, la garrapata de la madera) son los principales reservorios y vectores
- La transmisión requiere un contacto prolongado
- Se distribuye en el hemisferio occidental; en EE.UU., la infección es más frecuente en el Atlántico sur
- La enfermedad es más frecuente de abril a septiembre

## Diagnóstico

- La serología (p. ej., prueba de microinmunofluorescencia) se suele emplear para el diagnóstico

## Tratamiento, prevención y control

- La doxiciclina es el fármaco de elección
- Los individuos deben evitar las zonas con garrapatas infectadas, llevar ropas protectoras y usar insecticidas eficaces
- Los individuos se deberían quitar inmediatamente las garrapatas adheridas
- No se dispone en la actualidad de vacuna

enfermedad se parece a la del principal reservorio y vector de *R. rickettsiae*, las **garrapatas duras** de la familia Ixodidae. Las dos garrapatas duras que se asocian con más frecuencia a este cuadro en EE.UU. son la **garrapata del perro (*Dermacentor variabilis*)** en los estados surorientales y la Costa Oeste y la **garrapata de los bosques (*Dermacentor andersoni*)** en los estados de las Montañas Rocosas y la región suroriental de Canadá. Se han descrito otras garrapatas vectores en América del Sur y Central. Una persona debe estar expuesta a la garrapata durante un período de tiempo prolongado (p. ej., de 6 horas o más) antes de que se produzca la transmisión. Las rickettsias avirulentas latentes se activan cuando el insecto se alimenta con sangre caliente, y posteriormente son liberadas de las glándulas salivales del vector en la sangre del hospedador humano.

## Enfermedades clínicas (caso clínico 41-1)

La enfermedad sintomática se desarrolla 7 días (entre 2 y 14 días) después de la picadura de la garrapata (tabla 41-3), aunque el paciente puede no acordarse de la picadura indolora de la garrapata. El inicio de la enfermedad está precedido por una fiebre elevada con cefalea, que se puede asociar a malestar, mialgias, náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea. El 90% de los pacientes desarrollan un exantema macular a los 3 días, inicialmente en las muñecas, los brazos y los tobillos, que posteriormente se disemina hacia el tronco. Las palmas y las plantas se afectan en algunos casos. El exantema puede evolucionar a una forma «exantemática» o petequeal, que es indicativa de una enfermedad más grave. Las complicaciones de la fiebre exantemática de las Montañas Rocosas son manifestaciones neurológicas, insuficiencia pulmonar y renal y alteraciones cardíacas. El retraso en el diagnóstico, porque la clínica no sea característica o porque el médico no reconozca la enfermedad, se asocia a un peor pronóstico. La mortalidad de la enfermedad no tratada es del 10-25%.

## Diagnóstico de laboratorio

## Microscopia

Aunque las rickettsias se tiñen débilmente con la tinción de Gram, se pueden teñir con los métodos de Giemsa y de

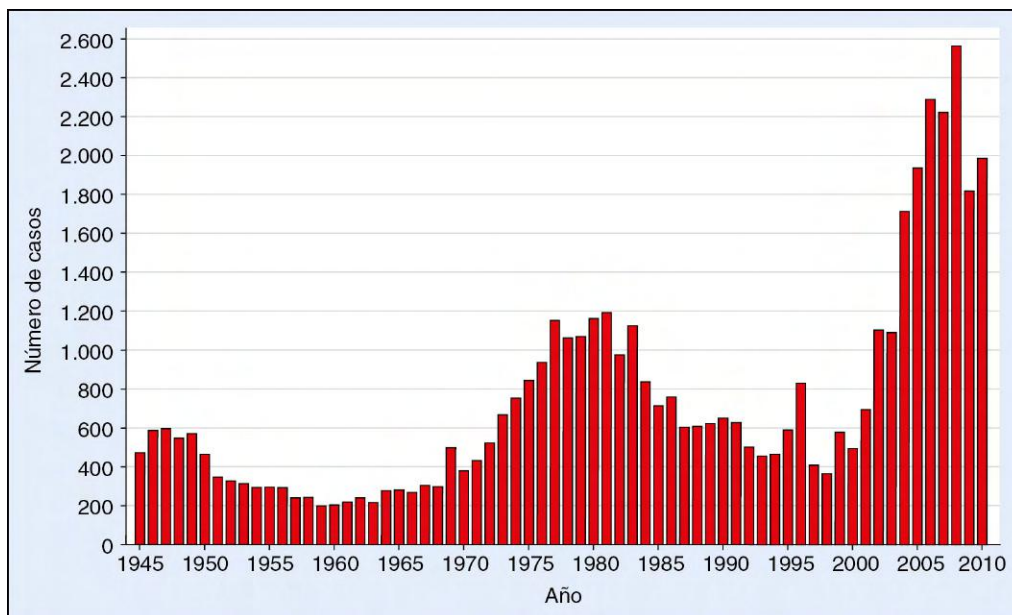


Figura 41-3 Incidencia de fiebre exantemática de las Montañas Rocosas en EE.UU. entre 1945 y 2005.

## CASO CLÍNICO 41-1

## Fiebre exantemática de las Montañas Rocosas

Oster y cols. (*N Engl J Med* 297:859-863, 1977) describieron una serie de pacientes que adquirieron la fiebre exantemática de las Montañas Rocosas tras trabajar con *R. rickettsii* en el laboratorio. Un paciente, un técnico veterinario de 21 años, consultó por mialgias y tos sin expectoración. Recibió tratamiento con penicilina y fue dado de alta. Durante los siguientes días presentó escalofríos y cefalea. Cuando volvió al hospital, tenía 40 °C de fiebre y un exantema macular en las extremidades y el tronco. Se comenzó la administración de tetraciclina intramuscular, pero la fiebre persistió y el exantema evolucionó para formar petequias en el tronco, las extremidades y las plantas. El paciente desarrolló derrame pleural bilateral y se inició el tratamiento con tetraciclina intravenosa. Durante las 2 semanas siguientes los derrames se resolvieron y el paciente se recuperó lentamente, pero sin complicaciones. Aunque este paciente no trabajaba de forma directa con *R. rickettsii*, había visitado un laboratorio que procesaba esta bacteria. Este paciente ilustra la presentación típica de la fiebre exantemática de las Montañas Rocosas, con cefaleas, fiebre, mialgias y un exantema macular, que puede evolucionar a un exantema petequial o «moteado».

Giménez. Los anticuerpos específicos marcados con fluoresceína se pueden emplear, igualmente, para teñir las bacterias intracelulares en muestras de tejido de las biopsias. Esta detección directa de los antígenos de las rickettsias constituye un método rápido para confirmar el diagnóstico clínico de la fiebre exantemática de las Montañas Rocosas, pero principalmente está disponible sólo en los laboratorios de referencia.

**Pruebas basadas en los ácidos nucleicos**

En la actualidad se utilizan pruebas de amplificación de ácidos nucleicos específicos en muchos laboratorios de referencia para el diagnóstico de enfermedades rickettsiósicas. Se emplean diversos genes diana, como secuencias génicas de las proteínas de la membrana externa (OmpA, OmpB), la lipoproteína de 17 kDa y la citrato sintasa. Por desgracia, estos ensayos de reacción en cadena de la polimerasa son relativamente poco sensibles cuando se utilizan muestras de sangre.

**Cultivo**

Aunque el aislamiento de las rickettsias en sistemas de cultivo celulares o huevos embrionados resulta relativamente sencillo, sólo los laboratorios de referencia con amplia experiencia con este microorganismo realizan cultivos de forma rutinaria.

Si se intenta cultivarlo, se deberían elegir muestras de la capa leucocitaria de la sangre o una biopsia de piel.

**Detección de anticuerpos**

Aunque la prueba de Weil-Felix (que implica la aglutinación diferencial de los antígenos de *Proteus*) se ha utilizado tradicionalmente para el diagnóstico de las infecciones por rickettsias, en la actualidad no se recomienda como consecuencia de su falta de sensibilidad y especificidad. Por desgracia, esta prueba aún se utiliza en laboratorios con recursos limitados. La prueba serológica que se considera el método de referencia es la microinmunofluorescencia (MIF). La prueba detecta la presencia de anticuerpos frente a proteínas de la membrana externa (específicos de especie) y antígeno LPS. Se debe realizar un inmunoensayo Western blot con el fin de definir las especies individuales debido a que distintas especies de rickettsias comparten el antígeno lipopolisacárido. La sensibilidad y especificidad de la MIF es elevada y se suelen encontrar concentraciones diagnósticas de anticuerpos en la segunda semana de enfermedad. Se comercializan también inmunoensayos enzimáticos, pero su sensibilidad y especificidad es inferior en general que la de la MIF.

**Tratamiento, prevención y control**

El fármaco de elección para el tratamiento de todas las infecciones por rickettsias es la **doxiciclina**. Aunque en general las tetraciclinas están contraindicadas en las mujeres gestantes y los niños pequeños, este antibiótico se recomienda en todos los pacientes con sospecha de enfermedad por rickettsias porque es el tratamiento más eficaz y una enfermedad mal tratada se asocia a una morbilidad elevada. Las fluoroquinolonas (p. ej., ciprofloxacino) tienen una buena actividad *in vitro*, pero hay poca experiencia clínica como para poder recomendar este antibiótico como tratamiento primario. El cloranfenicol también muestra actividad *in vitro* frente a las rickettsias, pero su uso para el tratamiento de las infecciones se asocia a una incidencia elevada de recaídas. El diagnóstico e inicio rápido del tratamiento adecuado suele condicionar un pronóstico satisfactorio, pero por desgracia esto puede no ser así cuando los signos clínicos esenciales (p. ej., exantema) aparecen tarde o no lo hacen. Además, con frecuencia no se dispone de los resultados serológicos hasta 2 semanas o más después del inicio de la enfermedad, lo que retrasa el comienzo del tratamiento. Por tanto, se recomienda iniciar el tratamiento empírico con doxiciclina en cuanto se considere posible este diagnóstico.

No existe ninguna vacuna para la fiebre exantemática de las Montañas Rocosas. Por tanto, evitar las zonas con garrapatas infestadas, usar ropa protectora y repelentes para insectos y eliminar inmediatamente las garrapatas adheridas son las

**Tabla 41-3** Evolución de las enfermedades humanas producidas por las especies de *Rickettsia* y *Orientia*

| Enfermedad                                  | Período medio de incubación (días) | Presentación clínica  | Exantema                                 | Escara | Mortalidad sin tratamiento (%) |
|---|------------------------------------|---|--|--------|--------------------------------|
| Fiebre exantemática de las Montañas Rocosas | 7                                  | Inicio brusco; fiebre, cefalea, malestar, mialgias, náuseas, vómitos, dolor abdominal | >90%; macular; extensión centripeta      | No     | 10-25                          |
| Viruela por <i>Rickettsia</i>               | 9-14                               | Inicio brusco; fiebre, cefalea, escalofríos, mialgias, fotofobia                      | 100%; papulovesicular; generalizado      | Sí     | Baja                           |
| Tifus epidémico                             | 8                                  | Inicio brusco; fiebre, cefalea, escalofríos, mialgias, artralgia                      | 20-80%; macular; extensión centrífuga    | No     | 20                             |
| Tifus endémico                              | 7-14                               | Inicio gradual; fiebre, cefalea, mialgias, tos  | 50%; exantema maculopapular en el tronco | No     | Baja                           |
| Tifus de las malezas                        | 10-12                              | Inicio brusco; fiebre, cefalea, mialgias  | <50%; exantema maculopapular; centrífugo | No     | 1-15                           |

## CASO CLÍNICO 41-2

## Viruela por rickettsias en la ciudad de Nueva York

Koss y cols. (*Arch Dermatol* 139:1545-1552, 2003) describieron 18 casos de viruela por rickettsias diagnosticados en el *Columbia Presbyterian Medical Center* de la ciudad de Nueva York en un período de 20 meses posterior al ataque terrorista con carbunco del otoño de 2001. Los pacientes acudieron al hospital porque tenían una escara necrótica y se consideró que tenían un carbunco cutáneo. Los enfermos presentaron también fiebre, cefalea y un exantema papulovesiculoso. Muchos de ellos referían también mialgias, dolor de garganta, artralgias y síntomas digestivos. Las tinciones inmunohistoquímicas de las biopsias de la escara y la piel confirmaron el diagnóstico de viruela por rickettsias y descartaron el carbunco cutáneo. Estos pacientes ilustran las dificultades para reconocer enfermedades poco frecuentes, aunque la presentación clínica sea característica.

mejores medidas preventivas. Es prácticamente imposible eliminar el reservorio de garrapatas, ya que pueden sobrevivir hasta 4 años sin alimentarse.

**RICKETTSIA AKARI**

*R. akari*, el microorganismo responsable de la **viruela por rickettsias**, es una de las pocas rickettsias del grupo de las fiebres exantemáticas que tiene una distribución **cosmopolita** y se transmite por **ácaros** infectados. Se han descrito casos confirmados mediante cultivo de la enfermedad en Ucrania, Croacia, Corea y EE.UU., principalmente en la región de la ciudad de Nueva York. Se describió una agregación de casos en esta última ciudad tras la liberación de *Bacillus anthracis* en el año 2001, ya que las biopsias de las escaras de los ciudadanos demostraron presencia de *R. akari* en lugar de *B. anthracis* (**caso clínico 41-2**). A partir de esta experiencia se considera que la viruela por rickettsias puede estar infradiagnosticada en las regiones endémicas.

Las infecciones por *R. akari* se mantienen en la población de roedores, a través de la picadura de los ectoparásitos del ratón (p. ej., ácaros) y en los ácaros por transmisión transovárica. Las personas se convierten en hospedadores accidentales cuando reciben la mordedura de un ácaro infectado.

La infección clínica por *R. akari* es bifásica. En primer lugar se desarrolla una pápula en el lugar de la picadura del ácaro en el hospedador. La pápula aparece alrededor de 1 semana después de la picadura y progresa rápidamente a la ulceración y a la **formación de una escara**. Durante este período, las rickettsias se diseminan sistémicamente. Después de un período de incubación de 7 a 24 días (media, de 9 a 14 días), la segunda fase de la enfermedad se desarrolla de forma brusca, con **fiebre alta**, cefalea importante, escalofríos, sudoración, mialgias y fotofobia. Aparece un **exantema papulovesicular** generalizado en 2 o 3 días. Se observa una progresión del exantema en forma de erupción, en el que aparecen vesículas y, posteriormente, costras. La presencia de exantema distingue esta enfermedad del carbunco y, cuando el paciente sufre una fiebre elevada con escaras, se suscita el diagnóstico de viruela por rickettsias. A pesar del aspecto del exantema diseminado, la rickettsiosis pustulosa o viruela rickettsial suele ser leve y no tener complicaciones, y los pacientes disfrutan de una recuperación completa sin

## CUADRO 41-2

Resumen de *Rickettsia prowazekii***Biología, virulencia y enfermedad**

- Bacterias intracelulares pequeñas
- Se tiñen mal con la tinción de Gram; mejor con las de Giemsa y Giménez
- Se replican en el citoplasma de las células endoteliales produciendo vasculitis
- El crecimiento intracelular protege a las bacterias de la eliminación inmune
- El tifus epidémico (tifus transmitido por piojos) se caracteriza por fiebre alta, cefalea intensa y mialgias
- El tifus recrudescente (enfermedad de Brill-Zinsser) es una forma más leve de la enfermedad

**Epidemiología**

- Los humanos son el principal reservorio; se transmiten de una persona a otra mediante un piojo vector
- Se cree que la enfermedad esporádica se transmite de las ardillas a los humanos mediante las pulgas de las ardillas
- La enfermedad recrudescente se puede desarrollar años después de la infección inicial
- Las personas con mayor riesgo son aquellas que viven hacinadas y en malas condiciones sanitarias
- Distribución universal, la mayor parte de las infecciones se da en Centroamérica y Sudamérica y en África
- La enfermedad esporádica se ve en el este de EE.UU.

**Diagnóstico**

- La prueba de la microinmunofluorescencia es la prueba de elección

**Tratamiento, prevención y control**

- La doxiciclina es el fármaco de elección
- El control se logra con la mejora de las condiciones de vida y con la reducción de la población de piojos mediante el uso de insecticidas
- Se dispone de una vacuna inactivada para los grupos de alto riesgo

necesidad de tratamiento en 2 o 3 semanas. El tratamiento específico con doxiciclina acelera el proceso.

**RICKETTSIA PROWAZEKII (cuadro 41-2)****Epidemiología**

*R. prowazekii*, uno de los dos miembros del grupo de rickettsias del tifus, es el agente etiológico del **tifus epidémico** o **transmitido por piojos**. Los **seres humanos** son el principal reservorio de esta enfermedad y el vector es el **piojo corporal humano**, *Pediculus humanus*. El tifus epidémico afecta a individuos que subsisten en situación de hacinamiento y en condiciones sanitarias deficientes que favorecen la propagación de los piojos corporales, como sucede en caso de guerra, hambruna o catástrofe natural. Los piojos mueren como consecuencia de la infección en un plazo de 2 a 3 semanas, lo que evita la transmisión transovárica de *R. prowazekii*. La enfermedad se describe en Centroamérica y Sudamérica, África y, con una menor frecuencia, en EE.UU.

Se desconoce la incidencia de la enfermedad en EE.UU., ya que no se considera una enfermedad de declaración obligatoria a los servicios de salud pública. La enfermedad esporádica en dicho país se restringe fundamentalmente a las

zonas rurales de los estados orientales. Se registra en estas áreas debido a que las **ardillas voladoras**, al igual que las pulgas y los piojos de las ardillas, están infectados por *R. prowazekii*. Los piojos de las ardillas no se alimentan del ser humano, pero las pulgas no discriminan y pueden ser las responsables de la transmisión de las rickettsias de las ardillas al ser humano. Los indicios epidemiológicos y serológicos respaldan esta hipótesis.

La infección recrudescente por *R. prowazekii* (**enfermedad de Brill-Zinsser**) puede reaparecer en un afectado algunos años después de la infección inicial. En EE.UU., estos pacientes corresponden fundamentalmente a inmigrantes de Europa del Este que estuvieron expuestos al tifus epidémico durante la Segunda Guerra Mundial.

### Enfermedades clínicas

En un estudio sobre el tifus epidémico en África, se constató que la enfermedad clínica aparecía tras un período de incubación de 2 a 30 días (media, 8 días). La mayor parte de los pacientes no presentaba inicialmente síntomas específicos; después de 1 a 3 días, aparecía **fiebre alta**, **cefalea grave** y **mialgias**. Otros síntomas son neumonía, artralgias y afectación neurológica (estupor, confusión, coma). Muchos pacientes desarrollan un exantema macular o petequiral, que puede pasar desapercibido en los pacientes muy pigmentados. La mortalidad en los pacientes no tratados es del 20-30%, pero puede ser muy superior en las poblaciones con mala salud general y mal estado nutricional y que no reciben unos cuidados médicos adecuados. En los pacientes con enfermedad no complicada, la fiebre desaparece en 2 semanas, pero la convalecencia completa puede durar hasta más de 3 meses. Las rickettsias pueden permanecer silentes durante años y después reactivarse para provocar tifus epidémico recrudescente o enfermedad de Brill-Zinsser. Cuando aparecen los síntomas, tiene lugar una bacteriemia y el paciente resulta infeccioso para los piojos. La evolución de esta forma de enfermedad suele ser más leve y en general no se produce exantema, lo que dificulta el diagnóstico.

### Diagnóstico de laboratorio

La prueba de la MIF es el método diagnóstico de elección para demostrar la enfermedad por *R. prowazekii*.

### Tratamiento, prevención y control

Las tetraciclinas son muy eficaces en el tratamiento del tifus epidémico. No obstante, para manejar una epidemia, el tratamiento antibiótico se debe combinar con medidas eficaces para el control de los piojos. Se dispone de una vacuna para el tifus inactivada y se utiliza en las poblaciones de alto riesgo.

## RICKETTSIA TYPHI

### Epidemiología

El **tifus endémico** o **murino** está producido por *R. typhi*. La enfermedad se caracteriza por presentar una distribución universal centrada principalmente en zonas húmedas templadas. En EE.UU. se comunican cada año entre 50 y 100 casos, la mayoría de los cuales se da en los estados del Golfo de México (fundamentalmente en Texas) y del sur de California. Se sigue observando esta enfermedad endémica en los individuos que residen en las zonas costeras templadas y subtropicales de África, Asia, Australia, Europa y Sudamérica. Los **roedores** son el principal reservorio, y la **pulga de la rata** (*Xenopsylla cheopis*) es el principal vector. Sin embargo, se considera que la **pulga del gato** (*Ctenocephalides felis*), que

infesta a los gatos, las zarigüeyas, los mapaches y las mofetas, constituye un destacado vector de la enfermedad en EE.UU. La mayoría de los casos tiene lugar durante los meses cálidos.

### Enfermedades clínicas

El período de incubación de la enfermedad por *R. typhi* es de 7 a 14 días. Los síntomas aparecen de forma brusca, y los más frecuentes son fiebre, cefalea importante, escalofríos, mialgias y náuseas. En alrededor de la mitad de los pacientes infectados se produce un exantema, el cual es más frecuente al final de la enfermedad. Está restringido de forma característica al tórax y al abdomen. La evolución de la enfermedad no se suele complicar y se prolonga durante un período inferior a 3 semanas, incluso en los pacientes no tratados.

### Diagnóstico de laboratorio

Se usa una prueba de fluorescencia indirecta específica de *R. typhi* para confirmar el diagnóstico de tifus murino. Los títulos significativos se suelen detectar en la primera o segunda semana tras el inicio de la enfermedad.

### Tratamiento, prevención y control

Las **tetraciclinas** son eficaces en el tratamiento del tifus murino, y los pacientes responden rápidamente a estos fármacos. Es difícil controlar o prevenir el tifus endémico, debido a que el reservorio y el vector están ampliamente distribuidos. Este tipo de esfuerzos deberían ir dirigidos al control del reservorio murino. No se dispone de ninguna vacuna eficaz.

## ORIENTIA TSUTSUGAMUSHI

*O. tsutsugamushi*, clasificada anteriormente en el género *Rickettsia*, es el agente etiológico del **tifus de la maleza**, una enfermedad que se transmite al ser humano a través de los **ácaros** (ácaros rojos). El reservorio es la población de ácaros, en los que las bacterias se transmiten por vía transovárica. La infección también está presente en los **roedores**, los cuales pueden actuar como reservorio para las infecciones de los ácaros. Debido a que los ácaros tan sólo se alimentan una vez a lo largo de su ciclo vital, no se cree que los roedores supongan un reservorio importante para la enfermedad del ser humano. El tifus de la maleza se observa exclusivamente en los individuos que viven en el este de Asia, Australia, Japón y otras islas del oeste del Pacífico. Se puede observar también en EE.UU. como enfermedad importada.

La enfermedad por *O. tsutsugamushi* se desarrolla de forma brusca después de un período de incubación de 6 a 18 días (media, de 10 a 12 días), y debuta con una importante **cefalea**, **fiebre** y **mialgias**. En una proporción inferior a la mitad de los pacientes aparece un exantema macular o papular que se extiende de manera centrífuga a las extremidades. Puede haber linfadenopatías generalizadas, esplenomegalia, complicaciones del sistema nervioso central e insuficiencia cardíaca. La fiebre en los pacientes no tratados desaparece en 2 o 3 semanas, mientras que en los que reciben un tratamiento apropiado con **doxiciclina** responde rápidamente. No se dispone de vacuna alguna, por lo que la enfermedad se previene evitando la exposición a los ácaros rojos (con el uso de ropa protectora y de repelentes para insectos).

### ESTUDIO DE UN CASO Y PREGUNTAS

Un hombre de 24 años que residía en Carolina del Norte (EE.UU.) acudió al servicio de urgencias de su ambulatorio por fiebre, artralgias, mialgias y malestar general. Se había

encontrado bien hasta 4 días antes de su ingreso, cuando comenzó con fiebre de hasta 40 °C, escalofríos, cefalea intensa y mialgias. La exploración física mostró a un paciente en estado muy grave, con temperatura de 39,7 °C, pulso de 110 latidos/min, frecuencia respiratoria de 28 respiraciones/min, tensión arterial de 100/60 mmHg y un exantema que recubría las extremidades, incluidas las palmas de las manos y las plantas de los pies. El paciente recordaba haber sufrido numerosas picaduras de garrapatas 10 días antes del comienzo de los síntomas. Se consideró la fiebre exantemática de las Montañas Rocosas en el diagnóstico y las pruebas serológicas específicas para el género *Rickettsia* confirmaron este diagnóstico.

1. ¿Qué antibióticos se emplean para tratar esta infección?  
¿Qué antibióticos no se deben administrar?
2. ¿Qué especies del género *Rickettsia* se asocian a los siguientes vectores: garrapatas, piojos, ácaros y pulgas?
3. ¿Por qué resulta inadecuada la tinción de Gram para diagnosticar las infecciones por rickettsias?

---

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

## BIBLIOGRAFÍA

- Archibald L, Sexton D: Long-term sequelae of Rocky Mountain spotted fever, *Clin Infect Dis* 20:1122-1125, 1995.
- Dumler JS, Walker D: Rocky Mountain spotted fever—changing ecology and persisting virulence, *N Engl J Med* 353:551-553, 2005.
- Koss T, et al: Increased detection of rickettsialpox in a New York City hospital following the anthrax outbreak of 2001, *Arch Dermatol* 139:1545-1552, 2003.
- Paddock C, et al: Isolation of *Rickettsia akari* from eschars of patients with rickettsialpox, *Am J Trop Med Hyg* 75:732-738, 2006.
- Parola P, Paddock C, Raoult D: Tick-borne rickettsioses around the world: emerging diseases challenging old concepts, *Clin Microbiol Rev* 18:719-756, 2005.
- Raoult D, Dumler JS: *Rickettsia* and *Orientia*. In Borriello SP, Murray P, Funke G, editors: *Topley and Wilson's microbiology and microbial infections*, ed 10, London, 2005, Holder-Arnold, pp 2026-2047.
- Richards A: Rickettsial vaccines: the old and the new, *Expert Rev Vaccines* 3:541-555, 2004.
- Rolain J, et al: In vitro susceptibilities of 27 rickettsiae to 13 antimicrobials, *Antimicrob Agents Chemother* 42:1537-1541, 1998.
- Walker D, Bouyer D: *Rickettsia* and *Orientia*. In Murray P, Baron E, Jorgensen J, et al, editors: *Manual of clinical microbiology*, ed 9, Washington, DC, 2007, American Society for Microbiology Press.



## RESPUESTAS

1. Las especies de *Rickettsia* se subdividen en el grupo de la fiebre exantemática y el grupo del tifus. Como ejemplos del grupo de la fiebre exantemática figuran *R. rickettsii* (fiebre exantemática de las Montañas Rocosas) y *R. akari* (viruela por rickettsias). Como ejemplos del grupo del tifus figuran *R. prowazekii* (tifus epidémico, tifus recrudesciente) y *R. typhi* (tifus endémico o murino).

2. No hay datos de que *R. rickettsii* produzca toxinas o desencadene una respuesta inmunitaria que cause

## ESTUDIO DE UN CASO: RESPUESTAS

1. Las infecciones rickettsiósicas se tratan con tetraciclinas (p. ej., doxiciclina) o fluoroquinolonas (p. ej., ciprofloxacino). Aunque el cloranfenicol posee actividad *in vitro*, se asocia con él una elevada incidencia de recidivas. Son inactivos los antibióticos  $\beta$ -lactámicos (p. ej., penicilinas, cefalosporinas, carbapenems), los aminoglucósidos y la trimetoprima-sulfametoxazol.

2. Las garrapatas son vectores de las siguientes rickettsias y de las enfermedades por ellas producidas: *R. rickettsii*, fiebre

enfermedad clínica. Las principales manifestaciones clínicas son consecuencia de la replicación de las bacterias en las células endoteliales, con el consiguiente daño celular y la fuga de los vasos sanguíneos.

3. Las pruebas de microinmunofluorescencia tienen una buena sensibilidad y especificidad. Dado que los anticuerpos pueden desarrollarse lentamente, las pruebas de reacción en cadena de la polimerasa también pueden ser de utilidad (específicas pero más baja sensibilidad).

exantemática de las Montañas Rocosas; *R. africae*, fiebre africana por picadura de garrapata; *R. australis*, tifus australiano por garrapata; *R. conori*, fiebre exantemática mediterránea; *R. japonica*, fiebre exantemática japonesa, y *R. sibirica*, tifus siberiano por garrapata. Sólo *R. rickettsii* se aísla comúnmente en Estados Unidos. Los piojos se asocian con *R. prowazekii* (tifus endémico), las garrapatas se asocian con *R. akari* (viruela por rickettsia) y *O. tsutsugamushi* (tifus de los matorrales) y las pulgas se asocian con *R. typhi* (tifus murino).

3. Las rickettsias son de pequeño tamaño y se tiñen mal por la tinción de Gram por ser mínima la capa de peptidoglucano.



Los miembros de las familias Anaplasmataceae y Coxiellaceae son patógenos intracelulares que fueron agrupados históricamente con las Rickettsiaceae. En la actualidad se reconoce que estos microorganismos son distintos, tanto en la taxonomía como en las enfermedades que producen.

1. Compare la enfermedad clínica causada por *Ehrlichia chaffeensis* y *Anaplasma phagocytophilum*.
2. ¿Cuál es la sensibilidad de las siguientes pruebas en relación con las infecciones causadas por *Ehrlichia* y *Anaplasma*: *microscopía, cultivo, serología*?
3. ¿Qué enfermedades clínicas están causadas por *Coxiella burnetii*?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

Todas las bacterias transmitidas por garrapatas de la familia Anaplasmataceae se agrupan dentro de dos géneros: *Ehrlichia* y *Anaplasma* (tabla 42-1). Son bacterias intracelulares obligadas, capaces de sobrevivir dentro de las vacuolas citoplasmáticas de las células hematopoyéticas de los mamíferos. *Coxiella* es un patógeno intracelular que se consideraba antes muy relacionado con *Rickettsia* y *Ehrlichia*. Aunque ahora se sabe que *Coxiella* no forma parte de las familias Rickettsiaceae o Anaplasmataceae, se comentará también en este capítulo.

## **EHRlichia Y ANAPLASMA** (cuadro 42-1)

### **Fisiología y estructura**

Los géneros *Ehrlichia* y *Anaplasma* se componen de bacterias intracelulares que parasitan granulocitos, monocitos, eritrocitos y plaquetas. A diferencia de *Rickettsia* y *Orientia*, *Ehrlichia* y *Anaplasma* permanecen en la vacuola fagocítica después de entrar en la célula hospedadora. La fusión con los lisosomas se impide debido a que se inhibe la expresión de receptores adecuados en la superficie de dicha vacuola. Por tanto, las bacterias pueden multiplicarse mediante fisión binaria en el interior del fagosoma sin que ello comporte su exposición a las enzimas hidrolíticas del lisosoma. Existen dos formas morfológicas de bacterias: **cuerpos elementales** pequeños (0,2 a 0,4  $\mu\text{m}$ ) y **cuerpos reticulados** grandes (0,8 a 1,5  $\mu\text{m}$ ). Algunos días después de que la célula se infecte, los cuerpos elementales en proceso de replicación se organizan en masas rodeadas de membrana denominadas **mórulas** (fig. 42-1). La infección progresiva lleva a la lisis de la célula infectada, la liberación de la bacteria y la posterior infección de las nuevas células. La detección de mórulas cuando las células se tiñen con las **tinciones de Giemsa o Wright** es una prueba diagnóstica rápida y específica; sin embargo, se pueden ver relativamente pocas células infectadas, de forma que una prueba negativa no es útil.

La estructura de la pared celular de *Ehrlichia* y *Anaplasma* es semejante a la de las bacterias gramnegativas, si bien carece de genes para la síntesis de peptidoglucano y lipopolisacárido (LPS). Además, tampoco existen muchos de los genes de la vía glucolítica. Las distintas especies de estos géneros comparten diversos antígenos proteicos, al igual que con especies pertenecientes a otros géneros. Debido a esto son

frecuentes las reacciones cruzadas en las pruebas serológicas de detección de anticuerpos.

### **Patogenia e inmunidad**

La localización intracelular de los microorganismos les confiere protección frente a la respuesta inmunitaria del hospedador. Sin embargo, se cree que la estimulación bacteriana de la producción de citocinas proinflamatorias desempeña una función clave en la activación de los macrófagos, los cuales actúan directamente sobre las células infectadas o bien sobre bacterias opsonizadas con anticuerpos durante su fase extracelular.

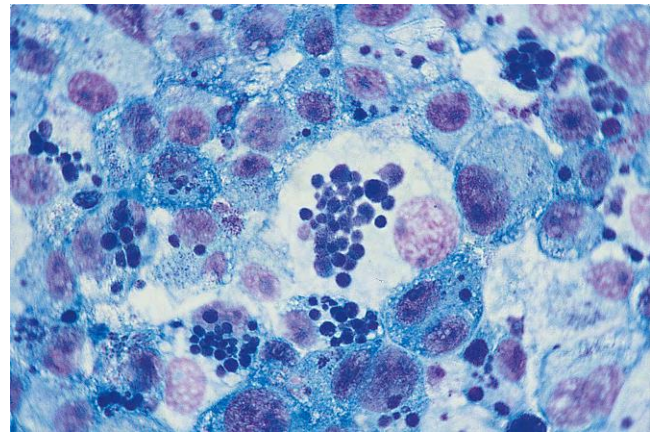
### **Epidemiología** (tabla 42-2)

La infección en seres humanos por estos microorganismos semejantes a *Rickettsia* se reconoció por primera vez en EE.UU. en 1986. En un principio se creyó que *Ehrlichia canis* causaba la enfermedad, bautizada como **ehrlichiosis monocítica humana**; sin embargo, posteriormente se reconoció que una nueva especie, *Ehrlichia chaffeensis*, constituía el agente etiológico de esta nueva entidad. En 2010 se notificaron en Estados Unidos más de 2.600 casos de ehrlichiosis y anaplasmosis. La prevalencia de la enfermedad está subestimada, ya que los estudios serológicos han demostrado que los anticuerpos frente a *E. chaffeensis* son tan frecuentes como los de *Rickettsia rickettsii*, cuya distribución geográfica es semejante. La enfermedad en EE.UU. se observa fundamentalmente en los estados del medio oeste (p. ej., Misuri, Arkansas, Oklahoma) y de la costa atlántica (Maryland, Virginia, Nueva Jersey, Nueva York). Esta área se corresponde con la distribución geográfica de *Amblyomma americanum* (garrapata estrella solitaria), el vector primario en la transmisión del microorganismo, y del ciervo de cola blanca, un importante reservorio de *E. chaffeensis*. Otros animales que pueden actuar como hospedadores son los perros domésticos, los zorros, los coyotes y los lobos.

La **ehrlichiosis granulocítica** se debe a dos bacterias (*Ehrlichia ewingii* y *Anaplasma phagocytophilum*). *E. ewingii* es relativamente infrecuente y ha sido notificado principalmente en Misuri. La enfermedad producida por *A. phagocytophilum* se localiza principalmente en los estados del norte y medio oeste (Minnesota, Wisconsin) y los estados del nordeste atlántico (Massachusetts, Connecticut, Nueva York, Nueva

**Tabla 42-1** *Ehrlichia*, *Anaplasma* y *Coxiella*

| Microorganismo            | Origen histórico   |
|---------------------------|--|
| <i>Ehrlichia</i>          | Recibe su nombre del microbiólogo alemán Paul Ehrlich  |
| <i>E. chaffeensis</i>     | Aislada por primera vez en un reservista del ejército estadounidense en Fort Chaffee, Arkansas   |
| <i>E. ewingii</i>         | Recibe su nombre del microbiólogo estadounidense William Ewing   |
| <i>Anaplasma</i>          | <i>an</i> , sin; <i>plasma</i> , entidad informe (una cosa sin forma; se refiere a las inclusiones intracitoplasmáticas)                                   |
| <i>A. phagocytophilum</i> | <i>phago</i> , comer; <i>kytos</i> , un recipiente o recinto; <i>philein</i> , amar (presente en fagocitos)  |
| <i>Coxiella burnetii</i>  | Recibe su nombre de Harold Cox y F. M. Burnet, que aislaron la bacteria a partir de las garrapatas en Montana y en pacientes en Australia, respectivamente |

**Figura 42-1** Numerosas mórulas de *Ehrlichia canis* en células de cultivo DH82. (De Cohen J, Powderly WG: *Infectious diseases*, 2.ª ed., St. Louis, 2004, Mosby)**CUADRO 42-1****Resumen de *Ehrlichia* y *Anaplasma*****Biología, virulencia y enfermedad**

Bacterias intracelulares de pequeño tamaño que se tiñen débilmente con la tinción de Gram; se tiñen mejor con las de Giemsa o Giménez

Se replican en los fagosomas de las células infectadas

El crecimiento intracelular protege a las bacterias de su destrucción por el sistema inmunitario

Capaces de evitar la fusión del fagosoma con el lisosoma de monocitos o granulocitos

Inicia una respuesta inmunitaria que contribuye a la patología

Las enfermedades humanas son la ehrlichiosis monocítica humana y la anaplasmosis humana (llamada antes *ehrlichiosis granulocítica humana*)

**Epidemiología**

Los reservorios más importantes son los ciervos de cola blanca, los ratones de patas blancas, las ardillas, los ratones de campo y los cánidos, dependiendo de la especie de *Ehrlichia*

Las garrapatas son vectores relevantes, aunque la transmisión transovárica es un proceso ineficiente

En EE.UU., la enfermedad es más frecuente en los estados de la región suroriental media del Atlántico, en el medio oeste y en la zona sur-central

Los sujetos con un riesgo mayor son aquellos expuestos a las garrapatas en las zonas endémicas

La enfermedad es más frecuente entre abril y octubre

**Diagnóstico**

La microscopía tiene un valor limitado

La serología y las pruebas con sondas de ADN son los métodos de elección

**Tratamiento, prevención y control**

La doxiciclina es el fármaco de elección; la rifampicina es una alternativa aceptable

La prevención implica evitar las áreas infestadas por garrapatas, la utilización de ropa protectora y repelentes de insectos y eliminar rápidamente las garrapatas adheridas

No se dispone de vacunas

Jersey). Los reservorios son mamíferos pequeños (como ratones de pies blancos, ardillas listadas y ratones de campo) y los vectores son las garrapatas *Ixodes*. En EE.UU., más del 90% de los casos de enfermedad por *Ehrlichia* y *Anaplasma* se produce entre mediados de abril y finales de octubre.

La transmisión transovárica de *Ehrlichia* y *Anaplasma* no se produce en las garrapatas (a diferencia de lo que sucede con *Rickettsia* y *Orientia*), de forma que estas bacterias se deben mantener en hospedadores vertebrados como reservorio. Las garrapatas se infectan cuando un estadio inmaduro (p. ej., larva, ninfa) ingiere la sangre de un hospedador infectado de forma natural y posteriormente transmite la bacteria a otro mamífero (p. ej., el ser humano) durante la siguiente ingesta de sangre. Los humanos son hospedadores accidentales y la transmisión se interrumpe en este momento.

**Enfermedades clínicas*****Ehrlichiosis* monocítica humana**

*E. chaffeensis* origina la **ehrlichiosis monocítica humana** tras infectar monocitos sanguíneos y fagocitos mononucleares en tejidos y órganos. Entre 1 y 2 semanas después de la picadura de la garrapata se observa una enfermedad pseudogripal que cursa con fiebre, cefalea, malestar y mialgias. Entre un 30% y un 40% de los pacientes desarrolla un exantema de inicio tardío (más frecuente en los niños que en los adultos). La mayoría de los pacientes presenta **leucopenia**, **trombocitopenia** y **elevación de las transaminasas séricas**, las cuales pueden oscilar de leves a graves. Aunque la mortalidad es reducida (2-3%), más de la mitad de los individuos infectados ha de ser hospitalizado y precisa de una prolongada recuperación. Puede desarrollarse un síndrome séptico fulminante, sobre todo en los pacientes inmunocomprometidos. La patología de esta infección es desproporcionada con relación al número de células infectadas o la carga microbiana presente en los tejidos. Se estima que *E. chaffeensis* altera la función de los fagocitos mononucleares y la regulación de la respuesta inflamatoria. En consecuencia, la respuesta inmunitaria destruye el patógeno y genera gran parte del daño hístico.

***Ehrlichiosis* granulocítica canina**

*E. ewingii* origina principalmente enfermedad en cánidos y el ser humano constituye un hospedador accidental. Es posible que la incidencia de la infección por este microorganismo sea mayor de la supuesta, ya que existe reactividad cruzada en las pruebas de detección de anticuerpos entre *E. ewingii* y *E. chaffeensis*. La

**Tabla 42-2** Epidemiología de *Ehrlichia* y *Anaplasma*

|                                  | <i>E. chaffeensis</i>           | <i>E. ewingii</i>           | <i>A. phagocytophilum</i>                  |
|----------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|--|
| Enfermedad                       | Ehrlichiosis monocítica humana  | Ehrlichiosis ewingii humana | Anaplasmosis granulocítica humana          |
| Distribución geográfica          | Norteamérica y Sudamérica, Asia | Norteamérica                | Norteamérica y Sudamérica, Europa, Asia    |
| Hospedador reservorio            | Ciervos, perros y otros cánidos | Perros, ciervos             | Roedores pequeños, ciervos, ovejas         |
| Vector (garrapatas)              | <i>Amblyomma americanum</i>     | <i>Amblyomma americanum</i> | Especies de <i>Ixodes</i>                  |
| Hospedador con síntomas clínicos | Seres humanos, perros           | Perros, seres humanos       | Rumiantes, caballos, perros, seres humanos |
| Célula hospedadora infectada     | Monocitos, macrófagos           | Neutrófilos                 | Neutrófilos, eosinófilos, basófilos        |

presentación clínica de esta entidad es semejante a la de la enfermedad por *E. chaffeensis*, de modo que el paciente presenta fiebre, cefalea y mialgias. Igualmente, se observan leucopenia, trombocitopenia y elevación de las transaminasas séricas.

### **Anaplasmosis humana (caso clínico 42-1)**

La anaplasmosis humana, llamada anteriormente ehrlichiosis granulocítica humana, aparece como consecuencia de la infección por *A. phagocytophilum*. Los granulocitos (es decir, neutrófilos, eosinófilos y basófilos) se infectan de forma primaria. La enfermedad se manifiesta a los 5-10 días de la exposición como un cuadro pseudogripal con fiebre elevada, cefalea, malestar y mialgias; se observa un exantema cutáneo en menos del 10% de los pacientes. Al igual que en la ehrlichiosis monocítica humana, en la mayoría de los pacientes se observa leucopenia, trombocitopenia y elevación de las transaminasas séricas. Más de la mitad de los pacientes ha de ser hospitalizado y son frecuentes las complicaciones graves, sobre todo neuropatías periféricas (p. ej., polineuropatía desmielinizante, parálisis facial). A pesar de la posible gravedad de la enfermedad, la mortalidad se sitúa por debajo del 1%. Al igual que sucede en la infección por *E. chaffeensis*, la patología de la enfermedad parece relacionarse con la activación de los macrófagos.

#### CASO CLÍNICO 42-1

### **Anaplasmosis humana**

Heller y cols. (*N Engl J Med* 352:1358-1364, 2005) describieron el caso de un varón de 73 años que consultó en el hospital por fiebre, debilidad y mialgias en las piernas. Seis días antes del ingreso había viajado a Carolina del Sur y a los 3 días desarrolló intensos dolores en las piernas, fiebre elevada y debilidad generalizada. En el momento del ingreso presentaba fiebre, taquicardia e hipertensión; no se palpaban el hígado ni el bazo y tampoco había exantema cutáneo. Los cultivos para bacterias, hongos y virus fueron negativos. Un frotis de sangre periférica mostraba una inclusión intracitoplasmática extraña en los granulocitos, que recordaba a una mórula. El análisis con técnica de PCR de las muestras de sangre recogidas durante el segundo y el tercer día de ingreso hospitalario demostró ADN de *A. phagocytophilum*, lo que confirmó el diagnóstico de anaplasmosis. El paciente recibió tratamiento con éxito con doxiciclina durante 14 días, aunque persistió la debilidad muscular y algo de dolor residual. El suero obtenido durante la fase de convalecencia también fue positivo para *Anaplasma*. Hay que resaltar que el paciente no recordaba haber sufrido una picadura de garrapata durante su viaje a Carolina del Sur, lo que es compatible con el dato de que son los estadios iniciales de la garrapata, las larvas y las ninfas, los que se asocian con mayor frecuencia a la enfermedad en humanos.

### **Diagnóstico de laboratorio**

La presentación clínica de las infecciones por *Ehrlichia* y *Anaplasma* no es distintiva y, aunque la distribución clínica de la enfermedad tiene una superposición limitada, se requiere la realización de pruebas de laboratorio para obtener un diagnóstico definitivo. La microscopía tiene una utilidad limitada porque las bacterias se tiñen mal con el método de Gram y la detección de inclusiones intracitoplasmáticas (agregados de microorganismos, mórulas) en preparaciones de la sangre periférica teñidas por el método de Giemsa es útil solamente durante la primera semana de la enfermedad. Las mórulas se detectan en menos del 10% de los sujetos aquejados de ehrlichiosis monocítica y en un 25-75% de aquéllos con anaplasmosis granulocítica. De la misma manera, aunque se han cultivado *in vitro* microorganismos *Ehrlichia* en líneas celulares establecidas, la mayor parte de los laboratorios clínicos no lleva a cabo esta técnica. Los métodos empleados más a menudo para el diagnóstico de laboratorio de la ehrlichiosis son las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (AAN) y los estudios serológicos. Algunos centros de referencia efectúan pruebas de amplificación de ADN específicas para distintas especies, por lo que disponen de un procedimiento diagnóstico específico y sensible para la enfermedad aguda. Por lo general se observa un incremento del título de anticuerpos entre 3 y 6 semanas después del comienzo del cuadro, por lo que estas pruebas serológicas se utilizan fundamentalmente para confirmar el diagnóstico. La sensibilidad de las pruebas de AAN y de la serología se reduce en los pacientes que reciben tratamiento eficaz. *E. chaffeensis* y *E. ewingii* están íntimamente relacionadas y no se distinguen en las pruebas serológicas. La especificidad de estas pruebas se reduce como consecuencia de la reactividad cruzada con otros microorganismos, como los responsables de la fiebre exantemática de las Montañas Rocosas, la fiebre Q, la enfermedad de Lyme, la brucelosis y las infecciones por el virus de Epstein-Barr.

### **Tratamiento, prevención y control**

Los pacientes con sospecha de ehrlichiosis deben recibir **doxiciclina**. El tratamiento nunca se debe retrasar a la espera de la confirmación de laboratorio de la enfermedad. Se ha empleado rifampicina para tratar a los pacientes que no toleran la doxiciclina. Las fluoroquinolonas, las penicilinas, las cefalosporinas, el cloranfenicol, los aminoglucósidos y los macrólidos carecen de eficacia. La infección se previene al evitar las zonas infestadas con garrapatas, utilizar ropa protectora y aplicar repelentes de insectos. Las garrapatas adheridas a la piel se deben eliminar sin demora. No se dispone de vacunas.

### **COXIella BURNETII (v. cuadro 42-2)**

*Coxiella burnetii* se clasificó inicialmente dentro de *Rickettsia* debido a que las bacterias gramnegativas se tiñen débilmente

## CUADRO 42-2

Resumen de *Coxiella*

## Biología, virulencia y enfermedad

- Bacterias intracelulares de pequeño tamaño que se tiñen débilmente con la tinción de Gram; se tiñen mejor con las de Giemsa o Giménez
- Se replican en los fagosomas de las células infectadas
- Existen en dos formas: variante infecciosa de células pequeñas, extraordinariamente estable ante los factores ambientales; la variante de células grandes es la forma metabólicamente activa
- Se produce la fase de transición durante la infección: fase I con LPS intacto, fase II con LPS truncado (faltan los azúcares del antígeno O)
- El crecimiento intracelular protege a las bacterias de su destrucción por el sistema inmunitario
- Capaces de replicarse en el entorno ácido de los fagosomas
- La forma extracelular es extraordinariamente estable; puede sobrevivir en la naturaleza durante un período de tiempo prolongado
- La mayor parte de las infecciones son asintomáticas; la presentación aguda más frecuente es un síndromeseudogripal inespecífico; <5% de los casos sufren una enfermedad aguda importante (neumonía, hepatitis, pericarditis, fiebre)
- La endocarditis es la forma más frecuente de enfermedad crónica

## Epidemiología

- Diversos reservorios, como mamíferos, aves y garrapatas
- Casi todas las infecciones en el ser humano se asocian a contacto con vacas, ovejas, cabras, perros y gatos infectados
- La mayoría de las enfermedades se adquieren por inhalación; es posible la enfermedad por consumo de leche contaminada; las garrapatas no suponen un vector importante para la transmisión de la enfermedad al ser humano
- Distribución universal
- Sin incidencia estacional

## Diagnóstico

- La prueba de elección es la detección de la respuesta humoral frente a antígenos de fase I y de fase II

## Tratamiento, prevención y control

- La doxiciclina es el fármaco de elección en las infecciones agudas; se emplea hidroxiquina combinada con doxiciclina para el tratamiento de las infecciones crónicas
- Las vacunas con antígenos de fase I son protectoras y seguras cuando se administran como dosis única de forma previa a la exposición del animal o del ser humano a *Coxiella*; no disponible en EE.UU. para los seres humanos o los animales

LPS, lipopolisacárido.

con la tinción de Gram, **crecen intracelularmente en las células eucariotas** y se asocian a artrópodos (p. ej., **garrapatas**). Sin embargo, ahora se reconoce que estas bacterias no guardan relación con *Rickettsia*, sino con *Legionella*. La enfermedad producida por *C. burnetii* es la **fiebre Q (query)** así denominada porque la investigación inicial de un brote en trabajadores de un matadero australiano no llegó a identificar el microorganismo causal.

## Fisiología y estructura

Se reconocen dos formas estructurales de *C. burnetii*: las **variantes celulares pequeñas** que son resistentes a las agresiones ambientales (p. ej., calor, desecación, agentes químicos) y las **variantes celulares grandes** que son las formas metabólicamente activas. Además, *C. burnetii* sufre una fase de transición similar a la que se observa en otras bacterias gramnegativas. En la fase observada en la naturaleza (**fase I**), *C. burnetii* tiene un LPS intacto; sin embargo, pueden producirse mutaciones en los genes del LPS, lo que da lugar a una molécula con lípido A y azúcares de la región central pero carente de los azúcares más externos del antígeno O (**fase II**). Esta variación de fase es importante para comprender la progresión de la enfermedad y para fines diagnósticos.

Las variantes celulares pequeñas se unen a los macrófagos y a los monocitos y son internalizadas en una vacuola fagocítica. La progresión normal después de la fagocitosis de la mayoría de los microorganismos es la fusión del fagosoma con una serie de endosomas (vesículas intracelulares), que dan lugar a una disminución del pH intracelular, seguido de la fusión con los lisosomas que contienen enzimas hidrolíticas y la consiguiente muerte bacteriana. Se produce este hecho con *C. burnetii* si se introducen microorganismos en fase II; sin embargo, *Coxiella* en fase I es capaz de detener este proceso antes de la fusión lisosómica. Además, los microorganismos requieren un pH ácido para sus actividades metabólicas, que, a su vez, los protege frente a las actividades destructivas de la mayoría de los antibióticos.

## Patogenia e inmunidad

Los patógenos intracelulares que se replican lentamente han de evitar la muerte celular programada (apoptosis), que es un componente importante de la inmunidad intrínseca. *Coxiella* es capaz de regular las vías de señalización celulares en su hogar fagocítico de modo que se retrase la muerte celular. La capacidad de *C. burnetii* para producir enfermedad, ya sea aguda o crónica, viene determinada en parte por la capacidad del microorganismo para sobrevivir intracelularmente. En presencia de interferón  $\gamma$  se produce la fusión fagosoma-lisosoma, lo que lleva a la muerte bacteriana; sin embargo, en las infecciones crónicas se produce un exceso de interleucina 10 por la célula hospedadora, que interfiere en la fusión y permite la supervivencia intracelular de *C. burnetii*.

## Epidemiología (v. tabla 42-2)

*C. burnetii* es muy estable en condiciones ambientales desfavorables y **puede sobrevivir en el suelo y la leche durante meses o años**. El abanico de hospedadores de este patógeno es amplio e incluye mamíferos, aves y numerosas especies diferentes de garrapatas. Los animales de granja, como las ovejas, las vacas y las cabras, y los gatos, los perros y los conejos recién infectados representan los principales reservorios de la enfermedad en el ser humano. Las bacterias pueden alcanzar concentraciones elevadas en la placenta del ganado infectado. Las placentas secas que se dejan en el suelo después del parto, así como las heces, la orina y las heces de garrapata pueden contaminar el suelo, el cual se puede convertir en un foco de infección si las bacterias se transportan por el aire y se inhalan. Las infecciones humanas se producen tras la **inhalación de partículas transmitidas por vía aérea** de una fuente ambiental contaminada o, con menos frecuencia, tras la ingesta de **leche no pasteurizada** contaminada u otros productos lácteos. Las garrapatas no transmiten la enfermedad a los humanos.

La fiebre Q tiene una distribución mundial. Aunque anualmente se notifican menos de 150 infecciones en EE.UU., esta

cifra es, desde luego, una subestimación de la prevalencia real de la enfermedad. La infección es frecuente en el ganado en dicho país, aunque la enfermedad verdadera es rara. Es frecuente la exposición en el ser humano, en especial en los ganaderos, los veterinarios y los manipuladores de alimentos; los estudios experimentales han indicado que la dosis infecciosa de *C. burnetii* es baja (10 o menos bacterias). Así, la mayoría de las infecciones humanas son leves o asintomáticas, dato confirmado por los estudios serológicos, que han demostrado que la mayoría de las personas con anticuerpos detectables carecen de antecedentes de la enfermedad. Las infecciones también quedan sin detectarse debido a que no se suelen considerar las pruebas diagnósticas en relación con *C. burnetii*.

### Enfermedades clínicas (caso clínico 42-2)

La mayor parte de las personas expuestas a *C. burnetii* sufren una **infección asintomática** y la mayor parte de las infecciones sintomáticas son leves y cursan con **síntomasseudogripales** inespecíficos con un comienzo súbito, fiebre alta, cansancio, cefalea y mialgias. Menos del 5% de las personas infectadas sufren síntomas de gravedad suficiente para necesitar un ingreso hospitalario y suelen cursar con **hepatitis, neumonía o fiebre aislada**. La hepatitis suele ser asintomática o se manifiesta con fiebre y aumento de las transaminasas séricas. La mayoría de los casos de neumonía son leves, con tos no productiva, fiebre y hallazgos inespecíficos en la radiografía de tórax. Histológicamente, los órganos afectados muestran granulomas difusos típicos. La fiebre Q crónica (síntomas con más de 6 meses de duración) puede aparecer meses o años tras la exposición inicial y afecta de forma casi exclusiva a pacientes con trastornos predisponentes, como una valvulopatía cardíaca de base o inmunodeprimidos. La **endocarditis subaguda** es la presentación más frecuente y puede resultar difícil diagnosticarla por la ausencia de signos

y síntomas específicos. Sin embargo, la fiebre Q crónica es una enfermedad grave con una mortalidad y morbilidad significativas, incluso en pacientes con un rápido diagnóstico y tratamiento apropiado.

### Diagnóstico de laboratorio

La fiebre Q se diagnostica mediante cultivo (no se suele realizar), serología o reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Puede realizarse el cultivo en células de cultivo tisulares y recientemente en un medio acelular; sin embargo, rara vez se realiza el cultivo excepto en laboratorios de investigación con aprobación para trabajar con estos microorganismos muy contagiosos. La **serología** es la prueba diagnóstica más empleada. Como se ha comentado antes, *C. burnetii* sufre una variación de fase caracterizada por el desarrollo de antígenos de fases I y II. Los antígenos de fase I son débilmente antigénicos. Se emplean diversos métodos para medir la producción de anticuerpos: las pruebas de microaglutinación, las pruebas indirectas de anticuerpos inmunofluorescentes (IFA) y los análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas (ELISA). Las IFA son los estudios de elección, aunque muchos laboratorios utilizan ELISA y parece tener una sensibilidad parecida. Pueden producirse reacciones cruzadas con *Bartonella* (que puede ocasionar una enfermedad parecida), de forma que todas las pruebas serológicas deberían incorporar la determinación de ambos microorganismos. En la fiebre Q aguda se desarrollan anticuerpos de tipo inmunoglobulina M (IgM) y G (IgG), principalmente frente a los **antígenos de fase II**. El diagnóstico de fiebre Q crónica se confirma mediante la demostración de anticuerpos frente a **antígenos de fase I y II**, aunque los títulos de anticuerpos frente a los primeros son típicamente más altos. Las técnicas de AAN, como la PCR, se han desarrollado en laboratorios de referencia, pero en general no están disponibles para el diagnóstico de rutina. Además, aunque estas pruebas son sensibles en las muestras de tejido, la sensibilidad en el estudio del suero es baja. Las pruebas basadas en la PCR no se necesitan para el diagnóstico de las infecciones crónicas por *C. burnetii* porque estos pacientes tienen típicamente elevadas concentraciones de anticuerpos.

### Tratamiento, prevención y control

El tratamiento de las infecciones agudas y crónicas por *C. burnetii* se basa en la experiencia clínica, no en las pruebas de sensibilidad *in vitro*. Actualmente se recomienda que las infecciones agudas se traten durante 14 días con **doxiciclina**. La enfermedad crónica se debe tratar durante un período prolongado con una combinación de fármacos bactericidas, **doxiciclina** y el **agente alcalinizante hidroxiquina**. Se han empleado fluoroquinolonas (p. ej., ofloxacino, pefloxacino) como alternativa a la doxiciclina pero están contraindicadas en niños y en las mujeres embarazadas.

Se han desarrollado vacunas inactivadas con células completas y vacunas con antígenos parcialmente purificados, y se ha observado que las vacunas preparadas con los microorganismos en fase I confieren una mejor protección. Al parecer, la vacunación del ganado es eficaz, a no ser que los animales hayan contraído la infección previamente. La vacunación no erradica *Coxiella* de los animales infectados ni reduce su diseminación asintomática. De igual modo, la vacunación de personas con vacunas de fase I tan sólo es protectora cuando los receptores no han contraído la infección. La vacunación de sujetos con una infección previa está contraindicada debido a que la respuesta inmunitaria puede incrementar las reacciones adversas. Por ello, se recomienda administrar una única dosis de vacuna sin dosis de recuerdo.

#### CASO CLÍNICO 42-2

##### Endocarditis por *Coxiella burnetii*

Karakousis y cols. (*J Clin Microbiol* 44:2283-2287, 2006) describieron el caso de un varón de 31 años, procedente de Virginia occidental, que sufrió una endocarditis crónica por *C. burnetii*. Cuando el paciente ingresó en el hospital, refería una historia de 11 meses de evolución con fiebre, sudoración nocturna, tos paroxística, fatiga y pérdida de peso. Había recibido varios ciclos de antibioterapia por bronquitis sin conseguir mejorar. Los antecedentes médicos no tenían interés, salvo una cardiopatía congénita por la que se le practicó una derivación durante la lactancia. Vivía en una granja y ayudaba a parir a las vacas. La exploración cardíaca al ingreso mostró un soplo; no se encontró hepatoesplenomegalia ni estigmas periféricos de endocarditis, pero las enzimas hepáticas estaban elevadas. Todos los hemocultivos para hongos y bacterias resultaron negativos; sin embargo, la serología para los anticuerpos en fase I y II de *Coxiella* estaban muy elevados. Se empezó el tratamiento con doxiciclina y rifampicina y la fiebre desapareció con rapidez. Aunque se recomendó tratamiento prolongado, el paciente no lo cumplía y desarrollaba síntomas cada vez que abandonaba uno o ambos antibióticos. También rechazó tomarse la hidroxiquina ante el temor por la toxicidad retiniana. Este paciente es un ejemplo característico del riesgo para los cardiopatas y las dificultades para tratar esta infección.

## ESTUDIO DE UN CASO Y PREGUNTAS

Un hombre de 46 años acudió a su médico de cabecera tras haber estado 2 meses sufriendo pérdida de peso (7 kg), sudoración nocturna y febrícula. Los resultados de la exploración torácica revelaron un soplo cardíaco de nueva aparición. El médico sospechó que su paciente presentaba endocarditis subaguda y recogió tres grupos de muestras sanguíneas para su cultivo. Tras 1 semana de incubación, las muestras arrojaron resultados negativos.

1. *¿Qué pruebas diagnósticas se deben practicar para determinar si el sujeto presenta endocarditis producida por C. burnetii?*
2. *Si se confirmase el diagnóstico, ¿cómo habría adquirido la infección?*
3. *¿Cómo se debe tratar la infección?*

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

## BIBLIOGRAFÍA

- Angelakis E, Raoult D: Review: Q fever, *Vet Microbiol* 140:297-309, 2010.
- Bakken J, Dumler S: Human granulocytic anaplasmosis, *Infect Dis Clin N Am* 22:433-448, 2008.
- Dumler JS, et al: Ehrlichioses in humans: epidemiology, clinical presentation, diagnosis, and treatment, *Clin Infect Dis* 45:S45-S51, 2007.
- Ghigo E, et al: Intracellular life of *Coxiella burnetii* in macrophages: an update, *Ann NY Acad Sci* 1166:55-66, 2009.
- Ismail N, Bloch K, McBride J: Human ehrlichiosis and anaplasmosis, *Clin Lab Med* 30:261-292, 2010.
- Marrie T: Q fever pneumonia, *Infect Dis Clin N Am* 24:27-41, 2010.
- Rikihisa Y: *Anaplasma phagocytophilum* and *Ehrlichia chaffeensis*: subversive manipulators of host cells, *Nat Rev Microbiol* 8:328-339, 2010.
- Shannon J, Heinzen R: Adaptive immunity to the obligate intracellular pathogen *Coxiella burnetii*, *Immunol Res* 43:138-148, 2009.
- Thomas R, Dumler JS, Carlyon J: Current management of human granulocytic anaplasmosis, human monocytic ehrlichiosis and *Ehrlichia ewingii* ehrlichiosis, *Expert Rev Anti Infect Ther* 7:709-772, 2009.
- Voth D, Heinzen R: Lounging in a lysosome: the intracellular lifestyle of *Coxiella burnetii*, *Cell Microbiol* 9:829-840, 2007.

## RESPUESTAS

1. *E. chaffeensis*, el agente causal de la ehrlichiosis monocítica humana, infecta los monocitos de la sangre y los fagocitos mononucleares de los tejidos y órganos. Aproximadamente de 1 a 3 semanas después de la exposición se produce en el paciente una enfermedad de tipo febril con fiebre alta, cefalea, malestar y mialgias. Se produce una erupción en aproximadamente un tercio de los pacientes. *A. phagocytophilum*, el agente causal de la anaplasmosis humana (antiguamente denominada *ehrlichiosis granulocítica humana*), infecta los granulocitos (neutrófilos, eosinófilos, basófilos). Aproximadamente de 5 a 11 días después de la exposición se desarrolla una enfermedad de tipo gripal similar, pero es infrecuente una erupción. En ambas enfermedades, más de la mitad de las personas infectadas requieren la hospitalización y la recuperación es prolongada.

2. Microscopía: los microorganismos se tiñen mal con el método de tinción de Gram, por lo que por lo general

se realizan tinciones de Giemsa en las preparaciones. Los microorganismos intracelulares (mórula) son diagnósticos pero rara vez se detectan en las infecciones por *E. chaffeensis* y se detectan de modo variable en las infecciones por *A. phagocytophilum*. Ninguno de los microorganismos se cultiva de modo habitual en los laboratorios clínicos. La serología es el método más frecuente para la confirmación del diagnóstico clínico, pero los anticuerpos pueden desarrollarse 3 o más semanas después de que se produzca la enfermedad y es frecuente una reactividad cruzada con *Rickettsia* y otros microorganismos. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es una prueba fiable pero por lo general se dispone de ella sólo en laboratorios comerciales o de referencia.

3. La mayoría de las infecciones por *C. burnetii* son asintomáticas o se manifiestan con síntomas de tipo gripal. Las enfermedades graves son neumonía, hepatitis o fiebre aislada; sin embargo, la forma de presentación más común es endocarditis subaguda.

## ESTUDIO DE UN CASO: RESPUESTAS

1. El diagnóstico de la infección causada por *C. burnetii* puede realizarse por cultivo, AAN basada en la PCR o serología. Los microorganismos *Coxiella* se tiñen mal con el método de Gram, y en la sangre aparecería una cantidad relativamente baja de microorganismos, por lo que esta prueba carece de valor para el diagnóstico. *Coxiella* es un patógeno intracelular obligado, por lo que el cultivo requiere el empleo de células de cultivo tisulares. Este procedimiento conlleva un cierto riesgo para el personal de laboratorio, por lo que son relativamente pocos los laboratorios que realizan cultivos. Las pruebas de PCR son sensibles y específicas en relación con las infecciones agudas y son la prueba diagnóstica de elección en las áreas en las que estas infecciones son endémicas. Sin embargo, y dado que en la sangre de los pacientes con endocarditis es relativamente escasa la cifra de microorganismos presentes, la sensibilidad de esta prueba es mala en relación con esta infección. Por tanto, la serología es la prueba de elección en los pacientes con endocarditis. Al ser una infección crónica, cuando se sospecha el diagnóstico hay unos títulos de anticuerpos elevados. *Coxiella* sufre variación de fase durante la replicación, por lo que los anticuerpos resultan estimulados frente a antígenos expuestos en ambas fases. En los pacientes con endocarditis se detectan unos

títulos de anticuerpos más elevados frente a los antígenos de fase I. Se pueden detectar reacciones cruzadas en pacientes con infecciones por *Bartonella*, por lo que se deben efectuar también pruebas serológicas específicas frente a este microorganismo para excluir esta infección.

2. *Coxiella* produce infecciones zoonóticas en animales de granja, como carneros, vacas y cabras, las fuentes más frecuentes de las infecciones humanas. Los animales domésticos, así como los conejos, se pueden asociar también con las infecciones humanas. Las bacterias alcanzan una alta concentración en la placenta de los animales infectados. Las placentas secas dejadas en el suelo después del parto, así como las heces y la orina, pueden contaminar el suelo. Las bacterias son relativamente estables y pueden permanecer viables durante largos períodos de tiempo. Los humanos contraen la infección al inhalar bacterias aerosolizadas. Las garrapatas son una fuente importante de infecciones animales pero desempeñan un papel insignificante en las infecciones humanas.

3. Se emplea doxiciclina para tratar las infecciones por *Coxiella*. En las infecciones crónicas, como en este paciente, se debe emplear una combinación de antibióticos para el tratamiento, como rifampicina con doxiciclina o con trimetoprima-sulfametoxazol. Para obtener un tratamiento satisfactorio se requiere que éste sea prolongado.

Aunque *Chlamydia trachomatis* es el miembro mejor conocido de la familia Chlamydiaceae, *Chlamydomphila psittaci* y *Chlamydomphila pneumoniae* causan también enfermedad humana significativa.

1. ¿Qué miembros de la familia Chlamydiaceae causan enfermedad respiratoria?, ¿enfermedad ocular?, ¿enfermedad genital?
2. ¿Por qué es significativo que el serotipo A de *C. trachomatis* no induce inmunidad?
3. ¿Qué pruebas de laboratorio son de utilidad para confirmar el diagnóstico de las infecciones por *Chlamydia* y *Chlamydomphila*?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

La familia Chlamydiaceae incluye dos géneros con importancia clínica, *Chlamydia* y *Chlamydomphila*, con tres especies responsables de enfermedad en el ser humano: *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydomphila psittaci* y *Chlamydomphila pneumoniae* (tabla 43-1). Otras especies se han incluido dentro de estos dos géneros, pero son patógenos humanos poco frecuentes y no se comentan en este capítulo.

Las bacterias de la familia Chlamydiaceae son **parásitos intracelulares obligatorios** que inicialmente se consideraron virus debido a que son lo suficientemente pequeñas como para atravesar filtros de 0,45 µm; sin embargo, estos microorganismos tienen las siguientes características de las bacterias: 1) poseen una membrana interna y otra externa semejantes a las de las bacterias gramnegativas; 2) contienen ácido desoxirribonucleico (ADN) y ácido ribonucleico (ARN); 3) poseen ribosomas procariotas; 4) sintetizan sus propias proteínas, ácidos nucleicos y lípidos, y 5) son sensibles a numerosos antibióticos antibacterianos.

Al contrario de lo que ocurre con otras bacterias, las clamidias presentan un ciclo vital peculiar, ya que pasan por formas infecciosas inactivas desde el punto de vista metabólico (**cuerpos elementales [CE]**) y por formas no infecciosas con actividad metabólica (**cuerpos reticulados [CR]**). Las propiedades que distinguen a los tres patógenos humanos importantes se resumen en la tabla 43-2.

## FAMILIA CHLAMYDIACEAE

### Fisiología y estructura

De un modo parecido a una espora, los CE son resistentes a muchos factores ambientales estresantes. Aunque estas bacterias no cuentan con la capa de peptidoglucanos rígida que existe en la mayor parte de las restantes bacterias, su núcleo denso central se rodea de una membrana citoplasmática y de una membrana externa de doble capa. La pared celular contiene un **lipopolisacárido (LPS)** que es común a todos los miembros de la familia. El LPS sólo tiene una **actividad débil como endotoxina**. La **proteína principal de la membrana externa (MOMP)** de la pared celular es un componente estructural importante de la membrana externa y es única de cada especie. *C. trachomatis* tiene regiones variables en el gen que codifica esta proteína y

son responsables de las 18 variedades serológicas (llamadas **serovariedades**). También se encuentran regiones variables parecidas en las MOMP de *C. psittaci*; por el contrario, la MOMP de *C. pneumoniae* es homogénea y sólo se ha descrito una serovar. Una segunda proteína de membrana externa muy conservada, **OMP2**, es compartida por todos los miembros de la familia Chlamydiaceae. Esta proteína rica en cisteína es responsable de los extensos puentes disulfuro que dan estabilidad a los CE.

Los CE no se pueden replicar, pero son infecciosos, de forma que se pueden ligar a receptores en las células hospedadoras y estimular su captación por la célula infectada. En esta localización intracelular, los CE se convierten en CR, la forma de clamidia con actividad metabólica que se replica. Dado que en los cuerpos reticulados no existen proteínas con extensos enlaces cruzados, esta forma resulta frágil a nivel osmótico; sin embargo, se protegen por su localización intracelular.

Las Chlamydiaceae se replican gracias a un ciclo de crecimiento único que se produce dentro de las células hospedadoras susceptibles (fig. 43-1). Este ciclo se inicia cuando los CE infecciosos pequeños (300-400 nm) se unen a las microvellosidades de las células susceptibles, tras lo cual se produce una penetración activa en la célula hospedadora. Tras ser internalizadas, las bacterias permanecen dentro de los fagosomas citoplasmáticos, en los que tiene lugar el ciclo de replicación. Si la membrana externa del CE está intacta, se inhibirá la fusión de los lisosomas celulares con los fagosomas que contienen los CE, lo que evitará la destrucción intracelular. Si la membrana externa se lesiona o se inactivan las bacterias mediante calor o recubrimiento por anticuerpos, se produce la fusión del fagolisosoma con la consiguiente destrucción de las bacterias. A las 6-8 horas de entrar en la célula, los cuerpos elementales se reorganizan en CR más grandes (800-1.000 nm) y con actividad metabólica. Las Chlamydiaceae son **parásitos de energía** porque emplean la adenosina trifosfato de la célula hospedadora para satisfacer sus necesidades energéticas. Algunas cepas pueden depender también del hospedador para que les aporten aminoácidos específicos. Los CR se replican mediante fisión binaria, igual que otras bacterias, y las tinciones histológicas pueden detectar con facilidad el fagosoma con los CR acumulados, que se



**Tabla 43-1** Especies destacadas de Chlamydiaceae

| Microorganismo        | Origen histórico   |
|-----------------------|--|
| <i>Chlamydia</i>      | <i>chlamydis</i> , un manto  |
| <i>C. trachomatis</i> | <i>trachomatis</i> , del tracoma o rugoso (la enfermedad conocida como tracoma se caracteriza por la presencia de granulaciones en las superficies conjuntivas que originan inflamación crónica y ceguera) |
| <i>Chlamydophila</i>  | <i>chlamydis</i> , un manto; <i>phila</i> , amante (amante del manto; relacionado con <i>Chlamydia</i> )   |
| <i>C. pneumoniae</i>  | <i>pneumoniae</i> , neumonía   |
| <i>C. psittaci</i>    | <i>psittacus</i> , loro (enfermedad asociada a las aves)   |

llaman **inclusión**. Unas 18-24 horas después de la infección, los CR se empiezan a reorganizar en CE de menor tamaño y entre 48 y 72 horas después la célula se rompe y libera las bacterias infecciosas.

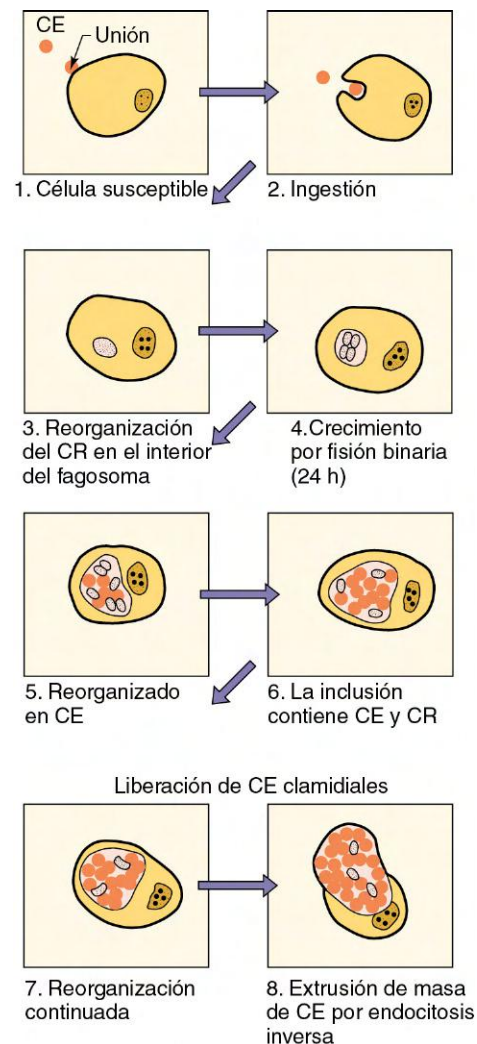
### CHLAMYDIA TRACHOMATIS (cuadro 43-1)

*C. trachomatis* tiene una serie de hospedadores limitados y las infecciones sólo se producen en personas (cuadro 43-2). Las especies responsables de enfermedad humana se subdividen en dos **biovariedades**: **tracoma** y **linfogranuloma venéreo (LGV)**. Estas biovariedades se dividen a su vez en **serovariedades** según las diferencias antigénicas en la proteína principal de la membrana externa (MOMP). Las serovariedades específicas se asocian con enfermedades específicas (tabla 43-3).

### Patogenia e inmunidad

El espectro de células que puede infectar *C. trachomatis* es limitado. Los receptores para CE se restringen fundamentalmente a las células del epitelio cilíndrico no ciliado, cuboidal y de transición que se encuentran en las membranas mucosas de la uretra, el endocervix, el endometrio, las trompas de Falopio, el ano y el recto, el aparato respiratorio y la conjuntiva. La serovar LGV se replica en los fagocitos mononucleares presentes en el sistema linfático. Las manifestaciones clínicas de las infecciones por clamidias son 1) la destrucción directa de las células durante la replicación y 2) la respuesta inflamatoria del hospedador.

Las clamidias logran acceder al hospedador a través de mínimas abrasiones o laceraciones. En el LGV, las lesiones se forman en los ganglios linfáticos que drenan el foco de la infección primaria (fig. 43-2). La formación del granuloma es



**Figura 43-1** Ciclo vital de *Chlamydia trachomatis*. CE, cuerpo elemental; CR, cuerpo reticulado. (Modificada de Batteiger B, Jones R: Chlamydial infections, *Infect Dis Clin North Am* 1:55-81, 1987.)

característica. Las lesiones pueden volverse necróticas, atraer a los leucocitos polimorfonucleares y desencadenar un proceso inflamatorio que se extienda a los tejidos circundantes. La posterior rotura del ganglio linfático lleva a la formación de abscesos o de fístulas. La infección con serovariedades de

**Tabla 43-2** Características de las Chlamydiaceae que producen enfermedad en el ser humano

| Propiedad                                     | <i>Chlamydia trachomatis</i>  | <i>Chlamydophila pneumoniae</i>                                  | <i>Chlamydophila psittaci</i>                                  |
|---|---|--|--|
| Espectro de hospedadores                      | Principalmente patógeno del ser humano                              | Principalmente patógeno del ser humano                           | Principalmente patógeno animal; ocasionalmente patógeno humano |
| Biovariedades                                 | LGV y tracoma   | TWAR   | Muchas   |
| Enfermedades                                  | LGV; tracoma ocular, enfermedad oculogenital, neumonía del lactante | Bronquitis, neumonía, sinusitis, faringitis, coronariopatía (¿?) | Neumonía (psitacosis)  |
| Morfología de los cuerpos elementales         | Redondeada, estrecho espacio periplásmico                           | Forma de pera, gran espacio periplásmico                         | Redondeada, estrecho espacio periplásmico                      |
| Morfología de los cuerpos de inclusión        | Inclusión única y redondeada por cada célula                        | Múltiples inclusiones uniformes por célula                       | Múltiples inclusiones de tamaño variable por célula            |
| ADN plasmídico                                | Sí  | No   | Sí   |
| Glucógeno que se tiñe con yodo en inclusiones | Sí  | No   | No   |
| Sensibilidad a las sulfamidas                 | Sí  | No   | No   |

## CUADRO 43-1

Resumen de *Chlamydia trachomatis*

## Biología, virulencia y enfermedad

Bacilos gramnegativos pequeños sin capa de peptidoglucanos en su pared celular  
 Parásitos intracelulares estrictos en el ser humano  
 Dos formas distintas: cuerpos elementales infecciosos y cuerpos reticulares no infecciosos  
 El antígeno de lipopolisacárido lo comparte con otras especies de *Chlamydia* y de *Chlamydomphila*  
 Las principales proteínas de la membrana externa son específicas de especie  
 Dos biovariedades se asocian a enfermedad en el ser humano: tracoma y LGV  
 Infecta las células epiteliales cilíndricas no ciliadas, cuboidales y transicionales  
 Evita la fusión del fagosoma con los lisosomas celulares  
 Los efectos patológicos del tracoma se deben a las infecciones repetidas  
 Enfermedades: consulte el cuadro 43-2

## Epidemiología

Son las bacterias de transmisión sexual más frecuentes en EE.UU.  
 El tracoma ocular se da principalmente en el norte de África y África Subsahariana, en Oriente Medio, en el sur de Asia y en Sudamérica.  
 El LGV es muy prevalente en África, Asia y Sudamérica

## Diagnóstico

El cultivo es muy específico pero relativamente insensible  
 Las pruebas de antígeno (DFA, ELISA) son relativamente insensibles  
 Las pruebas de amplificación molecular son las más sensibles y específicas de las que puede disponerse actualmente

## Tratamiento, prevención y control

El LGV se trata con doxiciclina o eritromicina  
 Las infecciones oculares o genitales se tratan con azitromicina o doxiciclina  
 La conjuntivitis y la neumonía del recién nacido se tratan con eritromicina  
 Las prácticas sexuales seguras y el tratamiento precoz de las parejas sexuales ayudan al control de las infecciones

DFA, anticuerpo fluorescente directo; ELISA, análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas.; LGV, linfogranuloma venéreo.

*C. trachomatis* distintas a LGV estimula una respuesta inflamatoria grave con neutrófilos, linfocitos y células plasmáticas.

La infección no confiere una inmunidad duradera; más bien, la reinfección induce de forma característica una respuesta inflamatoria importante con posterior daño tisular. Esta respuesta origina la pérdida de visión en pacientes con infecciones oculares crónicas, y la cicatrización con esterilidad y disfunción sexual en los aquejados de infecciones genitales.

## Epidemiología

*C. trachomatis* tiene una distribución universal y produce tracoma (queratoconjuntivitis crónica), enfermedad oculogénital, neumonía y LGV. El tracoma es endémico en el norte

## CUADRO 43-2

## Chlamydiaceae: resúmenes clínicos

*Chlamydia trachomatis*

**Tracoma:** proceso granulomatoso inflamatorio crónico de la superficie del ojo que lleva a ulceración corneal, cicatrización, formación de *pannus* y ceguera  
**Conjuntivitis de inclusión de los adultos:** proceso agudo con secreción mucopurulenta, dermatitis, infiltrados corneales y vascularización corneal en la enfermedad crónica  
**Conjuntivitis neonatal:** proceso agudo caracterizado por una secreción mucopurulenta  
**Neumonía del lactante:** tras un período de incubación de 2 a 3 semanas, el niño presenta rinitis seguida de bronquitis con una tos seca característica  
**Infecciones urogenitales:** proceso agudo que afecta al aparato genitourinario y se caracteriza por una secreción mucopurulenta; las infecciones asintomáticas son frecuentes en las mujeres  
**Linfogranuloma venéreo:** se desarrolla una úlcera indolora en el lugar de la infección que desaparece de manera espontánea, seguida de inflamación y tumefacción de los ganglios linfáticos que drenan la zona y la ulterior aparición de síntomas sistémicos

*Chlamydomphila pneumoniae*

**Infecciones respiratorias:** comprenden desde enfermedad asintomática o leve hasta una forma grave de neumonía atípica que exige la hospitalización del afectado  
**Aterosclerosis:** *C. pneumoniae* se ha asociado a la presencia de placas inflamatorias en los vasos sanguíneos; no se ha definido de manera definitiva su función etiológica en esta entidad

*Chlamydomphila psittaci*

**Infecciones respiratorias:** pueden comprender desde la colonización asintomática hasta una forma grave de bronconeumonía con infiltración localizada de células inflamatorias, necrosis y hemorragia

de África y el África Subsahariana, Oriente Medio, Sudeste Asiático y América del Sur. La Organización Mundial de la Salud calcula que unos seis millones de personas están ciegas como consecuencia del tracoma y más de 150 millones de personas necesitan tratamiento. El tracoma es la **principal causa de ceguera evitable**. Las infecciones afectan fundamentalmente a los niños, los cuales constituyen los principales reservorios de *C. trachomatis* en las áreas endémicas. La incidencia de la infección es menor en los niños mayores y en los adolescentes; sin embargo, la incidencia de la ceguera continúa aumentando durante la edad adulta conforme progresa la enfermedad. El tracoma se transmite de un ojo a otro a través de gotitas, las manos, la ropa infectada y las moscas, que transmiten secreciones oculares de los ojos de los niños infectados a los de los niños sanos. Debido al alto porcentaje de niños portadores de *C. trachomatis* en sus aparatos res-

**Tabla 43-3** Espectro clínico de las infecciones por *Chlamydia trachomatis*

| Serovariedades       | Enfermedad                        |
|----------------------|-----------------------------------|
| A, B, Ba, C          | Tracoma                           |
| D-K                  | Enfermedad del aparato urogenital |
| L1, L2, L2a, L2b, L3 | Linfogranuloma venéreo            |



**Figura 43-2** Paciente con linfogranuloma venéreo que ha causado un linfedema vulvar unilateral y bubones inguinales. (De Cohen J, Powderly W: *Infectious diseases*, 2.ª ed., St. Louis, 2004, Mosby.)

piratorios y gastrointestinales en las áreas de endemicidad, el patógeno se puede transmitir también mediante gotas respiratorias o mediante contaminación fecal. El tracoma suele ser endémico en las comunidades donde existe hacinamiento y malas condiciones sanitarias y la higiene individual es deficiente, es decir, los factores de riesgo que facilitan la transmisión de infecciones.

La mayor parte de los casos de **conjuntivitis de inclusión de los adultos** por *C. trachomatis* se registran en individuos de edades comprendidas entre 18 y 30 años, y la infección genital precede probablemente a la afectación ocular. Se cree que las vías de transmisión son la autoinoculación y el contacto oral-genital. Una tercera forma de infección ocular por *C. trachomatis* es la **conjuntivitis de inclusión del recién nacido**, una infección que se adquiere durante el paso del niño a través del canal del parto. La conjuntivitis por *C. trachomatis* afecta aproximadamente al 25% de los recién nacidos cuyas madres padecen infecciones genitales activas.

La infección pulmonar por *C. trachomatis* tiene lugar también en los recién nacidos. Una proporción del 10% al 20% de los niños que son expuestos a este patógeno durante el nacimiento desarrolla una **neumonía intersticial** difusa.

Se cree que *C. trachomatis* origina la **enfermedad bacteriana de transmisión sexual** más frecuente en EE.UU. En el año 2010, en este país se comunicaron más de 1,3 millones de infecciones; sin embargo, se cree que esta cifra es más baja que la real debido a que la mayor parte de los sujetos infectados no recaba tratamiento farmacológico o recibe un tratamiento en ausencia de un diagnóstico específico. Se estima que casi 3 millones de estadounidenses se infectan cada año, y el número de nuevas infecciones podría alcanzar los 50 millones de casos anuales en todo el planeta. Las serovariedades D a K originan casi todas las infecciones del aparato genital.

El LGV es una enfermedad crónica de transmisión sexual producida por las serovariedades L1, L2, L2a, L2b y L3 de *C. trachomatis*. Ocurre de forma esporádica en EE.UU. y otros países industrializados, pero tiene una elevada prevalencia en África, Asia y Sudamérica. El LGV agudo se observa más a menudo en los hombres, principalmente debido a que la infección sintomática es menos frecuente en las mujeres.

## Enfermedades clínicas

### Tracoma

El tracoma es una **enfermedad crónica** producida por las serovariedades A, B, Ba y C. Inicialmente, los pacientes tienen

una **conjuntivitis folicular** con inflamación difusa que afecta a toda la conjuntiva. La conjuntiva va presentando cicatrices conforme progresa la enfermedad, haciendo que el párpado del paciente se retraiga. Las pestañas que crecen hacia dentro producen excoりaciones en la córnea y finalmente ocasionan una ulceración corneal, cicatrización, formación de *pannus* (invasión de los vasos de la córnea) y pérdida de visión. Es frecuente que el tracoma recurra después de una supuesta curación, probablemente debido a las infecciones subclínicas que se han documentado en los niños de las zonas endémicas y en los inmigrantes en EE.UU. que adquirieron el tracoma en sus países de origen durante la infancia.

### Conjuntivitis de inclusión en los adultos

En los adultos sexualmente activos se ha observado una conjuntivitis aguda folicular producida por las cepas de *C. trachomatis* que se asocian a las infecciones genitales (A, B, Ba, D a K). La infección se caracteriza por la presencia de secreciones mucopurulentas, queratitis, infiltrados corneales y, en algunos casos, un cierto grado de vascularización corneal. Se han observado cicatrices en los pacientes con infección crónica.

### Conjuntivitis neonatal

Las infecciones oculares se producen también en los **niños expuestos a *C. trachomatis* durante el parto**. Después de una incubación de 5 a 12 días, los párpados del niño se hinchan, con hiperemia y abundantes secreciones purulentas. Las infecciones no tratadas pueden durar hasta 12 meses, durante los cuales se produce cicatrización y vascularización corneal. Los niños que no se tratan o reciben únicamente un tratamiento tópico tienen riesgo de presentar una neumonía por *C. trachomatis*.

### Neumonía del lactante (caso clínico 43-1)

El período de incubación de la neumonía del lactante es variable, pero suele comenzar entre 2 y 3 semanas después del nacimiento. Inicialmente se observa rinitis, y después aparece una **tos en staccato típica**. El niño permanece afebril durante la enfermedad clínica, la cual se prolonga varias semanas. Los signos radiológicos de la infección pueden durar varios meses.

### Linfogranuloma venéreo ocular

Las serovariedades del LGV de *C. trachomatis* se han visto implicadas en la conjuntivitis oculoglandular de Parinaud, una

## CASO CLÍNICO 43-1

### Neumonía por *Chlamydia trachomatis* en lactantes recién nacidos

Niida y cols. (*Eur J Pediatr* 157:950-951, 1998) describieron los casos de dos niñas lactantes con neumonía por *C. trachomatis*. La primera nació tras un parto vaginal a las 39 semanas de gestación y la segunda por cesárea (por sufrimiento fetal) a las 40 semanas. Las dos niñas estaban bien hasta que desarrollaron fiebre y taquipnea a los 3 y 13 días de nacer, respectivamente. Las radiografías de tórax mostraron infiltrados en todos los pulmones. Los cultivos de sangre, orina, faringe, heces y LCR fueron todos negativos, pero las pruebas antigénicas para detección de *C. trachomatis* fueron positivas en los frotis de conjuntiva y nasofaringe. Estos casos ilustran la presentación de neumonía en lactantes infectados por *C. trachomatis* en el momento del parto o cerca del mismo, aunque no se describe en ellos la tos en *staccato* característica.

## CASO CLÍNICO 43-2

**Síndrome de Reiter y enfermedad inflamatoria pélvica**

Serwin y cols. (*J Eur Acad Derm Vener* 20:735-736, 2006) describieron el caso de un varón de 30 años que consultó en un hospital universitario por disuria de 3 años de evolución, con inflamación peniana, tumefacción articular y fiebre. Se identificaron lesiones cutáneas y alteraciones ungueales. Se encontraron altas concentraciones de anticuerpos frente a *Chlamydia*, pero las pruebas antigénicas y los estudios de amplificación de los ácidos nucleicos de *Chlamydia trachomatis* fueron negativos en los exudados uretrales y conjuntivales. Se estableció el diagnóstico de síndrome de Reiter y se inició el tratamiento con ofloxacino. Se obtuvo remisión completa de las lesiones cutáneas y los síntomas uretrales. La mujer del paciente también fue ingresada en el hospital con antecedentes de 2 años de evolución de dolor abdominal bajo y hemorragia y secreción vaginal. Se diagnosticó una enfermedad inflamatoria pélvica (EIP) y se confirmó la infección por *C. trachomatis* por los resultados positivos de antígenos en cérvix y uretra (DFA). En el frotis vaginal se identificaron también *Trichomonas vaginalis*. Estos pacientes ilustran las complicaciones de las infecciones urogenitales por *C. trachomatis*: la EIP y el síndrome de Reiter.

inflamación de la conjuntiva que se asocia a linfadenopatías preauriculares, submandibulares y cervicales.

**Infecciones urogenitales (caso clínico 43-2)**

La mayoría de las infecciones del aparato genital en las mujeres son asintomáticas (hasta el 80%), pero se pueden volver sintomáticas; entre sus manifestaciones clínicas están la bartolinitis, la cervicitis, la endometritis, la perihepatitis, la salpingitis y la uretritis. Los pacientes asintomáticos infectados por clamidias son un importante reservorio para la diseminación de *C. trachomatis*. En los pacientes con infecciones sintomáticas se ven secreciones mucopurulentas (fig. 43-3) y sus muestras suelen contener un número más elevado de microorganismos en los cultivos que las muestras de las pacientes con infecciones asintomáticas. La uretritis por *C. trachomatis* puede tener lugar con o sin infección cervical acompañante.

La mayor parte de las infecciones por *C. trachomatis* en los hombres son sintomáticas; sin embargo, hasta el 25% de

las infecciones pueden permanecer asintomáticas. Aproximadamente entre el 35% y el 50% de los casos de uretritis no gonocócicas están producidas por *C. trachomatis*; no son infrecuentes las infecciones mixtas por *C. trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae*. Los síntomas de la infección por clamidias aparecen después del tratamiento satisfactorio de la gonorrea, ya que el período de incubación es más largo y el uso de antibióticos  $\beta$ -lactámicos para tratar la gonorrea es ineficaz frente a *C. trachomatis*. Aunque el exudado es menos purulento en los pacientes con infecciones uretrales por clamidias, estas infecciones no se pueden distinguir de una manera fiable de la gonorrea, por lo que se deben llevar a cabo pruebas para ambos microorganismos.

Se cree que el **síndrome de Reiter** (uretritis, conjuntivitis, poliartritis y lesiones mucocutáneas) se inicia con la infección genital por *C. trachomatis*. Aunque no se han aislado clamidias del líquido sinovial de estos pacientes, se han observado CE en el líquido sinovial o en las muestras de tejido de los hombres con artritis reactiva adquirida por transmisión sexual. Esta enfermedad suele ocurrir en varones blancos jóvenes. Alrededor del 50% al 65% de los pacientes con síndrome de Reiter tienen una infección genital por clamidias al inicio de la artritis, y los estudios serológicos ponen de manifiesto que más del 80% de los hombres con síndrome de Reiter muestran indicios de una infección previa o concomitante por *C. trachomatis*.

**Linfogranuloma venéreo**

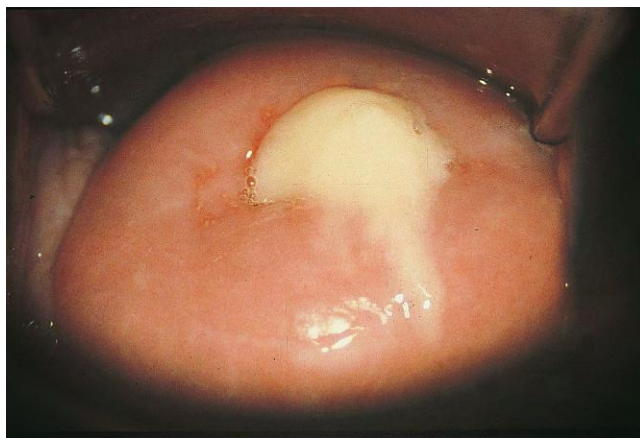
Tras un período de incubación de 1 a 4 semanas, en los pacientes con LGV aparece una lesión inicial en el lugar de la infección (p. ej., pene, uretra, glande, escroto, pared vaginal, cérvix, vulva). Sin embargo, la lesión (pápula o úlcera) pasa inadvertida, porque es pequeña, indolora, no llama la atención y remite rápidamente. La ausencia de dolor diferencia a estas úlceras de las que se observan en la sífilis o las infecciones por herpes simple. El paciente puede presentar fiebre, cefalea y mialgias mientras está presente la lesión.

La segunda fase de la infección viene marcada por la inflamación y la tumefacción de los ganglios linfáticos que drenan el lugar de la infección inicial. Los ganglios inguinales suelen estar afectados, y se tornan **hubones** fluctuantes dolorosos que van aumentando de tamaño hasta romperse y formar fístulas de drenaje. Las manifestaciones sistémicas son fiebre, escalofríos, anorexia, cefalea, meningismo, mialgias y artralgias.

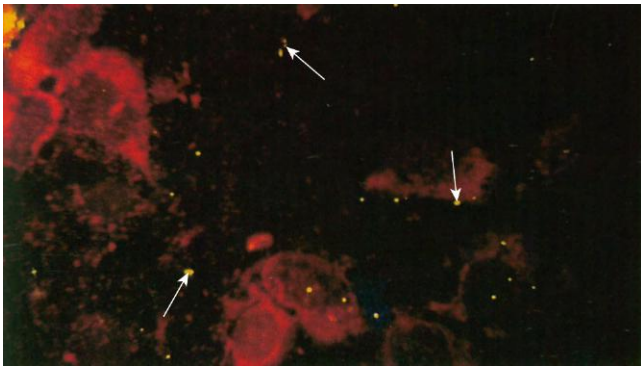
La **proctitis** es frecuente en las mujeres con LGV como consecuencia de la extensión linfática desde el cérvix o desde la vagina. La proctitis se produce en los hombres después del coito anal o como resultado de la diseminación linfática desde la uretra. El LGV que no se trata se puede resolver en esta fase o puede progresar a una fase crónica ulcerativa en la que se forman úlceras genitales, fístulas, estenosis o elefantiasis genital.

**Diagnóstico de laboratorio**

La infección por *C. trachomatis* se puede diagnosticar 1) por los hallazgos citológicos, serológicos o de cultivo; 2) mediante la detección directa del antígeno en las muestras clínicas, y 3) por el uso de pruebas de ácidos nucleicos. La sensibilidad de cada método depende de la población de pacientes examinada, el lugar del que se obtiene la muestra y la naturaleza de la enfermedad. Por ejemplo, las infecciones sintomáticas son generalmente más fáciles de diagnosticar que las asintomáticas, porque hay más clamidias presentes en las muestras. También es importante la calidad de la muestra. Aunque pueda parecer una obviedad, las muestras se deben obtener del lugar



**Figura 43-3** Cervicitis mucopurulenta producida por *Chlamydia trachomatis*. (De Cohen J, Powderly W: *Infectious diseases*, 2.ª ed., St. Louis, 2004, Mosby. Fotografía de J. Paavonen.)



**Figura 43-4** Cuerpos elementales (*flechas*) teñidos con fluorescencia en una muestra clínica. (De Hart T, Shears P: *Color atlas of medical microbiology*. Londres, 2000, Mosby-Wolfe.)

afectado (p. ej., uretra, cérvix, recto, bucofaringe, conjuntiva). No es adecuada una muestra de pus o de exudado uretral, en donde puede haber un número relativamente escaso de microorganismos. Las clamidias infectan las células del epitelio columnar o escamosocolumnar; por tanto, se deben recoger muestras endocervicales, pero no vaginales. Se ha calculado que alrededor de un tercio de las muestras que se remiten para su estudio en los pacientes con sospecha de infección por *Chlamydia* no son las apropiadas.

#### Citología

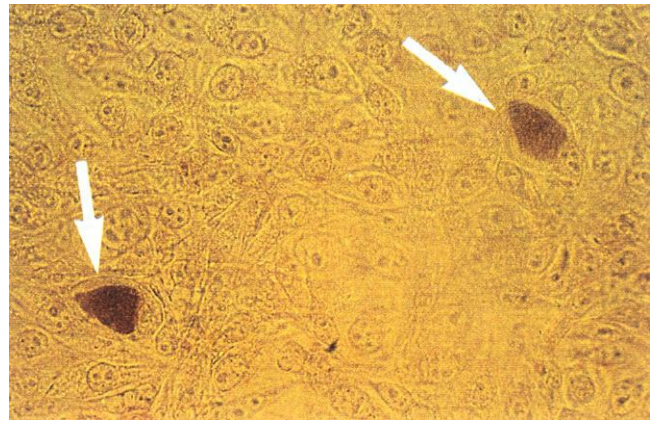
El examen de muestras celulares teñidas con Giemsa para determinar la presencia de inclusiones fue el primer método que se usó para el diagnóstico de la infección por *C. trachomatis*; sin embargo, este método no es sensible ni recomendable. Asimismo, se ha observado que la tinción de Papanicolaou de material cervical es un método insensible e inespecífico.

#### Detección antigénica

Se han utilizado dos enfoques generales para la detección de los antígenos de clamidia en las muestras clínicas: la **tinción de inmunofluorescencia directa** con anticuerpos monoclonales conjugados con fluoresceína (*fig. 43-4*) y el **inmunoanálisis de adsorción ligada a enzimas**. En ambas pruebas se emplean anticuerpos que se han preparado frente a las MOMP clamidiales o frente al LPS de la pared celular. Debido a que los determinantes antigénicos de los LPS pueden ser comunes a otras especies bacterianas, fundamentalmente las que se encuentran en las muestras fecales, las pruebas de anticuerpos que se dirigen contra los LPS se consideran menos específicas. La sensibilidad de cada método varía en gran medida, pero aun así ninguna de las dos se considera tan sensible como el cultivo o las pruebas basadas en los ácidos nucleicos, especialmente cuando se usan muestras uretrales de hombres o muestras de pacientes asintomáticos. Estas últimas suponen un problema, ya que pueden contener relativamente pocas clamidias.

#### Pruebas basadas en los ácidos nucleicos

Las **pruebas basadas en los ácidos nucleicos** suelen medir la presencia de una secuencia específica de especie del **ARN del ribosoma 16S**. La ventaja de estas pruebas es que no es preciso amplificar los ácidos nucleicos, lo que condiciona que sean estudios rápidos y relativamente baratos; sin embargo, se trata de pruebas relativamente poco sensibles para la detección de cantidades pequeñas de clamidias. Las **pruebas de amplificación de los ácidos nucleicos (NAAT)** son más sensibles (en general se describen sensibilidades del 90-98%) y, si



**Figura 43-5** *Chlamydia trachomatis* se desarrolla en cultivos celulares y se detecta a través de la tinción de los cuerpos de inclusión (*flechas*) mediante yodo o anticuerpos específicos marcados con fluoresceína.

se controlan de forma adecuada, resultan muy específicas. En estas pruebas primero se amplifica una secuencia específica de información genética y posteriormente se detecta con una sonda específica para la especie. Se puede emplear una orina espontánea de primera hora de la mañana de un paciente con uretritis y también las secreciones uretrales. Se debe tener cuidado de descartar la presencia de inhibidores (p. ej., orina) de la reacción de amplificación y prevenir la contaminación cruzada de las muestras. A pesar de estas precauciones, en este momento se considera que **las NAAT son las pruebas de elección** para el diagnóstico en el laboratorio de las infecciones genitales por *C. trachomatis*.

#### Cultivo

El aislamiento de *C. trachomatis* en el cultivo celular continúa siendo el método más **específico** para diagnosticar las infecciones por *C. trachomatis*, pero resulta **relativamente insensible** comparado con las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (*fig. 43-5*). Las bacterias infectan *in vitro* a un número restringido de líneas celulares, al igual que ocurre con el reducido abanico de células que logran infectar en condiciones *in vivo*. La sensibilidad del cultivo se ve afectada por la utilización de muestras inadecuadas y la pérdida de viabilidad de las clamidias durante el transporte de la muestra. Se ha calculado que la sensibilidad de los hallazgos de una sola muestra endocervical pueden ser sólo del 70% al 85%.

#### Detección de anticuerpos

La serología tiene un valor limitado en el diagnóstico de las infecciones urogenitales por *C. trachomatis* en adultos, dado que la prueba es incapaz de diferenciar entre infecciones actuales y previas. Puede ser útil la demostración de un aumento significativo del título de anticuerpos; sin embargo, este incremento puede no ser evidente durante 1 mes o más, en especial en los pacientes que reciben tratamiento antibiótico. La determinación de los anticuerpos de tipo inmunoglobulina M (IgM) tampoco resulta de utilidad, ya que los adolescentes y los adultos no suelen producir estos anticuerpos. Una excepción es la detección de anticuerpos IgM en los niños con neumonitis por clamidias.

Por otra parte, las pruebas de anticuerpos pueden ser útiles para el diagnóstico del LGV. Los pacientes infectados presentan una importante respuesta humoral que puede ser detectada mediante pruebas de inmunofijación del complemento (FC), microinmunofluorescencia (MIF) o inmu-

noanálisis enzimático (EIA). La prueba de FC se dirige contra el antígeno LPS específico de género. Por tanto, un resultado positivo (es decir, un aumento de cuatro veces en el título o un único título  $\geq 1:256$ ) es muy sugestivo de LGV. La confirmación se efectúa mediante la prueba de MIF, la cual se centra en los antígenos específicos de especie y de serovar (las MOMP clamidiales). Al igual que la prueba de FC, los EIA son específicos de género. La ventaja de estas pruebas es que son menos engorrosas desde el punto de vista técnico; sin embargo, los resultados se deben confirmar por medio de técnicas de MIF.

### Tratamiento, prevención y control

Se recomienda que los pacientes con LGV se traten con doxiciclina durante 21 días. En los niños menores de 9 años, en las embarazadas y en los pacientes que no son capaces de tolerar la doxiciclina, se recomienda el uso de eritromicina. Las lesiones oculares y genitales en los adultos se deben tratar con una dosis de azitromicina o doxiciclina durante 7 días. La conjuntivitis y la neumonía del recién nacido se deben tratar con eritromicina durante 10 a 14 días.

Es difícil prevenir el tracoma debido a que la población con enfermedad endémica tiene generalmente un acceso limitado a la asistencia médica. La ceguera que se asocia a las fases avanzadas del tracoma únicamente se puede evitar mediante el tratamiento precoz de la enfermedad inicial y la prevención de la reexposición. Aunque el tratamiento puede tener éxito en los individuos que residen en las zonas donde la enfermedad es endémica, resulta difícil erradicar la enfermedad en la población y evitar las reinfecciones si no se mejoran las condiciones sanitarias. Las conjuntivitis y las infecciones genitales por *Chlamydia* se previenen con prácticas sexuales seguras y con el tratamiento precoz de los pacientes sintomáticos y de sus parejas sexuales.

## CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE

*C. pneumoniae* se aisló por primera vez en la conjuntiva de un niño en Taiwán. Se consideró inicialmente como una cepa causante de psitacosis, ya que la morfología de las inclusiones que formaban en el cultivo celular era parecida. Sin embargo, posteriormente se observó que la cepa de Taiwán (TW-183) tenía relación serológica con un aislamiento faríngeo conocido como AR-39, pero no estaba relacionado con las cepas de la psitacosis. El nuevo microorganismo se llamó inicialmente TWAR (por los dos aislados originales), a continuación se clasificó como *Chlamydia pneumoniae* y finalmente se situó en el nuevo género *Chlamydophila*. Tan sólo se ha identificado una serovar (TWAR). La infección se transmite a través de las secreciones respiratorias; no se ha identificado ningún reservorio animal.

*C. pneumoniae* es un **patógeno del ser humano** que causa sinusitis, faringitis, bronquitis y neumonía. Se cree que las infecciones se transmiten de una persona a otra mediante las secreciones respiratorias. La prevalencia de infección resulta muy discutida y en la bibliografía se recogen amplias variaciones, en gran parte por la notable variación de los métodos diagnósticos. La mayor parte de las infecciones por *C. pneumoniae* son asintomáticas o leves, y producen tos persistente y malestar; la mayoría de los pacientes no necesita hospitalización. Las infecciones respiratorias más graves afectan generalmente a un único lóbulo pulmonar. Estas infecciones no se pueden distinguir de otras neumonías atípicas, como las producidas por *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* y los virus respiratorios.

El papel de *C. pneumoniae* en la patogenia de la aterosclerosis no está todavía definido. Se sabe que *C. pneumoniae* puede infectar y crecer en las células del músculo liso, las células endoteliales de las arterias coronarias y los macrófagos. También se ha detectado su presencia en muestras de biopsias de lesiones ateroscleróticas, por medio de cultivos, amplificación por reacción en cadena de la polimerasa (PCR), tinciones inmunohistoquímicas, microscopía electrónica e hibridación *in situ*. Por tanto, la asociación de *C. pneumoniae* a la aterosclerosis está clara. Lo que no está bien delimitado es el papel del microorganismo en el desarrollo de la aterosclerosis. Se cree que la enfermedad se desarrolla como consecuencia de la respuesta inflamatoria frente a la infección crónica, aunque aún no se ha demostrado.

El diagnóstico de las infecciones por *C. pneumoniae* es complejo. Los microorganismos no crecen en las líneas celulares que se usan para el aislamiento de *C. trachomatis*, y aunque lo hacen en la línea HEP-2, dicha línea no se usa en la mayor parte de los laboratorios clínicos. La detección de *C. pneumoniae* mediante NAAT ha obtenido resultados satisfactorios; sin embargo, se han descrito notables variaciones entre los laboratorios con experiencia en el uso de estas pruebas. La prueba de MIF es la única aceptable para el diagnóstico serológico. Los criterios para el diagnóstico de una infección aguda por *C. pneumoniae* son un título único de IgM mayor de 1:16 o un aumento al cuádruple del título de IgG. Un título elevado de IgG de forma aislada no es diagnóstico. Dado que los anticuerpos IgG no aparecen hasta 6-8 semanas tras la infección, las pruebas serológicas tienen un valor limitado en el diagnóstico de la infección aguda.

Los macrólidos (azitromicina, eritromicina, claritromicina), la doxiciclina o el levofloxacino se recomiendan para el tratamiento de las infecciones por *C. pneumoniae*, aunque las evidencias a favor de su uso son limitadas. El control de la exposición a *C. pneumoniae* posiblemente resulte difícil porque la bacteria es ubicua.

## CHLAMYDOPHILA PSITTACI

### (Caso clínico 43-3)

*C. psittaci* es la causa de la psitacosis (fiebre del loro), que se puede transmitir al ser humano. La enfermedad se observó por primera vez en los loros, de ahí el nombre de **psitacosis** (*psittakos* es la palabra griega para loro). No obstante, el reservorio natural de *C. psittaci* es casi cualquier especie de ave, y la enfermedad se ha denominado más correctamente como **ornitosis** (que deriva de la palabra griega *ornithos*, ave). Otros animales como las ovejas, las vacas y las cabras, así como el ser humano, se pueden infectar. El microorganismo está presente en la sangre, los tejidos, las heces y las plumas de los animales infectados, que pueden parecer enfermos o sanos.

La infección penetra a través del aparato respiratorio, desde donde las bacterias se diseminan a las células reticuloendoteliales del hígado y del bazo. Los microorganismos se multiplican en estas localizaciones, produciendo una necrosis focal. Los pulmones y otros órganos se ven afectados como consecuencia de la diseminación hematogena, que produce fundamentalmente una respuesta inflamatoria linfocitaria en los alvéolos y en los espacios intersticiales. En estas localizaciones aparece edema, engrosamiento de la pared alveolar, infiltración de macrófagos, necrosis y algunas veces hemorragia. En los bronquiolos se forman tapones de mucosidad, que producen cianosis y anoxia.

## CASO CLÍNICO 43-3

## Psitacosis en un varón previamente sano

Scully y cols. (*N Engl J Med* 338:1527-1535, 1998) describieron el caso de un varón de 24 años que fue ingresado en un hospital local por dificultad respiratoria aguda. Varios días antes del ingreso, empezó a presentar congestión nasal, mialgias, tos seca, disnea leve y cefalea. En el momento previo al ingreso, la tos se hizo productiva y presentó dolor pleurítico, fiebre, escalofríos y diarrea. Las radiografías mostraron una consolidación del lóbulo superior derecho de los pulmones con infiltrados parcheados en el lóbulo inferior izquierdo. A pesar de que el tratamiento antibiótico incluyó eritromicina, doxiciclina, ceftriaxona y vancomicina, su estado pulmonar no empezó a mejorar hasta los 7 días y no recibió el alta hospitalaria hasta pasado 1 mes del ingreso. La anamnesis detallada puso de manifiesto que este paciente había estado expuesto a loros en un hotel durante sus vacaciones. El diagnóstico de neumonía por *Chlamydophila psittaci* se estableció por pruebas serológicas e identificación del microorganismo en cultivo celular.

En EE.UU. se comunican menos de 25 casos anuales de la enfermedad, y la mayor parte de las infecciones se produce en adultos. Sin embargo, este número representa una estimación más baja que la verdadera prevalencia de la enfermedad, porque 1) las infecciones humanas pueden ser asintomáticas o leves, 2) puede que no se sospeche la exposición a un animal infectado, 3) puede que no se recoja suero en el período de convalecencia para poder confirmar el diagnóstico y 4) el tratamiento antibiótico puede enmascarar la respuesta humoral. Además, debido a las reacciones cruzadas con *C. pneumoniae*, la estimación específica de la prevalencia de la enfermedad puede no ser fiable hasta que no se desarrolle una prueba diagnóstica definitiva.

La bacteria se suele transmitir al ser humano a través de la inhalación de los excrementos secos, de la orina o de las secreciones respiratorias de las aves del tipo del loro (p. ej., loros, periquitos, guacamayos, cacatúas). La transmisión de una persona a otra es infrecuente. Los veterinarios, los cuidadores del zoológico, los trabajadores de las tiendas de mascotas y los empleados de las plantas de procesamiento de las aves de corral presentan un mayor riesgo de padecer esta infección.

La enfermedad se produce tras un período de incubación de 5 a 14 días, y se suele manifestar con cefalea, fiebre alta, escalofríos, malestar general y mialgias (fig. 43-6). Los signos pulmonares son tos no productiva, crepitantes y consolidación. Es frecuente la afectación del sistema nervioso central, que consiste generalmente en cefalea, aunque puede ocurrir encefalitis, convulsiones, coma e incluso la muerte en los casos graves que no se tratan. Los pacientes presentan síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos y diarrea. Otros síntomas sistémicos son carditis, hepatomegalia, esplenomegalia y queratoconjuntivitis folicular.

La psitacosis se suele diagnosticar por los hallazgos serológicos. Un aumento de cuatro veces en el título en la prueba de FC realizada en dos sueros (de la fase aguda y de la fase de convalecencia) es sugestivo de infección por *C. psittaci*, pero se debe llevar a cabo la prueba específica del MIF para confirmar el diagnóstico. *C. psittaci* se puede aislar del cultivo celular (p. ej., con células L) después de 5 a 10 días de

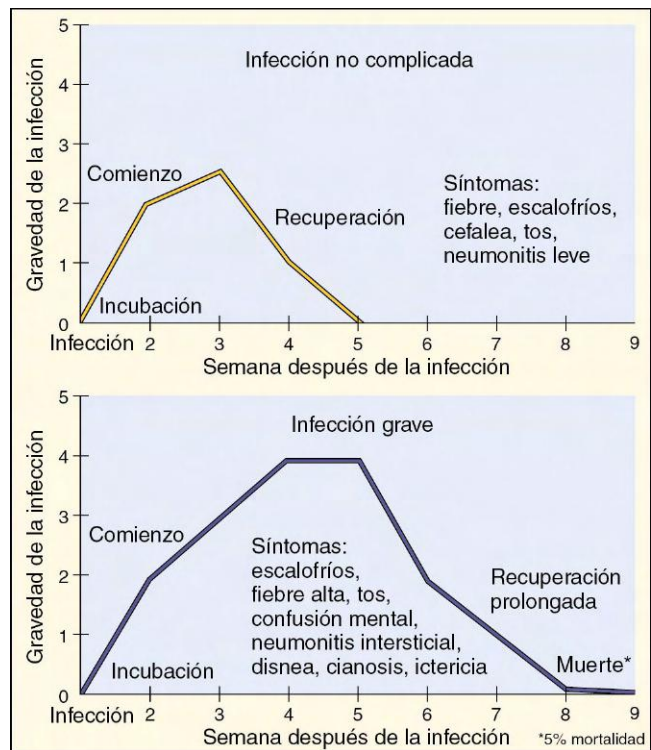


Figura 43-6 Evolución de las infecciones por *Chlamydophila psittaci*.

incubación, aunque este procedimiento rara vez se efectúa en los laboratorios clínicos.

Las infecciones se pueden tratar con éxito con tetraciclinas o macrólidos. La transmisión de una persona a otra rara vez tiene lugar, por lo que no es necesario el aislamiento del paciente ni el tratamiento profiláctico de los contactos. La psitacosis solamente se puede prevenir mediante el control de las infecciones en las aves domésticas e importadas. Este control se puede lograr tratando las aves con clortetraciclina durante 45 días. No se dispone en la actualidad de vacuna para esta enfermedad.

## ESTUDIO DE UN CASO Y PREGUNTAS

Un hombre de 22 años acudió al servicio de urgencias con antecedentes de dolor uretral y secreción purulenta después de haber tenido relaciones sexuales con una prostituta. La tinción de Gram del exudado reveló la presencia de numerosos diplococos gramnegativos que recordaban *Neisseria gonorrhoeae*. El paciente fue tratado con penicilina y remitido a su domicilio. Dos días más tarde, el paciente regresó al servicio de urgencias por la persistencia de las secreciones uretrales de aspecto acuoso. En la tinción de Gram se observaron leucocitos, pero no microorganismos. El cultivo del exudado fue negativo para *Neisseria gonorrhoeae*, pero positivo para *C. trachomatis*.

1. ¿Por qué carece de eficacia la penicilina frente a *Chlamydia*? ¿Qué antibiótico se puede usar para tratar a este paciente?
2. Describa el ciclo de crecimiento de *Chlamydia*. ¿Qué rasgos estructurales hacen que CE y CR estén bien adaptados a su medio ambiente?
3. Describa las diferencias entre las tres especies de la familia de *Chlamydiaceae* que producen enfermedad en el ser humano.

4. *C. trachomatis*, *C. pneumoniae* y *C. psittaci* producen infecciones del aparato respiratorio. Describa los grupos de pacientes que se infectan con mayor frecuencia y la epidemiología de estas infecciones.

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

#### BIBLIOGRAFÍA

- Arcari C, et al: Association between *Chlamydia pneumoniae* immunoglobulin A and acute myocardial infarction in young men in the United States military: importance of timing of exposure measurements, *Clin Infect Dis* 40:1123-1130, 2005.
- Bebear C, de Barbeyrac B: Genital *Chlamydia trachomatis* infections, *Clin Microbiol Infect* 15:4-10, 2009.
- Beeckman D, Vanrompay D: Zoonotic *Chlamydia psittaci* infections from a clinical perspective, *Clin Microbiol Infect* 15:11-17, 2009.
- Boman J, Hammerschlag MR: *Chlamydia pneumoniae* and atherosclerosis: critical assessment of diagnostic methods and relevance to treatment studies, *Clin Microbiol Rev* 15:1-20, 2002.
- Byrne G: *Chlamydia trachomatis* strains and virulence: rethinking links to infection prevalence and disease severity, *J Infect Dis* 201:S126-S133, 2010.
- Centers for Disease Control and Prevention: Screening tests to detect *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* infections—2002, *MMWR Recomm Rep* 51(RR-15):1-38, 2002.
- Gambhir M, et al: Trachoma: transmission, infection, and control, *Lancet Infect Dis* 7:420-427, 2007.
- Kern J, Maass V, Maass M: Molecular pathogenesis of chronic *Chlamydia pneumoniae* infections: a brief overview, *Clin Microbiol Infect* 15:36-41, 2009.
- Kumar S, Hammerschlag M: Acute respiratory infection due to *Chlamydia pneumoniae*: current status of diagnostic methods, *Clin Infect Dis* 44:568-576, 2007.
- Morre S, et al: Urogenital *Chlamydia trachomatis* serovars in men and women with a symptomatic or asymptomatic infection: an association with clinical manifestations? *J Clin Microbiol* 38:2292-2296, 2000.
- Van der Bij A, et al: Diagnostic and clinical implications of anorectal lymphogranuloma venereum in men who have sex with men: a retrospective case-control study, *Clin Infect Dis* 42:186-194, 2006.



Página deliberadamente en blanco



## RESPUESTAS

1. La enfermedad respiratoria está causada por *C. trachomatis*, *C. psittaci* y *C. pneumoniae*; las enfermedades ocular y genital están causadas por *C. trachomatis*.

2. El serotipo A de *C. trachomatis* (así como los serotipos B, Ba y C) causan tracoma. Esta enfermedad se desarrolla a partir

de una fuerte respuesta inflamatoria a infecciones recurrentes, que a la larga llevan a cicatrización de la córnea y ceguera.

3. Las pruebas más fiables para el diagnóstico de las infecciones por *Chlamydia* y *Chlamydophila* son las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos específicos de especie.

## ESTUDIO DE UN CASO: RESPUESTAS

1. Las clamidias carecen de la capa de peptidoglucano que se encuentra en la mayoría de otras bacterias y, por tanto, son resistentes a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos y la vancomicina. La infección de este paciente puede ser tratada con azitromicina o doxiciclina.

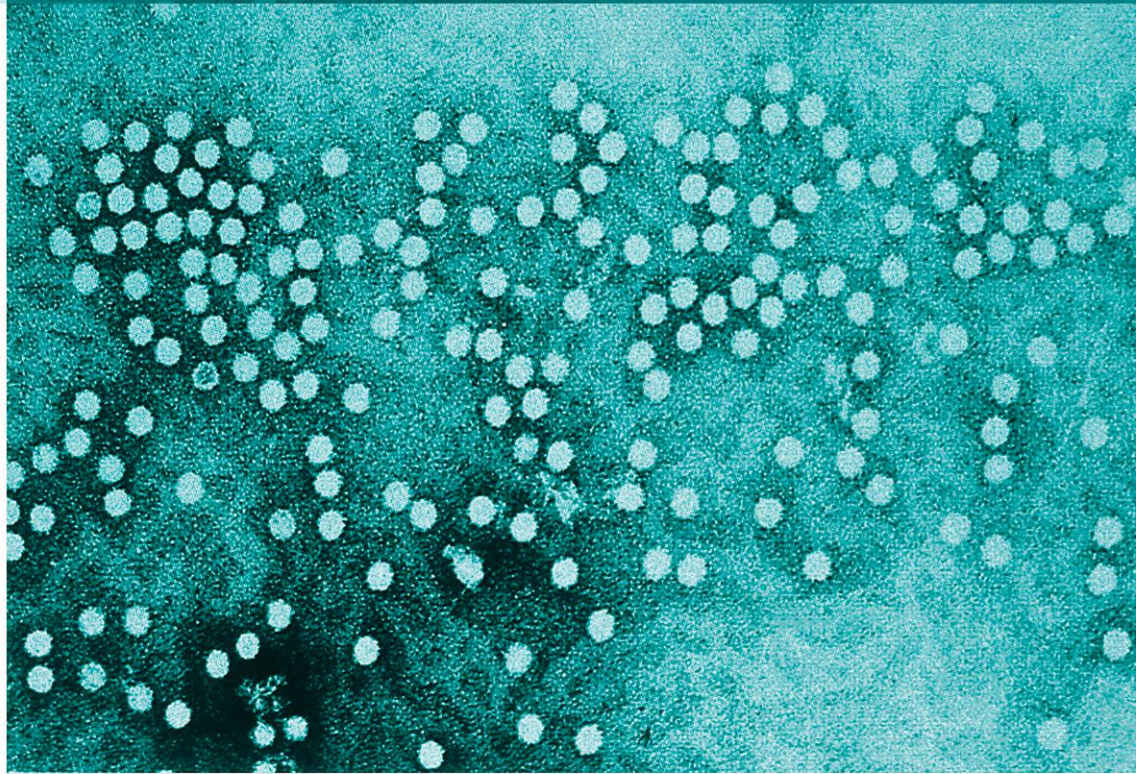
2. El ciclo de desarrollo de las Chlamydiaceae implica dos estadios de las bacterias: los CE metabólicamente inactivos, estables e infecciosos, y los CR metabólicamente activos, lábiles y no infecciosos. Los pacientes se infectan con las formas de los CE, que se unen a los receptores de las células hospedadoras y son internalizados. En el interior de los fagosomas los CE se convierten en CR y dan comienzo a la replicación por fisión binaria. Después de 18 a 24 horas de replicación, los CR se reorganizan en CE y la célula se lisa y libera los CE.

3. Tres especies de Chlamydiaceae tienen importancia clínica: *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae* y *Chlamydophila psittaci*. *C. trachomatis* y *C. pneumoniae* son principalmente patógenos humanos, y *C. psittaci* es principalmente patógeno animal, y los humanos

son hospedadores secundarios. *C. trachomatis* tiene dos biovariedades (LGV y tracoma), *C. pneumoniae* tiene una biovariedad (TWAR) y *C. psittaci* tiene muchas biovariedades. La morfología de los CE de *C. pneumoniae* difiere de las de las otras dos especies, y se observa un cuerpo de inclusión teñido con yodo en las células infectadas con *C. trachomatis* comparado con los múltiples cuerpos de inclusión que no se tiñen en células infectadas con las otras especies. Sólo *C. trachomatis* es sensible a las sulfamidas.

4. Las infecciones respiratorias causadas por *C. trachomatis* se observan principalmente en lactantes que se infectan en el momento del nacimiento. Al comienzo se observa rinitis, seguida de una tos en *staccato* característica. *C. pneumoniae* es causa importante de bronquitis, neumonía y sinusitis, y las infecciones son más frecuentes en adultos. La mayoría de las infecciones son asintomáticas o leves, con malestar y una tos persistente. También puede producirse una neumonía lobular más grave. *C. psittaci* produce también una infección respiratoria con síntomas iniciales de cefalea, fiebre alta, escalofríos, malestar y mialgia. Los signos pulmonares incluyen una tos improductiva, estertores y consolidación.

# SECCIÓN 5



## **Virología**

Página deliberadamente en blanco

Los virus fueron descritos inicialmente como «agentes filtrables». Su pequeño tamaño permite su paso a través de filtros diseñados para retener bacterias. A diferencia de la mayoría de las bacterias, los hongos y los parásitos, **los virus son parásitos intracelulares obligados** que dependen de la maquinaria bioquímica de la célula hospedadora para su replicación. Además, *la reproducción de los virus tiene lugar mediante el ensamblaje de componentes individuales en vez de por fisión binaria* (cuadros 44-1 y 44-2).

Los virus más sencillos consisten en un genoma de ácido desoxirribonucleico (ADN) o ácido ribonucleico (ARN) empaquetado en una cubierta protectora y, en algunos casos, rodeados por una membrana (fig. 44-1). Los virus carecen de la capacidad de generar energía o sustratos, no pueden fabricar sus propias proteínas y no pueden replicar su genoma independientemente de la célula hospedadora. Para utilizar la maquinaria biosintética de la célula, el virus debe adaptarse a las reglas bioquímicas de la célula.

La estructura física y la genética de los virus han sido optimizadas mediante procesos de mutación y selección para infectar a los humanos y a otros hospedadores. Para ello, el virus debe ser capaz de transmitirse en medios potencialmente desfavorables, debe poder atravesar la piel u otras barreras protectoras del hospedador, debe adaptarse a la maquinaria bioquímica de la célula hospedadora para su replicación y debe evitar la eliminación debida a la respuesta inmunitaria del hospedador.

El conocimiento de las características estructurales (**tamaño y morfología**) y genéticas (**tipo y estructura del ácido nucleico**) de un virus proporciona información acerca de cómo el virus se replica, se extiende y causa enfermedad. Los conceptos expuestos en este capítulo se repiten en mayor detalle en la discusión de los virus específicos en los capítulos posteriores.

## CLASIFICACIÓN

Los virus varían desde los pequeños y estructuralmente sencillos parvovirus y picornavirus hasta los grandes y complejos poxvirus y virus herpes. Sus nombres pueden describir características virales, las enfermedades a las que se asocian o incluso el tejido o la localización geográfica en la que fueron identificados por primera vez. Los nombres como **picornavirus** (*pico*, «pequeño»; *ma* «ácido ribonucleico») o **togavirus** (*toga*, del griego «túnica», hace referencia a la cubierta membranosa que rodea al virus) describen la estructura del virus. El término **retrovirus** (*retro*, «inverso») hace referencia a la síntesis dirigida de ADN a partir de un patrón de ARN; mientras que los **poxvirus** reciben su nombre de la enfermedad que produce uno de sus miembros («smallpox» o viruela). Los **adenovirus** (vegetaciones *adenoideas*) y los **reovirus** (respiratorio, entérico, huérfano, del inglés *orphan*) reciben sus nombres de las localizaciones corporales en las que fueron aislados por primera vez. Los reovirus fueron descubiertos antes de ser asociados con una enfermedad específica, de ahí que fueran denominados virus «huérfanos». El virus de Norwalk recibe su nombre de

la ciudad de Norwalk, en Ohio; los coxsackievirus de la ciudad de Coxsackie, en Nueva York, y muchos de los togavirus, arenavirus y bunyavirus reciben su nombre de los lugares de África en los que fueron aislados por primera vez.

Los virus pueden agruparse por características, como la enfermedad que producen (p. ej., hepatitis), el tejido diana, los modos de transmisión (p. ej., entérico, respiratorio) o el vector (p. ej., arbovirus; virus transmitidos por artrópodos) (cuadro 44-3). *El método de clasificación más consistente y actual es el que tiene en cuenta las características físicas y bioquímicas, como el tamaño, la morfología (p. ej., la presencia o ausencia de una cubierta membranosa), el tipo de genoma y el método de replicación* (figs. 44-2 y 44-3). Los ADN virus asociados con enfermedades humanas se dividen en siete familias (tablas 44-1 y 44-2). Los ARN virus pueden dividirse en al menos 13 familias (tablas 44-3 y 44-4).

## ESTRUCTURA DE LOS VIRIONES

Las unidades de medida del tamaño de los viriones son los nanómetros (nm). El tamaño de los virus clínicamente importantes varía de 18 nm (parvovirus) a 300 nm (poxvirus) (fig. 44-4). Los últimos son casi visibles con un microscopio óptico y poseen un tamaño de aproximadamente un cuarto del de una bacteria estafilocócica. *Los viriones de mayor tamaño pueden contener un genoma mayor que puede codificar más proteínas, y por lo general son más complejos.*

El **virión** (la partícula vírica) consiste en un **genoma** de ácido nucleico empaquetado en una cubierta proteica (**cápside**) o una membrana (**envoltura**) (fig. 44-5). El virión también puede contener ciertas enzimas esenciales o accesorias u otras proteínas para facilitar la replicación inicial en la célula. Las proteínas de la cápside o las proteínas de unión a los ácidos nucleicos pueden asociarse con el genoma para formar la **nucleocápside**, que puede ser la misma del virión o estar rodeada por una cubierta.

El genoma del virus consiste en ADN o ARN. El ADN puede ser monocatenario o bicatenario, lineal o circular. El ARN puede ser de sentido positivo (+) (como el ARN mensajero [ARNm]), de sentido negativo (-) (similar a un negativo fotográfico), de doble cadena (+/-) o de doble polaridad (*ambisense*) (contiene regiones de ARN + y - unidas por los extremos terminales). El genoma ARN también puede encontrarse segmentado en trozos, de modo que cada trozo codifica uno o más genes. Al igual que existen muchos tipos diferentes de sistemas de memoria en los ordenadores, todas estas formas de ácidos nucleicos pueden mantener y transmitir la información genética del virus. De modo parecido, cuanto mayor sea el genoma, mayor información (genes) puede contener y mayor será la cápside o la estructura de cubierta necesaria para contener el genoma.

La capa externa del virión es la **cápside** o **envoltura**. Estas estructuras son las encargadas del transporte, la protección y el empaquetado durante la transmisión del virus de un

**CUADRO 44-1**

**Definición y propiedades de los virus**

- Los virus son agentes filtrables.
- Los virus son parásitos intracelulares obligados.
- Los virus no pueden generar energía o sintetizar proteínas independientemente de una célula hospedadora.
- Los genomas virales pueden ser ARN o ADN, pero no ambos.
- Los virus poseen una cápside desnuda o una morfología con envoltura.
- Los componentes virales se ensamblan y no se replican mediante «división».

**CUADRO 44-2**

**Consecuencias de las proteínas virales**

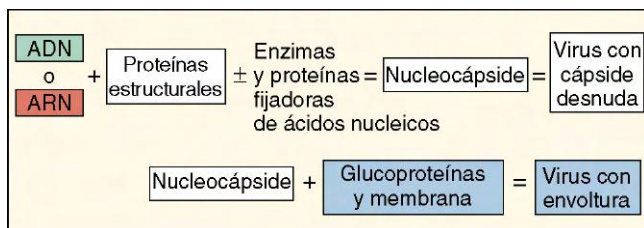
- Los virus no son seres vivos.
- Los virus deben ser infecciosos para sobrevivir en la naturaleza.
- Los virus deben ser capaces de utilizar los procesos celulares de la célula hospedadora para producir sus componentes (ARN mensajero viral, proteínas y copias idénticas del genoma).
- Los virus deben codificar los procesos necesarios no proporcionados por la célula.
- Los componentes virales deben poder autoensamblarse.

**CUADRO 44-3**

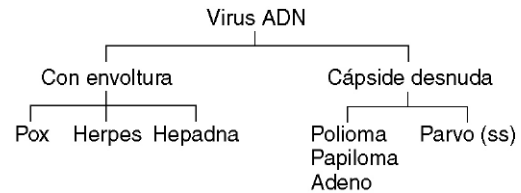
**Métodos de clasificación y nomenclatura de los virus**

- Estructura: tamaño, morfología y ácido nucleico (p. ej., picornavirus [ARN pequeño], togavirus)
- Características bioquímicas: estructura y modo de replicación\*
- Enfermedad: virus de las hepatitis y encefalitis, por ejemplo
- Métodos de transmisión: los arbovirus se propagan mediante insectos, por ejemplo
- Célula hospedadora (rango de hospedadores): animal (humana, ratón, pájaro), plantas, bacterias
- Tejido u órgano (tropismo): adenovirus y enterovirus, por ejemplo

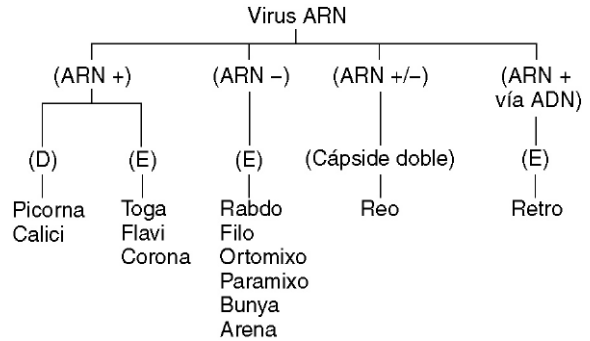
\*Éste es el método actual para la clasificación taxonómica de los virus.



**Figura 44-1** Componentes del virión básico.



**Figura 44-2** Virus ADN y su morfología. Las familias virales son determinadas por la estructura del genoma y la morfología del virión.



**Figura 44-3** Estructura del genoma y la morfología de los virus ARN. Las familias virales vienen determinadas por la estructura del genoma y la morfología del virión. E, con envoltura; D, con cápside desnuda.

hospedador a otro y para la extensión dentro del hospedador a la célula diana. Las estructuras de la superficie de la cápside y la envoltura median en la interacción entre el virus y la célula diana por medio de una estructura o **proteína de adherencia vírica (PAV)**. La eliminación o la alteración de la envoltura externa inactivan el virus. Los anticuerpos generados frente a los componentes de estas estructuras evitan la infección vírica.

La **cápside** es una estructura rígida capaz de soportar condiciones ambientales adversas. Los virus con cápsides desnudas por lo general son resistentes a la desecación, los ácidos y los detergentes, incluidos el ácido y la bilis del tracto entérico. Muchos de estos virus se transmiten mediante la ruta fecal-oral y la transmisión puede realizarse incluso mediante las aguas residuales.

La **envoltura** es una membrana compuesta de lípidos, proteínas y glucoproteínas. La estructura membranosa de la envoltura sólo puede mantenerse en soluciones acuosas. Se altera fácilmente mediante la desecación, las condiciones acídicas, los detergentes y los disolventes, como el éter, lo que resulta en la inactivación del virus. Como resultado, los

**Tabla 44-1** Familias de virus ADN y algunos miembros importantes

| Familia               | Miembros   |
|-----------------------|--|
| POXVIRUS <sup>†</sup> | <i>Virus de la viruela</i> , virus de la vacuna, virus de la viruela de los monos, virus de la viruela del canario, molusco contagioso         |
| Herpesvirus           | <i>Virus del herpes simple tipo 1 y 2</i> , virus de la varicela-zóster, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, virus herpes humanos 6, 7 y 8 |
| Adenovirus            | <i>Adenovirus</i>  |
| Hepadnavirus          | <i>Virus de la hepatitis B</i>   |
| Papilomavirus         | <i>Virus del papiloma</i>  |
| Poliomavirus          | <i>Virus JC</i> , virus BK, SV40   |
| Parvovirus            | <i>Parvovirus B19</i> , virus asociados con los adenovirus   |

\*Los virus en cursiva son el virus prototipo de la familia.

<sup>†</sup>El tamaño de la letra es indicativo del tamaño relativo de los virus.

**Tabla 44-2** Propiedades de los viriones de los virus ADN

| Familia                      | Genoma                                      |                           |                                  | Virión                                 |                 |
|------------------------------|---|---------------------------|----------------------------------|--|-----------------|
|                              | Masa molecular × 10 <sup>5</sup><br>daltons | Naturaleza                | Forma                            | Tamaño (nm)                            | ADN polimerasa  |
| Poxvirus                     | 85-140                                      | bc, lineal                | Forma de ladrillo, con envoltura | 300 × 240 × 100                        | + <sup>‡</sup>  |
| Herpesvirus                  | 100-150                                     | bc, lineal                | Deltaicosaedro, con envoltura    | Cápside, 100-110<br>Envoltura, 120-200 | +               |
| Adenovirus                   | 20-25                                       | bc, lineal                | Deltaicosaedro                   | 70-90                                  | +               |
| Hepadnavirus                 | 1,8   | bc, circular <sup>§</sup> | Esférica, con envoltura          | 42                                     | + <sup>†*</sup> |
| Poliomavirus y papilomavirus | 3-5   | bc, circular              | Deltaicosaedro                   | 45-55                                  | –               |
| Parvovirus                   | 1,5-2,0                                     | mc, lineal                | Deltaicosaedro                   | 18-26                                  | –               |

bc, bicatenario; mc, monocatenario.

\*El genoma es invariablemente una sola molécula.

†Polimerasa codificada por el virus.

‡Polimerasa transportada por el virión.

§La molécula circular es bicatenaria en la mayoría de su longitud pero contiene una región monocatenaria.

††Transcriptasa inversa.

**Tabla 44-3** Familias de virus ARN y algunos miembros importantes

| Familia       | Miembros   |
|---------------|--|
| PARAMIXOVIRUS | Virus parainfluenza, virus Sendai, <i>virus del sarampión</i> , virus de la parotiditis, virus sincitial respiratorio, metaneumovirus                      |
| ORTOMIXOVIRUS | <i>Virus de la gripe</i> , tipos A, B y C  |
| CORONAVIRUS   | <i>Coronavirus</i> , síndrome respiratorio agudo grave   |
| Arenavirus    | <i>Virus de la fiebre de Lassa</i> , complejo de virus Tacaribe (virus Junín y Machupo), virus de la coriomeningitis linfocítica                           |
| Rabdovirus    | <i>Virus de la rabia</i> , virus de la estomatitis vesicular   |
| Filovirus     | <i>Virus Ébola</i> , virus Marburg   |
| Bunyavirus    | <i>Virus de la encefalitis de California</i> , virus La Crosse, virus de la fiebre de la mosca de la arena, virus de la fiebre hemorrágica, virus Hanta    |
| Retrovirus    | Virus de la leucemia de células T humanas tipos I y II, <i>virus de la inmunodeficiencia humana</i> , oncovirus animales                                   |
| Reovirus      | <i>Rotavirus</i> , virus de la fiebre por garrapatas de Colorado   |
| Togavirus     | <i>Virus de la rubéola</i> ; virus de la encefalitis equina occidental, oriental y venezolana; virus del río Ross; virus Sindbis; virus del bosque Semliki |
| Flavivirus    | <i>Virus de la fiebre amarilla</i> , virus del dengue, virus de la encefalitis de San Luis, virus del Nilo Occidental, virus de la hepatitis C             |
| Calicivirus   | <i>Virus de Norwalk</i> , calicivirus  |
| Picornavirus  | Rinovirus, <i>poliovirus</i> , echovirus, virus Coxsackie, virus de la hepatitis A   |
| Delta         | Agente delta   |

\*El tamaño de la letra es indicativo del tamaño relativo del virus.

†Los virus en cursiva son los virus prototipos de la familia.

**Tabla 44-4** Propiedades de los viriones de los virus ARN humanos

| Familia       | Genoma                                      |            |               | Virión      |                         |                |
|---------------|---|------------|---------------|-------------|-------------------------|----------------|
|               | Masa molecular × 10 <sup>6</sup><br>daltons | Naturaleza | Forma         | Tamaño (nm) | Polimerasa en el virión | Envoltura      |
| Paramixovirus | 5-7   | mc, –      | Esférica      | 150-300     | +                       | +              |
| Ortomixovirus | 5-7   | mc, –, seg | Esférica      | 80-120      | +                       | +              |
| Coronavirus   | 6-7   | mc, +      | Esférica      | 80-130      | –                       | + <sup>†</sup> |
| Arenavirus    | 3-5   | mc, –, seg | Esférica      | 50-300      | +                       | + <sup>†</sup> |
| Rabdovirus    | 4-7   | mc, –      | Forma de bala | 180 × 75    | +                       | +              |
| Filovirus     | 4-7   | mc, –      | Filamentosa   | 800 × 80    | +                       | +              |
| Bunyavirus    | 4-7   | mc, –      | Esférica      | 90-100      | +                       | + <sup>†</sup> |
| Retrovirus    | 2 × (2-3) <sup>‡</sup>                      | mc, +      | Esférica      | 80-110      | + <sup>§</sup>          | +              |
| Reovirus      | 11-15                                       | bc, seg    | Icosaedro     | 60-80       | +                       | –              |
| Picornavirus  | 2,5   | mc, +      | Icosaedro     | 25-30       | –                       | –              |
| Togavirus     | 4-5   | mc, +      | Icosaedro     | 60-70       | –                       | +              |
| Flavivirus    | 4-7   | mc, +      | Esférica      | 40-50       | –                       | +              |
| Calicivirus   | 2,6   | mc, +      | Icosaedro     | 35-40       | –                       | –              |

bc, bicatenario; mc, monocatenario; seg, segmentado; + o –, polaridad del ácido nucleico monocatenario.

\*Algunos virus con envoltura son muy pleomórficos (a veces filamentosos).

†Ausencia de proteína de matriz.

‡El genoma posee dos moléculas de ARN monocatenario idénticas.

§Transcriptasa inversa.

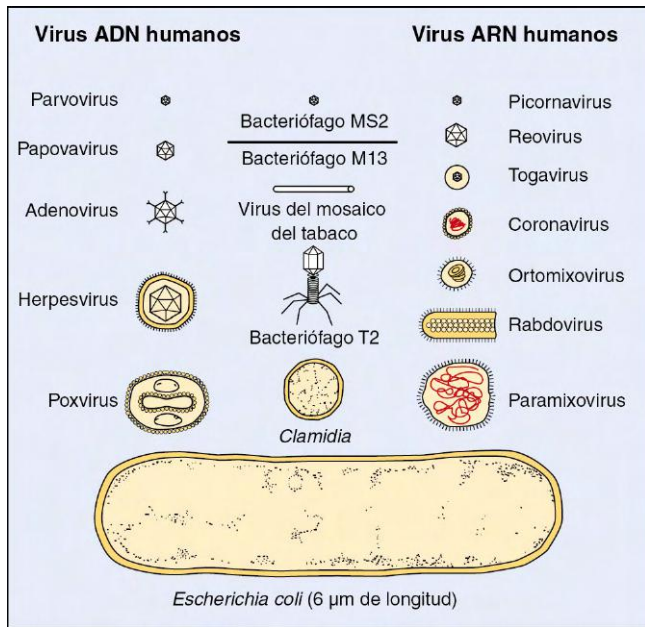


Figura 44-4 Tamaños relativos de los virus y las bacterias.

virus con envoltura deben permanecer húmedos y por lo general se transmiten por medio de fluidos, gotículas respiratorias, sangre y tejido. La mayoría no pueden sobrevivir en las condiciones desfavorables del tracto gastrointestinal. La influencia de la estructura del virión sobre las propiedades virales se resume en los cuadros 44-4 y 44-5.

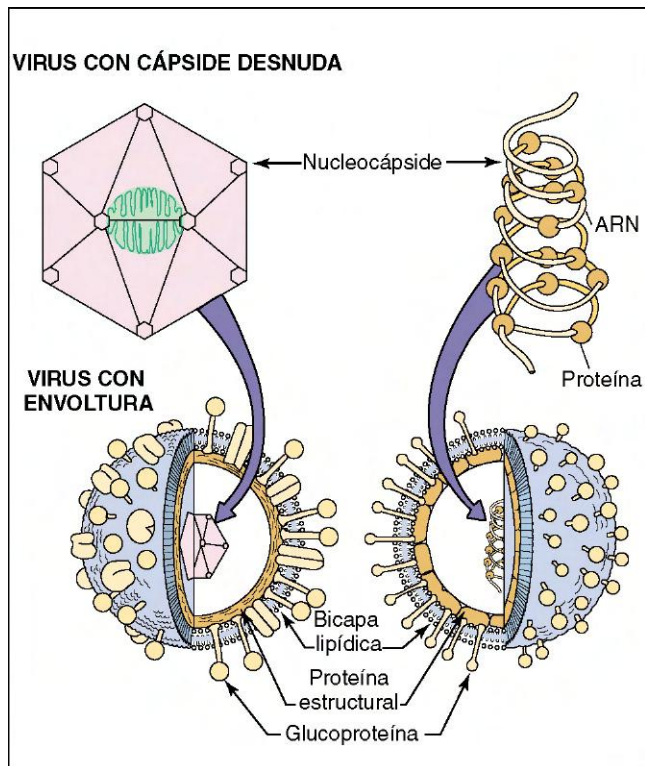


Figura 44-5 Estructuras de un virus con cápside desnuda (arriba izquierda) y de virus con envoltura (abajo), con nucleocápside icosaédrica (izquierda) o ribonucleocápside helicoidal (derecha). La ribonucleocápside helicoidal se forma por proteínas virales asociadas con el genoma ARN.

CUADRO 44-4

Estructura del virión: cápside desnuda

Componente

Proteína

Propiedades\*

En el entorno es estable frente a los siguientes factores:

- Temperatura
- Ácido
- Proteasas
- Detergentes
- Desecación

Es liberado de la célula mediante lisis

Consecuencias\*

- Puede propagarse con facilidad (en fómites, de mano a mano, por el polvo, en gotitas pequeñas)
- Puede desecarse y conservar el carácter infeccioso
- Puede sobrevivir en las condiciones adversas del intestino
- Puede resistir a los detergentes y a tratamientos inadecuados de aguas residuales
- Los anticuerpos pueden ser suficientes para la inmunoprotección

\*Existen excepciones.

Virus con cápside

La cápside viral se forma a partir de proteínas individuales que se asocian en unidades progresivamente más grandes. Todos los componentes de la cápside presentan características químicas que les permiten unirse y formar una unidad mayor. Las proteínas estructurales individuales se asocian en

CUADRO 44-5

Estructura del virión: envoltura

Componentes

- Membrana
- Lípidos
- Proteínas
- Glucoproteínas

Propiedades\*

En el entorno es sensible (se degrada) a los siguientes factores:

- Ácido
- Detergentes
- Desecación
- Calor

Modifica la membrana celular durante la replicación

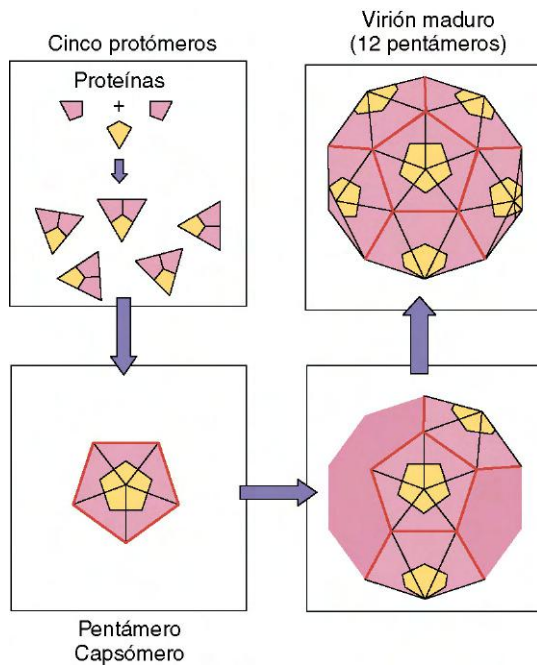
Es liberado mediante gemación y lisis celular

Consecuencias\*

- Debe permanecer húmedo
- No puede sobrevivir en el aparato gastrointestinal
- Se propaga en gotitas grandes, secreciones, trasplantes de órganos y transfusiones de sangre
- No necesita destruir la célula para propagarse
- Para la protección y el control pueden ser necesarios anticuerpos y una respuesta inmunitaria mediada por células
- La inmunopatogenia se debe a reacciones inflamatorias y de hipersensibilidad

\*Existen excepciones.





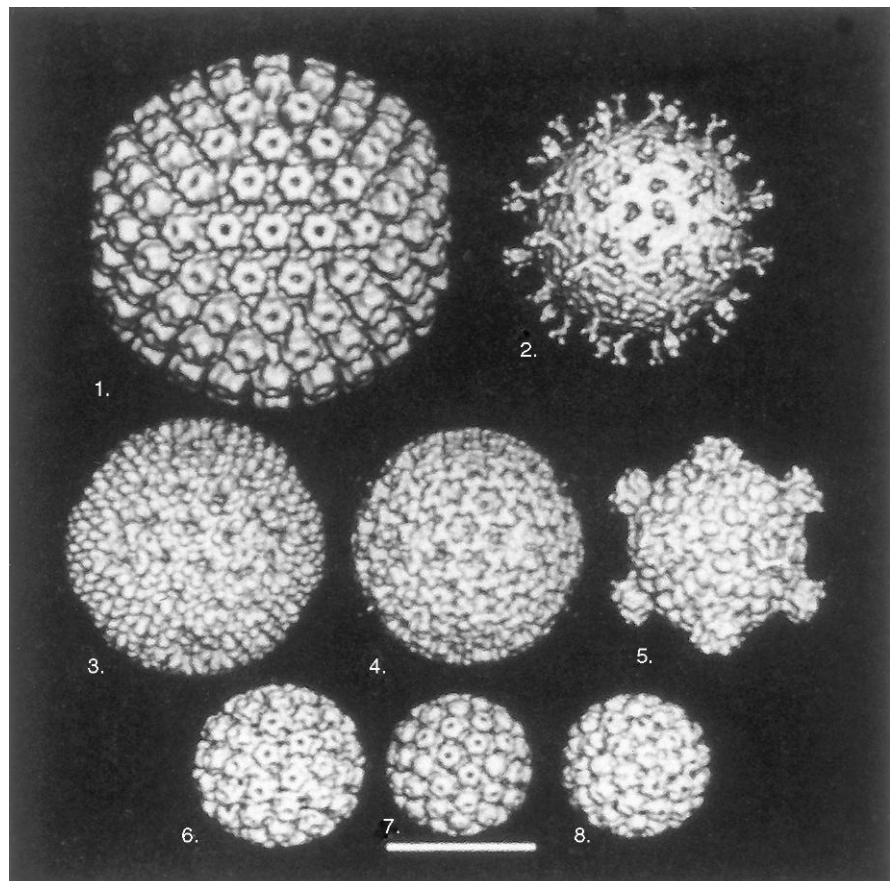
**Figura 44-6** Ensamblaje de la cápside icosaédrica de un picornavirus. Las proteínas individuales se asocian en subunidades, que se asocian para formar protómeros, capsómeros y una procápside vacía. La inclusión del genoma ARN (+) desencadena su conversión en la forma final de la cápside.

subunidades, que se asocian en **protómeros**, **capsómeros** (distinguidos mediante microscopía electrónica) y por último, en una **procápside** o **cápside** reconocible (fig. 44-6). La procápside sigue procesándose hasta que termina por formarse la cápside transmisible. En algunos virus, la cápside se forma alrededor del genoma; en otros, la cápside se forma como una envoltura vacía (procápside) que será llenada por el genoma.

Las estructuras virales más sencillas que pueden formarse por pasos son simétricas e incluyen estructuras **helicoidales** e **icosaédricas**. Las estructuras helicoidales poseen forma de bastones, mientras que el icosaedro es una aproximación de una esfera formada a partir de subunidades simétricas (fig. 44-7). Las cápsides asimétricas poseen formas complejas y se asocian con ciertos virus bacterianos (fagos).

El ejemplo clásico de un virus con simetría helicoidal es el virus del mosaico del tabaco, que afecta a las plantas. Sus capsómeros se autoensamblan alrededor del genoma ARN en bastones que abarcan la longitud del genoma. Los capsómeros cubren y protegen el ARN. Las nucleocápsides helicoidales se observan en la cubierta de la mayoría de los virus ARN de cadena negativa (v. fig. 56-1).

Los **icosaedros** simples son utilizados por los virus pequeños, como los picornavirus y los parvovirus. El icosaedro se compone de 12 capsómeros, cada uno de los cuales posee una quintuple simetría (**pentámero** o **pentona**). En los picornavirus, cada pentámero se compone de cinco protómeros, cada uno de los cuales se compone de tres subunidades de cuatro proteínas separadas (v. fig. 44-6). La cristalografía por rayos X y el análisis de imagen de la microscopía crioelectrónica han definido la estructura de la cápside de los picornavirus hasta el nivel molecular. Estos estudios han puesto de manifiesto una hendidura



**Figura 44-7** Microscopía crioelectrónica y reconstrucciones de imágenes tridimensionales generadas por ordenador de varias cápsides icosaédricas. Estas imágenes muestran la simetría de las cápsides y los capsómeros individuales. Durante el ensamblaje, el genoma puede ocupar la cápside a través de orificios en los capsómeros de los herpesvirus y los papovavirus. 1, Nucleocápside del virus herpes equino; 2, rotavirus de los simios; 3, virión del reovirus tipo 1 (Lang); 4, partícula subviral intermedia (reovirus); 5, partícula del núcleo (cápside interna) (reovirus); 6, papilomavirus humano tipo 19; 7, poliomavirus del ratón; 8, virus del mosaico de la coliflor. Barra = 50 nm. (Cortesía del Dr. Tim Baker, Universidad Purdue, West Lafayette, Ind.)

similar a un cañón, que es un sitio de unión para fijarse al receptor de la superficie de la célula diana (v. fig. 54-2).

Los viriones con cápsides de mayor tamaño se forman insertando capsómeros distintos estructuralmente en los vértices entre las pentonas. Estos capsómeros poseen seis vecinos (**hexonas**). Esta estructura supera al icosaedro y se denomina **deltaicosaedro**, y su tamaño se determina por el número de hexonas insertadas a lo largo de sus bordes y en el interior de las superficies entre las pentonas. *Un balón de fútbol es un deltaicosaedro*. Por ejemplo, la nucleocápside de los virus herpes posee 12 pentonas y 150 hexonas. La nucleocápside de los virus herpes también está rodeada por una cubierta. La cápside del adenovirus está compuesta por 252 capsómeros con 12 pentonas y 240 hexonas. Cada pentona del adenovirus posee anclada una fibra larga que sirve como PAV para unirse a las células diana, y también contiene el antígeno específico de tipo (v. fig. 50-1). Los reovirus poseen una cápside doble icosaédrica con proteínas en forma de fibra que se extienden parcialmente a partir de cada vértice. La cápside externa protege al virus y favorece su captación en el tracto gastrointestinal y en las células diana, mientras que la cápside interna contiene enzimas para la síntesis del ARN (v. figs. 44-7 y 59-2).

### Virus con envoltura

La cubierta del virión está compuesta por lípidos, proteínas y glucoproteínas (v. fig. 44-5 y cuadro 44-5). Posee una estructura membranosa similar a las membranas celulares. Las proteínas celulares raramente se encuentran en la cubierta viral, incluso aunque dicha cubierta se obtenga de membranas celulares. La mayoría de los virus con envoltura son redondos o pleomórficos (en las figuras 44-2 y 44-3 se expone el listado completo de los virus con envoltura). Dos excepciones son los poxvirus, que poseen una estructura interna compleja y una estructura externa a modo de ladrillo, y el rabdovirus, que tiene forma de bala.

La mayoría de las glucoproteínas virales poseen hidratos de carbono unidos a asparagina (mediante enlaces *N*), se extienden a través de la cubierta y se alejan de la superficie

del virión. En muchos virus pueden observarse como espinas (fig. 44-8). Algunas glucoproteínas actúan como PAV, capaces de unirse a estructuras de las células diana. Las PAV que también se unen a los eritrocitos se denominan **hemaglutininas (HA)**. Algunas glucoproteínas ejercen otras funciones, como la neuraminidasa (NA) de los ortomixovirus (virus de la gripe) y los receptores Fc y C3b asociados con las glucoproteínas del virus del herpes simple (VHS) o las glucoproteínas de fusión de los paramixovirus. Las glucoproteínas, especialmente la PAV, son también antígenos principales que inducen la aparición de una reacción inmunitaria protectora.

La cubierta de los togavirus rodea una nucleocápside icosaédrica que contiene un genoma de ARN de cadena positiva. La cubierta contiene espinas que consisten en dos o tres subunidades de glucoproteínas unidas a la cápside icosaédrica del virión. De este modo la cubierta se adhiere con firmeza y se conforma (mediante contracción y envoltura) en una estructura icosaédrica identificable mediante microscopía crioelectrónica.

*Todos los virus ARN de cadena negativa poseen envoltura.* Los componentes de la ARN polimerasa dependiente del ARN viral se asocian con el genoma ARN (-) de los ortomixovirus, paramixovirus y rabdovirus para formar nucleocápsides helicoidales (v. fig. 44-5). Estas enzimas son necesarias para iniciar la replicación vírica y su asociación con el genoma asegura su entrada en la célula. Las proteínas de matriz que tapizan el interior de la cápsula facilitan la unión de la ribonucleocápside en el virión. El virus de la gripe A (ortomixovirus) es un ejemplo de un virus ARN (-) con un genoma segmentado. Su cubierta está tapizada con proteínas de matriz y posee dos glucoproteínas: la HA, que es la PAV, y una NA (v. fig. 57-1). Los bunyavirus no poseen proteínas de matriz.

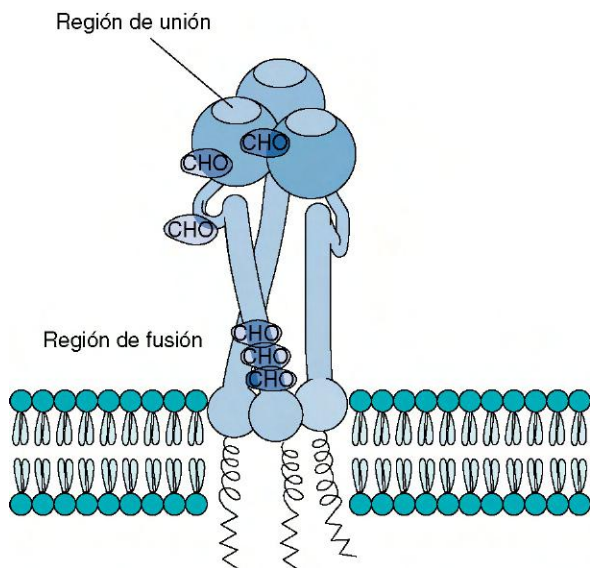
La envoltura de los virus herpes es una estructura con forma de bolsa que rodea la nucleocápside deltaicosaédrica (v. fig. 51-1). Dependiendo del tipo específico de los virus herpes, la cubierta puede contener hasta 11 glucoproteínas. El espacio intersticial entre la nucleocápside y la envoltura se denomina **tegumento**, y contiene enzimas, otras proteínas e incluso ARN, que facilitan la infección vírica.

Los poxvirus son virus con envoltura grandes, complejos, con forma de ladrillo (v. fig. 52-1). La envoltura rodea a una estructura nucleoide con forma de pesa que contiene ADN; a cuerpos laterales; fibrillas; y abundantes enzimas y proteínas, como las enzimas y los factores transcripcionales necesarios para la síntesis del ARNm.

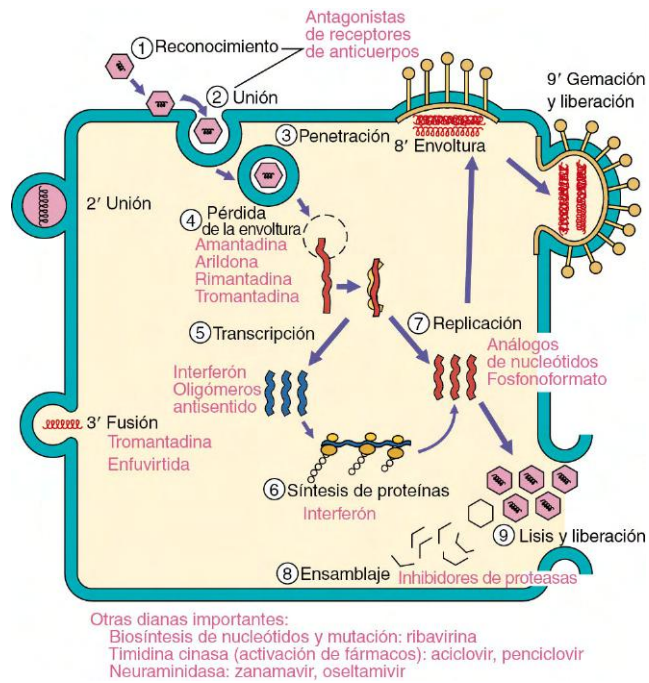
## REPLICACIÓN VIRAL

Los principales pasos de la replicación viral son los mismos para todos los virus (fig. 44-9 y cuadro 44-6). La célula actúa como una fábrica, proporcionando los sustratos, la energía y la maquinaria necesaria para la síntesis de las proteínas víricas y la replicación del genoma. Los procesos no proporcionados por la célula deben ser codificados en el genoma del virus. La forma en la que cada virus realiza estos pasos y supera las limitaciones bioquímicas de la célula es diferente para las diferentes estructuras del genoma y del virión (según posea una cápside con envoltura o una cápside desnuda). Lo anterior se ilustra en los ejemplos de las figuras 44-12 a 44-14 (v. más adelante).

Una sola secuencia del ciclo de replicación viral puede separarse en varias fases. Durante la **fase temprana** de la infección, el virus debe reconocer una célula diana apropiada, unirse a ella, penetrar la membrana plasmática, introducirse en la célula, liberar su genoma en el citoplasma y, en caso necesario, transportar el genoma hasta el núcleo. La **fase tardía** comienza con el inicio de la replicación del genoma

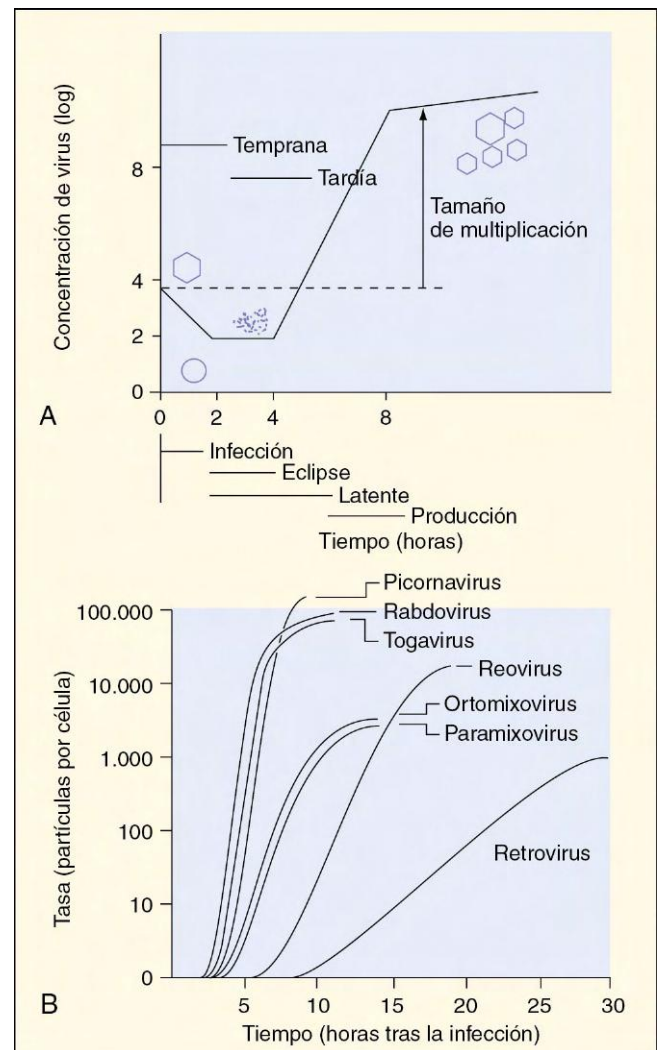


**Figura 44-8** Diagrama del trímero de la glucoproteína hemaglutinina del virus de la gripe A, una proteína en espina representativa. La región de unión al receptor celular se expone en la superficie de la proteína en espina. Bajo condiciones de acidez leve, la hemaglutinina se pliega para acercar la envoltura del virión y la membrana celular y expone una secuencia hidrófoba para favorecer la fusión. CHO, sitios de unión de los *N*-hidratos de carbono. (Modificado de Schlesinger MJ, Schlesinger S: Domains of virus glycoproteins, *Adv Virus Res* 33:1-44, 1987.)



**Figura 44-9** Esquema general de la replicación viral. Los virus con envoltura poseen métodos alternativos de entrada (pasos 2' y 3'), ensamblaje y salida de la célula (8' y 9'). Los fármacos antivirales que actúan en pasos sensibles de la replicación viral se exponen en magenta.

y la síntesis macromolecular vírica y tiene lugar mediante el ensamblaje y la liberación de los virus. La liberación del genoma de la cápside o la envoltura durante la fase temprana anula la capacidad infectiva y altera la estructura identificable, iniciando del período de eclipse. El **período de eclipse**, como un eclipse solar, finaliza con la aparición de nuevos viriones tras el ensamblaje viral. El **período de latencia**, durante el que no se detectan virus infecciosos extracelulares, incluye el período de eclipse y finaliza con la liberación de nuevos virus (fig. 44-10). Cada célula infectada puede producir hasta 100.000 partículas; sin embargo tan sólo el 1-10% de estas partículas pueden ser infecciosas. Las partículas no infecciosas (**partículas defectivas**) se deben a mutaciones y errores en la producción y el ensamblaje del virión. La tasa de virus infecciosos por células, o **tamaño de multiplicación**, y el



**Figura 44-10** A, Curva de crecimiento de ciclo único de un virus que es liberado mediante lisis celular. Las diferentes etapas se definen por la ausencia de componentes virales visibles (período de eclipse), virus infecciosos en el medio (período latente) o presencia de síntesis macromolecular (fases temprana/tardía). B, Curva de crecimiento y tamaño de multiplicación de virus representativos. (A, Modificado de Davis BD y cols.: *Microbiology*, 4.ª ed., Filadelfia, 1990, Lippincott; B, modificado de White DO, Fenner F: *Medical virology*, 3.ª ed., Nueva York, 1986, Academic.)

**CUADRO 44-6**

**Pasos de la replicación viral**

1. Reconocimiento de la célula diana
2. Unión
3. Penetración
4. Pérdida de la envoltura
5. Síntesis macromolecular
  - a. Síntesis temprana de ARN mensajero (ARNm) y proteínas no estructurales: genes para enzimas y proteínas fijadoras de ácidos nucleicos
  - b. Replicación del genoma
  - c. Síntesis tardía de ARNm y proteínas estructurales
  - d. Modificación de proteínas tras la traducción
6. Ensamblaje de los virus
7. Gemación de virus con envoltura
8. Liberación de virus

tiempo necesario para un solo ciclo de reproducción vírica vienen determinados por las propiedades del virus y de la célula diana.

**Reconocimiento y adhesión a la célula diana**

La unión de las PAV o de las estructuras de la superficie de la cápside del virión (tabla 44-5) a los **receptores celulares** (tabla 44-6) determina inicialmente qué células pueden ser infectadas por el virus. Los **receptores celulares del virus pueden ser proteínas o hidratos de carbono de glucoproteínas o glucolípidos**. Los virus que se unen a receptores expresados en tipos celulares específicos pueden verse limitados a ciertas especies (**rango de hospedadores**) (p. ej., ser humano, ratones) o a ciertos tipos celulares específicos. La célula diana susceptible define el **tropismo tisular** (p. ej., neurótropo, linfótropo). El virus de Epstein-Barr (VEB), un virus herpes, posee un tropismo y un rango de hospedadores muy limitados, porque se une al receptor C3d (CR2) expresado en las células B humanas. El parvovirus B19 se une al globósi-

**Tabla 44-5** Ejemplos de proteínas de unión virales

| Familia viral | Virus                                | Proteína de unión viral |
|---------------|--------------------------------------|-------------------------|
| Picornavirus  | Rinovirus                            | Complejo VP1-VP2-VP3    |
| Adenovirus    | Adenovirus                           | Proteína fibra          |
| Reovirus      | Reovirus                             | $\sigma$ -1             |
|               | Rotavirus                            | VP7                     |
| Togavirus     | Virus del bosque Semliki             | Complejo gp E1-E2-E3    |
| Rabdovirus    | Virus de la rabia                    | Proteína gp G           |
| Ortomixovirus | Virus de la gripe A                  | gp HA                   |
| Paramixovirus | Virus del sarampión                  | gp HA                   |
| Herpesvirus   | Virus de Epstein-Barr                | gp350 y gp220           |
| Retrovirus    | Virus de la leucemia murina          | gp70                    |
|               | Virus de la inmunodeficiencia humana | gp120                   |

gp, glucoproteína; HA, hemaglutinina.

do (antígeno P del grupo sanguíneo) expresado en las células precursoras eritroides.

La estructura de adhesión viral de la cápside de un virus puede ser parte de la cápside o una proteína que se extiende a partir de la cápside. Un cañón en la superficie de los picornavirus, como el rinovirus 14, sirve de «ojo de la cerradura» para la introducción de una parte de la molécula de adhesión intercelular (ICAM-1) de la superficie celular. Las fibras de los adenovirus y las proteínas  $\sigma$ -1 de los reovirus localizadas en los vértices de la cápside interactúan con receptores expresados en las células diana específicas.

Las PAV son glucoproteínas específicas de virus con envoltura. La HA del virus de la gripe A se une al ácido siálico expresado en numerosas células diferentes y posee un rango de hospedadores y un tropismo tisular extensos. De modo similar, los  $\alpha$ -togavirus y los flavivirus son capaces de unirse a receptores expresados en las células de numerosas especies animales, como artrópodos, reptiles, anfibios, pájaros y mamíferos. De este modo pueden infectar animales, mosquitos y otros insectos, así como transmitirse con su ayuda.

**Tabla 44-6** Ejemplos de receptores virales

| Virus                                | Célula diana           | Receptor  |
|--------------------------------------|------------------------|---|
| Virus de Epstein-Barr                | Célula B               | Receptor del complemento C3d CR2 (CD21)                   |
| Virus de la inmunodeficiencia humana | Células T cooperadoras | Molécula CD4 y correceptor de quimiocina                  |
| Rinovirus                            | Células epiteliales    | ICAM-1 (superfamilia proteica de las inmunoglobulinas)    |
| Poliovirus                           | Células epiteliales    | Superfamilia proteica de las inmunoglobulinas             |
| Virus del herpes simple              | Numerosas células      | Mediador de entrada de los virus herpes (HVEM), nectina 1 |
| Virus de la rabia                    | Neurona                | Receptor de acetilcolina, NCAM                            |
| Virus de la gripe A                  | Células epiteliales    | Ácido siálico   |
| Parvovirus B19                       | Precursores eritroides | Antígeno P eritrocitario (globósido)                      |

CD, grupo de diferenciación; ICAM-1, molécula de adhesión intercelular; NCAM, molécula de adhesión de células neurales.

\*También pueden existir otros receptores para estos virus.

## Penetración

Las interacciones entre múltiples PAV y los receptores celulares inician la internalización del virus en el interior de la célula. El mecanismo de internalización depende de la estructura del virión y del tipo celular. La mayoría de los virus sin envoltura penetran en la célula por endocitosis mediada por receptores o mediante viropexia. La **endocitosis** es un proceso normal utilizado por la célula para la captación de moléculas que se unen a receptores, como hormonas, lipoproteínas de baja densidad y transferrina. Los picornavirus y los papovavirus pueden penetrar en la célula mediante **viropexia**. Las estructuras hidrófobas de las proteínas de la cápside pueden ser expuestas tras la unión del virus a las células y estas estructuras ayudan a los virus o al genoma viral a introducirse a través de la membrana (penetración directa).

Los virus con envoltura fusionan sus membranas con las membranas celulares para introducir la nucleocápside o el genoma directamente en el citoplasma. El pH óptimo para la fusión determina el que la penetración ocurra en la superficie celular con pH neutro o si el virus debe ser internalizado mediante endocitosis, y la fusión tiene lugar en un endosoma con pH ácido. La actividad de fusión puede ser proporcionada por las PAV u otras proteínas. La HA del virus de la gripe A (v. fig. 44-8) se une a los receptores de ácido siálico de la célula diana. En el medio levemente ácido del endosoma, la HA sufre un cambio conformacional importante de modo que expone porciones hidrófobas capaces de favorecer la fusión de la membrana. Los paramixovirus poseen una proteína de fusión que es activa a pH neutro para favorecer la fusión entre el virus y la célula. Los paramixovirus también pueden promover la fusión entre células para formar células gigantes multinucleadas (**sincitios**). Algunos virus herpes y retrovirus se fusionan con células a pH neutro e inducen sincitios tras la replicación.

## Pérdida de la envoltura

Una vez internalizados, la nucleocápside debe llegar al lugar de replicación en el interior celular y se debe eliminar la cápside o la envoltura. El genoma de los virus ADN, excepto en el caso de los poxvirus, debe alcanzar el núcleo, mientras que la mayoría de los virus ARN permanecen en el citoplasma. El proceso de pérdida de la envoltura debe iniciarse tras la adhesión al receptor o debe ser promovido por el entorno ácido o por proteasas localizadas en endosomas o lisosomas. Las cápsides de los picornavirus son debilitadas por acción de la proteína VP4 de la cápside, que favorece el proceso de pérdida de la envoltura. La VP4 es liberada tras la introducción del receptor en el cañón de adhesión de la cápside parecido al ojo de una cerradura. Los virus con envoltura son liberados al fusionarse con las membranas celulares. La fusión de la cubierta de los virus herpes con la membrana plasmática libera su nucleocápside, que se une a la membrana nuclear para transportar su genoma ADN directamente al sitio de replicación. La liberación de la nucleocápside del virus de la gripe de su matriz y su envoltura es facilitada por el paso de protones desde el interior de endosomas a través del poro iónico formado por la proteína de membrana M2 del virus de la gripe para acidificar el virión.

Los reovirus y poxvirus son liberados parcialmente al introducirse en la célula. La cápside externa de los reovirus se elimina, pero el genoma permanece en una cápside interna, que contiene las polimerasas necesarias para la síntesis del ARN. La pérdida inicial de la envoltura de los poxvirus expone una partícula viral en el citoplasma, lo que permite la síntesis de ARNm por las enzimas contenidas en el virión. A

continuación puede sintetizarse una enzima que ayude a la pérdida de la envoltura para liberar en el citoplasma el núcleo que contiene ADN.

### Síntesis macromolecular

Una vez en el interior celular, el genoma debe dirigir la síntesis de ARNm y proteínas virales y generar copias idénticas de él mismo. El genoma carece de valor a no ser que pueda ser transcrito en ARNm funcional capaz de unirse a los ribosomas y ser traducido en proteínas. Los métodos por los que cada virus acomete estos pasos dependen de la estructura del genoma (fig. 44-11) y del sitio de replicación.

La maquinaria celular para la transcripción y el procesamiento del ARNm se encuentran en el núcleo. La mayoría de los virus ADN utilizan la ARN polimerasa II dependiente de ADN de la célula y otras enzimas para sintetizar ARNm. Por ejemplo, el ARNm eucariota adquiere una cola 3' poliadenilada (poliA) y una caperuza 5' metilada (para unirse al ribosoma) que son procesados para eliminar intrones antes de ser exportados al citoplasma. Los virus que se replican en el citoplasma deben aportar estas funciones o una alternativa. Aunque los poxvirus son virus ADN, se replican en el citoplasma y por tanto deben codificar enzimas para todas estas funciones. La mayoría de los virus ARN se replican y producen ARNm en el citoplasma, excepto los ortomixovirus y los retrovirus. Los virus ARN deben codificar las enzimas necesarias para la transcripción y la replicación, porque la célula carece de medios para replicar el ARN. Los ARNm de los virus ARN pueden adquirir o no una caperuza 5' o una cola poli A.

El genoma desnudo de los virus ADN (excepto los poxvirus) y de los virus ARN de sentido positivo (excepto los

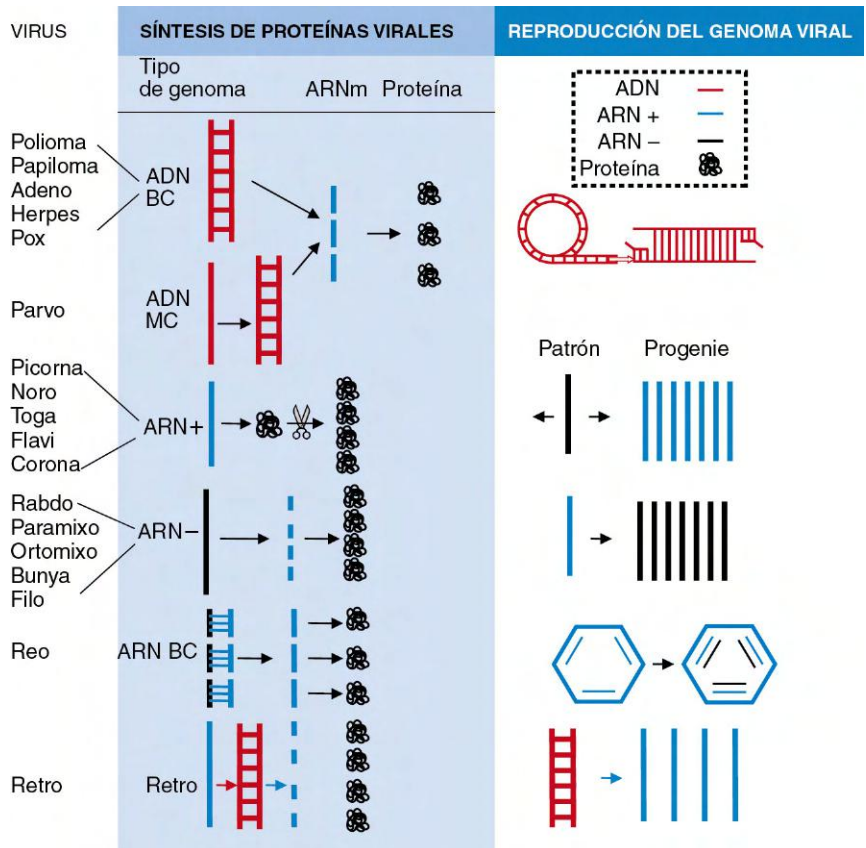
retrovirus) en ocasiones se denominan **ácidos nucleicos infecciosos** porque son suficientes para iniciar la replicación al ser inyectados en la célula. Estos genomas pueden interactuar directamente con la maquinaria del hospedador para promover la síntesis de ARNm o proteínas.

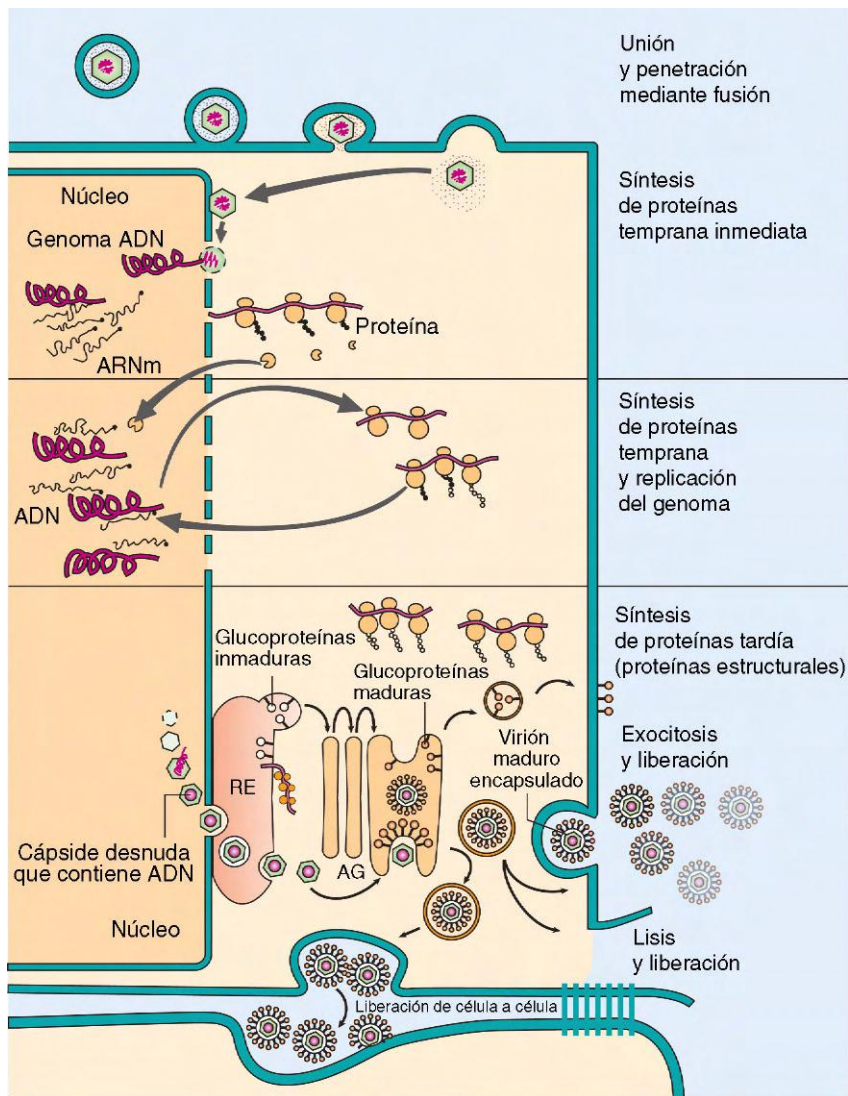
En general, el ARNm de las proteínas no estructurales es el primero en transcribirse (fig. 44-12). Los **productos genéticos tempranos** (proteínas no estructurales) a menudo son enzimas y proteínas que se unen al ADN, incluidas las polimerasas codificadas por el virus. Estas proteínas son catalíticas, y sólo se precisan unas pocas. La replicación del genoma generalmente inicia la transición a la transcripción de productos genéticos tardíos. Los **genes virales tardíos** codifican proteínas estructurales y de otro tipo. Para empaquetar el virus se necesitan muchas copias de estas proteínas, pero por lo general no son necesarias antes de replicar el genoma. Los genomas replicados también proporcionan nuevos modelos para la síntesis genética más tardía de ARNm. Diversos virus ADN y ARN controlan el tiempo y la cantidad de síntesis de proteínas y de genes virales en varias formas.

### Virus ADN

La replicación del genoma ADN requiere una ADN polimerasa dependiente de ADN, otras enzimas y desoxirribonucleótidos trifosfato, especialmente timidina (cuadro 44-7). La transcripción del genoma de los virus ADN (excepto los poxvirus) tiene lugar en el núcleo, empleando las polimerasas de la célula hospedadora y otras enzimas para la síntesis de ARNm viral. La transcripción de los genes virales es regulada por la interacción de proteínas específicas de unión al ADN con elementos facilitadores y promotores del genoma viral. El promotor viral y los elementos facilitadores poseen una

**Figura 44-11** Pasos de la síntesis macromolecular viral: el mecanismo de la síntesis de proteínas y ARNm viral y de la replicación del genoma vienen determinados por la estructura del genoma. 1, El ADN bicatenario (ADN BC) utiliza la maquinaria del hospedador en el núcleo (excepto los poxvirus) para sintetizar ARNm, que es traducido por los ribosomas de la célula hospedadora en proteínas. La replicación del ADN viral tiene lugar por medios semiconservadores, mediante un círculo ondulado, de modo lineal o por otros métodos. 2, El ADN monocatenario (ADN MC) es convertido en ADN BC y se replica como el ADN BC. 3, El ARN (+) se parece a un ARNm que se une a los ribosomas para sintetizar una poliproteína que es degradada en proteínas individuales. Una de las proteínas virales es una ARN polimerasa que sintetiza un patrón de ARN (-) y posteriormente más genoma ARN (+) y ARNm para la progenie. 4, El ARN (-) se transcribe en ARNm y en un patrón de ARN (+) de longitud completa por la ARN polimerasa presente en el virión. El patrón de ARN (+) se utiliza para sintetizar genoma ARN (-) en la progenie. 5, El ARN BC actúa como ARN (-). Las cadenas (-) se transcriben en ARNm por medio de la ARN polimerasa en la cápside. El nuevo ARN (+) es encapsidado y en la cápside se sintetiza ARN (-). 6, Los retrovirus poseen ARN (+) que es transformado en ADN complementario (ADNc) mediante la transcriptasa inversa presente en el virión. El ADNc se integra en el cromosoma del hospedador y el hospedador sintetiza ARNm, proteínas y copias del genoma ARN de longitud completa.





**Figura 44-12** Replicación del virus del herpes simple, un virus ADN complejo encapsulado. El virus se une a receptores específicos y se fusiona con la membrana plasmática. A continuación el nucleocápside libera el genoma de ADN en el núcleo. La transcripción y la traducción tienen lugar en tres fases: temprana inmediata, temprana y tardía. Las proteínas tempranas inmediatas favorecen el control celular; las proteínas tempranas consisten en enzimas, como la ADN polimerasa dependiente de ADN; y las proteínas tardías son proteínas estructurales y de otro tipo, como la cápside viral y las glucoproteínas. El genoma se replica antes de la transcripción de los genes tardíos. Las proteínas de la cápside emigran al núcleo, se ensamblan en cápsides deltaicosaedricas y son ocupadas por el genoma ADN. Las cápsides con el genoma geman al citoplasma a través de la membrana nuclear y del retículo endoplasmático (RE), adquieren proteínas de tegumento y a continuación adquieren su envoltura cuando geman a través de las membranas virales modificadas por glucoproteínas de la red de Golgi. El virus es liberado mediante exocitosis o lisis celular. AG, aparato de Golgi.

secuencia similar a la de la célula hospedadora, lo que permite la unión de los factores de activación de la transcripción de la célula y la ARN polimerasa dependiente de ADN. Las células de algunos tejidos no expresan las proteínas de unión al ADN necesarias para activar la transcripción de los genes virales, por lo que la replicación de los virus en dichas células es limitada o no tiene lugar.

Diversos virus ADN controlan la duración, la cronología y la cantidad de síntesis de proteínas y genes virales en formas diferentes. Los virus más complejos codifican sus propios activadores transcripcionales, que facilitan o regulan la expresión de los genes virales. Por ejemplo, el VHS codifica muchas proteínas que regulan la cinética de la expresión de los genes virales, incluida la VMW 65 (proteína  $\alpha$ -TIF, VP16). La VMW 65 es transportada por el virión, se une al complejo activador de la transcripción (Oct-1) de la célula hospedadora y favorece su capacidad para estimular la transcripción de los genes tempranos inmediatos del virus.

Los genes pueden transcribirse a partir de cualquiera de las cadenas de ADN del genoma y en direcciones opuestas. Por ejemplo, los genes tempranos y tardíos del papovavirus SV40 se encuentran en cadenas de ADN opuestas, no solapadas. Los genes virales pueden poseer intrones que precisan un

procesamiento postranscripcional del ARNm por la maquinaria nuclear de la célula (empalme). Los genes tardíos de los papovavirus y adenovirus se transcriben inicialmente como un ARN de gran tamaño a partir de un solo promotor y a continuación son procesados para producir diversos ARNm diferentes tras la eliminación de diferentes secuencias intermedias (intrones).

La replicación del ADN viral sigue las mismas reglas bioquímicas que en el caso del ADN celular. La replicación se inicia en una secuencia única de ADN denominada **origen (ori)**. Éste es un punto reconocido por factores nucleares virales o celulares y la **ADN polimerasa dependiente de ADN**. La síntesis de ADN viral es semiconservadora, y *las ADN polimerasas virales y celulares requieren un cebador* para iniciar la síntesis de la cadena de ADN. Los parvovirus poseen secuencias de ADN invertidas y repetidas para permitir que el ADN se pliegue e hibride consigo mismo para proporcionar un cebador. La replicación del genoma de los adenovirus es cebada por la desoxicitidina monofosfato unida a una proteína terminal. Una enzima celular (primasa) sintetiza un cebador de ARN para comenzar la replicación del genoma de los papovavirus, mientras que los virus herpes codifican una primasa.

## CUADRO 44-7

**Propiedades de los virus ADN**

- El ADN no es transitorio o lábil.
- Numerosos virus ADN establecen infecciones persistentes (p. ej., latentes o con proceso de inmortalización).
- Los genomas ADN residen en el núcleo (excepto en el caso de los poxvirus).
- El ADN viral se parece al ADN hospedador con fines de transcripción y replicación.
- Los genes virales deben interactuar con la maquinaria del hospedador para la transcripción (excepto los poxvirus).
- La transcripción de los genes virales se regula temporalmente.
- Los genes tempranos codifican las enzimas y las proteínas fijadoras de ADN.
- Los genes tardíos codifican proteínas estructurales y de otro tipo.
- Las ADN polimerasas precisan un cebador para replicar el genoma viral.
- Los virus ADN de mayor tamaño codifican elementos que favorecen la replicación eficiente de su genoma.
- Parvovirus:** para replicarse precisan células que sintetizen ADN.
- Papovavirus:** estimulan el crecimiento celular y la síntesis de ADN.
- Hepadnavirus:** estimulan el crecimiento celular, la célula sintetiza intermediarios de ARN, codifican una transcriptasa inversa.
- Adenovirus:** estimulan la síntesis de ADN celular y codifican su propia polimerasa.
- Herpesvirus:** estimulan el crecimiento celular, codifican su propia polimerasa y enzimas que proporcionan desoxirribonucleótidos para la síntesis de ADN, establecen infecciones latentes en el hospedador.
- Poxvirus:** codifican sus propias polimerasas y enzimas para proporcionar desoxirribonucleótidos para la síntesis de ADN, la maquinaria para la replicación y la transcripción se encuentra en el citoplasma.

La replicación del genoma de los virus ADN simples (p. ej., parvovirus, papovavirus) emplea las ADN polimerasas dependientes de ADN del hospedador, mientras que los virus más grandes y complejos (p. ej., adenovirus, virus herpes, poxvirus) codifican sus propias polimerasas. Las polimerasas virales suelen ser más rápidas pero menos precisas que las polimerasas de las células hospedadoras, lo que causa un mayor número de mutaciones en los virus y proporciona una diana para los análogos de nucleótidos, que sirven de fármacos antivirales.

La replicación de los hepadnavirus es especial, ya que primero se sintetiza una copia más grande que el genoma ARN de cadena positiva por la ARN polimerasa dependiente de ADN celular y se vuelve circular. Las proteínas virales rodean el ARN, una ADN polimerasa dependiente de ARN codificada por el virus (transcriptasa inversa) sintetiza en este virión un ADN de cadena negativa y a continuación el ARN es degradado. La síntesis de ADN de cadena positiva es iniciada pero se interrumpe cuando el genoma y el núcleo presentan envoltura, lo que da lugar a un genoma de ADN circular parcialmente bicatenario.

Las principales limitaciones para la replicación de un virus ADN son la disponibilidad de ADN polimerasa y de

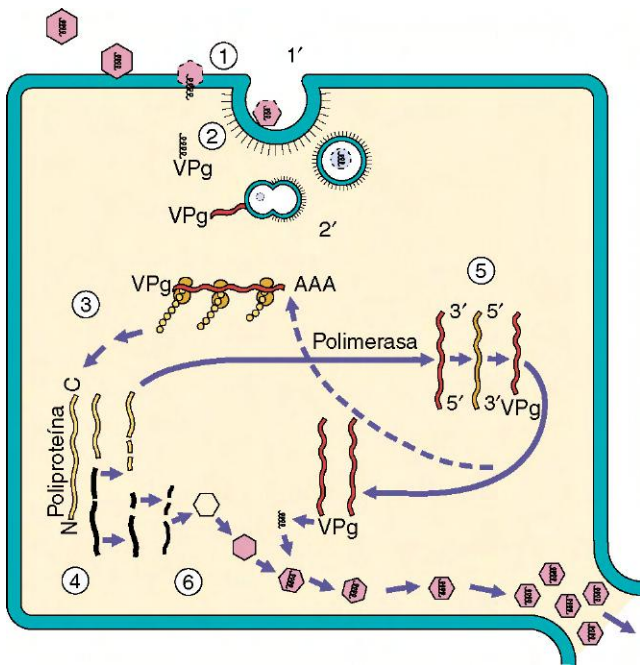
sustratos desoxirribonucleótidos. La mayoría de las células en la fase de reposo del crecimiento no sintetizan ADN porque las enzimas necesarias no se encuentran presentes y las reservas de desoxitimidina son limitadas. *Cuanto más pequeño sea el virus ADN, más dependiente será el virus de la célula hospedadora* para realizar dichas funciones (v. cuadro 44-7). Los parvovirus son los virus ADN más pequeños y se replican únicamente en células en crecimiento, como las células precursoras eritroides o el tejido fetal. La aceleración del crecimiento de la célula puede aumentar la síntesis de ADN y ARNm viral. El antígeno T del SV40, el E6 y E7 del papilomavirus y las proteínas E1a y E1b del adenovirus se unen a las proteínas inhibidoras del crecimiento (p53 y el producto del gen del retinoblastoma) y alteran su funcionamiento, lo que produce crecimiento celular, que también favorece la replicación viral. Los virus ADN de mayor tamaño pueden codificar una ADN polimerasa y otras proteínas para facilitar la síntesis de ADN y son más independientes. El VHS codifica una ADN polimerasa y enzimas depuradoras, como la desoxirribonucleasa, la ribonucleótido reductasa y la timidina cinasa, para generar los sustratos de desoxirribonucleótidos necesarios para la replicación de su genoma.

**Virus ARN**

La replicación y la transcripción de los virus ARN son procesos similares, porque los genomas virales suelen ser un ARNm (ARN de cadena positiva) (fig. 44-13) o un patrón para el ARNm (ARN de cadena negativa) (cuadro 44-8 y fig. 44-14). Durante la replicación y la transcripción, se forma un ARN bicatenario replicativo intermedio. En las células no infectadas normalmente no se observa ARN bicatenario, que es un potente inductor de la protección innata del hospedador.

El genoma de los virus ARN codifica **ARN polimerasas dependientes de ARN (replicasas y transcriptasas)** porque la célula carece de medios para replicar el ARN. Las replicasas y las transcriptasas son generadas mediante la adición de subunidades o la escisión de una polimerasa del núcleo. Como el ARN se degrada relativamente rápido, la ARN polimerasa dependiente de ARN debe ser aportada o sintetizada poco tiempo después de la pérdida de la envoltura para generar más ARN viral, o la infección se verá abortada. La mayoría de las ARN polimerasas virales funcionan a un ritmo rápido, pero también cometen errores, que causan mutaciones. La replicación del genoma proporciona nuevos patrones para la producción de más ARNm y genomas, lo que amplifica y acelera la replicación de los virus.

Los **genomas virales ARN de cadena positiva** de los picornavirus, calicivirus, coronavirus, flavivirus y togavirus actúan como ARNm, se unen a ribosomas y dirigen la síntesis de proteínas. *El genoma viral ARN desnudo de cadena positiva es suficiente para iniciar la infección por sí mismo.* Después de producir la ARN polimerasa dependiente de ARN codificada por el virus, se sintetiza un patrón de ARN de cadena negativa (antigenoma). Posteriormente el patrón puede utilizarse para generar más ARNm y para replicar el genoma. En los togavirus, coronavirus y calicivirus el ARN de sentido negativo también se utiliza como patrón para producir ARNm para sintetizar proteínas estructurales y de otro tipo (genes tardíos). Los ARNm de los picornavirus carecen de caperuza en el extremo 5', pero el ARN de otros virus posee caperuzas 5' y colas poliA. La transcripción y la replicación de los coronavirus comparten muchos de estos aspectos pero son más complejas.



**Figura 44-13** Replicación de los picornavirus: un virus ARN (+) simple. 1, La interacción de los picornavirus con los receptores de la superficie celular define la célula diana y debilita la cápsula. 2, El virión inyecta el genoma a través de la membrana celular. 2', De modo alternativo, el virión sufre endocitosis y a continuación el genoma es liberado. 3, El genoma se utiliza como ARNm para la síntesis de proteínas. Una poliproteína de gran tamaño es traducida a partir del genoma del virión. 4, Posteriormente la poliproteína es degradada proteolíticamente en proteínas individuales, incluida una ARN polimerasa dependiente de ARN. 5, La polimerasa sintetiza un patrón de cadena (-) a partir del genoma y replica el mismo. Una proteína (VPg) se une de modo covalente al extremo 5' del genoma viral. 6, Las proteínas estructurales se asocian en la estructura de la cápside, el genoma es introducido y los viriones son liberados mediante lisis celular.

Los **genomas virales ARN de cadena negativa** de los rhabdovirus, ortomixovirus, paramixovirus, filovirus y bunyavirus son los patrones para la producción de ARNm. El genoma ARN de cadena negativa no es infeccioso por sí mismo, y *junto al genoma se debe introducir una polimerasa en el interior celular* (asociada con el genoma, como parte de la nucleocápside) para sintetizar ARNm individuales para las diferentes proteínas virales. Como resultado, la polimerasa viral también debe producir un ARN de cadena positiva y longitud completa para que actúe como patrón para generar más copias del genoma. El genoma ARN (-) es como el negativo de una película: cada secuencia codifica una fotografía/ARNm, pero se necesita un positivo de longitud completa para replicar todo el carrete. *Excepto en los virus de la gripe, la transcripción y la replicación de los virus ARN de cadena negativa tienen lugar en el citoplasma.* La transcriptasa del virus de la gripe requiere un cebador para producir ARNm. Utiliza los extremos 5' del ARNm celular en el núcleo como cebadores de su polimerasa y, en el proceso, sustrae la caperuza 5' del ARNm celular. El genoma del virus de la gripe también es replicado en el núcleo.

Los reovirus poseen un **genoma ARN bicatenario segmentado** y su transcripción y replicación son más complejas. La ARN polimerasa de los reovirus es parte del núcleo de la cápside interna; las unidades de ARNm se transcriben de cada uno de los 10 o más segmentos del genoma mientras permanecen en el núcleo. Las cadenas negativas de los

#### CUADRO 44-8

##### Propiedades de los virus ARN

- El ARN es lábil y transitorio.
- La mayoría de los virus ARN se replican en el citoplasma.
- Las células no pueden replicar el ARN. Los virus ARN deben codificar una ARN polimerasa dependiente de ARN.
- La estructura del genoma determina el mecanismo de transcripción y replicación.
- Los virus ARN son propensos a sufrir mutaciones.
- La estructura y la polaridad del genoma determinan cómo se genera el ARN mensajero (ARNm) viral y como se procesan las proteínas.
- Los virus ARN, excepto aquéllos con genoma ARN (+), deben poseer polimerasas.
- Todos los virus ARN (-) poseen envoltura.

##### Picornavirus, togavirus, flavivirus, calicivirus y coronavirus

El genoma ARN (+) se parece al ARNm y es traducido en una poliproteína, que sufre proteólisis. Utilizan un patrón de ARN (-) para la replicación. En los togavirus, coronavirus y calicivirus se transcriben proteínas tempranas a partir del genoma y proteínas tardías a partir del patrón.

##### Ortomixovirus, paramixovirus, rhabdovirus, filovirus y bunyavirus

El genoma ARN (-) es un patrón para ARNm individuales, pero para la replicación se necesita un patrón de ARN (+) de longitud completa. Los ortomixovirus se replican y transcriben en el núcleo, y cada segmento del genoma codifica un ARNm y un patrón.

##### Reovirus

El genoma ARN segmentado (+/-) es un patrón para el ARNm. El ARN (+) también puede encapsularse para generar ARN (+/-) y posteriormente más ARNm.

##### Retrovirus

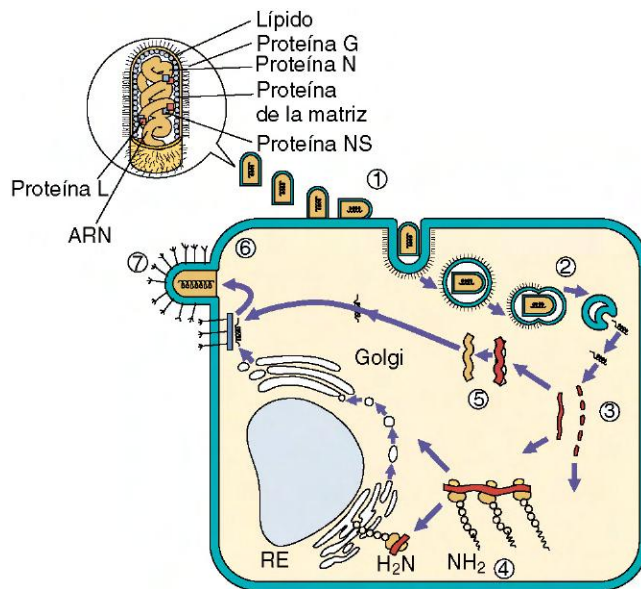
El genoma ARN (+) de los retrovirus es transformado en ADN, que será integrado en la cromatina del hospedador y se transcribirá como un gen celular.

segmentos del genoma se utilizan como patrones para el ARNm de modo similar a los virus ARN de cadena negativa. Las enzimas codificadas por los reovirus contenidas en el núcleo de la cápside interna añaden una caperuza 5' al ARNm viral. El ARNm carece de poliA. Los ARNm son liberados en el citoplasma, donde dirigen la síntesis de proteínas o son secuestrados en nuevos núcleos. El ARN de cadena positiva actúa en los nuevos núcleos como patrón para el ARN de cadena negativa, y la polimerasa del núcleo produce la progenie de ARN bicatenario.

Los arenavirus posee un **genoma de doble polaridad** con secuencias (-) adyacentes a secuencias (+). Los ARNm precoces de los virus se transcriben a partir de la porción de sentido negativo del genoma, se produce un intermediario replicativo de longitud completa para generar un nuevo genoma, y los ARNm tardíos de los virus se transcriben a partir de la región complementaria de las secuencias (+) en el intermediario replicativo.

Aunque los **retrovirus** poseen un genoma ARN de cadena positiva, no poseen métodos para la replicación del ARN en el





**Figura 44-14** Replicación de los rhabdovirus: virus ARN (-) simples con envoltura. 1, Los rhabdovirus se unen a la superficie celular y sufren (2) endocitosis. La envoltura se fusiona con la membrana vesicular del endosoma para introducir la nucleocápside al citoplasma. El virión debe contar con una polimerasa (3) que produce cinco ARN mensajeros (ARNm) individuales y un patrón ARN (+) de longitud completa. 4, Las proteínas son traducidas a partir de los ARNm, incluyendo una glucoproteína (G) que es glucosilada durante la traducción en el retículo endoplasmático (RE), procesada en el aparato de Golgi y transportada a la membrana celular. 5, El genoma es replicado a partir del patrón de ARN (+) y las proteínas N, L y NS se asocian con el genoma para formar la nucleocápside. 6, Las proteínas de la matriz se asocian con la membrana modificada por la proteína G, y a continuación tiene lugar el ensamblaje de la nucleocápside. 7, El virus gema de la célula a modo de virión con forma de bala.

citoplasma. En su lugar, los retrovirus poseen en el virión dos copias del genoma, dos moléculas de ARN de transferencia (ARNt) y una ADN polimerasa dependiente de ARN (**transcriptasa inversa**). El ARNt se utiliza como cebador para la síntesis de una copia del genoma ADN circular complementario (ADNc). El ADNc se sintetiza en el citoplasma, viaja al núcleo y a continuación se integra en la cromatina de la célula hospedadora. El genoma viral se transforma en un gen celular. Los promotores del extremo del genoma viral integrado favorecen la transcripción de secuencias de ADN viral por parte de la célula. El ARN de longitud completa transcrito es utilizado como nuevo genoma, y los ARNm individuales son generados mediante corte y empalme diferencial de este ARN.

Los **deltavirus** utilizan el método de replicación menos frecuente. Los deltavirus se parecen a los viroides. El genoma consiste en ARN circular monocatenario con forma de bastón, muy hibridado consigo mismo. Como excepción, el genoma ARN de los deltavirus es replicado por la ARN polimerasa II dependiente de ADN en el núcleo de la célula hospedadora. Una porción del genoma forma una estructura ARN denominada ribozima, que separa el círculo de ARN para producir ARNm.

### Síntesis de proteínas virales

Todos los virus dependen de los ribosomas, el ARNt y los mecanismos de modificación postraducción de la célula hospedadora para producir sus proteínas. La unión del ARNm

al ribosoma está mediada por una estructura de guanosina metilada en la caperuza 5' o una estructura especial en el círculo de ARN (secuencia de entrada interna del ribosoma [IRES]), que se une al ribosoma para iniciar la síntesis proteica. La estructura de caperuza, cuando se emplea, se adquiere en diferentes formas por los diferentes tipos de virus. La estructura IRES fue descubierta por primera vez en el genoma de los picornavirus y posteriormente en ciertos ARNm celulares. La mayoría de los ARNm virales poseen una cola poliadenosina (poliA), como el ARNm eucariota.

A diferencia de los ribosomas bacterianos, que pueden unirse a un ARNm policistrónico y traducir varias secuencias de genes en diferentes proteínas, los ribosomas eucariotas se unen al ARNm y pueden producir únicamente una proteína continua y posteriormente se separan del ARNm. Cada virus soluciona esta limitación de modo diferente, dependiendo de la estructura del genoma. Por ejemplo, todo el genoma de un virus ARN de cadena positiva es leído por el ribosoma y es traducido en una **poliproteína** gigante. La poliproteína posteriormente es separada por proteasas virales y celulares en proteínas funcionales. Los virus ADN, los retrovirus y la mayoría de los virus ARN de cadena negativa transcriben ARNm separados en poliproteínas más pequeñas o en proteínas individuales. El genoma de los ortomixovirus y de los reovirus es segmentado, y debido a ello, la mayoría de los segmentos codifican proteínas individuales.

Los virus emplean diferentes tácticas para promover la traducción preferencial de su ARNm viral en vez del ARNm celular. En muchos casos, la concentración celular de ARNm viral es tan elevada que ocupa la mayoría de los ribosomas, lo que impide la traducción del ARNm celular. La infección por adenovirus bloquea la salida del ARNm celular del núcleo. El VHS y otros virus inhiben la síntesis macromolecular celular e inducen la degradación del ADN y del ARNm celular. Para promover la traducción selectiva de su ARNm, los poliovirus utilizan una proteasa codificada por los virus que inactiva la proteína de 200.000 Da que se une a la caperuza del ribosoma para impedir la unión y la traducción del ARNm celular con caperuza 5'. Los togavirus y muchos otros virus aumentan la permeabilidad de la membrana celular, lo que disminuye la afinidad de los ribosomas por la mayoría del ARNm celular. Todas estas acciones también contribuyen a la citopatología de la infección viral. Las consecuencias patológicas de estas acciones se tratan en mayor detalle en el **capítulo 45**.

Algunas proteínas virales requieren **modificaciones tras la traducción**, como fosforilación, glucosilación, acilación o sulfatación. La fosforilación de las proteínas se lleva a cabo por medio de cinasas celulares o virales y es un método para lograr la modulación, activación o inactivación de las proteínas. Varios virus herpes y otros tipos de virus codifican sus propias proteína cinasas. *Las glucoproteínas virales son sintetizadas en ribosomas unidos a membranas y poseen secuencias de aminoácidos que permiten su entrada en el retículo endoplasmático rugoso y la N-glucosilación.* La forma precursora rica en manosa de las glucoproteínas es transportada desde el retículo endoplasmático rugoso por medio del sistema de transporte vesicular de la célula y es procesada en el aparato de Golgi. La glucoproteína madura que contiene ácido siálico es expresada en la membrana plasmática de la célula a menos que la glucoproteína exprese secuencias de proteína para la retención en una organela intracelular. La presencia de las glucoproteínas determina si el virión se ensamblará

en el interior de la célula. Otras modificaciones, como la O-glucosilación, la acilación y la sulfatación de las proteínas, también pueden tener lugar durante la progresión a través del aparato de Golgi.

## Ensamblaje

El ensamblaje de los viriones es análogo a un puzle tridimensional que se engrana él mismo en su caja. El virión se forma a partir de partes pequeñas, de fácil síntesis, que rodean el genoma en un paquete funcional. Cada parte del virión posee estructuras de reconocimiento que permiten al virus formar las interacciones proteína-proteína, proteína-ácido nucleico y (en el caso de los virus con envoltura) proteína-membrana adecuadas necesarias para que se ensamble en la estructura final. El proceso de ensamblaje comienza cuando se han sintetizado las piezas necesarias y la concentración de proteínas estructurales en la célula es suficiente para llevar a cabo el proceso termodinámicamente, muy parecido a una reacción de cristalización. El proceso de ensamblaje puede verse facilitado por proteínas de andamiaje u otras proteínas, algunas de las cuales son activadas o liberan energía durante la proteólisis. Por ejemplo, la segmentación de la proteína VP0 de los poliovirus libera el péptido VP4, que solidifica la cápside. El lugar y el mecanismo del ensamblaje del virión en la célula dependen de dónde tenga lugar la replicación del genoma y de si la estructura final es una cápside desnuda o un virus con envoltura. El ensamblaje de los virus ADN, excepto los poxvirus, tiene lugar en el núcleo y requiere el transporte de las proteínas del virión hasta el núcleo. El ensamblaje de los virus ARN y de los poxvirus tiene lugar en el citoplasma.

Las cápsides virales pueden ensamblarse como estructuras vacías (procápsides) que se llenan con el genoma (p. ej., picornavirus) o pueden ensamblarse alrededor del genoma. Las nucleocápsides de los retrovirus, togavirus y los virus ARN de cadena negativa se ensamblan alrededor del genoma y posteriormente se ven rodeadas por una envoltura. La nucleocápside helicoidal de los virus ARN de cadena negativa contiene la ARN polimerasa dependiente de ARN necesaria para la síntesis de ARNm en la célula diana.

En los virus con envoltura, las glucoproteínas virales de nueva síntesis y procesadas acceden a las membranas celulares mediante transporte vesicular. La adquisición de una envoltura tiene lugar tras la asociación de la nucleocápside con las regiones virales que contienen glucoproteína de las membranas de la célula hospedadora, en un proceso denominado **gemación**. Las proteínas de matriz de los virus ARN de cadena negativa tapizan y favorecen la adhesión de las nucleocápsides con la membrana modificada por las glucoproteínas. A medida que se producen más interacciones, la membrana rodea la nucleocápside y el virus gema de la membrana.

El tipo de genoma y la secuencia de proteínas de las glucoproteínas determinan el lugar de la gemación. La mayoría de los virus ARN geman de la membrana plasmática y el virus es liberado de la célula al mismo tiempo sin destruir la célula. Los flavivirus, coronavirus y bunyavirus adquieren su envoltura mediante gemación de las membranas del retículo endoplasmático y del aparato de Golgi y pueden permanecer asociados a la célula en estas organelas. La nucleocápside del VHS se ensambla en el núcleo y gema en el retículo endoplasmático y luego sale del mismo. La nucleocápside accede al citoplasma, las proteínas virales se asocian con la cápside y a continuación se adquiere la envoltura mediante gemación en una membrana a través del aparato de Golgi que contiene

las 10 glucoproteínas virales. El virión es transportado a la superficie celular y liberado mediante exocitosis, tras la lisis celular o es transmitido a través de puentes intercelulares.

Los virus utilizan diferentes métodos para asegurar que todos los componentes víricos sean ensamblados en viriones completos. La ARN polimerasa necesaria para que tenga lugar la infección por virus ARN de cadena negativa se encuentra en el genoma como parte de una nucleocápside helicoidal. Los genomas del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y de otros retrovirus se encuentran empaquetados en una procápside consistente en una poliproteína que contiene una proteasa, una polimerasa, una integrasa y proteínas estructurales. Esta procápside se une a las membranas virales modificadas por glucoproteínas y el virión gema de la membrana. La proteasa codificada por el virus es activada dentro del virión y segmenta la poliproteína para producir la nucleocápside infecciosa final y las proteínas necesarias dentro de la envoltura.

El ensamblaje de los virus con genomas segmentados, como el virus de la gripe o los reovirus, requiere la acumulación de al menos una copia de cada segmento genético. Esto puede llevarse a cabo si los segmentos se ensamblan conjuntamente, como subunidades de la cápside o si aleatoriamente empaquetan más segmentos de los necesarios por virión. De este modo se generará un porcentaje estadísticamente pequeño, aunque aceptable, de virus funcionales.

Durante este proceso pueden producirse errores por acción de la polimerasa y durante el ensamblaje viral. Debido a ello se producen viriones vacíos y viriones que contienen genomas defectuosos. Como resultado, la relación entre partículas y virus infecciosos, también denominada *relación partícula:unidad formadora de placas* es elevada, generalmente mayor de 10 y durante la replicación viral rápida puede ser incluso de  $10^4$ . Los virus defectuosos pueden ocupar la maquinaria (p. ej., unirse al receptor) necesaria para la replicación vírica normal y evitan (interfieren) la producción de virus (**partículas defectuosas causantes de interferencia**).

## Liberación

Los virus pueden ser liberados de las células tras la lisis celular, mediante exocitosis o mediante gemación a partir de la membrana plasmática. Los virus con cápsides desnudas suelen ser liberados tras la lisis celular. La liberación de la mayoría de los virus con envoltura tiene lugar mediante gemación de la membrana plasmática, sin destruir la célula. La supervivencia celular permite la liberación continua de virus de la fábrica. La lisis y la gemación de la membrana plasmática son métodos de liberación eficaces. Los virus que geman o adquieren su membrana en el citoplasma (p. ej., flavivirus, poxvirus) permanecen asociados a la célula y se liberan mediante exocitosis o lisis celular. Los virus que se unen a receptores de ácido siálico (p. ej., ortomixovirus, ciertos paramixovirus) también pueden poseer una NA. La NA elimina posibles receptores de ácido siálico de las glucoproteínas del virión y la célula hospedadora para evitar la aglomeración y facilitar la liberación.

## Reinicio de la replicación

La propagación de la infección tiene lugar a partir de virus liberados al medio extracelular, pero alternativamente, los virus, las nucleocápsides o el genoma pueden transmitirse mediante *puentes intercelulares*, *fusión intercelular* o *verticalmente a las células hijas*. Estas rutas alternativas permiten que el virus escape de la detección por parte de los anticuerpos.

Algunos virus herpes, retrovirus y paramixovirus pueden inducir fusión intercelular, de modo que unen células para dar lugar a células gigantes multinucleadas (**sincitios**), que se convierten en factorías de virus a gran escala. Los retrovirus y algunos virus ADN pueden transmitir su copia integrada de genoma verticalmente a las células hijas durante la división celular.

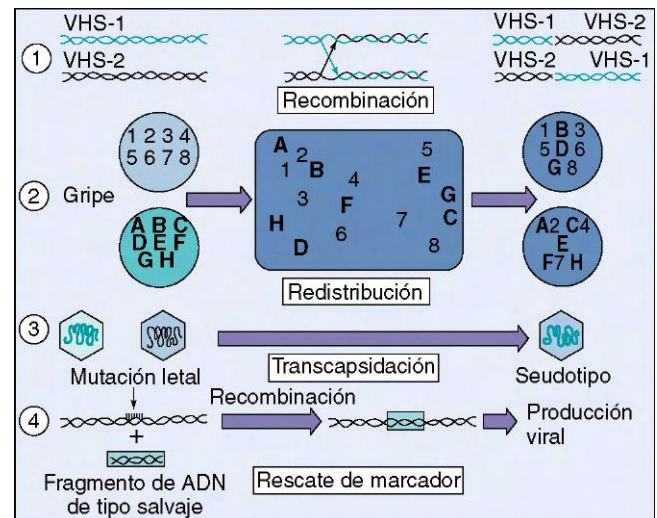
## GENÉTICA VIRAL

En los genomas virales tienen lugar mutaciones con facilidad y de modo espontáneo, dando lugar a nuevas cepas víricas con propiedades diferentes de los **virus progenitores** o de **tipo salvaje**. Estas variantes pueden ser identificadas por sus secuencias de nucleótidos, sus diferencias antigénicas (serotipos) o por diferencias en sus propiedades estructurales o funcionales. La mayoría de las mutaciones carecen de efecto sobre el virus o son nocivas. Las mutaciones de los genes esenciales inactivan los virus, pero las mutaciones en otros genes pueden producir resistencia a los fármacos antivirales o alterar la antigenicidad o patogenicidad de los virus.

Los errores al copiar el genoma viral durante la replicación de los virus producen numerosas mutaciones debido a la escasa fidelidad de la polimerasa viral y a la alta velocidad de replicación del genoma. Además, los virus ARN carecen de mecanismos de comprobación de los errores genéticos. Como resultado, el número de mutaciones de los virus ARN es generalmente superior al de los virus ADN.

Las mutaciones que inactivan genes esenciales se denominan **mutaciones letales**. Estos mutantes son difíciles de aislar porque este tipo de virus no puede replicarse. Un **mutante por delección** se debe a la pérdida o la eliminación selectiva de una porción del genoma y de la función que codifica. Otras mutaciones pueden producir **mutantes placa**, que difieren del tipo salvaje en el tamaño o el aspecto de las células infectadas; **mutantes según hospedador**, que se diferencian en el tipo de tejido o el tipo de célula diana que puede verse infectada; o **mutantes atenuados**, que son variantes que producen enfermedades menos graves en los animales o el ser humano. Los **mutantes condicionales**, como los **mutantes sensibles al frío** o **termosensibles (ts)**, sufren una mutación en el gen de una proteína esencial que permite la producción viral sólo a ciertas temperaturas. Mientras que los mutantes ts generalmente crecen bien o relativamente mejor a 30-35 °C, la proteína codificada es inactiva a temperaturas elevadas, de 38 °C a 40 °C, lo que evita la producción de virus. Las vacunas con virus vivos a menudo poseen mutantes condicionales o en el rango del hospedador y atenuados para las enfermedades humanas.

Las interacciones genéticas entre virus o entre virus y células también pueden originar nuevas cepas virales (fig. 44-15). El intercambio genético intramolecular entre virus o el virus y el hospedador se denomina **recombinación**. La recombinación puede tener lugar fácilmente entre dos virus ADN relacionados. Por ejemplo, la coinfección de una célula con los dos virus herpes estrechamente relacionados (VHS tipos 1 y 2) produce cepas recombinantes intertípicas. Estas nuevas cepas híbridas poseen genes de los tipos 1 y 2. La integración de los retrovirus en la cromatina de la célula hospedadora es un tipo de recombinación. La recombinación de dos virus ARN relacionados, el virus Sindbis y el virus de la encefalitis equina oriental, resultó en la creación de otro togavirus, el virus de la encefalitis equina occidental (EEOc).



**Figura 44-15** El intercambio genético entre las partículas virales puede dar lugar a nuevos tipos virales, como se ilustra. Entre los virus representativos se encuentran los siguientes: 1, recombinación intertípica del virus del herpes simple tipo 1 (VHS-1) y el virus del herpes simple tipo 2 (VHS-2); 2, redistribución de dos cepas de virus de la gripe; 3, rescate de un papovirus defectuoso durante el ensamblaje por un virus defectuoso complementario (transcapsidación); y 4, rescate de marcador de una mutación letal o condicional.

Los virus con genomas segmentados (p. ej., virus de la gripe y reovirus) forman cepas híbridas al infectar una célula con más de una cepa viral. Este proceso, denominado **redistribución**, es análogo al hecho de sacar 10 canicas de una caja que contiene 10 canicas negras y 10 canicas blancas. Al producirse una coinfección con virus de diferentes especies se crean cepas muy diferentes de virus de la gripe A (v. fig. 57-5).

En algunos casos, una cepa viral defectuosa puede ser rescatada por la replicación de otro mutante, por el virus de tipo salvaje o por una línea celular que porta un gen viral de sustitución. La replicación del otro virus o la expresión del gen en la célula proporcionan la función que faltaba y que era necesaria para el mutante (**complementación**), lo que permite que tenga lugar la replicación. La vacuna experimental con un VHS de ciclo único sin capacidad infecciosa (DISC-HSV, por sus siglas en inglés) carece de un gen esencial y crece en una línea celular que expresa dicho producto genético y «complementa» al virus. El virus de la vacuna puede infectar las células normales de los pacientes, pero los viriones producidos carecen de la función necesaria para la replicación en otras células y no pueden propagarse. El rescate de un mutante letal o de letalidad condicionada con una secuencia genética definida, como un fragmento de ADN endonucleasa de restricción se denomina un **rescate de marcador**. El rescate de marcador se utiliza para mapear el genoma de virus como el VHS. Los virus producidos a partir de células infectadas con diferentes cepas virales pueden presentar fenotipos mixtos y poseer las proteínas de una cepa y el genoma de otra (**transcapsidación**). Los **seudotipos** se generan cuando la transcapsidación se produce entre tipos de virus diferentes, aunque este proceso es raro.

Las cepas de virus particulares o las mutantes son **seleccionadas** por su capacidad para utilizar la maquinaria de la célula hospedadora y para sobrevivir en las condiciones del cuerpo humano y en el entorno. Entre las propiedades celulares que pueden actuar como factores de selección se encuentran la

velocidad de crecimiento celular y la expresión específica de tejido de ciertas proteínas necesarias para el virus (p. ej., enzimas, glucoproteínas, factores de transcripción) y proteínas que evitan funciones esenciales del virus. Las condiciones del cuerpo humano, su elevada temperatura, las defensas innatas o las inmunitarias y las estructuras tisulares también son factores que influyen en la selección de los virus. Los virus que no pueden resistir estas condiciones o no pueden superar las defensas del hospedador son eliminados. Una pequeña ventaja selectiva en un virus mutante puede hacer que se transforme en la cepa viral predominante. La elevada tasa de mutaciones del VIH favorece cambios en el tropismo por las células diana, que incluye a diferentes tipos de células T, el desarrollo de cepas resistentes a los fármacos antivirales y la generación de variantes antigénicas durante el curso de la infección de los pacientes.

El crecimiento de los virus bajo las condiciones benignas del laboratorio permite la supervivencia de las cepas más débiles debido a la ausencia de los factores de presión selectiva existentes en el cuerpo humano. Este proceso se utiliza para seleccionar cepas de virus atenuados para su uso en vacunas.

## VECTORES VIRALES CON FINES TERAPÉUTICOS

Los virus manipulados genéticamente pueden ser sistemas de administración excelentes de genes ajenos. Los virus pueden proporcionar tratamientos sustitutivos genéticos, pueden utilizarse como vacunas para mejorar la inmunidad a otros patógenos o tumores y pueden actuar como métodos para eliminar dianas tumorales. Entre las ventajas de utilizar virus se encuentran que pueden ser amplificados fácilmente mediante replicación en las células apropiadas, y pueden actuar sobre tejidos específicos y administrar ARN o ADN a la célula. Los virus sobre los que se trabaja para ser utilizados como vectores son los retrovirus, los adenovirus, el VHS, los virus asociados con los adenovirus (parvovirus), los poxvirus (p. ej., virus de la vacuna o virus de la viruela del canario) (v. fig. 52-3) e incluso algunos togavirus. Los vectores virales suelen ser virus defectuosos o atenuados, en los que el ADN extraño sustituye a un gen de virulencia o no esencial. El gen extraño puede encontrarse bajo el control de un promotor viral o incluso un promotor específico de tejido. Los vectores con virus defectuosos crecen en líneas celulares que expresan las funciones virales ausentes que «complementan» al virus. La progenie puede aportar su ácido nucleico pero no puede producir virus infecciosos. Los retrovirus y los virus asociados con los adenovirus pueden integrarse en las células y aportar de modo permanente un gen en los cromosomas celulares. Los adenovirus y el VHS favorecen la administración específica del gen extraño a las células que poseen receptores. Se están desarrollando VHS atenuados genéticamente para destruir de modo específico las células de los glioblastomas en crecimiento sin afectar a las neuronas contiguas. Los adenovirus y los virus de la viruela del canario están siendo utilizados para transportar y expresar genes del VIH con fines de vacunación. Los virus de la vacuna que transportan un gen para la glucoproteína de la rabia ya están siendo utilizados con éxito para inmunizar a los mapaches, los zorros y las mofetas salvajes. Algún día los vectores virales podrán utilizarse de modo rutinario para tratar la fibrosis quística, la distrofia muscular de Duchenne, las tesaurismosis lisosomales y las enfermedades inmunológicas.

## PREGUNTAS

1. Describa las características de estos virus que sean similares y aquellas que sean diferentes.
  - a. Poliovirus y rinovirus.
  - b. Poliovirus y rotavirus.
  - c. Poliovirus y virus de la EEOc.
  - d. Virus de la fiebre amarilla y virus del dengue.
  - e. VEB y citomegalovirus (CMV).
2. Empareje las características de la columna A con las familias virales apropiadas de la columna B en función de sus conocimientos sobre su estructura física, su genoma y sus implicaciones.

| A   | B                                  |
|---|------------------------------------|
| a. Son resistentes a detergentes                                  | Picornavirus                       |
| b. Son resistentes a la desecación                                | Togavirus                          |
| c. Replicación en el núcleo                                       | Ortomixovirus                      |
| d. Replicación en el citoplasma                                   | Paramixovirus                      |
| e. Pueden liberarse de la célula sin lisis celular                | Rabdovirus                         |
| f. Son una buena diana para la acción de los fármacos antivirales | Reovirus                           |
| g. Sufren redistribución tras la coinfección con dos cepas        | Retrovirus                         |
| h. Sintetizan ADN a partir de un patrón de ARN                    | Virus herpes                       |
| i. Utilizan un patrón de ARN (+) para replicar el genoma          | Papovavirus                        |
| j. Traducción del genoma en una poliproteína                      | Adenovirus, poxvirus, hepadnavirus |

3. Teniendo en cuenta consideraciones estructurales, ¿cuáles de las familias de virus enumeradas en la pregunta 2 deberían ser capaces de resistir la transmisión fecal-oral?
4. Enumere las enzimas esenciales codificadas por las familias de virus enumeradas en la pregunta 2.
5. Un mutante defectuoso en el gen de la ADN polimerasa del VHS tipo 1 se replica en presencia del VHS tipo 2. El virus progenitor contiene el genoma del VHS tipo 1, pero es reconocido por anticuerpos frente al VHS tipo 2. ¿Qué mecanismos genéticos pueden haberse producido?
6. ¿Cómo se diferencian los genes tempranos y tardíos de los togavirus, papovavirus y herpesvirus? ¿Cómo se regula la cronología de su expresión?
7. ¿Cuáles son las consecuencias (ausencia de efecto, disminución de la eficacia o inhibición de la replicación) de una mutación de delección en las siguientes enzimas virales?
  - a. Polimerasa del VEB
  - b. Timidina cinasa del VHS
  - c. Transcriptasa inversa del VIH
  - d. Neuraminidasa del virus de la gripe B
  - e. Proteína G del virus de la rabia (rabdovirus)

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es).

## BIBLIOGRAFÍA

Cann AJ: *Principles of molecular virology*, ed 4, San Diego, 2005, Academic.

- Cohen J, Powderly WG: *Infectious diseases*, ed 2, St Louis, 2004, Mosby.
- Flint SJ, et al: *Principles of virology: molecular biology, pathogenesis, and control of animal viruses*, ed 3, Washington, DC, 2009, American Society for Microbiology Press.
- Knipe DM, et al: *Fields virology*, ed 5, Philadelphia, 2006, Lippincott Williams & Wilkins.
- Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG: *Clinical virology*, ed 3, Washington, DC, 2009, American Society for Microbiology Press.
- Rosenthal KS: Viruses: microbial spies and saboteurs, *Infect Dis Clin Pract* 14:97-106, 2006.
- Specter S, et al: *Clinical virology manual*, ed 4, Washington, DC, 2009, American Society for Microbiology Press.

Strauss JM, Strauss EG: *Viruses and human disease*, ed 2, San Diego, 2007, Academic.

#### **Páginas web**

- All the virology on the WWW*. [www.virology.net/garryfavweb.html](http://www.virology.net/garryfavweb.html). Accessed April 26, 2012.
- The big picture book of viruses*. [www.virology.net/Big\\_Virology/BVHomePage.html](http://www.virology.net/Big_Virology/BVHomePage.html). Accessed April 26, 2012.
- Stannard L: *Virological methods slideset*. <http://virology-online.com/general/Test1.htm>. Accessed June 10, 2012.
- Stannard L: *Virus ultra structure: electron micrograph images*. <http://web.uct.ac.za/depts/mmi/stannard/emimages.html>. Accessed June 10, 2012.

## RESPUESTAS

1. a. Ambos son picornavirus y poseen estructuras y modos de replicación similares, pero a diferencia de los poliovirus, los rinovirus no son resistentes a los ácidos y a la temperatura.

b. Los poliovirus y los rotavirus son virus con cápside que se propagan mediante la ruta fecal-oral. Los poliovirus poseen un genoma ARN (+); los rotavirus poseen un genoma ARN bicatenario.

c. Los poliovirus y el virus de la EEOc poseen ARN de cadena positiva y sus genomas son infecciosos. El virus de la EEOc es un togavirus, que puede generar proteínas tempranas y tardías a partir de un ARN de longitud total o parcial. El virus de la EEOc posee envoltura y se propaga a través de la saliva y la sangre de los mosquitos.

d. Los virus de la fiebre amarilla y del dengue son flavivirus con envoltura, poseen un genoma ARN (+) y se propagan a través de la sangre y la saliva de los mosquitos.

e. El VEB y el CMV son virus herpes, poseen genomas ADN de gran tamaño y se encuentran cubiertos por una cápside icosaédrica rodeada por una envoltura. Estos virus poseen sistemas de replicación complejos. Su transcripción está controlada por algunas células. Ambos tipos de virus son estrictamente humanos. El VEB infecta los linfocitos B, mientras que el CMV posee un tropismo tisular más extenso.

2.

| A   | Emparejamiento        | B                |
|---|-----------------------|------------------|
| a. Son resistentes a detergentes                                  | B, F, I, J            | A. Picornavirus  |
| b. Son resistentes a la desecación                                | B, F, I, J            | B. Togavirus     |
| c. Replicación en el núcleo                                       | A*, G, H, I, J        | C. Ortomixovirus |
| d. Replicación en el citoplasma                                   | B, C, D, E, F, K*, L* | D. Paramixovirus |
| e. Pueden liberarse de la célula sin lisis celular                | A, C, D, E, G, H, L   | E. Rabdovirus    |
| f. Son una buena diana para la acción de los fármacos antivirales | A, G, H, L            | F. Reovirus      |
| g. Sufren redistribución tras la coinfección con dos cepas        | A, F                  | G. Retrovirus    |
| h. Sintetizan ADN a partir de un patrón de ARN                    | G, L                  | H. Virus herpes  |
| i. Utilizan un patrón de ARN (+) para replicar el genoma          | A, D, E, F, L*        | I. Papovavirus   |
| j. Traducción del genoma en una poliproteína                      | B, C                  | J. Adenovirus    |
|   |                       | K. Poxvirus      |
|   |                       | L. Hepadnavirus  |

\*Excepciones a las reglas estructurales.

3. Adenovirus, picornavirus, reovirus y papovavirus.

4. ADN polimerasa dependiente de ADN: adenovirus, herpesvirus, poxvirus; ADN polimerasa dependiente de ARN: hepadnavirus, retrovirus; ARN polimerasa dependiente de ARN: poxvirus y todos los virus ARN excepto los retrovirus y los hepadnavirus. Integrasa, proteasa: retrovirus.

5. Complementación: un gen del VHS-2 puede proporcionar al mutante la actividad ausente. Transcapsidación: el genoma del VHS puede encapsidarse y envolverse en una partícula del virión del VHS-2. Recombinación: los virus VHS-1 y VHS-2 comparten suficientes similitudes como para permitir la recombinación de los dos genomas y la generación de un virus híbrido.

6. Los genes tempranos de los togavirus se expresan a partir del genoma ARN (+) infeccioso (42S). Posteriormente, se traduce un ARNm subgenómico (26S) a partir del intermediario replicativo que codifica las proteínas estructurales tardías. El genoma del poliomavirus es circular, y los genes tempranos son traducidos en una dirección, y los genes tardíos son traducidos en la dirección contraria. Los genes tempranos inmediatos de los virus herpes son activados por proteínas fijadoras de ADN del hospedador. Los genes tempranos son reconocidos por proteínas virales y diferentes combinaciones de proteínas virales activan las proteínas tardías después de iniciarse la replicación del genoma.

7. a. Polimerasa del VEB: ausencia de producción de virus.

b. Timidina cinasa del VHS: producción ineficaz de virus, especialmente en las neuronas.

c. Transcriptasa inversa del VIH: ausencia de producción de virus.

d. NA del virus de la gripe B: producción muy ineficaz de virus.

e. Proteína G del virus de la rabia (rabdovirus): ausencia de producción de virus.

## Mecanismos de patogenia vírica

Los virus provocan enfermedades después de atravesar las barreras protectoras naturales del organismo, evadir el control inmunitario y, o bien destruir células de un tejido importante (p. ej., el cerebro) o bien desencadenar una respuesta inmunitaria e inflamatoria destructiva. El resultado de una infección vírica está determinado por la naturaleza de la interacción virus-hospedador y la respuesta de éste frente a la infección (cuadro 45-1). La respuesta inmunitaria es el mejor tratamiento, aunque a menudo contribuye a la patogenia de la infección vírica. El tejido escogido por el virus determina la naturaleza de la enfermedad y sus síntomas. Existen factores víricos y del hospedador que determinan la gravedad de la enfermedad, como la cepa del virus, el tamaño del inóculo y el estado general de salud de la persona infectada. La capacidad de la respuesta inmunitaria de la persona infectada para controlar la infección determina la gravedad y duración del proceso. Una enfermedad concreta puede estar provocada por diversos virus que comparten un **tropismo** (preferencia) tisular común, como hepatitis, hígado; resfriado común, vías respiratorias superiores; encefalitis, sistema nervioso central. Por otra parte, un mismo virus puede provocar varias enfermedades distintas o ningún síntoma observable. Por ejemplo, el virus del herpes simple (VHS) de tipo 1 (VHS-1) puede causar gingivostomatitis, faringitis, herpes labial («úlceras frías»), herpes genital, encefalitis o queratoconjuntivitis, dependiendo de cuál sea el tejido afectado, o puede que no origine ningún tipo de enfermedad aparente. A pesar de que normalmente es benigno, este virus puede poner en peligro la vida de un recién nacido o un individuo inmunodeprimido.

Los virus codifican actividades (**factores de virulencia**) que potencian la eficacia de la multiplicación vírica, la transmisión vírica, el acceso y la unión del virus al tejido diana, o la capacidad del virus de escapar de las defensas del hospedador y la respuesta inmunitaria (v. cap. 10). Es posible que estas actividades no sean esenciales para el crecimiento del virus en cultivo tisular, pero son necesarias para la patogenia o la supervivencia del virus dentro del hospedador. La pérdida de estos factores de virulencia da lugar a una **atenuación** del virus. Muchas vacunas víricas vivas son cepas de virus atenuados.

La exposición de este capítulo se centra en la enfermedad vírica celular (citopatogenia), hospedador (mecanismos de la enfermedad) y de la población (epidemiología y control). La respuesta inmunitaria antivírica se explica tanto en este capítulo como en el capítulo 10.

### ETAPAS BÁSICAS DE LA ENFERMEDAD VÍRICA

La enfermedad vírica del organismo evolucionará por etapas definidas, del mismo modo que la replicación vírica en la célula (fig. 45-1A). Estas etapas se describen en el cuadro 45-2.

El período de incubación puede desarrollarse sin sintomatología (**asintomático**) o bien producir síntomas precoces inespecíficos, como fiebre, cefalea o dolor corporal, que se

denominan **pródromos**. A menudo la infección vírica se resuelve de modo asintomático por las defensas innatas del hospedador. Los síntomas de la enfermedad están provocados por el daño tisular y los efectos sistémicos asociados a la actividad del virus, y por el sistema inmunitario. Estos síntomas pueden continuar durante la **convalecencia**, mientras el organismo repara los daños. Normalmente el individuo desarrolla una respuesta inmunitaria de memoria para su protección futura frente a acciones similares de ese virus.

### INFECCIÓN DEL TEJIDO DIANA

El virus **penetra en el organismo** a través de interrupciones de la barrera de la piel (cortes, mordeduras, inyecciones) o las membranas mucosas epiteliales que revisten los orificios del organismo (ojos, aparato respiratorio, boca, genitales y aparato digestivo). La piel es una excelente barrera frente a la infección. Los orificios están protegidos por lágrimas, mucosidad, epitelio ciliado, ácido del estómago, bilis e inmunoglobulina A. *Probablemente la vía de infección vírica más frecuente sea la inhalación.*

Tras ingresar en el organismo, el virus se multiplica en las células que expresan los receptores víricos y están dotadas de la infraestructura biosintética adecuada. Muchos virus inician la infección en la mucosa oral o las vías respiratorias superiores. La multiplicación vírica en el foco primario puede ir acompañada de signos patológicos. Los virus pueden multiplicarse y permanecer en el foco primario, pueden diseminarse hacia otros tejidos a través del torrente circulatorio o en el interior de los fagocitos mononucleares y los linfocitos, o pueden diseminarse a través de las neuronas (fig. 45-1B).

La circulación sanguínea y el sistema linfático son los principales medios de transferencia vírica en el organismo. El virus llega hasta ellos después de dañar los tejidos mediante fagocitosis, o al ser transportado a través de las células mucoepiteliales de la bucofaringe, el aparato digestivo, la vagina o el ano. Algunos virus entéricos (picornavirus y reovirus) se unen a los receptores de las células M que trasladan el virus a las placas de Peyer subyacentes del sistema linfático.

La presencia del virus en la sangre se denomina **viremia**. El virus puede estar libre en el plasma o puede ir unido a alguna célula, como los linfocitos o los macrófagos. Los virus capturados por los macrófagos fagocitarios pueden ser inactivados, se pueden multiplicar o pueden ser transmitidos a otros tejidos. La multiplicación del virus en los macrófagos, el revestimiento endotelial de los vasos sanguíneos o el hígado, puede hacer que la infección se amplíe e inicie una **viremia secundaria**. En muchos casos, una viremia secundaria precede a la entrada del virus en el **tejido diana** (p. ej., hígado, cerebro, piel) y a la manifestación de los síntomas característicos.

Los virus pueden invadir el sistema nervioso central o el cerebro 1) desde la circulación sanguínea (p. ej., virus de la arboencefalitis); 2) desde las meninges o el líquido cefalorraquídeo infectados; 3) mediante la migración de macrófagos

CUADRO 45-1

**Determinantes de la enfermedad vírica**

**Naturaleza de la enfermedad**

- Tejido diana
- Puerta de entrada del virus
- Acceso del virus al tejido diana
- Tropismo tisular del virus
- Permisividad de las células a la replicación vírica
- Actividad patogénica (cepa)

**Gravedad de la enfermedad**

- Capacidad citopática del virus
- Estado inmunitario (virgen o inmunizado)
- Competencia del sistema inmunitario
- Inmunidad previa al virus
- Inmunopatología
- Tamaño del inóculo del virus
- Tiempo transcurrido hasta la resolución de la infección
- Estado general del individuo
- Nutrición
- Otras enfermedades que influyen en el estado inmunitario
- Dotación genética del individuo
- Edad

infectados, o 4) la infección de neuronas periféricas y sensoriales (olfativas). Las meninges son accesibles a muchos de los virus diseminados por viremia, que también pueden tener acceso a las neuronas. Los virus del herpes simple, la varicela-zóster y la rabia infectan inicialmente al epitelio mucoso, la piel o el músculo, y después a la neurona periférica que los inerva, la cual transporta el virus hasta el sistema nervioso central o el cerebro.

**PATOGENIA VÍRICA**

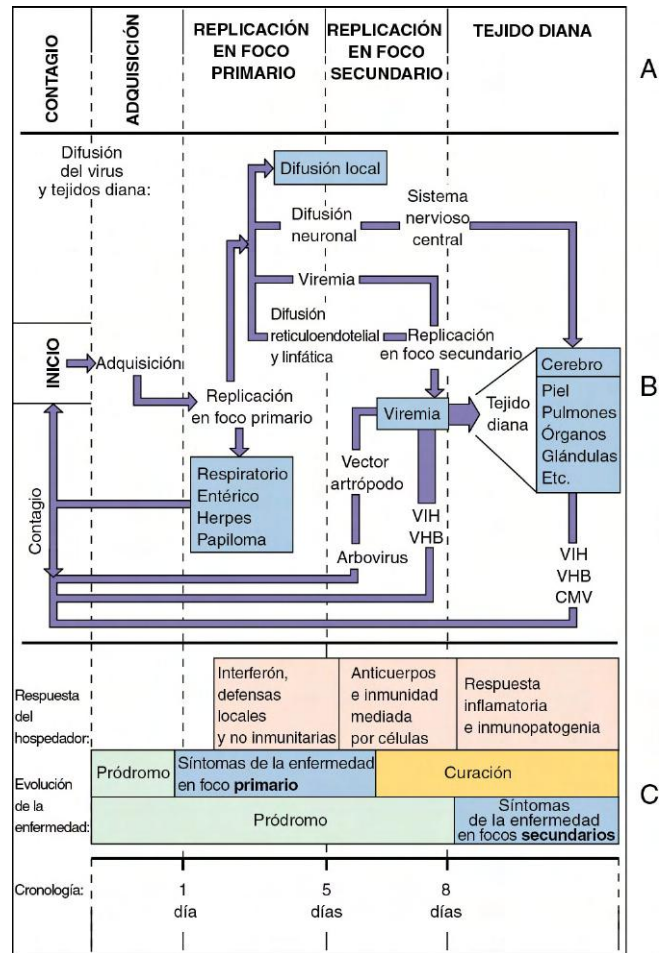
**Citopatogenia**

Los cuatro posibles resultados de la infección de una célula por un virus son los siguientes (cuadro 45-3 y tabla 45-1):

1. Fracaso de la infección (infección abortiva).
2. Muerte celular (infección lítica).
3. Infección sin destrucción celular (infección persistente).
4. Presencia de virus sin producción viral pero con posibilidad de que se produzca una reactivación (infección recurrente-latente).

Los mutantes víricos que provocan infecciones abortivas no se multiplican y, por tanto, desaparecen. Las infecciones persistentes pueden ser 1) **crónicas** (no líticas, productivas); 2) **latentes** (síntesis limitada de macromoléculas víricas pero no hay síntesis vírica); 3) **recurrentes** (períodos de latencia seguidos de producción vírica), o 4) **transformadoras** (inmortalizadoras).

La naturaleza de la infección está determinada por las características tanto del virus como de la célula hospedadora. Una célula **no permisiva** puede carecer de un receptor, de una ruta enzimática importante o de un activador de transcripción, o expresar un mecanismo antivírico que no admita la replicación de un tipo concreto o cepa de virus. Por ejemplo, las neuronas y las células que no crecen no tienen la maquinaria ni los sustratos para la replicación de un virus ADN. Estas células también pueden limitar la magnitud de la síntesis de proteínas dentro de las células mediante la fosforilación del factor-2α de iniciación de la elongación (eIF-2α) para



**Figura 45-1** A, Las fases de una infección vírica. El virus es liberado por un individuo y adquirido por otro, se replica e inicia una infección primaria en el sitio de entrada. Dependiendo del tipo específico de virus, el patógeno puede extenderse a otras zonas del organismo y finalmente al tejido diana característico de la enfermedad. B, El ciclo empieza con la adquisición, tal como se ha indicado, y continúa hasta la liberación de nuevos virus. El grosor de la flecha indica el grado de amplificación del inóculo vírico inicial durante la replicación. Los cuadros indican un foco o causa de los síntomas. C, Evolución cronológica de la infección vírica. La evolución temporal de los síntomas y la respuesta inmunitaria guardan relación con la fase de la infección vírica y dependen de si el virus provoca síntomas en el foco principal o solamente tras la diseminación a otros focos (secundarios). CMV, citomegalovirus; VHB, virus de la hepatitis B; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

CUADRO 45-2

**Evolución de la enfermedad vírica**

1. Adquisición (entrada en el hospedador)
2. Inicio de la infección en el foco primario
3. Activación de las protecciones innatas
4. Período de incubación, cuando el virus se amplifica y puede diseminarse a una localización secundaria
5. Replicación en el tejido diana, la cual causa los signos patológicos característicos
6. Respuestas inmunitarias que limitan y participan (inmunopatogenia) en la enfermedad
7. Producción vírica en un tejido que libera el virus a otras personas para contagiarlas
8. Resolución o infección persistente/enfermedad crónica



CUADRO 45-3

**Determinantes de la patogenia vírica****Interacción del virus con el tejido diana**

Acceso del virus al tejido diana  
 Estabilidad del virus en el organismo  
 Temperatura  
 Ácido y bilis del tubo digestivo  
 Capacidad para atravesar las células epiteliales de la piel o las mucosas (p. ej., atravesar el tubo digestivo hasta llegar a la circulación sanguínea)  
 Capacidad para establecer una viremia  
 Capacidad de diseminación a través del sistema reticuloendotelial  
 Tejido diana  
 Especificidad de las proteínas víricas de adherencia  
 Expresión de receptores específicos del tejido

**Actividad citopatológica del virus**

Eficacia de la multiplicación vírica dentro de la célula  
 Temperatura idónea para la replicación  
 Permisividad de la célula ante la replicación  
 Proteínas víricas citotóxicas  
 Inhibición de la síntesis celular de macromoléculas  
 Acumulación de proteínas y estructuras víricas (cuerpos de inclusión)  
 Alteración del metabolismo celular (p. ej., inmortalización celular)

**Respuestas protectoras del hospedador**

Respuestas antivíricas no específicas de antígeno  
 Interferón  
 Linfocitos citolíticos naturales y macrófagos  
 Respuestas inmunitarias específicas de antígeno  
 Respuestas de linfocitos T  
 Respuestas humorales  
 Mecanismos víricos de evasión de las respuestas inmunitarias

**Inmunopatología**

Interferón: síntomas sistémicos de tipo gripal  
 Respuestas de linfocitos T: citólisis, inflamación  
 Anticuerpos: complemento, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, inmunocomplejos  
 Otras respuestas inflamatorias

evitar la unión de los ribosomas a la caperuza 5' del ARNm, lo que interrumpe la síntesis de la mayoría de las proteínas. Esta protección se puede activar por la gran cantidad de síntesis proteica necesaria para la producción de virus o el estado antiviral inducido por la activación de interferón  $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) o interferón  $\beta$  (IFN- $\beta$ ). Los virus herpes y algunos

Tabla 45-2 Mecanismos de citopatogenia vírica

| Mecanismos   | Ejemplos  |
|--|---|
| Inhibición de la síntesis proteica celular         | Virus de la polio, virus del herpes simple, togavirus, poxvirus   |
| Inhibición y degradación del ADN celular           | Herpesvirus   |
| Alteración de la estructura de la membrana celular | Virus con envoltura   |
| Inserción de glucoproteínas                        | Todos los virus con envoltura   |
| Formación de sincitios                             | Virus del herpes simple, virus de la varicela-zóster, paramixovirus, virus de la inmunodeficiencia humana |
| Alteración del citoesqueleto                       | Virus sin envoltura (acumulación), virus del herpes simple  |
| Permeabilidad                                      | Togavirus, herpesvirus  |
| Toxicidad de los componentes del virión            | Fibras de los adenovirus, proteína NSP4 de los reovirus   |
| Cuerpos de inclusión                               | Ejemplos  |
| Corpúsculos de Negri (intracitoplasmáticos)        | Rabia   |
| Intranucleares basófilos (ojo de búho)             | Citomegalovirus (células aumentadas de tamaño), adenovirus  |
| Cowdry de tipo A (intranuclear)                    | Virus del herpes simple, virus de la panencefalitis esclerosante subaguda (sarampión)                     |
| Acidófilos intracitoplasmáticos                    | Poxvirus  |
| Acidófilos citoplasmáticos perinucleares           | Reovirus  |

otros virus evitan este mecanismo mediante la inhibición de la enzima fosforiladora (proteína cinasa R) o mediante la activación de una fosfatasa de proteínas celular que elimina los fosfatos en eIF-2 $\alpha$ . Otro ejemplo sería APOBEC3, una enzima que determina la inactivación por hipermutación del ADNc de los retrovirus. La proteína factor de infectividad viral (Vif) del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) supera este bloqueo induciendo la degradación de APOBEC3.

Una **célula permisiva** proporciona la infraestructura biosintética para llevar a cabo el ciclo reproductor completo del virus. Una **célula semipermissiva** puede ser muy ineficaz o puede realizar algunos de los pasos de la multiplicación vírica, pero no todos.

La replicación del virus puede iniciar cambios en las células que terminen por provocar un proceso de citólisis o la aparición de alteraciones del aspecto, las propiedades funcionales o la antigenicidad de la célula. Los efectos sobre la célula pueden deberse a la utilización por parte del virus de la maquinaria para la síntesis macromolecular, a la acumulación de proteínas o partículas víricas o a una modificación o destrucción de las estructuras celulares (tabla 45-2).

**Infecciones líticas**

Se produce una infección lítica cuando la replicación del virus comporta la destrucción de la célula diana. Algunos virus dañan la célula e impiden la reparación celular al inhibir la síntesis de las macromoléculas celulares o sintetizar enzimas de degradación y proteínas tóxicas. Por ejemplo, el virus del herpes simple (VHS) y otros virus producen proteínas que inhiben la síntesis del ADN y el ARNm celulares y sintetizan otras proteínas que degradan el ADN de la célula hospedadora con el fin de obtener sustratos necesarios para la replicación del genoma vírico. La síntesis proteica celular se puede inhibir activamente (p. ej., el virus de la polio inhibe la

Tabla 45-1 Tipos de infecciones víricas celulares

| Tipo                  | Producción de virus | Destino de la célula |
|-----------------------|---------------------|----------------------|
| Abortiva              | –                   | Ningún efecto        |
| <b>Citolítica</b>     | +                   | Muerte               |
| <b>Persistente</b>    |                     |                      |
| Productiva            | +                   | Envejecimiento       |
| Latente               | –                   | Ningún efecto        |
| <b>Transformadora</b> |                     |                      |
| Virus ADN             | –                   | Inmortalización      |
| Virus ARN             | +                   | Inmortalización      |

traducción del ARNm celular con cabeza en el extremo 5') o bien de manera pasiva (p. ej., mediante la producción de abundante ARNm vírico que compite con éxito por los ribosomas) (v. cap. 44).

La replicación del virus y la acumulación de componentes y progeñe víricas en la célula pueden destruir la estructura y su función, o bien destruir los lisosomas para provocar la muerte celular. La expresión de los antígenos víricos en la superficie celular y la alteración del citoesqueleto pueden modificar las interacciones intercelulares y el aspecto de las células, transformándolas en objetivo de la citólisis inmunitaria.

La infección vírica o la respuesta inmunitaria citolítica pueden inducir la **apoptosis** de la célula infectada. La apoptosis es una serie de cambios preestablecidos que cuando se desencadenan provocan el suicidio celular. Este proceso puede facilitar la liberación del virus desde la célula, aunque también limita la cantidad de virus producido al destruir la «fábrica» de virus. En consecuencia, *muchos virus* (p. ej., *herpesvirus*, *adenovirus*, *virus de la hepatitis C*) *codifican métodos para inhibir la apoptosis*.

La expresión en la superficie celular de las glucoproteínas de algunos paramixovirus, herpesvirus y retrovirus provoca la fusión de las células vecinas para dar lugar a **células gigantes multinucleadas** denominadas **sincitios**. La fusión de una célula a otra puede darse en ausencia de síntesis proteica *de novo* (fusión desde el exterior), como sucede en las infecciones por paramixovirus, o bien puede requerir una nueva síntesis proteica (fusión desde el interior) como sucede en la infección por VHS. La formación de sincitios permite que la infección vírica se propague de una célula a otra y eluda la detección de los anticuerpos. Los sincitios pueden ser frágiles y vulnerables a procesos de lisis. La formación de sincitios que tiene lugar en la infección por VIH también provoca la muerte de las células.

Algunas infecciones víricas provocan cambios característicos en el aspecto y las propiedades de las células diana. Por ejemplo, pueden aparecer anomalías cromosómicas y degradación que se pueden detectar mediante tinciones histológicas (p. ej., formación de anillos de cromatina marginales en la membrana nuclear de células infectadas por VHS y adenovirus). Además, pueden aparecer estructuras nuevas que se pueden teñir, denominadas **cuerpos de inclusión**, en el núcleo o en el citoplasma. Estas estructuras pueden formarse como consecuencia de cambios inducidos por el virus en la membrana o en la estructura cromosómica, o bien representar los lugares de replicación vírica o la acumulación de cápsides víricas. Debido a que la naturaleza y localización de estos cuerpos de inclusión son características de cada infección vírica, su detección facilita el diagnóstico de laboratorio (v. tabla 45-2). La infección vírica también puede provocar la vacuolización o el redondeamiento de las células y otros cambios histológicos inespecíficos propios de células enfermas.

### Infecciones no líticas

Una **infección persistente** se da en cualquier célula infectada que no muera como consecuencia de la actividad del virus. Algunos virus provocan una infección productiva persistente debido a su gradual liberación de la célula mediante exocitosis o por gemación (virus con envoltura) de la membrana plasmática.

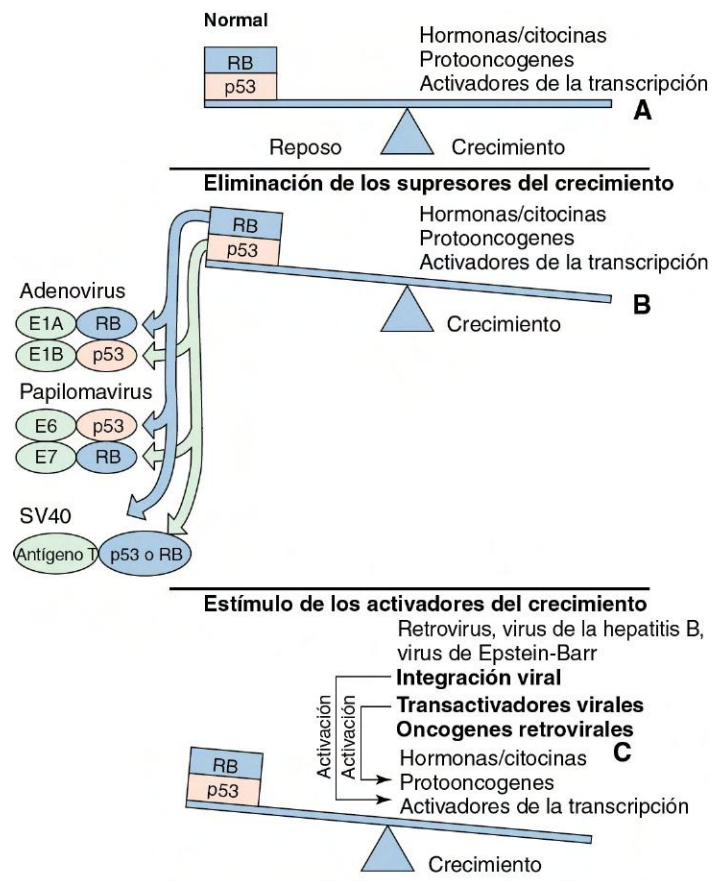
Una **infección latente** puede ser consecuencia de la acción de un virus ADN que esté infectando una célula que restringe o carece de la infraestructura necesaria para transcribir todos los genes víricos. Es posible que los factores de transcripción específicos requeridos por este virus tan sólo se expresen en algunos tejidos específicos, en células en crecimiento (pero

no en células en reposo) o tras una inducción por hormonas o citocinas. Por ejemplo, el VHS establece una infección latente en las neuronas que no expresan los factores nucleares necesarios para transcribir los genes víricos precoces inmediatos, pero el estrés y otros estímulos pueden activar la replicación vírica.

### Virus oncogénicos

Algunos virus ADN y retrovirus establecen infecciones persistentes que también pueden estimular una proliferación celular descontrolada y provocar la **transformación** o **inmortalización** de la célula (fig. 45-2). Las características de las células transformadas incluyen un crecimiento continuado sin envejecimiento, alteraciones en la morfología y el metabolismo celulares, incremento de la tasa de crecimiento celular y transporte de azúcares, pérdida de la inhibición del crecimiento por contacto celular y capacidad de desarrollarse en una suspensión o acumularse en focos cuando crecen en agar semisólido.

Existen distintos virus **oncogénicos** que tienen diferentes mecanismos para inmortalizar las células. Los virus inmortalizan las células 1) estimulando el crecimiento o proporcionando genes que lo estimulan; 2) eliminando los mecanismos de freno inherentes que limitan la síntesis del ADN y el crecimiento celular, o 3) evitando la apoptosis. La inmortalización por efecto de los virus ADN se produce en células semipermissivas que solamente expresan genes víricos



**Figura 45-2** Mecanismos víricos de transformación e inmortalización. El crecimiento celular se controla (A) manteniendo un equilibrio entre los activadores del crecimiento externos e internos (aceleradores) y los supresores del crecimiento, como la proteína p53 y el producto del gen del retinoblastoma (RB) (frenos). Los virus oncogénicos alteran el equilibrio eliminando los frenos (B) o reforzando el efecto de los aceleradores (C).

seleccionados pero no producen virus. La síntesis de ADN vírico, ARNm tardío, proteínas tardías o virus puede provocar la muerte celular e impedir la inmortalización. La mayoría de virus ADN oncogénicos se integran en el cromosoma de la célula hospedadora. Los papilomavirus, los virus SV40 y los adenovirus codifican proteínas que se unen e inactivan las proteínas reguladoras del crecimiento celular, como la p53 y el producto del gen retinoblastoma, lo que elimina las restricciones a la proliferación celular. La pérdida de la p53 también vuelve a la célula más sensible a la mutación. El virus de Epstein-Barr inmortaliza los linfocitos B estimulando el crecimiento celular (en forma de mitógeno de linfocitos B) y evitando la muerte celular programada (apoptosis).

Los retrovirus (virus ARN) usan dos mecanismos para la inmortalización u oncogenia. Algunos oncovirus codifican proteínas **oncogénicas** (p. ej., SIS, RAS, SRC, MOS, MYC, JUN, FOS), que son casi idénticas a las proteínas celulares involucradas en el control del crecimiento celular (p. ej., componentes de una cascada de señales de factor de crecimiento [receptores, proteínas G, proteína cinasas] o factores de transcripción reguladores del crecimiento). La sobreproducción o la alteración de la función de estos productos oncogénicos estimulan la proliferación celular. Este tipo de virus oncogénicos provoca la aparición de tumores de crecimiento **rápido**. *Sin embargo, no se ha identificado ningún retrovirus humano de este tipo.*

El **virus linfótrofo de linfocitos T humanos de tipo 1**, el único retrovirus oncógeno humano identificado, utiliza mecanismos más sutiles de leucemogénia. Codifica una proteína (**TAX**) que **transactiva** la expresión genética, incluyendo genes de citocinas estimuladoras del crecimiento (p. ej., interleucina 2 [IL-2]). Esto constituye el segundo mecanismo de la oncogenia. La integración del VLTH-1 en la proximidad de un gen estimulador del crecimiento celular también puede originar su activación por las potentes secuencias víricas potenciadoras y promotoras presentes en ambos extremos del genoma vírico (secuencias de repetición terminal larga [LTR, por sus siglas en inglés]). *Las leucemias asociadas a VLTH-1 se desarrollan lentamente, y aparecen entre 20 y 30 años después de la infección.* Los retrovirus continúan fabricando partículas víricas en las células inmortalizadas o transformadas.

Algunos virus pueden poner en marcha de manera indirecta la formación de tumores. Los virus de la hepatitis B (VHB) y de la hepatitis C (VHC) pueden tener mecanismos de oncogenia directa; sin embargo, ambos virus establecen infecciones persistentes que producen inflamación y que precisan de una significativa reparación tisular. La inflamación y la estimulación continua de la proliferación celular y los procesos de reparación que acontecen en el hígado pueden estimular la aparición de mutaciones que dan lugar a la formación de tumores. El virus del herpes humano 8 (VHH-8) promueve el desarrollo del sarcoma de Kaposi mediante citocinas estimuladoras del crecimiento codificadas en su genoma; esta enfermedad afecta con una mayor frecuencia a pacientes inmunodeprimidos, como los que padecen el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

La transformación vírica es el primer paso, pero generalmente no basta para provocar la oncogenia y la formación de tumores. En lugar de ello, las células inmortalizadas tienen una mayor probabilidad de acumular otras mutaciones o sufrir reorganizaciones cromosómicas generadoras de tumores a lo largo del tiempo. Las células inmortalizadas también pueden ser más sensibles a los cofactores y los promotores tumorales (p. ej., ésteres del forbol, butirato), los cuales estimulan la aparición de tumores. Aproximadamente el 15% de los casos de cáncer en el ser humano se puede relacionar con virus

oncogénicos, como VLTH-1, VHB y VHC, papilomavirus 16 y 18, VHH-8 y el virus de Epstein-Barr. El VHS-2 puede ser un cofactor del cáncer cervical en mujeres.

## Defensas del hospedador frente a la infección vírica

Los objetivos últimos de las respuestas antivirales innatas e inmunitarias del hospedador son prevenir la entrada y la diseminación y eliminar el virus y las células que lo albergan o replican (**resolución**). La respuesta inmunitaria es la mejor y, en la mayor parte de los casos, la única forma de controlar las infecciones virales. Las respuestas inmunitarias innatas, humorales y celulares son importantes en la inmunidad antiviral. Cuanto más tiempo se replique el virus en el cuerpo mayor será la diseminación de la infección y más intensa debe ser la respuesta inmunitaria necesaria para controlar la infección y el potencial de inmunopatogenia. Los interferones y las células T citotóxicas parecen haber evolucionado de forma principal como mecanismos de defensa antiviral. En el **capítulo 10** se describe de forma detallada la respuesta inmunitaria antiviral.

La piel representa la mejor barrera frente a la infección. Los orificios corporales (es decir, boca, ojos, oídos, nariz y ano) están protegidos por el epitelio mucoso ciliado, las lágrimas y el ácido gástrico y la bilis en el aparato digestivo. Cuando el virus consigue atravesar estas barreras naturales, activa las **defensas del hospedador inespecíficas (innatas)** (p. ej., fiebre, interferón, macrófagos, células dendríticas, linfocitos citolíticos naturales [NK]), que tratan de limitar y controlar la replicación y diseminación local del virus. Las moléculas virales, incluido el ARN bicatenario (que es el elemento intermedio en la replicación de los virus ARN), algunas formas de ADN y ARN monocatenario y algunas glucoproteínas virales, activan la producción de interferón de tipo I y las respuestas celulares innatas mediante la interacción con receptores citoplasmáticos o receptores de tipo *toll* (TLR) en los endosomas y en las superficies celulares. *Las respuestas innatas evitan que la mayor parte de las enfermedades víricas causen enfermedades.*

Las **respuestas inmunitarias específicas frente al antígeno** tardan varios días en activarse y resultar eficaces. El objetivo de estas respuestas protectoras es resolver la infección mediante la eliminación de todos los virus infecciosos y las células infectadas por virus del organismo. Los **anticuerpos** son eficaces frente a los virus extracelulares, y pueden bastar para controlar los virus citolíticos, dado que la replicación vírica eliminará la fábrica de viriones del interior de la célula infectada. Los anticuerpos llevan a cabo una función clave para controlar la diseminación vírica a los tejidos diana por viremia. La **inmunidad celular** es necesaria para la lisis de la célula diana en el caso de las **infecciones no citolíticas** (p. ej., virus de la hepatitis A) y las infecciones provocadas por **virus con envoltura**.

La inmunidad previa proporciona inmunidad específica de antígeno de manera mucho más rápida y eficaz que durante la infección primaria. Puede no prevenir los estadios iniciales de la infección, pero en la mayor parte de los casos previene la progresión de la enfermedad. Cuando se produce una reexposición, las respuestas mediadas por células resultan más eficaces para limitar la diseminación local del virus y los anticuerpos séricos pueden prevenir la diseminación vírica del virus. Las respuestas inmunitarias de memoria pueden ser generadas por infecciones previas o por vacunación.

Muchos virus, en especial los de mayor tamaño, disponen de mecanismos para eludir uno o más aspectos del control inmunitario (v. **cap. 10, tabla 10-4**). Estos mecanismos incluyen prevenir la acción del interferón, modificar los antígenos virales, la diseminación mediante transmisión intercelular

**Tabla 45-3** Inmunopatogenia vírica

| Inmunopatogenia                           | Mediadores inmunitarios                                  | Ejemplos  |
|---|--|---|
| Síntomas de tipo gripal                   | Interferón, citocinas                                    | Virus respiratorios, arbovirus (virus inductores de viremia)                                  |
| Hipersensibilidad retardada e inflamación | Linfocitos T, macrófagos y leucocitos polimorfonucleares | Virus con envoltura   |
| Enfermedad por inmunocomplejos            | Anticuerpo, complemento                                  | Virus de la hepatitis B, rubéola  |
| Enfermedad hemorrágica                    | Linfocitos T, anticuerpo, complemento                    | Fiebre amarilla, dengue, fiebre de Lassa, virus Ébola   |
| Citólisis postinfección                   | Linfocitos T   | Virus con envoltura (p. ej., encefalitis postsarampión)                                       |
| Tormenta de citocinas                     | —  | Células dendríticas, linfocitos T, virus con envoltura y otros virus                          |
| Inmunodepresión                           | —  | Virus de la inmunodeficiencia humana, citomegalovirus, virus del sarampión, virus de la gripe |

para escapar de los anticuerpos y la supresión de la presentación de antígenos y la función linfocitaria. El virus del herpes simple logra mantener la síntesis de proteínas y la replicación de los viriones al eludir las consecuencias del estado antivírico inducido por IFN- $\alpha$  e IFN- $\beta$ . La inhibición de la expresión de moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) de tipo I por parte de los citomegalovirus y los adenovirus impide la destrucción de la célula infectada por los linfocitos T. La variación antigénica que tiene lugar a lo largo del tiempo (cambio y salto antigénicos) en el virus de la gripe o durante la vida del sujeto infectado por el VIH limita la eficacia antivírica de la respuesta humoral. La incapacidad de resolver la infección puede condicionar una infección persistente, enfermedad crónica y la muerte del paciente.

### Inmunopatología

La hipersensibilidad y las reacciones inflamatorias iniciadas por la inmunidad antivírica pueden ser la causa principal de las manifestaciones patológicas y los síntomas de la enfermedad vírica (tabla 45-3). Las respuestas iniciales al virus y a la infección vírica, como el interferón y las citocinas, pueden provocar una reacción inflamatoria local y respuestas sistémicas. Por ejemplo, el interferón y las citocinas estimulan **síntomas sistémicos semejantes a los de la gripe** (p. ej., fiebre, malestar, cefalea), que suelen asociarse a las *infecciones víricas respiratorias y viremias* (p. ej., virus de las arboencefalitis). Frecuentemente estos síntomas preceden (**pródromo**) a los síntomas característicos de la infección vírica durante la fase de viremia. Algunas infecciones víricas inducen una respuesta intensa de citocinas, una tormenta de citocinas, que puede desregular las respuestas inmunitarias y puede desencadenar enfermedades autoinmunitarias en los pacientes predispuestos genéticamente. Más adelante, los complejos inmunitarios y la activación del complemento (vía clásica), la hipersensibilidad retardada inducida por los linfocitos T CD4 y la acción citolítica de los linfocitos T CD8 pueden provocar daños tisulares. Con frecuencia estas acciones estimulan la infiltración de neutrófilos y un daño celular adicional.

La respuesta inflamatoria iniciada por la inmunidad celular es difícil de controlar y provoca destrucción tisular. Las infecciones por virus con envoltura, en particular, inducen respuestas inmunitarias de tipo celular que acostumbran a producir cuadros inmunopatológicos más extensos. Por ejemplo, los clásicos síntomas de sarampión y parotiditis son consecuencia de respuestas inflamatorias y de hipersensibilidad inducidas por los linfocitos T, en mayor medida que a los efectos citopatológicos del virus. La presencia de grandes cantidades de antígeno y anticuerpo en la sangre durante la viremia o las infecciones crónicas (p. ej., infección por el VHB) puede desencadenar **reacciones de hipersensibilidad clásicas por inmunocomplejos de tipo III**. Estos **inmunocomplejos**

pueden activar el sistema de complemento y desencadenar respuestas inflamatorias y destrucción tisular. Estos inmunocomplejos acostumbran a acumularse en el riñón, donde provocan glomerulonefritis.

En el caso de los virus del dengue y del sarampión, la inmunidad parcial frente a virus similares o inactivados puede provocar una respuesta más intensa por parte del hospedador y una enfermedad más grave tras una ulterior exposición a un virus similar o virulento. Esto se debe a que las respuestas específicas de antígeno de los linfocitos T y los anticuerpos están reforzadas y provocan daños significativos, inflamatorios y de hipersensibilidad en las células endoteliales infectadas (**fiebre hemorrágica del dengue**) o de la piel y el pulmón (**sarampión atípico**). Además, los anticuerpos no neutralizantes pueden facilitar la captación a través de receptores Fc de los virus del dengue y de la fiebre amarilla por los macrófagos, en los que se pueden replicar.

Generalmente los niños tienen una respuesta inmunitaria celular menos activa (p. ej., linfocitos citolíticos naturales) que los adultos y, por tanto, suelen presentar una sintomatología más leve durante las infecciones por algunos virus (p. ej., virus del sarampión, de la parotiditis, de Epstein-Barr y de la varicela-zóster). Sin embargo, en el caso del virus de la hepatitis B (VHB) una sintomatología leve o la ausencia de síntomas se corresponden con la incapacidad de eliminar la infección, lo que da lugar a un proceso crónico.

### ENFERMEDAD VÍRICA

La **susceptibilidad** relativa de un individuo y la **gravedad** de la enfermedad dependen de los siguientes factores:

1. El mecanismo de exposición y la localización de la infección.
2. El estado inmunitario, la edad y el estado general de salud del sujeto.
3. La dosis vírica.
4. La genética del virus y del hospedador.

Sin embargo, una vez que el hospedador ha contraído la infección, es probable que los principales factores que determinan si la infección vírica provocará una enfermedad posiblemente mortal, una lesión benigna o ninguna sintomatología en absoluto sean el estado inmunitario y la competencia inmunológica del hospedador.

Las fases de la enfermedad vírica se presentan en la **figura 45-1C**. Durante el **período de incubación**, el virus se multiplica, pero no ha alcanzado el tejido diana ni provocado el daño suficiente como para dar lugar a un estado patológico. *El período de incubación es relativamente corto cuando el foco primario de la infección es el tejido diana y se producen los síntomas característicos de la enfermedad. Los virus que deben diseminarse a otras localizaciones corporales y amplificarse antes de alcanzar el tejido diana presentan unos períodos de*

**Tabla 45-4** Períodos de incubación de las infecciones víricas habituales

| Enfermedad                                 | Período de incubación (días) |
|--|------------------------------|
| Gripe                                      | 1-2                          |
| Resfriado común                            | 1-3                          |
| Herpes simple                              | 2-8                          |
| Bronquiolitis, tos ferina                  | 3-5                          |
| Enfermedad respiratoria aguda (adenovirus) | 5-7                          |
| Dengue                                     | 5-8                          |
| Enterovirus                                | 6-12                         |
| Poliomielitis                              | 5-20                         |
| Sarampión                                  | 9-12                         |
| Viruela                                    | 12-14                        |
| Varicela                                   | 13-17                        |
| Parotiditis                                | 16-20                        |
| Rubéola                                    | 17-20                        |
| Mononucleosis                              | 30-50                        |
| Hepatitis A                                | 15-40                        |
| Hepatitis B                                | 50-150                       |
| Rabia                                      | 30-100+                      |
| Papiloma (verrugas)                        | 50-150                       |
| Virus de la inmunodeficiencia humana       | 1-15 años                    |
| SIDA                                       | 1-10 años                    |

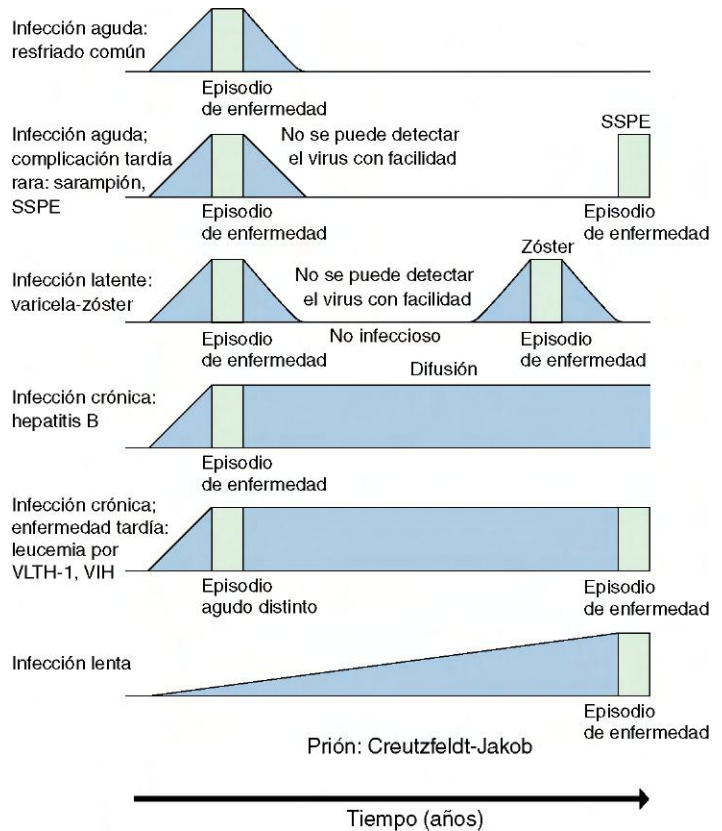
Modificada de White DO, Fenner F: *Medical Virology*, 3.ª ed., Nueva York, 1986, Academic.

\*Hasta la primera aparición de síntomas de pródromo. Es posible que los signos diagnósticos (p. ej., erupción, parálisis) no aparezcan hasta 2-4 días después.

*incubación más prolongados*. Durante el **pródromo** pueden aparecer síntomas inespecíficos o similares a los de la gripe, los cuales preceden a los síntomas característicos de la enfermedad. En la **tabla 45-4** se detallan los períodos de incubación de muchas infecciones víricas habituales. Las enfermedades víricas específicas se tratan en los capítulos siguientes y se revisan en el **capítulo 46**.

La naturaleza y la gravedad de los síntomas de una enfermedad vírica están relacionados con la función del tejido diana infectado (p. ej., hígado, hepatitis; cerebro, encefalitis) y la magnitud de la respuesta inmunopatológica provocada por la infección. Se producen **infecciones inaparentes** cuando 1) el tejido infectado no sufre daños; 2) la infección se controla antes de que el virus alcance el tejido diana; 3) el tejido diana es sustituible; 4) el tejido diana se repara rápidamente, o 5) la magnitud del daño es inferior al umbral funcional de ese tejido en concreto. Por ejemplo, muchas infecciones cerebrales son inaparentes o se encuentran por debajo del umbral de una pérdida grave de función, aunque si se produce una encefalitis, la pérdida de función llega a ser significativa. El hospedador fabrica anticuerpos específicos para el virus a pesar de la ausencia de sintomatología. Por ejemplo, a pesar de que el 97% de los adultos tienen anticuerpos (seropositivos) frente al virus de la varicela-zóster, menos de la mitad recuerda haber contraído la varicela. *Las infecciones inaparentes o asintomáticas son las fuentes principales de contagio*.

Las infecciones víricas pueden provocar una **enfermedad aguda o crónica (infección persistente)**. La capacidad y velocidad con la que el sistema inmunitario de una persona controla y elimina una infección vírica suele determinar si se producirá una enfermedad aguda o crónica, así como la gravedad de los síntomas (**fig. 45-3**). El episodio agudo de una infección



**Figura 45-3** Infección aguda y diversos tipos de infección persistente, tal como ilustran las enfermedades indicadas en la columna de la izquierda. El color azul representa la presencia del virus; el color verde indica un episodio de enfermedad. SSPE, panencefalitis esclerosante subaguda; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; VLTH-1, virus linfotrópico de linfocitos T humanos de tipo 1. (Modificado de White DO, Fenner FJ: *Medical Virology*, 3.ª ed., Nueva York, Academic, 1986.)

persistente puede ser asintomático (poliomavirus JC), provocar síntomas similares (varicela y zóster) o distintos (VIH) de los de la enfermedad aguda en una fase posterior de la vida del individuo. Los **virus lentos** y **priones** tienen períodos de incubación prolongados durante los cuales se acumula una cantidad suficiente de virus o de destrucción tisular antes de pasar a una fase de rápida progresión de los síntomas.

## EPIDEMIOLOGÍA

La epidemiología estudia la difusión de la enfermedad a través de la población. La infección de una población es similar a la infección de un individuo, en el sentido de que el virus ha de extenderse a través de la población y se controla mediante la vacunación (**cuadro 45-4**). Para subsistir, los virus deben continuar infectando nuevos hospedadores sensibles, inmunológicamente vírgenes.

## Exposición

Los individuos están expuestos a los virus durante toda su vida. Sin embargo, determinadas situaciones, profesiones, estilos y condiciones de vida aumentan la probabilidad de que un individuo entre en contacto con determinados virus. Además, muchos virus son ubicuos. La exposición a los virus VHS-1, VHH-6, de la varicela-zóster, parvovirus B19, de Epstein-Barr y muchos virus respiratorios y entéricos se confirma en casi todos los niños pequeños o bien al comienzo

CUADRO 45-4

**Epidemiología vírica\*****Mecanismos de transmisión vírica<sup>†</sup>**

Aerosoles  
Comida, agua  
Fómites (p. ej., tejidos, ropa)  
Contacto directo con secreciones (p. ej., saliva, semen)  
Contacto sexual, nacimiento  
Transfusión de sangre o trasplante de órgano  
Zoonosis (animales, insectos [arbovirus])  
Genética (vertical) (p. ej., retrovirus)

**Factores de la enfermedad y víricos que facilitan la transmisión**

Estabilidad del virión en el medio ambiente (p. ej., secado, detergentes, temperatura)  
Multiplicación y liberación del virus en gotas de aerosol y secreciones transmisibles (p. ej., saliva, semen)  
Transmisión asintomática  
Transitoriedad o ineficacia de la respuesta inmunitaria para controlar la reinfección o la recidiva

**Factores de riesgo**

Edad  
Salud  
Estado inmunitario  
Profesión: contacto con agente o vector  
Viajes  
Estilo de vida  
Niños en guarderías  
Actividad sexual

**Tamaño crítico de la comunidad**

Población sensible, seronegativa

**Geografía y estación**

Presencia de cofactores o vectores en el entorno  
Hábitat y estación de vectores artrópodos (mosquitos)  
Jornada escolar: proximidad y hacinamiento  
Época de calefacción doméstica

**Modos de control**

Cuarentena  
Eliminación del vector  
Inmunización  
Vacunación  
Tratamiento  
Educación

\*Infección de una población en lugar de un individuo.

<sup>†</sup>Véase también la tabla 45-5.

de la edad adulta mediante la detección de la presencia de anticuerpos frente a estos agentes víricos.

La higiene deficiente y el hacinamiento, así como las condiciones escolares y laborales, facilitan el contacto con los virus respiratorios y entéricos. Las escuelas infantiles son fuentes permanentes de infecciones víricas, especialmente de virus difundidos por las vías respiratoria y fecal-oral. Los viajes, los campamentos de verano y las profesiones que ponen en contacto a la población con un vector transmisor del virus (como mosquitos) someten a los individuos a un riesgo especial de infección por arbovirus y otras zoonosis. La promiscuidad sexual también facilita la difusión y el contagio de diversos virus. Los profesionales de la salud, como médicos, dentistas, enfermeros y técnicos, se exponen frecuentemente

Tabla 45-5 Transmisión vírica

| Modo                          | Ejemplos  |
|-------------------------------|---|
| Transmisión respiratoria      | Paramixovirus, virus de la gripe, picornavirus, rinovirus, virus de la varicela-zóster, virus B19   |
| Transmisión fecal-oral        | Picornavirus, rotavirus, reovirus, norovirus, adenovirus  |
| Contacto (lesiones, fómites)  | Virus del herpes simple, rinovirus, poxvirus, adenovirus  |
| Zoonosis (animales, insectos) | Togavirus (alfa), flavivirus, bunyavirus, orbivirus, arenavirus, hantavirus, virus de la rabia, virus de la gripe A, ectima contagioso (pústulas) |
| Transmisión por la sangre     | Virus de la inmunodeficiencia humana, VLTH-1, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, virus de la hepatitis delta, citomegalovirus      |
| Contacto sexual               | Virus transmitidos por sangre, virus del herpes simple, papilomavirus humano, virus del molusco contagioso  |
| Transmisión maternoneonatal   | Virus de la rubéola, citomegalovirus, virus B19, echovirus, virus del herpes simple, virus de la varicela-zóster, VIH                             |
| Genética                      | Priones, retrovirus   |

VLTH-1, virus linfótropo de linfocitos T humanos de tipo 1.

a virus respiratorios y de otro tipo, aunque su máximo riesgo lo representan los virus procedentes de sangre contaminada (VHB, VIH) o líquidos orgánicos (VHS).

**Transmisión de los virus**

Los virus se transmiten por contacto directo (incluido el contacto sexual), la inyección de líquidos contaminados o sangre, el trasplante de órganos y las vías respiratoria y fecal-oral (tabla 45-5). *La vía de transmisión dependerá del origen del virus (el tejido donde el virus se replica y se libera) y la capacidad del mismo para superar los obstáculos y las barreras del entorno y del organismo mientras se dirige al tejido diana.* Por ejemplo, los virus que se multiplican en el aparato respiratorio (p. ej., virus de la gripe A) se difunden a través de las gotas aerosolizadas, mientras que los virus entéricos (p. ej., picornavirus y reovirus) se transmiten por vía fecal-oral. El citomegalovirus se transmite casi siempre a través de las secreciones corporales, ya que infecta las células mucoepiteliales, secretoras y otras células de la piel, las glándulas secretoras, los pulmones, el hígado y otros órganos.

*La presencia o ausencia de una envoltura en el virus es el principal determinante estructural del modo de transmisión vírica.* Los virus sin envoltura (virus de cápside desnuda) pueden resistir el secado, los efectos de los detergentes y valores extremos de pH y temperatura, mientras que los virus con envoltura no suelen hacerlo (v. cap. 44, cuadro 44-4). Concretamente, la mayoría de virus sin envoltura pueden resistir el ambiente ácido del estómago y el efecto detergente de la bilis intestinal, así como tratamientos con desinfectantes suaves y lavados insuficientes. Estos virus generalmente se transmiten por las vías respiratoria y fecal-oral, y a menudo se adquieren a partir de objetos contaminados denominados **fómites**. Por ejemplo, el virus de la hepatitis A es un picornavirus sin envoltura que se transmite por vía fecal-oral, y se adquiere a partir de agua, mariscos y alimentos contaminados. Los adenovirus y muchos otros virus sin envoltura se pueden difundir por contacto con fómites tales como pañuelos y juguetes.

A diferencia de los virus sin envoltura relativamente resistentes, los **virus con envoltura** son frágiles en comparación (v. cap. 44, cuadro 44-5). Para poder infectar a un hospedador necesitan estar dotados de una cápsula intacta. Estos virus deben mantenerse húmedos y se difunden por 1) gotas aerosolizadas, sangre, mucosidad, saliva o semen; 2) inyección, o 3) trasplantes de órganos. La mayoría de los virus con envoltura también son sensibles a los ácidos y a los detergentes, una característica que impide su transmisión por vía fecal-oral. Las excepciones las constituyen el VHB y los coronavirus.

Los animales también pueden actuar como **vectores** difusores de la enfermedad vírica a otros animales y a las personas, incluso a otros escenarios. También pueden ser **reservorios** de los virus que mantienen y se replican en ellos. Las enfermedades víricas compartidas por animales o insectos y personas se denominan **zoonosis**. Por ejemplo, los mapaches, los zorros, los murciélagos, los perros y los gatos son reservorios y vectores del virus de la rabia. Los artrópodos, como los mosquitos, las garrapatas y los flebótomos, pueden actuar como vectores de togavirus, flavivirus, bunyavirus o reovirus. A menudo, estos virus se denominan **arbovirus** debido a que son transmitidos por artrópodos (del inglés, «arthropod borne»). El capítulo 60 ofrece una descripción más detallada de los arbovirus. La mayoría de los arbovirus afecta a un amplio abanico de hospedadores, y son capaces de multiplicarse en insectos, aves, anfibios y mamíferos específicos además del ser humano. Asimismo, los arbovirus deben provocar una viremia en el animal reservorio, de manera que el insecto pueda ingerir el virus cuando consuma la sangre del hospedador.

Otros factores que pueden facilitar la transmisión de los virus son la posibilidad de una infección asintomática, las condiciones de hacinamiento, determinadas profesiones, ciertos estilos de vida, las escuelas infantiles y los viajes. Con respecto a la primera de estas condiciones, existen muchos virus (p. ej., VIH, virus de la varicela-zóster) que se eliminan antes de que aparezcan los síntomas, lo que hace muy difícil restringir su transmisión. Ésta es una característica importante de las enfermedades de transmisión sexual. Los virus que provocan infecciones productivas persistentes (p. ej., citomegalovirus, VIH) constituyen un problema especial debido a que el individuo infectado constituye una fuente continua de virus que se pueden extender a sujetos inmunológicamente vírgenes. Los virus con muchos serotipos diferentes (rinovirus) o los capaces de modificar su antigenicidad (de la gripe y VIH) también encuentran rápidamente poblaciones inmunológicamente vírgenes.

### Mantenimiento del virus en la población

La persistencia de un virus en una comunidad depende de la disponibilidad de un número crítico de personas sensibles inmunológicamente vírgenes (seronegativas). La eficacia de la transmisión del virus determina el tamaño de la población sensible necesaria para mantener el virus en la población. La inmunización, obtenida de forma natural o por vacunación, es la mejor forma de reducir el tamaño de la población sensible.

### Edad

La edad de un individuo es un factor muy importante para determinar la sensibilidad a una infección vírica. Los lactantes, los niños, los adultos y los ancianos son sensibles a distintos virus y tienen distintas respuestas sintomáticas a la infección. Estas diferencias pueden ser el resultado de variaciones en

el tamaño corporal, la capacidad de recuperación y, lo que es más importante, el estado inmunitario de los individuos de estos grupos de edad. Las diferencias en el estilo de vida, las costumbres, el entorno escolar y profesional a las diversas edades también determinan la exposición de la población a los virus.

Los lactantes y los niños adquieren una serie de enfermedades víricas respiratorias y exantematosas al primer contacto, porque son inmunológicamente vírgenes. Los lactantes son especialmente sensibles a cuadros más graves de infecciones respiratorias por paramixovirus y gastroenteritis, debido a su pequeño tamaño y sus necesidades fisiológicas (p. ej., nutrientes, agua, electrolitos). Sin embargo, generalmente los niños no desarrollan respuestas inmunopatológicas tan graves como los adultos, por lo que algunas enfermedades (virus del herpes) son más benignas en los niños.

Los ancianos son especialmente sensibles a sufrir nuevas infecciones víricas y a la reactivación de virus latentes. Puesto que su capacidad de iniciar una nueva respuesta inmunitaria, reparar tejidos dañados y recuperarse son menores, esta población es más sensible a las complicaciones asociadas a la infección y a los brotes de cepas nuevas del virus de la gripe A y B. Los ancianos también tienen una mayor tendencia a padecer zóster (herpes), una recurrencia del virus de la varicela-zóster, a consecuencia del declive de la respuesta inmunitaria específica con la edad.

### Estado inmunitario

La competencia de la respuesta inmunitaria de un individuo y su historial inmunitario determinan con qué rapidez y eficacia se resuelve la infección, y también pueden determinar la gravedad de los síntomas. Una nueva exposición de un individuo con inmunidad previa acostumbra a dar lugar a una enfermedad asintomática o leve, sin transmisión. Los individuos con un estado de inmunodepresión debido a SIDA, una neoplasia o un tratamiento inmunodepresor presentan un riesgo mayor de padecer enfermedades más graves durante la infección primaria (sarampión, vacuna) y tienen una mayor tendencia a padecer recidivas de infecciones por virus latentes (p. ej., virus del herpes, papovavirus).

### Otros factores del hospedador

El estado general de salud de un individuo desempeña un importante papel para determinar la competencia y la naturaleza de la respuesta inmunitaria y la capacidad de reparación del tejido enfermo. Una alimentación deficiente puede afectar al sistema inmunitario de un individuo y reducir su capacidad de regeneración tisular. Las enfermedades y los tratamientos inmunodepresores pueden permitir que se produzca una replicación o recurrencia vírica y que pase inadvertida. La dotación genética de un individuo también ejerce una destacada función para determinar la respuesta de su sistema inmunitario a la infección vírica. Concretamente, las diferencias genéticas en los genes de respuesta inmunitaria, los genes de receptores víricos y otros *loci* genéticos afectan la sensibilidad de un sujeto a una infección vírica, así como a la gravedad de la infección.

### Consideraciones geográficas y estacionales

La distribución geográfica de un virus acostumbra a estar determinada por la existencia de los cofactores o vectores necesarios, o la existencia de una población sensible inmunológicamente virgen. Por ejemplo, muchos de los arbovirus están limitados al nicho ecológico de sus vectores artrópodos. La enorme intensidad del transporte a nivel mundial está

eliminando muchas de las restricciones geográficas a la distribución de los virus.

Las diferencias estacionales en la incidencia de las enfermedades víricas corresponden a comportamientos que facilitan la difusión del virus. Por ejemplo, los virus respiratorios son más frecuentes en invierno debido a que el hacinamiento facilita la difusión de estos virus, y las condiciones de temperatura y humedad los estabilizan. Por otro lado, los virus entéricos son más frecuentes durante el verano, probablemente porque durante esa estación la higiene es más laxa. Las diferencias estacionales en las enfermedades transmitidas por arbovirus reflejan el ciclo vital del vector artrópodo o sus reservorios (p. ej., aves).

### Brotos, epidemias y pandemias

El brote de una infección vírica acostumbra a ser el resultado de la introducción de un virus (como el de la hepatitis A) en una nueva localización. El brote se origina a partir de una fuente habitual (p. ej., preparación de alimentos) y frecuentemente se puede detener cuando se identifica dicha fuente. Las epidemias se producen en un área geográfica mucho más extensa y generalmente son el resultado de la introducción de una nueva cepa de virus en una población susceptible virgen. Las pandemias son epidemias de extensión mundial, habitualmente como resultado de la aparición de un virus nuevo (p. ej., VIH). Antes acostumbraban a aparecer pandemias de la gripe A cada 10 años, a consecuencia de la introducción de nuevas cepas del virus.

### CONTROL DE LA PROPAGACIÓN VÍRICA

La difusión de un virus se puede controlar mediante cuarentena, higiene adecuada, cambios en el estilo de vida, eliminación del vector o vacunación de la población. Hubo un tiempo en que la cuarentena era el único medio de limitar la epidemia de las infecciones víricas, y es el método más eficaz para limitar la difusión de los virus que siempre provocan enfermedades sintomáticas (p. ej., viruela). Actualmente se utiliza sobre todo en hospitales para evitar la propagación nosocomial de virus, sobre todo a pacientes de alto riesgo (p. ej., pacientes inmunodeprimidos). La esterilización adecuada de los objetos contaminados y la desinfección del agua corriente son medios para limitar la difusión de los virus entéricos. La educación y los cambios resultantes en el estilo de vida han contribuido al control de la difusión de los virus de transmisión sexual como el VIH, el VHB y el VHS. La eliminación de un artrópodo o su nicho ecológico (p. ej., drenaje del pantano que habita) ha demostrado ser eficaz para controlar los arbovirus.

Sin embargo, la mejor forma para limitar la propagación vírica es la inmunización de la población. La inmunización, ya sea obtenida por infección natural o por vacunación, confiere protección al individuo y reduce el tamaño de la población vulnerable necesaria para estimular la difusión y el mantenimiento del virus.

### PREGUNTAS

1. ¿Cuáles son las vías a través de las cuales penetran los virus en el organismo? Enumere las barreras frente a la infección existentes en cada vía y un virus que la utilice para su infección.
2. Describa o dibuje la vía de infección de un virus que se transmite a través de gotas aerosolizadas y provoca lesiones en la piel (semejante a la varicela).

3. Identifique las estructuras que desencadenan una respuesta humoral protectora frente a los adenovirus, virus de la gripe A, virus de la polio y virus de la rabia.
4. Describa los principales papeles de cada uno de los elementos siguientes para estimular la resolución de una infección vírica: interferón, macrófagos, células citotóxicas naturales, linfocitos T CD4, linfocitos T CD8 y anticuerpos.
5. ¿Por qué se producen el IFN- $\alpha$  y el IFN- $\beta$  antes que el IFN- $\gamma$ ?
6. ¿Cómo se convierte la nucleoproteína del virus de la gripe en un antígeno para los linfocitos citolíticos T CD8?
7. ¿Qué acontecimientos se producen durante los períodos de pródromo de una enfermedad de un virus respiratorio (p. ej., virus de la gripe) y encefalitis (p. ej., virus de la encefalitis de San Luis)?
8. Haga una lista de las características del virus (estructura, replicación, tejido diana) que facilitarían la transmisión por la vía fecal-oral, por artrópodos, por fómites, por la leche de la madre y por actividad sexual.
9. ¿Cuáles son los diferentes mecanismos por los cuales los virus oncogénicos immortalizan las células? Descríbalos.

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es).

### BIBLIOGRAFÍA

- Cann AJ: *Principles of molecular virology*, San Diego, 2005, Academic.
- Carter J, Saunders V: *Virology: principles and applications*, Chichester, England, 2007, Wiley.
- Cohen J, Powderly WG: *Infectious diseases*, ed 3, St Louis, 2004, Mosby.
- Collier L, Oxford J: *Human virology*, ed 3, Oxford, England, 2006, Oxford University Press.
- Emond RT, Welsby PD, Rowland HAK: *Color atlas of infectious diseases*, ed 4, St Louis, 2003, Mosby.
- Evans AS, Kaslow RA: *Viral infections of humans: epidemiology and control*, ed 4, New York, 1997, Plenum.
- Flint SJ, et al: *Principles of virology: molecular biology, pathogenesis and control of animal viruses*, ed 3, Washington, DC, 2009, American Society for Microbiology Press.
- Haller O, Kochs G, Weber F: The interferon response circuit: induction and suppression by pathogenic viruses, *Virology* 344:119-130, 2006.
- Hart CA, Broadhead RL: *Color atlas of pediatric infectious diseases*, St Louis, 1992, Mosby.
- Hart CA, Shears P: *Color atlas of medical microbiology*, London, 2004, Mosby.
- Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL: *Krugman's infectious diseases of children*, ed 11, St Louis, 2004, Mosby.
- Knipe DM, et al: *Fields virology*, ed 5, Philadelphia, Lippincott, 2006, Williams & Wilkins.
- Mandell GL, Bennet JE, Dolin R: *Principles and practice of infectious diseases*, ed 6, Philadelphia, 2005, Churchill Livingstone.
- Mims CA, et al: *Medical microbiology*, ed 4, Edinburgh, 2007, Mosby.
- Mims CA, White DO: *Viral pathogenesis and immunology*, Oxford, England, 1984, Blackwell.
- Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG: *Clinical virology*, ed 3, Washington, DC, 2009, American Society Microbiology Press.
- Rosenthal KS: Viruses: microbial spies and saboteurs, *Infect Dis Clin Pract* 14:97-106, 2006.
- Sampayrac L: *How pathogenic viruses work*, Mississauga, Ontario, 2001, Jones and Bartlett.
- Shulman ST, et al: *The biologic and clinical basis of infectious diseases*, ed 5, Philadelphia, 1997, WB Saunders.
- Stark GR, et al: How cells respond to interferons, *Ann Rev Biochem* 67:227-264, 1998.
- Strauss JM, Strauss EG: *Viruses and human disease*, ed 2, San Diego, 2007, Academic.
- Voyles BA: *The biology of viruses*, ed 2, Boston, 2002, McGraw-Hill.
- White DO, Fenner FJ: *Medical virology*, ed 4, San Diego, 1994, Academic.



Zuckerman AJ, Banatvala JE, Pattison JR: *Principles and practice of clinical virology*, ed 5, Chichester, England, 2004, Wiley.

**Páginas web**

*All the virology on the WWW.* [www.virology.net/garryfavweb.html](http://www.virology.net/garryfavweb.html). Accessed May 14, 2012.

*The big picture book of viruses.* [www.virology.net/Big\\_Virology/BVHomePage.html](http://www.virology.net/Big_Virology/BVHomePage.html). Accessed May 14, 2012.

Centers for Disease Control and Prevention: *CDC A-Z index.* [www.cdc.gov/health/diseases.htm](http://www.cdc.gov/health/diseases.htm). Accessed May 14, 2012.

Centers for Disease Control and Prevention: *Traveler's health.* [www.cdc.gov/travel/diseases.htm](http://www.cdc.gov/travel/diseases.htm). Accessed May 14, 2012.

National Center for Infectious Diseases: *Infectious disease information A-Z index.* [www.cdc.gov/ncidod/diseases/index.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/index.htm). Accessed May 14, 2012.

National Foundation for Infectious Diseases: *Fact sheets on diseases.* [www.nfid.org/factsheets/Default.html](http://www.nfid.org/factsheets/Default.html). Accessed May 14, 2012.

Stannard L: *Virus ultra structure.* [www.uct.ac.za/depts/mmi/stannard/linda.html](http://www.uct.ac.za/depts/mmi/stannard/linda.html). Accessed May 14, 2012.

World Health Organization: Immunization service delivery. [www.who.int/immunization\\_delivery/en/](http://www.who.int/immunization_delivery/en/). Accessed May 14, 2012.

World Health Organization: *Infectious diseases.* [www.who.int/topics/infectious\\_diseases/en/](http://www.who.int/topics/infectious_diseases/en/). Accessed May 14, 2012.

## RESPUESTAS

1.

| Ruta  | Barreras                                  | Ejemplos de virus   |
|---|---|---|
| Oral  | Saliva, IgA, mucosas                      | Polio   |
| Respiratoria                                | IgA, mucosas                              | Gripe   |
| Contacto                                    | Piel, mucosas                             | VHS, papilomavirus humano   |
| Sexual                                      | Mujeres: IgA, IgG, mucosas; varones: piel | VHS, VIH, papilomavirus humano  |
| Inyección, hemoderivados, trasplantes       | Anticuerpos, linfocitos T                 | Citomegalovirus, VIH, VLTH, hepatitis B, C, D                               |
| Insectos o mordedura de animales (zoonosis) | Anticuerpos, interferón                   | Virus de la encefalitis equina oriental, virus de la fiebre amarilla, rabia |
| Materna-neonatal                            | Anticuerpos maternos                      | Rubéola, citomegalovirus  |

2. El virus de la varicela es inhalado; inicia la replicación en el pulmón; activa el interferón y las respuestas inflamatorias locales; inicia la viremia y se propaga a los linfocitos T y a los linfáticos, el hígado y el bazo; inicia la viremia; se propaga a la piel; y produce lesiones cutáneas.

3. Los anticuerpos protectores son generados contra las estructuras o las proteínas de unión virales del siguiente modo:

Adenovirus: proteínas de la fibra.

Virus de la gripe A: hemaglutinina.

Poliovirus: estructura de la cápside que forma un valle.

Virus de la rabia: glucoproteína G.

4. IFN- $\alpha$  e IFN- $\beta$ : favorecen la expresión de proteínas para el estado antiviral (p. ej., PKR, 2'5'A polimerasa) que son activadas por la infección vírica; activan las células citolíticas naturales.

IFN- $\gamma$ : activa a los macrófagos y los transforma en células citolíticas y productoras de IL-12, un inductor de respuestas por linfocitos T cooperadores (TH1).

Macrófago: célula presentadora de antígenos que al ser activada por el IFN- $\gamma$  favorece la destrucción inflamatoria de los microbios internalizados.

Células citolíticas naturales: destrucción de las células infectadas independiente del MHC; destrucción citotóxica de las células infectadas dependiente de anticuerpos.

Linfocitos T CD4: linfocitos T cooperadores que favorecen la respuesta antiviral produciendo citocinas. Favorecen la apoptosis de las células infectadas por medio de la interacción Fas-FasL (ligando).

Linfocitos T CD8: destrucción de las células infectadas limitada por el MHC-I.

Anticuerpo: neutralización de virus; opsonización de virus.

5. El IFN- $\alpha$  y el IFN- $\beta$  son producidos por la célula infectada y activan la respuesta antiviral en las células contiguas, activan a las células citolíticas naturales y también favorecen la respuesta

inmunitaria. El IFN- $\gamma$  es producido por los linfocitos T o las células citolíticas naturales como parte de las respuestas celulares innatas o inmunitarias.

6. La nucleoproteína del virus de la gripe es la proteína viral predominante que es degradada por el proteosoma de las células dendríticas y convertida en péptidos pequeños que pasan a través de los transportadores asociados con el procesamiento antigénico (TAP) en el retículo endoplasmático para rellenar la hendidura de péptido antigénico de la molécula de MHC-I. La unión del antígeno es necesaria para el movimiento de la molécula del MHC-I a la superficie celular para que presente el antígeno como parte de la respuesta de los linfocitos T CD8.

7. Durante el pródromo de una infección viral respiratoria el virus se replica en los pulmones. La producción de IFN- $\alpha$  y  $\beta$  produce síntomas de tipo gripal y cansancio. El virus se replica y se propaga a otras regiones pulmonares. El daño tisular se repara una vez que el virus es controlado por las respuestas innatas e inmunitarias.

8.

| Método de transmisión | Características virales que favorecen la transmisión   |
|-----------------------|--|
| Fecal-oral            | Estructura de la cápside que es resistente al ácido y la bilis del tracto gastrointestinal, a la replicación en las células intestinales, de la cavidad oral o es liberada en el tracto gastrointestinal (p. ej., virus de la hepatitis A) |
| Artrópodos            | Logro de una viremia suficiente para permitir que los artrópodos adquieran el virus durante la ingesta de sangre   |
| Fómites               | Estabilidad frente a la desecación y el calor, como para una cápsula desnuda   |
| Leche materna         | Secreción en la leche a través de las células epiteliales  |
| Actividad sexual      | Periodos asintomáticos prolongados de eliminación de virus que permiten la transmisión antes de conocer la existencia de la infección  |

9. Oncogénesis rápida: incorporación del oncogén del virus en el cromosoma de la célula hospedadora que estimula el crecimiento celular (ningún virus humano actúa de este modo); ejemplo: virus del sarcoma de Rous de los pollos.

Oncogénesis lenta: integración próxima a un gen favorecedor del crecimiento para permitir que los promotores de la secuencia de repetición terminal larga del virus induzcan la hiperexpresión de estos genes y estimulen el crecimiento; ejemplo: VLTH-1.

Transactivación de genes favorecedores del crecimiento; ejemplo: receptor de IL-1 e IL-2 por el VLTH-1.

Los virus son parásitos intracelulares obligados y deben replicarse en una célula hospedadora apropiada para seguir existiendo. Los virus utilizan la maquinaria bioquímica de la célula para sintetizar sus componentes, y posteriormente estas partes son ensambladas en nuevos virus. En muchos casos, este proceso es letal para la célula. La célula y las respuestas innatas e inmunitarias intentan bloquear la replicación del virus, destruir la célula infectada y evitar la propagación del virus a otras partes del organismo. La mayoría de las infecciones víricas producen síntomas leves o ninguno en absoluto y no requieren un tratamiento intenso. Cuando se presenta la enfermedad, a menudo se debe a la propagación del virus a tejidos importantes y a la destrucción de sus células, bien por la replicación vírica, la inflamación u otras protecciones del hospedador. Además, los virus son inductores excelentes de la producción de interferón y citocinas, lo que produce síntomas sistémicos, incluidos síntomas de tipo gripal.

El resfriado común, la gripe, los síndromes pseudogripales y la gastroenteritis son enfermedades víricas habituales. Otras infecciones víricas que afectan a tejidos y órganos esenciales pueden producir enfermedades graves e, incluso, potencialmente mortales. En general, los síntomas y la gravedad de una infección vírica estarán determinados por: 1) la capacidad del hospedador para evitar la propagación o resolver rápidamente una infección antes de que el virus alcance órganos importantes o provoque daños significativos, 2) la importancia del tejido diana, 3) la virulencia del virus, 4) el grado de inmunopatología inducida en respuesta a la infección y 5) la capacidad del hospedador para reparar el daño causado.

La inmunización por infección previa o vacunación es el mejor método de protección frente a las enfermedades víricas. Se han desarrollado nuevas vacunas para lograr la protección de la población frente a más virus. A diferencia de las bacterias, existen relativamente pocas dianas para el desarrollo de fármacos antivirales, pero se dispone de fármacos para tratar infecciones por algunos herpesvirus, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), los virus de las hepatitis B y C (VHB y VHC) y el virus de la gripe.

En este capítulo se contemplan las enfermedades víricas con respecto a sus síntomas, el sistema orgánico afectado y los factores del hospedador que influyen en su presentación. Los capítulos posteriores abordarán las características de los miembros de las familias víricas específicas y las enfermedades que causan. La consulta de este capítulo proporcionará una buena revisión de los virus.

## ENFERMEDADES VÍRICAS

Los principales sitios de aparición de una enfermedad vírica son las vías respiratorias, el tubo digestivo, los revestimientos epitelial, mucoso y endotelial de la piel, la boca, el aparato genital, el tejido linfoide, el hígado y otros órganos y el sistema nervioso central (SNC) (fig. 46-1). Los ejemplos que se dan en este capítulo representan las causas víricas más habituales de enfermedad.

## Infecciones bucales y de las vías respiratorias

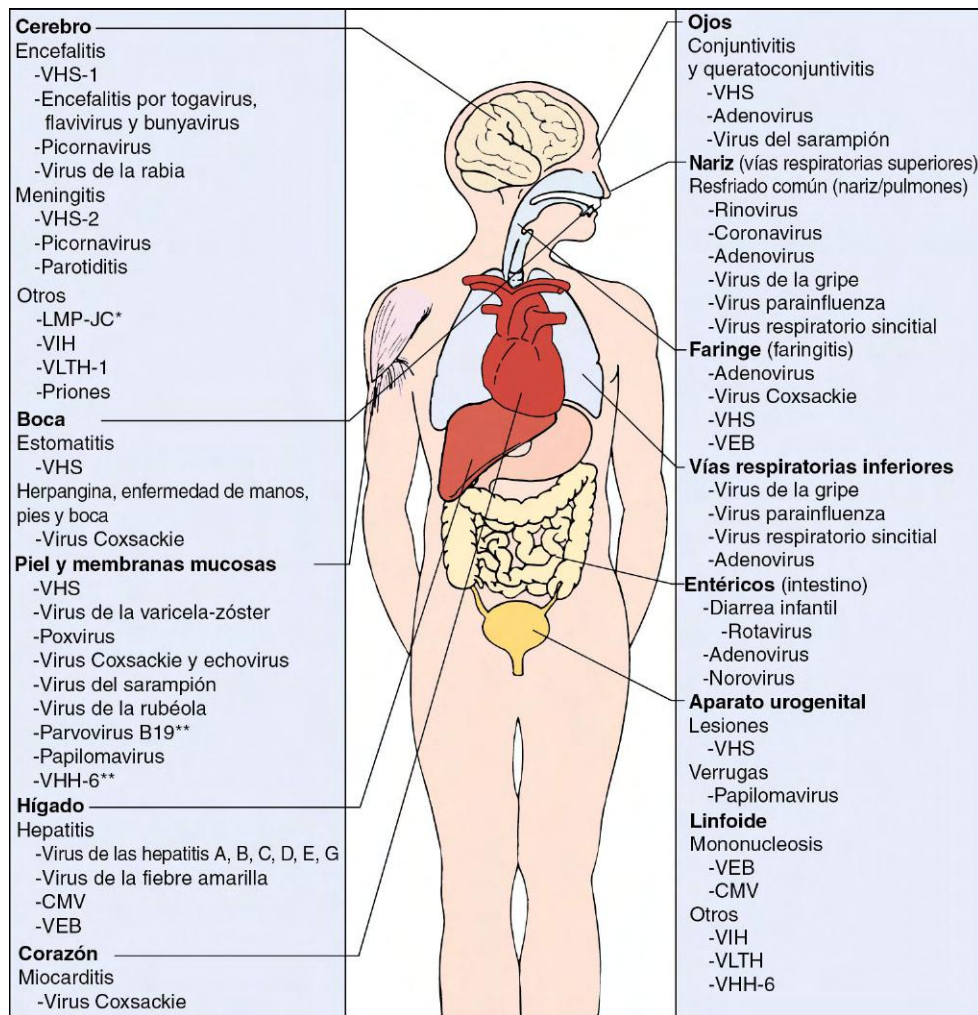
La bucofaringe y las vías respiratorias son los **sitios más habituales** de infección y enfermedad asociadas a patógenos víricos (tabla 46-1). Los virus se transmiten a través de las gotas respiratorias, los alimentos y el agua, la saliva, el contacto íntimo y las manos. Distintos virus pueden provocar síntomas respiratorios similares. Por ejemplo, la bronquiolitis puede estar provocada por el virus respiratorio sincitial o por un virus parainfluenza. A la inversa, un mismo virus puede dar lugar a síntomas diferentes en personas distintas. Por ejemplo, el virus de la gripe puede provocar una infección moderada de las vías respiratorias superiores en un sujeto y una neumonía potencialmente mortal en otro. Se dispone de vacuna y de fármacos antivirales para el virus de la gripe.

Muchas infecciones víricas empiezan en la bucofaringe o las vías respiratorias, infectan los pulmones y se diseminan sin provocar síntomas significativos. El virus de la varicela-zóster (VVZ) y el virus del sarampión inician la infección en los pulmones y pueden causar neumonía, pero generalmente producen infecciones sistémicas que dan lugar a un exantema. Otros virus que establecen una infección primaria en la bucofaringe o las vías respiratorias y luego progresan a otras localizaciones son los virus de la rubéola y el sarampión, los enterovirus y algunos virus herpes humanos.

Los síntomas y la gravedad de la enfermedad vírica respiratoria dependen de la naturaleza del virus, el lugar de la infección (vías respiratorias superiores o inferiores) y el estado inmunitario y la edad del individuo. Otros trastornos, como la fibrosis quística y el tabaquismo, que comprometen las barreras ciliadas y mucoepiteliales frente a la infección, aumentan el riesgo de padecer una enfermedad grave.

La faringitis y la afectación bucal son presentaciones víricas habituales. La mayoría de los enterovirus (picornavirus) infectan la bucofaringe y posteriormente se diseminan por viremia a otros tejidos diana. Por ejemplo, algunos síntomas como faringitis de presentación aguda, fiebre y lesiones vesiculares bucales son característicos de las infecciones por el virus Cocksackie A (herpangina y enfermedad de manos, pies y boca) y de algunas provocadas por el virus Cocksackie B y echovirus. Los adenovirus y las fases iniciales de la infección por el VEB se caracterizan por odinofagia y amigdalitis con membrana exudativa; después el VEB infecta los linfocitos B para provocar una mononucleosis infecciosa. El VHS provoca infecciones primarias locales de la mucosa bucal y la cara (gingivostomatitis), para después provocar una infección neuronal latente que puede recurrir en forma de un herpes labial (calentura, herpes febril). El VHS también es una causa común de faringitis. El VHS y el virus Cocksackie A también pueden afectar las amígdalas, aunque con lesiones vesiculares. Las lesiones vesiculares de la mucosa bucal (manchas de Koplik) son una de las primeras características que permiten establecer el diagnóstico de la infección por el virus del sarampión.

A pesar de que las infecciones víricas de las vías respiratorias superiores, como la faringitis y el resfriado común,



**Figura 46-1** Principales tejidos diana de las enfermedades víricas. El asterisco (\*) indica leucoencefalopatía multifocal progresiva. La infección por virus marcados con doble asterisco (\*\*) provoca un exantema de origen inmunitario. CMV, citomegalovirus; LMP-JC, leucoencefalopatía multifocal progresiva inducida por papovavirus JC; VEB, virus de Epstein-Barr; VHH-6, virus herpes humano 6; VHS, virus del herpes simple; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; VLTH, virus linfótrofo de linfocitos T humanos.

acostumbran a ser benignas, continúan siendo responsables de, al menos, el 50% del absentismo escolar y laboral. Los rinovirus y los coronavirus son la causa principal de las infecciones de las vías respiratorias superiores. Los síntomas típicos del resfriado común consisten en secreción nasal (rinitis) seguida de congestión, tos, estornudos, conjuntivitis, cefalea y odinofagia. Otras causas del resfriado común y la faringitis pueden ser tipos específicos de echovirus, virus Coxsackie, adenovirus, el virus de la gripe, el parainfluenza, el metaneumovirus y el virus respiratorio sincitial.

La **amigdalitis**, la **laringitis** y la laringotraqueobronquitis (**crup**) pueden acompañar a algunas infecciones de las vías respiratorias. Las laringitis (adultos) y las laringotraqueobronquitis (niños) están provocadas por las respuestas inflamatorias a la infección vírica que hacen que la tráquea se estreche por debajo de las cuerdas vocales (zona subglótica). Este estrechamiento provoca afonía, una tos seca perruna y riesgo de obstrucción de las vías respiratorias y ahogamiento, especialmente en los niños pequeños. Los niños infectados con el virus parainfluenza son los que corren mayor riesgo de padecer laringotraqueobronquitis.

Las infecciones víricas de las vías respiratorias inferiores también provocan enfermedades más graves. Los síntomas

de estas infecciones incluyen bronquiolitis (inflamación de los bronquiolos), neumonía y otras enfermedades similares. Los virus parainfluenza y respiratorio sincitial constituyen problemas muy importantes para los lactantes y los niños, pero en los adultos solamente provocan infecciones asintomáticas o similares a un resfriado común. Las infecciones por el virus parainfluenza 3, y especialmente por el virus respiratorio sincitial, son una causa muy importante de neumonía o bronquiolitis potencialmente mortales en lactantes de menos de 6 meses. Las infecciones por estos virus no confieren inmunidad de por vida.

Es probable que el virus de la gripe sea el mejor conocido y el más temido de los virus respiratorios comunes, y la introducción anual de nuevas cepas de virus garantiza la presencia de víctimas inmunológicamente vírgenes. Los niños son siempre vulnerables a las nuevas cepas del virus de la gripe, mientras que las personas adultas se pueden haber inmunizado durante un brote anterior de la cepa anual. A pesar de este tipo de inmunización, los ancianos son especialmente sensibles a las nuevas cepas del virus, dado que podrían ser incapaces de elaborar una respuesta inmunitaria primaria suficiente frente a la nueva cepa del virus de la gripe, o bien de reparar el daño tisular provocado por la enfermedad. La infección

**Tabla 46-1** Enfermedades bucales y respiratorias

| Enfermedad   | Agente etiológico   |
|--|---|
| <b>Resfriado común (incluida faringitis)</b>   | Rinovirus*<br>Coronavirus*<br>Virus de la gripe<br>Virus parainfluenza<br>Virus respiratorio sincitial<br>Metaneumovirus<br>Adenovirus<br>Enterovirus   |
| <b>Faringitis</b>  | Virus del herpes simple<br>Virus de Epstein-Barr<br>Adenovirus*<br>Virus Coxsackie A* (herpangina y enfermedad de manos, pies y boca) y otros enterovirus   |
| <b>Laringotraqueobronquitis, amigdalitis, laringitis y bronquitis (niños de menos de 2 años)</b> | Virus parainfluenza 1*<br>Virus parainfluenza 2<br>Virus de la gripe<br>Adenovirus<br>Virus de Epstein-Barr   |
| <b>Bronquiolitis</b>   | Virus respiratorio sincitial* (lactantes)<br>Metaneumovirus<br>Virus parainfluenza 3* (lactantes y niños)<br>Virus parainfluenza 1 y 2  |
| <b>Neumonía</b>  | Virus respiratorio sincitial* (lactantes)<br>Metaneumovirus<br>Virus parainfluenza* (lactantes)<br>Virus de la gripe*<br>Adenovirus<br>Virus de la varicela-zóster (infección primaria de adultos o pacientes inmunodeprimidos)<br>Citomegalovirus (infección de pacientes inmunodeprimidos)<br>Sarampión |

\*Agentes etiológicos más habituales.

por el virus de la gripe también aumenta el riesgo de sufrir una neumonía potencialmente mortal por *Staphylococcus aureus* o infecciones estreptocócicas. Otros posibles agentes víricos de neumonía son los adenovirus, los paramixovirus y las infecciones primarias por el VVZ en los adultos.

### Síntomas gripales y sistémicos

Muchas infecciones víricas provocan **síntomas gripales** típicos (p. ej., fiebre, malestar, anorexia, cefalea y dolores corporales en general), efectos secundarios debidos a la respuesta del hospedador a la infección. Durante la fase virémica, muchos virus inducen la secreción de interferón y citocinas. Además de los virus respiratorios, los síntomas gripales también pueden acompañar a infecciones provocadas por virus de la arboencefalitis, VHS tipo 2 (VHS-2) y otros virus.

La **artritis y otras enfermedades inflamatorias** pueden ser consecuencia de la tormenta de citocinas y de respuestas de hipersensibilidad inmunitaria inducidas por la infección o por inmunocomplejos que contienen el antígeno vírico. Por ejemplo, la infección por parvovirus B19 de los adultos, el virus de la rubéola y algunos togavirus provoca artritis. La enfermedad por inmunocomplejos asociada a la infección crónica por el VHB puede provocar diversas presentaciones, como artritis y nefritis.

### Infecciones del tubo digestivo

Las infecciones del tubo digestivo pueden originar gastroenteritis, vómitos y diarrea, o bien ninguna sintomatología (cuadro 46-1). Los virus causantes poseen una estructura física que puede resistir las condiciones adversas del tubo digestivo.

**CUADRO 46-1**

### Virus gastrointestinales

#### Lactantes

Rotavirus A\*  
Adenovirus 40, 41  
Virus Coxsackie A24

#### Lactantes, niños y adultos

Virus de Norwalk\*  
Calicivirus  
Astrovirus  
Rotavirus B (brotes en China)  
Reovirus

\*Causa más frecuente.

El virus de Norwalk, los calicivirus, los astrovirus, los adenovirus, los reovirus y los rotavirus infectan el intestino delgado, pero no el colon, dañando el revestimiento epitelial y las vellosidades de absorción. Esta lesión provoca la hipoabsorción del agua y un desequilibrio electrolítico. La diarrea resultante en niños mayores y adultos suele ser de resolución espontánea y se puede tratar con rehidratación y restitución del equilibrio electrolítico. Estos virus, especialmente los rotavirus, son un problema muy importante para adultos y niños de regiones con sequía y hambrunas.

La gastroenteritis vírica tiene un efecto más grave sobre los lactantes, los cuales pueden necesitar hospitalización. La magnitud del daño tisular y la consiguiente pérdida de líquidos y electrolitos pueden poner en peligro la vida del paciente. Los rotavirus y los adenovirus de los serotipos 40 y 41 constituyen las causas principales de la gastroenteritis infantil. Se dispone de vacunas frente a los rotavirus.

La transmisión por vía fecal-oral de los virus entéricos se ve favorecida por la higiene deficiente, y es especialmente prevalente en las guarderías. Los brotes de virus de Norwalk y calicivirus que afectan a los niños de mayor edad y adultos suelen estar relacionados con una fuente común de alimentos o aguas contaminadas. Normalmente en los pacientes infectados por el virus de Norwalk y diversos rotavirus suelen aparecer vómitos y diarreas. A pesar de que los enterovirus (picornavirus) se transmiten por vía fecal-oral, suelen producir síntomas gastrointestinales muy leves o incluso ninguna sintomatología. En lugar de eso, estos virus provocan una viremia, alcanzan los órganos diana y provocan enfermedad clínica.

### Exantemas, fiebres hemorrágicas y artritis

Las enfermedades cutáneas producidas por los virus (tabla 46-2) pueden ser consecuencia de una infección a través de la mucosa o de pequeños cortes o abrasiones en la piel (VHS), una infección secundaria tras el establecimiento de una viremia (VVZ y viruela) o el resultado de una respuesta inflamatoria elaborada frente a los antígenos víricos (parvovirus B19). Las principales clasificaciones de erupciones víricas son maculopapulosa, vesicular, nodular y hemorrágica. Las **máculas** son manchas planas y coloreadas. Las **pápulas** son zonas de la piel ligeramente elevadas que pueden aparecer debido a la respuesta inmunitaria o inflamatoria en mayor medida que a un efecto directo del virus. Los **nódulos** también son zonas de la piel elevadas, aunque de mayor extensión. Las **lesiones vesiculares** son pequeñas ampollas, que muy probablemente contienen el virus. Los papilomavirus humanos (PVH) provocan verrugas, y el virus

**Tabla 46-2** Exantemas víricos

| Cuadro clínico                                | Agente etiológico                      |
|---|--|
| <b>Exantema</b>                               |  |
| Rubéola                                       | Virus de la rubéola                    |
| Sarampión alemán                              | Virus del sarampión                    |
| Roséola infantil                              | Virus herpes humano 6                  |
| Eritema infeccioso                            | Parvovirus humano B19                  |
| Exantema de Boston                            | Echovirus 16                           |
| Mononucleosis infecciosa                      | Virus de Epstein-Barr, citomegalovirus |
| <b>Vesículas</b>                              |  |
| Herpes oral o genital                         | Virus del herpes simple                |
| Varicela/zona                                 | Virus de la varicela-zóster*           |
| Herpangina y enfermedad de manos, pies y boca | Virus Coxsackie A*                     |
| <b>Papilomas</b>                              |  |
| Verrugas                                      | Papilomavirus*                         |
| Moluscos                                      | Virus del molusco contagioso           |

\*Causa más frecuente.

del molusco contagioso origina una proliferación similar a una verruga (nódulos) al estimular el crecimiento de las células de la piel. Se dispone de vacunas frente a los PVH.

Los exantemas clásicos de la infancia son la roséola infantil (exantema súbito [VHH-6]), la quinta infección (eritema infeccioso [parvovirus B19]) y, en los niños no vacunados, la varicela, el sarampión y la rubéola. El exantema aparece tras la viremia y va acompañado de fiebre. Los exantemas también pueden deberse a infecciones por enterovirus, alfavirus, el virus del dengue y otras infecciones por flavivirus. Ocasionalmente también se observan en pacientes con mononucleosis infecciosa. Se dispone de vacunas frente a la varicela-zóster, el sarampión, la parotiditis y la rubéola.

El virus de la fiebre amarilla, el virus del dengue, el virus de Ébola, el virus de la fiebre de Lassa, el virus Sin Nombre y otros virus de fiebres hemorrágicas provocan viremia e infectan el revestimiento celular endotelial vascular, probablemente comprometiendo la estructura de los vasos sanguíneos. La citólisis inmunitaria o vírica puede provocar una mayor permeabilidad o la rotura del vaso, para dar lugar a un exantema hemorrágico con petequias (hemorragias puntiformes bajo la piel) y equimosis (hematomas masivos), así como hemorragias internas, pérdida de electrolitos y shock.

La artritis puede ser consecuencia de la infección directa de la articulación o de respuestas inmunitarias contra virus como togavirus (p. ej., Chikungunya, rubéola), parvovirus B19, flavivirus (p. ej., dengue y VHC), VHB, VIH y virus linfótrofo de linfocitos T humanos de tipo 1 (VLTH-1). Los complejos inmunitarios que contienen antígeno viral pueden desencadenar respuestas inflamatorias o la infección vírica puede desencadenar respuestas autoinmunitarias, pero la mayoría de las artritis víricas son temporales.

### Infecciones oculares

Las infecciones oculares pueden ser el resultado del contacto directo con un virus o de una diseminación por viremia (cuadro 46-2). Una característica habitual de muchas infecciones infantiles es la conjuntivitis (enrojecimiento de ojos), y también es característica de las infecciones provocadas por serotipos específicos de adenovirus (3, 4a y 7), el virus del sarampión y el virus de la rubéola. La queratoconjuntivitis asociada a los adenovirus (8, 19a y 37), el VHS o el VVZ afecta a la córnea y puede provocar daños graves. La enfermedad

**CUADRO 46-2**

### Infecciones de órganos y tejidos

#### Hígado

Virus de las hepatitis A\*, B\*, C\*, G, D y E  
 Virus de la fiebre amarilla  
 Virus de Epstein-Barr  
 Hepatitis del recién nacido o de pacientes inmunodeprimidos:  
 Citomegalovirus  
 Virus del herpes simple  
 Virus de la varicela-zóster  
 Virus de la rubéola (síndrome de rubéola congénita)

#### Corazón

Virus Coxsackie B

#### Riñón

Citomegalovirus

#### Musculatura

Virus Coxsackie B (pleurodinia)

#### Glándulas

Citomegalovirus  
 Virus de la parotiditis

#### Ojo

Virus del herpes simple  
 Adenovirus\*  
 Virus del sarampión  
 Virus de la rubéola  
 Enterovirus 70  
 Virus Coxsackie A24

\*Causa más frecuente.

por VHS puede recurrir y provocar cicatrices y ceguera. El enterovirus tipo 70 y el virus Coxsackie A24 pueden provocar conjuntivitis hemorrágica aguda. Las cataratas constituyen una característica típica de los recién nacidos con síndrome congénito de rubéola. En los neonatos con una infección por CMV suele haber coriorretinitis (congénita), al igual que en las personas inmunodeprimidas (p. ej., los aquejados del síndrome de inmunodeficiencia adquirida [SIDA]).

### Infecciones de órganos y tejidos

La infección de los órganos principales puede dar lugar a una enfermedad significativa o puede originar una mayor diseminación o secreción del virus (v. cuadro 46-2). Los síntomas pueden ser debidos a las lesiones tisulares o a las respuestas inflamatorias.

El hígado es el objetivo principal de muchos virus, que llegan a él por viremia o bien a través del sistema de fagocitos mononucleares (reticuloendotelial). El hígado actúa como fuente de viremia secundaria, aunque también puede ser dañado por la infección. Las infecciones provocadas por los virus de las hepatitis A, B, C, G, D y E y de la fiebre amarilla pueden causar síntomas típicos de hepatitis, y a menudo van asociados a una mononucleosis infecciosa por el VEB e infecciones por el CMV. El hígado también es un objetivo importante de la infección diseminada del VHS en los recién nacidos y lactantes. Se dispone de vacunas para las hepatitis A y B, y de fármacos antivirales para las hepatitis B y C.

El corazón y otros músculos también son vulnerables a la infección vírica y a la formación de lesiones. El virus Coxsackie puede provocar miocarditis o pericarditis en recién nacidos, niños y adultos. El virus Coxsackie B puede

infectar la musculatura y provocar pleurodinia (enfermedad de Bornholm). Otros virus (p. ej., virus de la gripe, CMV) también pueden infectar el corazón.

La infección de las glándulas secretoras, los órganos sexuales accesorios y las glándulas mamarias provoca la diseminación contagiosa del CMV. La respuesta inflamatoria a la infección, como sucede en las **paperas** (parotiditis, orquitis), puede ser la causa de los síntomas. Uno de los problemas de los individuos inmunodeprimidos es la infección renal por CMV y su reactivación, y una de las principales razones de la insuficiencia renal postrasplante.

### Infecciones del sistema nervioso central

Las infecciones víricas del cerebro y del SNC pueden causar las enfermedades víricas más graves debido a la importancia del SNC y su limitada capacidad para reparar los daños sufridos (**cuadro 46-3**). Los daños tisulares suelen deberse a una combinación de patogenia vírica e inmunopatogenia. Sin embargo, la mayoría de las infecciones víricas neurótropas no provoca ninguna enfermedad, ya que el virus no alcanza el cerebro o no produce la suficiente cantidad de daño tisular como para producir síntomas.

El virus se puede diseminar hasta el SNC a través de la sangre (arbovirus) o los macrófagos (VIH); puede diseminarse a partir de la infección periférica de las neuronas (olfatorias) o bien puede afectar en primer lugar a la piel (VHS) o a la musculatura (poliomielitis, rabia) y luego progresar hasta las neuronas que las inervan. El virus puede tener predilección por determinadas regiones cerebrales. Por ejemplo, el lóbulo temporal es el objetivo de la encefalitis del VHS, el asta de Ammon es el objetivo del virus de la rabia y el asta anterior de la médula espinal y las neuronas motoras son el objetivo de la poliomielitis.

Las infecciones víricas del SNC suelen diferenciarse de las infecciones bacterianas debido a la presencia de linfocitos mononucleares, un número reducido de leucocitos polimorfonucleares y concentraciones normales o ligeramente reducidas de glucosa en el líquido cefalorraquídeo. La detección por inmunoanálisis del antígeno específico, la detección del genoma vírico o ARN mensajero mediante la reacción en cadena de la polimerasa o el aislamiento del virus a partir de líquido cefalorraquídeo o muestras de biopsia confirman el diagnóstico e identifican el agente vírico. La estación del año también facilita el diagnóstico puesto que las enfermedades por enterovirus y arbovirus acostumbran a aparecer durante el verano, mientras que la encefalitis por el VHS y otros síndromes víricos pueden registrarse en cualquier época del año.

La **meningitis aséptica** está provocada por una inflamación de las meninges que envuelven el cerebro y la médula espinal como respuesta a una infección por enterovirus (especialmente echovirus y virus Coxsackie), el VHS-2, el virus de la parotiditis o el virus de la coriomeningitis linfocitaria. La enfermedad acostumbra a ser de resolución espontánea y, a diferencia de las meningitis bacterianas, desaparece sin dejar secuelas, a menos que el virus acceda al cerebro infectando sus neuronas (**meningoencefalitis**). El virus llega hasta las meninges por viremia.

Una combinación de patogenia vírica e inmunopatogenia en el tejido cerebral y las neuronas provocan **encefalitis** y **mielitis**, que pueden ser mortales o provocar lesiones significativas con secuelas neurológicas permanentes. Entre las posibles causas de la encefalitis se encuentran el VHS, el VVZ, el virus de la rabia, el virus de la encefalitis de California, el virus del Nilo Occidental, el virus de la encefalitis de San Luis, el virus de la parotiditis y el virus del sarampión. Los poliovirus y otros enterovirus originan enfermedades paralíticas (mielitis).

#### CUADRO 46-3

### Infecciones del sistema nervioso central

#### Meningitis

Enterovirus  
Echovirus  
Virus Coxsackie\*  
Poliovirus  
Virus del herpes simple 2  
Adenovirus  
Virus de la parotiditis  
Virus de la coriomeningitis linfocitaria  
Virus de la arboencefalitis

#### Parálisis

Poliovirus  
Enterovirus 70 y 71  
Virus Coxsackie A7

#### Encefalitis

Virus del herpes simple 1\*  
Virus de la varicela-zóster  
Virus de la arboencefalitis\*  
Virus de la rabia  
Virus Coxsackie A y B  
Poliovirus

#### Encefalitis postinfecciosas (inmunomediadas)

Virus del sarampión  
Virus de la parotiditis  
Virus de la rubéola  
Virus de la varicela-zóster  
Virus de la gripe

#### Otros

Virus JC (leucoencefalopatía multifocal progresiva [en pacientes inmunodeprimidos])  
Variante de sarampión (panencefalitis esclerosante subaguda)  
Prión (encefalopatías)  
Virus de la inmunodeficiencia humana (demencia del SIDA)  
Virus linfótropo de linfocitos T humanos de tipo 1 (paraparesia espástica tropical)

SIDA, síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

\*Causa más frecuente.

El VHS y el VVZ son ubicuos y acostumbran a provocar infecciones latentes asintomáticas del SNC, aunque también pueden provocar encefalitis. La mayoría de las infecciones por virus de la arboencefalitis provocan síntomas pseudogripales en lugar de encefalitis. Antes de que se descubriera la vacuna del sarampión, la encefalitis postsarampión y la panencefalitis esclerosante subaguda eran secuelas poco frecuentes.

Otros síndromes neurológicos inducidos por los virus son la demencia asociada al VIH, la paraparesia espástica tropical asociada al VLTH-1, la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) inducida por el papovavirus JC de las personas inmunodeprimidas y las encefalopatías espongiiformes asociadas a priones (kuru, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker). La LMP y las encefalopatías espongiiformes tienen períodos de incubación prolongados.

## CUADRO 46-4

**Virus transmitidos a través de la sangre**

Hepatitis B, C, G, D  
 Virus de la inmunodeficiencia humana  
 Virus linfótropo de linfocitos T humanos de tipo 1  
 Citomegalovirus  
 Virus de Epstein-Barr  
 Virus de la encefalitis del Nilo Occidental

**Enfermedades hematológicas**

Los linfocitos y los macrófagos no toleran bien la replicación vírica, pero constituyen el objetivo de diversos virus que provocan infecciones persistentes. La replicación vírica transitoria del VEB, el VIH o el CMV provoca una amplia respuesta de linfocitos T, lo que da lugar a **síndromes semejantes a la mononucleosis**. Además, las infecciones por CMV, el virus del sarampión y el VIH de los linfocitos T son inmunodepresoras. El VIH reduce el número de linfocitos T CD4 cooperadores, comprometiendo aún más el sistema inmunitario. La infección por el VLTH-1 provoca un cuadro leve en el momento de producirse, pero mucho más adelante puede causar **leucemia de linfocitos T del adulto** o paraparesia espástica tropical (cuadro 46-4).

Los macrófagos y las células de la estirpe de los macrófagos pueden verse infectados por muchos virus. Los macrófagos actúan como vehículos para la diseminación del virus por todo el organismo, ya que los virus se replican de forma ineficaz dentro de ellos y generalmente las células no sufren lisis a causa de la infección. Este proceso favorece las infecciones persistentes y crónicas. El macrófago es la principal célula diana del virus del dengue. Los anticuerpos no neutralizantes pueden estimular la captación del virus del dengue y el VIH hacia el interior de la célula mediante los receptores Fc. Los macrófagos y las células de la estirpe mieloide infectados por el VIH constituyen un reservorio para el virus y le permiten llegar hasta el cerebro. Se cree que la demencia asociada al SIDA deriva de las acciones de los macrófagos y las células de la microglía infectadas por el VIH en el cerebro. Se dispone de fármacos antivirales frente al VIH.

**Enfermedades víricas de transmisión sexual**

La transmisión sexual es la principal vía de diseminación de los papilomavirus, el VHS, el CMV, el VIH, el VLTH-1, el VHB, el VHC y el virus de la hepatitis D (VHD) (cuadro 46-5). Estos virus provocan infecciones crónicas, latentes y recurrentes, y la diseminación asintomática del virus a través del semen y las secreciones vaginales. Estas propiedades víricas estimulan su diseminación por una vía de transmisión que se usa con relativa poca frecuencia y que se puede evitar durante la fase sintomática de la enfermedad. El virus también se puede transmitir por vía neonatal o perinatal a los recién nacidos. Los papilomavirus y los VHS provocan infecciones primarias locales con una enfermedad recurrente en el mismo lugar. Las lesiones y la diseminación asintomática son las fuentes de la transmisión sexual y la transmisión perinatal al recién nacido. El CMV y el VIH infectan las células linfoides y mieloides submucosas, mientras que los virus de la hepatitis se dirigen al hígado. El CMV, el VIH y los virus de la hepatitis están presentes en la sangre, el semen y las secreciones vaginales, los cuales

## CUADRO 46-5

**Virus de transmisión sexual**

Papilomavirus humanos 6, 11, 42  
 Papilomavirus humanos 16, 18, 31, 45 y otros (riesgo elevado de carcinoma cervical humano)  
 Virus del herpes simple (predominantemente VHS-2)  
 Citomegalovirus  
 Virus de las hepatitis B, C y D  
 Virus de la inmunodeficiencia humana  
 Virus linfótropo de linfocitos T humanos de tipo 1

pueden transmitir el virus a los compañeros sexuales y a los recién nacidos.

**Virus transmitidos por transfusión y trasplante**

El VHB, el VHC, el VIH, el VLTH-1 y el CMV se transmiten a través de la sangre y los trasplantes de órganos. Estos virus también están presentes en el semen y, por tanto, pueden transmitirse por vía sexual. La naturaleza crónica de la infección, la secreción asintomática persistente del virus o la infección de los macrófagos y los linfocitos facilitan la transmisión por estas vías. El virus de la encefalitis del Nilo Occidental produce una viremia suficiente durante un período prolongado que ha hecho posible su diseminación por transfusión. El cribado de las donaciones de sangre con respecto a la presencia del VHB, el VHC, el VIH y el VLTH ha controlado la transmisión de estos virus en las transfusiones de sangre (cuadro 46-6). En la sangre para los bebés y los órganos se realizan pruebas de cribado para el CMV, no así en la sangre para la población general, donde no se realizan pruebas para el CMV y otros virus, por lo que sigue existiendo riesgo de infección.

**Diseminación de virus a través de artrópodos y animales**

Entre los virus transmitidos por artrópodos (**arbovirus**) se encuentran numerosos togavirus, flavivirus, bunyavirus y el reovirus responsable de la fiebre de las garrapatas de Colorado. Estos virus producen una viremia suficiente en aves u otros animales (hospedadores) para permitir su adquisición por mosquitos o garrapatas (vectores) y su ulterior transmisión al ser humano cuando estos últimos entran en el hábitat del vector y del hospedador. Si un virus puede establecer una viremia suficiente en el ser humano, dicho virus, como el virus de la fiebre amarilla, el virus de la encefalitis del Nilo Occidental o el virus de la encefalitis de San Luis,

## CUADRO 46-6

**Cribado del suministro de sangre**

Síndrome de la inmunodeficiencia humana  
 Hepatitis B  
 Hepatitis C  
 Virus linfótropo de linfocitos T humanos de tipo 1 y 2  
 Virus de la encefalitis del Nilo Occidental\*  
 Sífilis

\*Ensayo que comenzó en 2003 con 6 millones de unidades y 818 unidades positivas cuyo uso se descartó.



**Tabla 46-3** Arbovirus y zoonosis

| Virus                                | Familia       | Reservorio/vector                                 |
|--------------------------------------|---------------|---|
| Encefalitis equina oriental          | Togavirus     | Aves/mosquito <i>Aedes</i>                        |
| Encefalitis equina occidental        | Togavirus     | Aves/mosquito <i>Culex</i>                        |
| Encefalitis del Nilo Occidental      | Flavivirus    | Aves/mosquito <i>Culex</i>                        |
| Encefalitis de San Luis              | Flavivirus    | Aves/mosquito <i>Culex</i>                        |
| Encefalitis de California            | Bunyavirus    | Mamíferos de pequeño tamaño/mosquito <i>Aedes</i> |
| Encefalitis de La Crosse             | Bunyavirus    | Mamíferos de pequeño tamaño/mosquito <i>Aedes</i> |
| Fiebre amarilla                      | Flavivirus    | Aves/mosquito <i>Aedes</i>                        |
| Dengue                               | Flavivirus    | Monos/mosquito <i>Aedes</i>                       |
| Fiebre de las garrapatas de Colorado | Reovirus      | Garrapata   |
| Coriomeningitis linfocítica          | Arenavirus    | Roedores  |
| Fiebre de Lassa                      | Arenavirus    | Roedores  |
| Hantavirus Sin Nombre                | Bunyavirus    | Ratón ciervo                                      |
| Ébola                                | Filovirus     | Desconocido                                       |
| Rabia                                | Rabdovirus    | Murciélagos, zorros, mapaches, etc.               |
| Gripe A                              | Ortomixovirus | Aves, cerdos, etc.                                |

podrá propagarse en el entorno urbano. Los arenavirus, los hantavirus y los rabdovirus se transmiten al ser humano a través de la saliva, la orina, las heces o la mordedura de un animal infectado (tabla 46-3). Se dispone de vacunas contra la rabia para la población cuyo trabajo suponga un riesgo de contraer la enfermedad o para los individuos en los que se sospeche que han sido infectados por el virus de la rabia.

### Síndromes de posible etiología vírica

Existen varias enfermedades que producen síntomas, tienen características epidemiológicas o de otro tipo que remedan las propias de una infección vírica o pueden ser secuelas de infecciones víricas (p. ej., respuestas inflamatorias a una infección vírica persistente). Entre ellas se incluye la **esclerosis múltiple**, la **enfermedad de Kawasaki**, la **artritis**, la **diabetes** y el **síndrome de fatiga crónica**. Por otro lado, la intensa respuesta de citocinas producida por numerosas infecciones víricas puede desencadenar una pérdida de tolerancia a los autoantígenos que desencadena enfermedades autoinmunes.

## INFECCIONES CRÓNICAS Y POTENCIALMENTE ONCOGÉNICAS

Las infecciones crónicas se producen cuando el sistema inmunitario tiene dificultades para eliminar la infección. Los virus ADN (excepto los parvovirus y los poxvirus) y los retrovirus provocan infecciones latentes con posibilidad de recurrencia. El CMV y otros herpesvirus, los virus de la hepatitis B, C, G y D y los retrovirus provocan infecciones productivas crónicas.

El VHB, el VHC, el VHH-8, los PVH y el VLTH-1 están relacionados con el **cáncer en el ser humano**. El VEB, los PVH y el VLTH-1 pueden immortalizar las células; tras la immortalización, los cofactores, las anomalías cromosómicas o ambos permiten la proliferación de clones de células que contienen virus para dar lugar a una neoplasia. Normalmente,

el VEB provoca mononucleosis infecciosa, pero también se ha asociado al linfoma africano de Burkitt, al linfoma de Hodgkin y al carcinoma nasofaríngeo; el VLTH-1 está relacionado con la leucemia humana de linfocitos T del adulto. Muchos papilomavirus inducen una hiperplasia simple, caracterizada por el desarrollo de una verruga; sin embargo, otras cepas de PVH se han relacionado con determinadas neoplasias en el ser humano (p. ej., los tipos 16 y 18, asociados al carcinoma cervical). En el hígado, la acción vírica directa o la inflamación y la lesión celular crónica y el proceso de reparación del hígado infectado por un VHB o un VHC pueden desencadenar un fenómeno de tumorigenesis que conduzca a la formación de un carcinoma hepatocelular. El VHS-2 se ha relacionado con el carcinoma cervical humano, y es muy probable que actúe como cofactor. En los sujetos con SIDA, los pacientes sometidos a quimioterapia contra el cáncer o los receptores de trasplantes, la inmunodepresión también permite la aparición del linfoma del VEB. La infección por VHH-8 produce un gran número de citocinas que estimulan la proliferación celular, la cual puede progresar hasta el sarcoma de Kaposi, en especial en pacientes con SIDA.

En la actualidad se dispone de vacunas frente al VHB y cepas de PVH de alto riesgo. El desarrollo de un programa mundial de vacunación frente al VHB no solamente reduciría la diseminación de la hepatitis vírica, sino que impediría la aparición del carcinoma hepatocelular primario. Igualmente, las vacunas frente a los PVH también reducirían la incidencia de carcinoma cervical.

## INFECCIONES EN PACIENTES INMUNODEPRIMIDOS

Los pacientes con **inmunidad celular deficiente** generalmente son más vulnerables frente a la infección por los virus con envoltura (especialmente los virus herpes, el virus del sarampión e, incluso, el virus de la vacuna utilizado en las vacunas frente a la viruela) y a recurrencias de infecciones por virus latentes (virus herpes y papovavirus). Las deficiencias graves de linfocitos T también afectan a la respuesta humoral frente al virus. Las inmunodeficiencias celulares pueden ser congénitas o adquiridas. Pueden deberse a anomalías genéticas (p. ej., la enfermedad de Duncan, el síndrome de DiGeorge, el síndrome de Wiskott-Aldrich), leucemia o linfoma, infecciones (p. ej., SIDA) o tratamiento inmunodepresor.

Los virus provocan cuadros atípicos o más graves en personas inmunodeprimidas. Por ejemplo, las infecciones por virus herpes (VHS, CMV, VVZ), que normalmente son benignas y localizadas, pueden progresar localmente o pueden diseminarse y provocar infecciones viscerales y neurológicas potencialmente mortales. Una infección de sarampión puede provocar una neumonía de células gigantes (sincitial) en lugar del exantema característico.

Los individuos con deficiencia de inmunoglobulina A o hipogammaglobulinemia (deficiencia humoral) tienen más problemas con los virus respiratorios y gastrointestinales. Los individuos con hipogammaglobulinemia tienen mayor probabilidad de padecer una enfermedad significativa tras la infección por virus que progresan por viremia, incluida la vacuna viva de la polio, los echovirus y el VVZ.

## INFECCIONES CONGÉNITAS, NEONATALES Y PERINATALES

El desarrollo y el crecimiento del feto constituyen un proceso tan ordenado y rápido que una infección vírica puede dañar o impedir la adecuada formación de tejidos importantes,

provocando un aborto o la aparición de anomalías congénitas. La infección puede tener lugar en el útero (prenatal; p. ej., virus de la rubéola, parvovirus B19, CMV, VIH), durante el tránsito por el canal del parto por contacto con lesiones o sangre (neonatal; p. ej., VHS, VHB, CMV, PVH) o poco después del nacimiento (posnatal; p. ej., VIH, CMV, VHB, VHS, virus Coxsackie B, echovirus).

Los recién nacidos dependen de la inmunidad de la madre para protegerse frente a las infecciones víricas. Reciben anticuerpos a través de la placenta y, posteriormente, de la leche materna. Este tipo de inmunidad pasiva puede permanecer efectiva durante un período comprendido entre 6 meses y 1 año después del nacimiento. Los anticuerpos maternos pueden 1) proteger al feto frente a la diseminación del virus durante una viremia (p. ej., rubéola, B19); 2) conferir protección frente a numerosas infecciones víricas de los sistemas entérico y respiratorio, y 3) reducir la gravedad de otras enfermedades víricas con posterioridad al nacimiento. En cualquier caso, puesto que en el momento de nacer el sistema inmunitario celular aún no está maduro, los recién nacidos son vulnerables a los virus que se transmiten de una célula a otra (p. ej., virus respiratorio sincitial, VHS, VVZ, CMV, VIH).

El virus de la rubéola y el CMV son ejemplos de **virus teratógenos** que pueden provocar una infección congénita y anomalías congénitas graves. La infección por el VIH que se adquiere intraútero o a través de la leche materna inicia una infección crónica que provoca linfadenopatía, falta de crecimiento o encefalopatía durante los 2 años siguientes al nacimiento. El VHS puede adquirirse durante el paso a través de un canal del parto infectado y provocar enfermedad diseminada potencialmente mortal. La infección nosocomial de los recién nacidos puede dar lugar a un desenlace similar. La infección por parvovirus B19 en el útero puede provocar un aborto espontáneo.

## BIBLIOGRAFÍA

- Atkinson W, Wolfe S, Hamborsky J, editors: *Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases*, ed 12, Washington, DC, 2011, Public Health Foundation.
- Centers for Disease Control, Prevention: Guidelines for prevention of transmission of human immunodeficiency virus and hepatitis B virus to health-care and public-safety workers, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 38(Suppl 6):1-37, 1989.
- Cohen J, Powderly WG: *Infectious diseases*, ed 2, St Louis, 2004, Mosby.
- Ellner Emond RTD, Rowland HAK, Welsby P: *Colour atlas of infectious diseases*, ed 4, London, 2003, Mosby.
- Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL: *Krugman's infectious diseases of children*, ed 11, St Louis, 2004, Mosby.
- Goering R, et al: *Mims' medical microbiology*, ed 4, Edinburgh, 2008, Mosby.
- Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR: *Infectious diseases*, ed 3, Philadelphia, 2004, WB Saunders.
- Hart CA, Broadhead RL: *Color atlas of pediatric infectious diseases*, St Louis, 1992, Mosby.
- Haukenes G, Haaheim LR, Pattison JR: *A practical guide to clinical virology*, New York, 1989, Wiley.
- Knipe DM, et al: *Fields virology*, ed 5, Philadelphia, 2006, Lippincott Williams & Wilkins.
- Logan SAE, MacMahon E: Viral meningitis, *BMJ* 336:36-40, 2008.
- Mandell GL, Bennet JE, Dolin R: *Principles and practice of infectious diseases*, ed 6, Philadelphia, 2005, Churchill Livingstone.
- Outhred AC, Kok J, Dwyer DE: Viral arthritides, *Expert Rev Antiinfect Ther* 9:545-554, 2011.
- Strauss JM, Strauss EG: *Viruses and human disease*, ed 2, San Diego, 2007, Academic.
- White DO, Fenner FJ: *Medical virology*, ed 4, Orlando, Fla, 1994, Academic.

## Páginas web

- All the virology on the WWW. [www.virology.net/garryfavweb.html](http://www.virology.net/garryfavweb.html). Accessed May 14, 2012.
- The big picture book of viruses. [www.virology.net/Big\\_Virology/BVHomePage.html](http://www.virology.net/Big_Virology/BVHomePage.html). Accessed May 14, 2012.
- Centers for Disease Control and Prevention: CDC A-Z index. [www.cdc.gov/health/diseases.htm](http://www.cdc.gov/health/diseases.htm). Accessed May 14, 2012.
- Centers for Disease Control and Prevention: Traveler's health. [www.cdc.gov/travel/diseases.htm](http://www.cdc.gov/travel/diseases.htm). Accessed May 14, 2012.
- National Center for Infectious Diseases: Infectious disease information A-Z index. [www.cdc.gov/ncidod/diseases/index.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/index.htm). Accessed May 14, 2012.
- National Foundation for Infectious Diseases: Fact sheets on diseases. [www.nfid.org/factsheets/Default.html](http://www.nfid.org/factsheets/Default.html). Accessed May 14, 2012.
- Stannard L: Virus ultra structure. [www.uct.ac.za/depts/mmi/stannard/linda.html](http://www.uct.ac.za/depts/mmi/stannard/linda.html). Accessed May 14, 2012.
- World Health Organization: Immunization service delivery. [www.who.int/immunization\\_delivery/en/](http://www.who.int/immunization_delivery/en/). Accessed May 14, 2012.
- World Health Organization: Infectious diseases. [www.who.int/topics/infectious\\_diseases/en/](http://www.who.int/topics/infectious_diseases/en/). Accessed May 14, 2012.

Se han producido muchos avances recientes en el diagnóstico de laboratorio de los virus, que permiten la identificación más rápida y sensible de los virus en las muestras clínicas. Entre ellos se incluyen mejores reactivos de anticuerpos para el análisis directo de las muestras, técnicas de genética molecular y la secuenciación genómica para la identificación directa del virus y análisis automatizados que pueden identificar múltiples virus (multiplex). A menudo no es necesario aislar el microorganismo y se evita para reducir el riesgo del personal de laboratorio y de otros servicios. El tiempo de respuesta más rápido permite la elección del tratamiento antiviral adecuado con mayor celeridad.

Las pruebas víricas de laboratorio pretenden: 1) confirmar el diagnóstico identificando el agente vírico de la infección, 2) seleccionar un tratamiento antiviral adecuado, 3) comprobar el cumplimiento de la toma de los fármacos antivirales por parte del paciente, 4) definir la evolución de la enfermedad, 5) hacer un seguimiento epidemiológico de la enfermedad y 6) educar a médicos y pacientes.

Los métodos de laboratorio permiten llevar a cabo las siguientes tareas:

1. Descripción de los **efectos citopatológicos (ECP)** inducidos por el virus en las células.
2. Detección de partículas víricas.
3. Aislamiento y crecimiento del virus.
4. Detección y análisis de componentes víricos (p. ej., proteínas (antígenos), enzimas, genomas).
5. Evaluación de la respuesta inmunitaria del paciente frente al virus (**serología**).

Las técnicas moleculares e inmunológicas utilizadas en muchos de estos procedimientos se describen en los [capítulos 5 y 6](#). Los virus, los antígenos víricos, los genomas víricos y los ECP se pueden detectar mediante el estudio directo de muestras clínicas y, en algunos virus, mediante la proliferación del virus en células de cultivos tisulares en el laboratorio ([cuadro 47-1](#)).

## OBTENCIÓN DE MUESTRAS

La sintomatología del paciente y sus antecedentes de viajes, la estación del año y el diagnóstico de sospecha ayudan a determinar las técnicas adecuadas para identificar a un agente vírico ([tabla 47-1](#)). La elección de la muestra adecuada para el estudio acostumbra a ser complicada debido a que diversos virus son capaces de producir un mismo cuadro clínico. Por ejemplo, la aparición de síntomas de meningitis durante el verano sugiere un arbovirus, en cuyo caso se debería recoger una muestra de líquido cefalorraquídeo (LCR) y sangre, o un enterovirus, en cuyo caso se deberán tomar muestras de LCR, torundas de garganta y muestras de heces para el análisis del genoma y el posible aislamiento del virus. Una encefalitis focal con localización en el lóbulo temporal precedida de cefaleas y desorientación es indicativa de una infección por el virus del herpes simple (VHS), para lo cual el LCR puede analizarse relativamente rápido para determinar la presencia

de secuencias de ácido desoxirribonucleico (ADN) vírico por medio de amplificación mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

Las muestras se deben obtener en una etapa precoz de la fase aguda de la infección, antes de que deje de difundirse el virus. Por ejemplo, los virus respiratorios solamente se pueden diseminar durante un período comprendido entre 3 y 7 días, y su diseminación puede interrumpirse con anterioridad a la desaparición de los síntomas. El VHS y el virus de la varicela-zóster (VVZ) no se pueden obtener de las lesiones transcurridos más de 5 días desde la aparición de la sintomatología. Tan sólo es posible aislar un enterovirus del LCR 2-3 días después de la aparición de las manifestaciones del sistema nervioso central. Además, el anticuerpo producido como respuesta a la infección puede impedir la detección del virus.

Cuanto menor sea el intervalo transcurrido entre la obtención de la muestra y su remisión al laboratorio, mayor será la posibilidad de aislar un virus. Los motivos son que muchos virus son lábiles y que las muestras son susceptibles de contaminación bacteriana o fúngica. La mejor forma de transportar y almacenar los virus es en hielo y en un medio especial que contenga antibióticos y proteínas, como albúmina sérica o gelatina. Cuando los virus con envoltura (p. ej., VHS, VVZ, virus de la gripe) se mantienen a temperatura ambiente o congelados a  $-20^{\circ}\text{C}$  se producen disminuciones significativas en los títulos de infección. Esto no constituye un riesgo para los virus sin envoltura (p. ej., adenovirus, enterovirus).

## CITOLOGÍA

Muchos virus producen unos ECP característicos. Entre los ECP característicos en las muestras tisulares o los cultivos celulares figuran modificaciones de la morfología celular, lisis celular, formación de vacuolas, sincitios ([fig. 47-1](#)) y cuerpos de inclusión. Los **sincitios** son células gigantes multinucleadas formadas como consecuencia de la fusión vírica de células individuales. Los paramixovirus, el VHS, el VVZ y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) estimulan la formación de sincitios. Los **cuerpos de inclusión** constituyen cambios histológicos de las células provocados por componentes víricos o bien alteraciones de las estructuras celulares inducidas por los virus. Por ejemplo, los cuerpos de inclusión basófilos nucleares (en ojo de búho) presentes en las células de tejidos infectados por citomegalovirus (CMV) (v. [cap. 51, fig. 51-17](#)) o en el sedimento de la orina de pacientes con una infección se identifican con facilidad. Las inclusiones nucleares de Cowdry de tipo A en las células o en los grandes sincitios (múltiples células fundidas) son un hallazgo característico en las células infectadas por VHS o VVZ ([fig. 47-2](#)). La rabia se puede diagnosticar cuando se encuentran cuerpos de Negri citoplasmáticos (inclusiones del virus de la rabia) en los tejidos cerebrales ([fig. 47-3](#)).

A menudo, las muestras citológicas se analizan para comprobar la presencia de antígenos víricos mediante técnicas de inmunofluorescencia o bien se detecta la presencia de

## CUADRO 47-1

**Métodos de laboratorio para diagnosticar infecciones víricas**

Examen citológico  
 Microscopía electrónica  
 Aislamiento y cultivo del virus  
 Detección de proteínas víricas (antígenos y enzimas)  
 Detección de material genético vírico  
 Serología

genomas víricos por PCR con el fin de llevar a cabo una identificación rápida y definitiva. Estas pruebas son específicas para cada virus y se deben seleccionar conforme al diagnóstico diferencial. Los distintos métodos empleados se describen a lo largo de los párrafos siguientes.

**MICROSCOPIA ELECTRÓNICA**

La microscopía electrónica no es una técnica de laboratorio estándar en la clínica, si bien se puede utilizar para detectar e identificar algunos virus cuando existe un número suficiente de partículas víricas. La adición de un anticuerpo específico del virus a una muestra puede hacer que las partículas víricas se agrupen, facilitando así la detección e identificación simultáneas del virus (inmunomicroscopía electrónica). Los virus entéricos, como los rotavirus, que se producen en abundancia y que tienen una morfología característica, pueden detectarse en las heces mediante estos métodos. También se puede examinar si un tejido adecuadamente procesado, procedente de una biopsia o una muestra clínica, contiene estructuras víricas.



**Figura 47-1** Formación de sincitios provocada por el virus del sarampión. Células gigantes multinucleadas (flecha) visibles en un corte histológico de una biopsia pulmonar de un niño inmunodeprimido. (De Hart C, Broadhead RL: *A color atlas of pediatric infectious diseases*, Londres, 1992, Wolfe.)

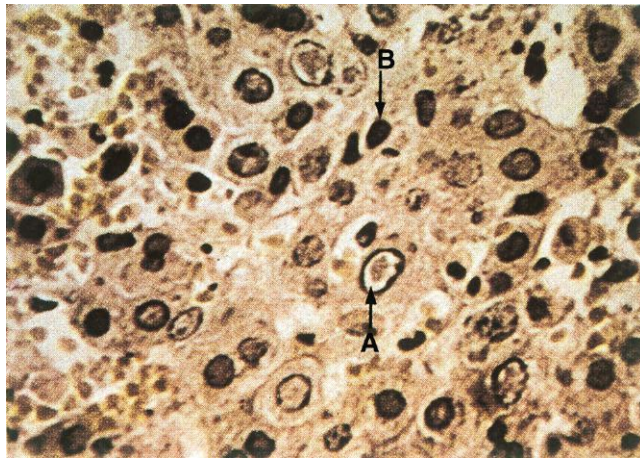
 **AISLAMIENTO Y CULTIVO DEL VIRUS**

Los virus pueden crecer en cultivos tisulares, huevos embrionados o animales de experimentación (cuadro 47-2). A pesar de que todavía se utilizan huevos embrionados para cultivar virus para algunas vacunas (p. ej., gripe), han sido sustituidos por cultivos celulares en el aislamiento rutinario de los virus en los laboratorios clínicos. En los laboratorios clínicos rara vez se utilizan animales de experimentación para aislar virus.

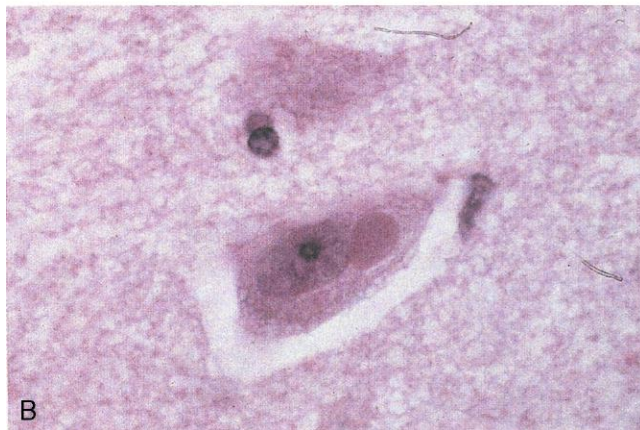
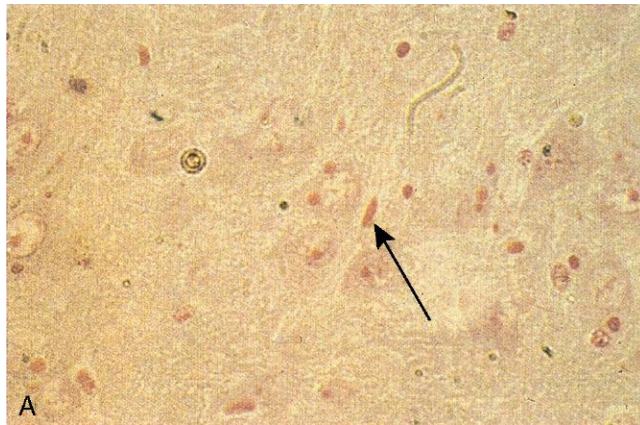
**Tabla 47-1** Muestras para diagnóstico vírico

| Virus patógenos habituales   | Muestras para cultivo  | Técnicas y comentarios  |
|--|--|---|
| <b>Vías respiratorias</b>  |  |   |
| Virus de la gripe; paramixovirus; coronavirus; rinovirus; enterovirus (picornavirus)               | Lavado nasal, hisopo de garganta, hisopo nasal, esputo       | RT-PCR, ELISA, los análisis múltiples detectan varios agentes; cultivo celular                              |
| <b>Tubo digestivo</b>  |  |   |
| Reovirus; rotavirus; adenovirus; virus de Norwalk; otros calcivirus                                | Heces, hisopo rectal   | RT-PCR, ELISA; los virus no se cultivan   |
| <b>Exantema maculopapular</b>  |  |   |
| Adenovirus; enterovirus (picornavirus)   | Hisopo de garganta, hisopo rectal                            | PCR, RT-PCR   |
| Virus de la rubéola; virus del sarampión   | Orina  | RT-PCR, ELISA   |
| <b>Exantema vesicular</b>  |  |   |
| Virus Coxsackie; echovirus; VHS; VVZ   | Líquido de vesículas, raspado o hisopo, enterovirus en heces | VHS y VVZ: raspado vesicular (frotis de Tzanck), cultivo celular; tipaje del VHS: mediante PCR, IF          |
| <b>Sistema nervioso central (meningitis aséptica, encefalitis)</b>                                 |  |   |
| Enterovirus (picornavirus)   | Heces, LCR   | RT-PCR  |
| Arbovirus (p. ej., togavirus, bunyavirus)  | Sangre, LCR; raramente se cultiva                            | RT-PCR, serología; los análisis múltiples detectan varios agentes   |
| Virus de la rabia  | Tejido, saliva, biopsia cerebral, LCR                        | IF en la biopsia, RT-PCR  |
| VHS; CMV; virus del sarampión; virus de la parotiditis   | Líquido cefalorraquídeo                                      | PCR o RT-PCR, aislamiento del virus y análisis del antígeno   |
| <b>Aparato urinario</b>  |  |   |
| Adenovirus; CMV  | Orina  | PCR; el CMV se puede eliminar sin enfermedad aparente   |
| <b>Sangre</b>  |  |   |
| VIH; virus de la leucemia de linfocitos T humana; virus de las hepatitis B, C y D, VEB, CMV, VHH-6 | Sangre   | ELISA para detección de antígeno o anticuerpo, PCR y RT-PCR; los análisis múltiples detectan varios agentes |

CMV, citomegalovirus; ELISA, análisis de inmuoadsorción ligada a enzimas; IF, inmunofluorescencia; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; RT-PCR, reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa; VEB, virus de Epstein-Barr; VHH-6, virus herpes humano de tipo 6; VHS, virus del herpes simple; VIH, virus de inmunodeficiencia humana; VVZ, virus de la varicela-zóster.



**Figura 47-2** Efecto citopatológico inducido por el virus del herpes simple (VHS). Una muestra de biopsia de un hígado infectado por VHS muestra un cuerpo de inclusión intranuclear eosinófilico de Cowdry de tipo A (A) rodeado de un halo y un anillo de cromatina marginal en la membrana nuclear. Una célula infectada (B) presenta un núcleo condensado más pequeño (picnótico). (Cortesía del Dr. JI Pugh, St. Albans City Hospital, Hertfordshire, Reino Unido; de Emond RT, Rowland HAK: *A color atlas of infectious diseases*, 3.ª ed., Londres, 1995, Mosby.)



**Figura 47-3** Cuerpos de Negri producidos por el virus de la rabia. **A**, Un corte de cerebro de un paciente con rabia presenta cuerpos de Negri (flecha). **B**, Imagen con aumento de otra muestra de biopsia. (A, De Hart C, Broadhead RL: *A color atlas of pediatric infectious diseases*. Londres, 1992, Wolfe.)

#### CUADRO 47-2

##### Formas de transmisión de los virus

|   |
|---|
| Personas  |
| Animales: vacas (p. ej., vacuna de la viruela de Jenner), pollos, ratones, ratas, ratones lactantes |
| Huevos embrionados  |
| Cultivos de órganos   |
| Cultivos tisulares  |
| Primarios   |
| Líneas celulares diploides  |
| Líneas celulares tumorales o inmortalizadas   |

#### Cultivo celular

Para cultivar virus se utilizan tipos específicos de células de cultivo tisular. Los **cultivos de células primarias** se obtienen por tratamiento de algún órgano animal específico con tripsina o colagenasa. Las células obtenidas con este método se cultivan en monocapa (fibroblastos o células epiteliales) o en suspensión (linfocitos) en medios artificiales complementados con suero bovino u otra fuente de factores de crecimiento. Las células primarias se pueden separar con tripsina, se diluyen y crecen en nuevas monocapas (*subcultivos*) para convertirse en cultivos celulares secundarios. Las **líneas de células diploides** son cultivos de un único tipo de célula con los que se puede hacer un gran número de pases, aunque finito, antes de presentar signos de senescencia o experimentar cambios significativos en sus características. Las **líneas celulares tumorales** y las **líneas celulares inmortalizadas**, generalmente iniciadas a partir de tumores humanos o animales o tras el tratamiento de células primarias con productos químicos o virus oncogénicos, se componen de células de un solo tipo que pueden ser sometidas a pases continuos sin envejecer.

Las células primarias de riñón de mono son muy adecuadas para llevar a cabo el aislamiento del virus de la gripe, paramixovirus, muchos enterovirus y algunos adenovirus. Las células diploides fetales humanas, que generalmente son fibroblastos, permiten el crecimiento de un amplio abanico de virus (p. ej., VHS, VVZ, CMV, adenovirus, picornavirus). Las células HeLa, una línea continua de células epiteliales derivada de un cáncer humano, son excelentes para aislar el virus respiratorio sincitial, los adenovirus y el VHS. Muchos virus con importancia clínica se pueden aislar, al menos, con alguno de estos cultivos celulares.

#### Detección vírica

Un virus se puede detectar e identificar inicialmente mediante la observación de los ECP que producen en la monocapa celular (**cuadro 47-3; fig. 47-4**) o bien mediante técnicas de inmunofluorescencia o de análisis genómico del cultivo celular infectado. Por ejemplo, un único virus infecta, se disemina y destruye las células circundantes (**placa**). El tipo de cultivo celular, las características de los ECP y la rapidez del crecimiento vírico se pueden utilizar para identificar inicialmente muchos virus clínicamente importantes. Este planteamiento de la identificación de los virus es parecido al que se utiliza en la identificación de bacterias, que se basa en la proliferación y la morfología de las colonias en medios diferenciales selectivos.

Algunos virus crecen lentamente, no lo hacen en absoluto o bien no provocan ningún ECP en las líneas celulares que habitualmente se utilizan en los laboratorios de virología clínica.

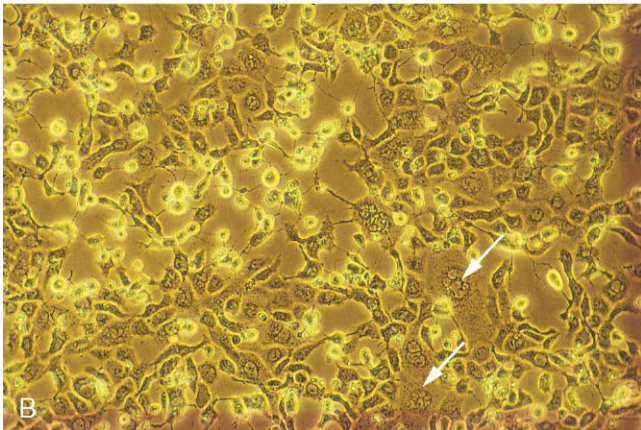
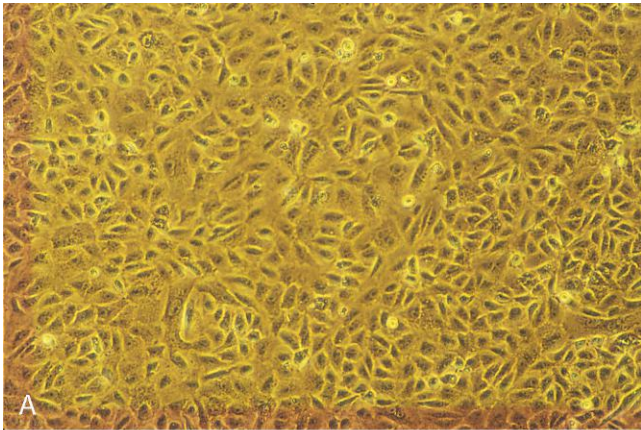
## CUADRO 47-3

## Efectos citopatológicos de los virus

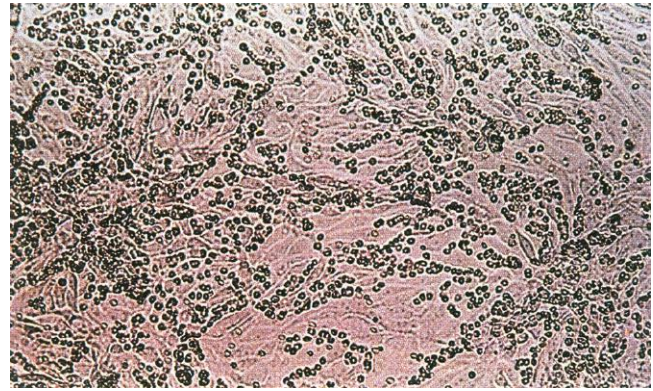
Muerte celular  
 Redondeamiento celular  
 Degeneración  
 Agregación  
 Pérdida de adherencia al sustrato  
 Cambios histológicos característicos: cuerpos de inclusión en el núcleo o en el citoplasma, marginación de la cromatina  
 Sincitios: células multinucleadas gigantes fruto de la fusión celular provocada por el virus  
 Cambios en la superficie celular  
 Expresión del antígeno vírico  
 Hemadsorción (expresión de hemaglutinina)

Algunos causan enfermedades que suponen un riesgo para el personal de laboratorio. El diagnóstico de la infección por estos virus casi siempre se basa en los resultados de las pruebas serológicas o en la detección de genomas o proteínas víricas.

Las propiedades víricas características también se pueden utilizar para identificar virus que no tienen ningún ECP característico. Por ejemplo, el virus de la rubéola no causa ningún ECP, pero impide (interfiere) la replicación de los



**Figura 47-4** Efecto citopatológico de una infección por el virus del herpes simple (VHS). **A**, Cultivo de células Vero (estirpe celular de riñón de mono verde africano) no infectadas. **B**, Imagen de células Vero infectadas por VHS-1 en la que se aprecian células redondeadas, células multinucleadas y desaparición de la monocapa. Las flechas señalan los sincitios.



**Figura 47-5** Hemadsorción de eritrocitos sobre células infectadas con virus de la gripe, virus de la parotiditis, virus parainfluenza o togavirus. Estos virus expresan hemaglutinina en sus superficies, que se une a los eritrocitos de determinadas especies animales.

picornavirus en un proceso conocido como **interferencia heteróloga**, fenómeno que se puede utilizar para identificarlo. Las células infectadas por el virus de la gripe, virus parainfluenza, virus de la parotiditis y togavirus expresan una glucoproteína vírica (hemaglutinina) que aglutina los eritrocitos de determinadas especies animales en la superficie de la célula infectada (**hemadsorción**) (fig. 47-5). Cuando estos virus se liberan en el medio de cultivo celular, se pueden detectar gracias a la aglutinación de los eritrocitos, un proceso denominado **hemaglutinación**. La cepa de virus se puede identificar por medio de anticuerpos específicos que bloquean la hemaglutinación, un proceso denominado **inhibición de la hemaglutinación (IH)**. Un método innovador de detección del virus del herpes simple emplea células de cultivo tisular modificadas genéticamente que expresan el gen de la  $\beta$ -galactosidasa y adquieren una coloración azulada al ser infectadas por el VHS (sistema ligado a enzimas inducible por virus [ELVIS, por sus siglas en inglés]).

Los virus se pueden cuantificar mediante la determinación de la dilución mayor que conserva las siguientes propiedades (**título**):

1. **Dosis de cultivo tisular (DCT<sub>50</sub>)**: título de virus que provoca efectos citopatológicos en la mitad de las células de cultivo celular.
2. **Dosis letal (DL<sub>50</sub>)**: título de virus que destruye el 50% de un conjunto de animales incluidos en la prueba.
3. **Dosis infecciosa (DI<sub>50</sub>)**: título de virus que provoca un síntoma identificable, la formación de anticuerpos u otra respuesta en el 50% de un conjunto de animales participantes en la prueba.

El número de virus infecciosos también se puede evaluar por medio de un recuento de las placas producidas por diluciones de la muestra a la décima parte (**unidades formadoras de placas**). La proporción de partículas víricas (en la microscopía electrónica) con relación a las unidades formadoras de placas siempre es mucho mayor de uno como consecuencia de la producción de un número elevado de partículas víricas defectuosas durante el proceso de replicación vírica.

### Interpretación de los resultados de los cultivos

En general, la detección de cualquier virus en los tejidos, el LCR, la sangre o el líquido vesicular del organismo hospedador se puede considerar un hallazgo altamente significativo. Sin embargo, la diseminación vírica puede tener lugar sin que guarde relación con los síntomas de la enfermedad. Algunos

virus pueden eliminarse de forma intermitente sin provocar síntomas en la persona afectada, durante períodos que oscilan desde unas semanas (enterovirus en las heces) hasta muchos meses o años (VHS o CMV en la bucofaringe y la vagina; adenovirus en la bucofaringe y en el tubo digestivo). Por otra parte, un resultado negativo puede que no sea concluyente, ya que la muestra puede haber sido manipulada incorrectamente, puede contener anticuerpos neutralizantes o puede haberse obtenido con anterioridad al comienzo de la diseminación de las partículas víricas.

## DETECCIÓN DE PROTEÍNAS VÍRICAS

Durante la replicación vírica se sintetizan enzimas y otras proteínas que se pueden detectar a través de métodos bioquímicos, inmunológicos y de biología molecular (cuadro 47-4). Las proteínas víricas se pueden separar por electroforesis, y se pueden usar sus configuraciones específicas para identificar y distinguir los distintos virus. Por ejemplo, las proteínas de una célula infectada por el VHS separadas mediante electroforesis y las proteínas del virión presentan patrones diferentes en los distintos tipos y cepas del VHS-1 y el VHS-2.

La detección y el análisis de las enzimas características o sus actividades permiten identificar y cuantificar virus específicos. Por ejemplo, la presencia de transcriptasa inversa en el suero o el cultivo celular indica la presencia de un retrovirus o un hepadnavirus. Igualmente se puede recurrir a la hemaglutinación o hemadsorción para detectar fácilmente la hemaglutinina producida por el virus de la gripe.

Los anticuerpos se pueden utilizar como instrumentos sensibles y específicos para detectar, identificar y cuantificar virus y antígenos víricos en muestras clínicas o cultivos celulares (inmunohistoquímica). Concretamente, los anticuerpos monoclonales o mono-específicos son útiles para distinguir virus. Los antígenos víricos de la superficie celular

o el interior de la célula se pueden detectar mediante técnicas de **inmunofluorescencia** y **enzimoimmunoanálisis (EIA)** (v. cap. 6, figs. 6-2 y 6-3). El virus o el antígeno desprendido de las células infectadas se pueden detectar mediante un **análisis de inmuoadsorción ligada a enzimas (ELISA)**, **radioimmunoanálisis (RIA)** y **aglutinación con látex (LA)** (v. definiciones en el cap. 6). Se han comercializado equipos de reactivos para la detección de patógenos víricos de forma aislada o múltiple (multiplex). Los equipos multiplex para virus respiratorios pueden ayudar a determinar la disponibilidad de tratamiento antiviral.

La detección del CMV y otros virus se puede intensificar utilizando una combinación de cultivo celular y medios inmunológicos. Con este método la muestra clínica se centrifuga sobre células cultivadas en un cubreobjetos o en el fondo de un *shell vial* (tubo de cristal). Este paso aumenta la eficacia del método y acelera la progresión de la infección en las células localizadas en el cubreobjetos. A continuación, las células se analizan mediante técnicas de inmunofluorescencia (**fluorescencia directa**) o EIA de detección de antígenos víricos precoces, los cuales se pueden detectar al cabo de 24 horas en lugar de los 7-14 días que precisa la aparición de ECP.

## DETECCIÓN DE MATERIAL GENÉTICO VÍRICO

La secuencia genética de un virus es una característica diferencial importante de la familia, el tipo y la cepa del virus (v. cuadro 47-4). Los patrones electroforéticos del ácido ribonucleico (ARN) (virus de la gripe, reovirus) o las longitudes de los fragmentos de restricción resultantes de la digestión del ADN del genoma vírico por una endonucleasa son semejantes a las huellas dactilares genéticas de estos virus. Las cepas de VHS-1 y VHS-2 se pueden distinguir por el polimorfismo de la longitud de los fragmentos de restricción. Los nuevos métodos de detección de genomas víricos emplean sondas genéticas específicas de secuencias y métodos de amplificación del ARN y el ADN semejantes a la técnica de PCR que hacen posible un análisis más rápido y cuantitativo con un menor riesgo de infección por el patógeno vírico. Los métodos para secuenciar el genoma de los virus cada vez son más rápidos y baratos, de modo que se están convirtiendo en un método rutinario para la identificación vírica.

Las sondas de ADN con secuencias complementarias a regiones específicas del genoma vírico se pueden utilizar como herramientas sensibles y específicas para detectar un virus, igual que los anticuerpos. Estas sondas son capaces de detectar el virus incluso en ausencia de replicación vírica. El análisis de las sondas de ADN es especialmente útil para detectar virus de replicación lenta o no productivos, como el CMV y el papilomavirus humano, o cuando no se puede detectar el antígeno vírico por medio de pruebas inmunológicas (v. cap. 5, fig. 5-3). La **hibridación *in situ*** (p. ej., **hibridación *in situ* fluorescente [FISH]**, por sus siglas en inglés) permite detectar secuencias genéticas víricas específicas en muestras de biopsia de tejido fijadas y permeabilizadas.

Los genomas víricos también se pueden detectar en muestras clínicas aplicando **dot blot** o **Southern blot**. Con este último método, el genoma vírico o los fragmentos del genoma digeridos por una endonucleasa de restricción y separados electroforéticamente se aplican sobre filtros de nitrocelulosa y posteriormente se detectan mediante sondas de ADN que se hibridan con ellos. El ARN vírico separado por electroforesis (**Northern blot**: hibridación de sonda ARN:ADN) y aplicado sobre un filtro de nitrocelulosa se puede detectar de forma similar. Las sondas de ADN se detectan mediante métodos

### CUADRO 47-4

#### Análisis de proteínas y ácidos nucleicos víricos

##### Proteínas

Patrones proteínicos (electroforesis)  
 Actividades enzimáticas (p. ej., transcriptasa inversa)  
 Hemaglutinación y hemadsorción  
 Detección de antígenos (p. ej., inmunofluorescencia directa e indirecta, análisis de inmuoadsorción ligada a enzimas, Western blot)

##### Ácidos nucleicos

Patrones de digestión con endonucleasa de restricción  
 Tamaño del ARN segmentado de origen vírico (electroforesis)  
 Hibridación del ADN del genoma *in situ* (citoquímica)  
 Southern, Northern y dot blot  
 PCR (ADN)  
 Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (ARN)  
 PCR cuantitativa en tiempo real  
 Cadena ramificada de ADN y otras pruebas relacionadas (ADN, ARN)  
 Secuenciación del genoma

ADN, ácido desoxirribonucleico; ARN, ácido ribonucleico; PCR, reacción en cadena de la polimerasa.

de autorradiografía, fluorescencia o EIA. En la actualidad se ha comercializado un amplio abanico de sondas víricas y equipos de reactivos para la detección de virus.

Para muchos laboratorios, las técnicas de amplificación del genoma, como la PCR para genomas ADN y la PCR con transcriptasa inversa (RT-PCR) para genomas ARN son el método de elección para la detección e identificación de los virus. El uso de cebadores adecuados para PCR puede facilitar la amplificación de hasta un millón de veces de la secuencia diana en pocas horas. Esta técnica es especialmente útil para detectar secuencias latentes e integradas de virus, como retrovirus, herpesvirus, papilomavirus y otros papovavirus, así como las secuencias de virus presentes a bajas concentraciones y los virus cuyo aislamiento resulta complejo o peligroso a partir de cultivos celulares. La RT-PCR utiliza una transcriptasa inversa de origen retroviral para convertir el ARN vírico en ADN y permite la amplificación por PCR de las secuencias de ácido nucleico vírico. Este planteamiento fue muy útil para identificar y distinguir los hantavirus que provocaron el brote de Nuevo México (EE.UU.) en 1993. Estas técnicas pueden automatizarse con facilidad para analizar la presencia de diferentes virus (multiplex) en múltiples muestras.

La cuantificación de la cantidad de genoma en un paciente (carga vírica) se puede determinar a través de la PCR en tiempo real. Por ejemplo, la concentración de genoma vírico (genoma ARN que se convierten en ADN) es proporcional a la tasa inicial de amplificación por PCR del ADN genómico. Esta prueba es especialmente importante para controlar la evolución de la infección por VIH.

La técnica de PCR es el prototipo de otra serie de técnicas de amplificación del genoma del VIH. La **amplificación basada en la transcripción** emplea una transcriptasa inversa y cebadores específicos para secuencias víricas con el propósito de sintetizar ADN complementario (ADNc), el cual contiene también una secuencia reconocida por la ARN polimerasa dependiente de ADN del bacteriófago T7. La ARN polimerasa de T7 transcribe el ADN en ARN. A continuación, las nuevas secuencias de ARN participan de nuevo en la reacción para amplificar la secuencia relevante. A diferencia de lo que sucede en la prueba de PCR, estas reacciones no exigen la utilización de instrumentación especializada.

Otras técnicas de amplificación y detección genómicas son similares conceptualmente al método ELISA. Estos abordajes emplean secuencias inmovilizadas de ADN que son complementarias para una secuencia genómica vírica relevante y permiten capturar el genoma vírico. Posteriormente se une a otra secuencia complementaria que contiene un sistema de detección. La secuencia de la sonda del genoma se puede unir a una **cadena muy ramificada de ADN**, cada una de cuyas ramas provoca una reacción que amplifica la señal hasta alcanzar niveles detectables. Otra variación de esta técnica utiliza un anticuerpo capaz de reconocer complejos ADN-ARN con el fin de capturar híbridos formados por una sonda de ARN con el ADN vírico en un pocillo de la placa. A continuación se emplean anticuerpos marcados con enzimas y un ELISA con el propósito de detectar la presencia del genoma vírico. Al igual que la técnica de ELISA, estos métodos se pueden automatizar y configurar para analizar un panel de virus.

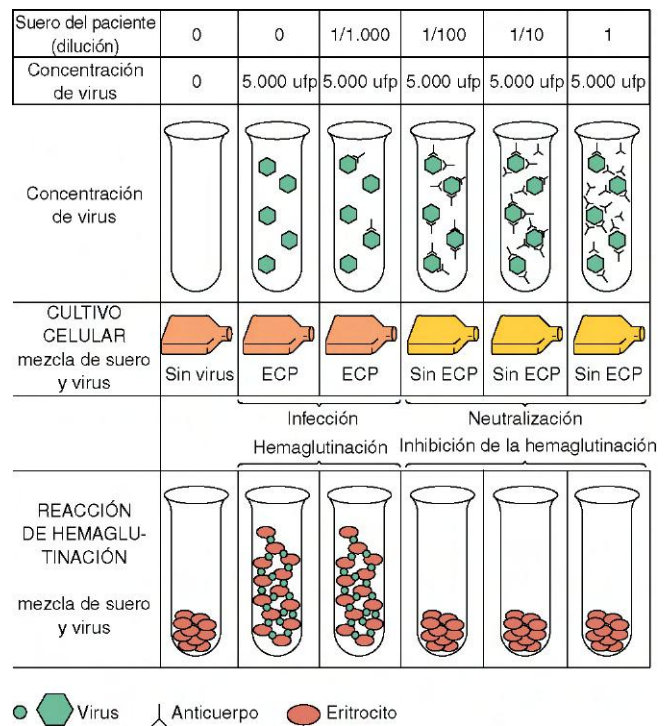
## SEROLOGÍA VÍRICA

La respuesta inmunitaria humoral contiene los antecedentes de cuadros infecciosos del paciente. Se utilizan estudios serológicos para identificar los virus difíciles de aislar y cultivar en cultivos celulares, así como para aquellos virus que provocan enfermedades de larga duración (v. cuadro 6-2). Las pruebas

serológicas se pueden utilizar para identificar un virus y su cepa o serotipo con el fin de determinar si se trata de una enfermedad aguda o crónica y definir si la infección es de tipo primario o bien constituye una reinfección. La detección de **anticuerpos de tipo inmunoglobulina M (IgM) específicos del virus**, que aparecen durante las primeras 2 o 3 semanas de una infección primaria, generalmente indica una infección primaria reciente. La **seroconversión** está indicada por al menos un **incremento del cuádruple en el título de anticuerpos** entre el suero obtenido durante la fase aguda de la enfermedad y el obtenido por lo menos 2 o 3 semanas después durante la fase de convalecencia. La reinfección o la posterior recurrencia a lo largo de la vida provocan una respuesta anamnésica (secundaria o de recuerdo). Los títulos de anticuerpos pueden mantenerse altos en pacientes que padecen recurrencias frecuentes de una enfermedad (p. ej., virus herpes).

Debido a la imprecisión inherente de los análisis serológicos basados en diluciones seriadas al doble, se necesita un aumento hasta el cuádruple del título de anticuerpos entre el suero agudo y el convaleciente para indicar seroconversión. Por ejemplo, las muestras con 512 unidades y 1.023 unidades de anticuerpos generarían una señal en una dilución de 1:512, pero no en una de 1:1.024, y en ambas el título se consideraría 512. Por otro lado, las muestras con 1.020 y 1.030 unidades no son significativamente diferentes, pero se identificarían como títulos de 512 y 1.024, respectivamente.

El curso crónico de la infección también puede determinarse a partir de un perfil serológico. Concretamente, la presencia de anticuerpos frente a determinados antígenos víricos clave y



**Figura 47-6** Análisis de neutralización, hemaglutinación e inhibición de la hemaglutinación. En el análisis presentado se incubaron diluciones 1/10 de suero con el virus. A continuación, se añadieron cantidades iguales de la mezcla a cultivos celulares o eritrocitos. En ausencia del anticuerpo, el virus infectó el cultivo monocapa (indicado por el efecto citopatológico [ECP]) o provocó la hemaglutinación (es decir, formó una suspensión de eritrocitos similar a un gel). En presencia del anticuerpo, se bloqueó la infección, evitando el ECP (neutralización) o se inhibió la hemaglutinación, permitiendo que los eritrocitos formaran grumos. El título del anticuerpo en el suero era de 100. ufp, unidades formadoras de placa.



sus títulos se pueden utilizar para identificar la fase de la enfermedad provocada por determinados virus. Este planteamiento es especialmente útil para el diagnóstico de las enfermedades víricas de evolución lenta (p. ej., hepatitis B, mononucleosis infecciosa producida por el virus de Epstein-Barr). En general, los primeros anticuerpos que se detectan son los que van dirigidos contra los antígenos más accesibles para el sistema inmunitario (p. ej., expresados en el virión o en las superficies de las células infectadas). En una fase más avanzada de la infección, cuando las células han sido lisadas por el virus infectante o por la respuesta inmunitaria celular, se detectan los anticuerpos frente a las proteínas y enzimas víricas intracelulares. Por ejemplo, los anticuerpos fabricados frente a antígenos de la envoltura y la cápside del virus de Epstein-Barr se detectan en primer lugar. Posteriormente, durante la convalecencia, se detectan anticuerpos frente a antígenos nucleares, como el antígeno nuclear del virus de Epstein-Barr.

Se puede utilizar una batería o un panel serológico para el análisis de diversos virus en el diagnóstico de determinadas enfermedades. Los factores epidemiológicos locales, la época del año y los factores del hospedador tales como la inmunocompetencia, los antecedentes de viajes y la edad, influyen en el tipo de análisis víricos que se deben incluir en un panel. Por ejemplo, el VHS y los virus de la parotiditis, las encefalitis equinas occidental y oriental, la encefalitis de San Luis, la encefalitis del Nilo Occidental y la encefalitis de California se pueden incluir en un panel de análisis de enfermedades del sistema nervioso central.

### Métodos de análisis serológicos

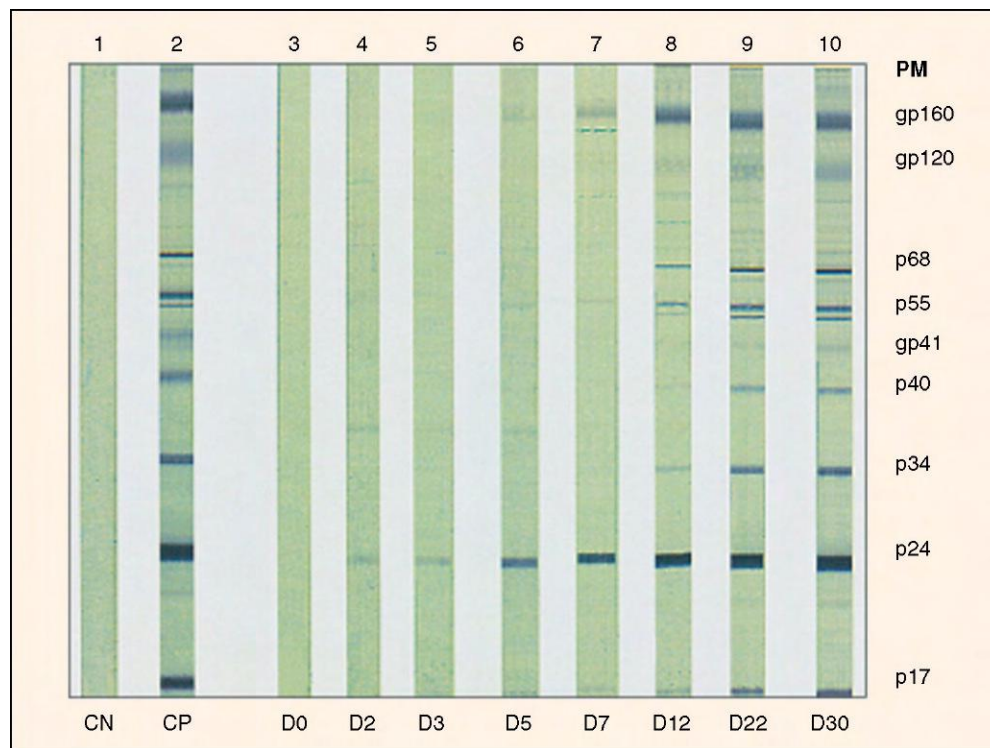
Los análisis serológicos utilizados en virología se enumeran en el capítulo 6, cuadro 6-1. Los análisis de neutralización

e IH estudian los anticuerpos basándose en el reconocimiento y la unión a los virus. Los anticuerpos que recubren el virus inhiben su unión a las células indicadoras (fig. 47-6). La neutralización del virus por los anticuerpos inhibe la infección y los efectos citopatológicos en las células del cultivo tisular. La IH se emplea para la identificación de virus que pueden aglutinar de manera selectiva los eritrocitos de distintas especies animales (p. ej., pollo, cobaya, humanos). Los anticuerpos del suero impiden que una cantidad estandarizada de virus se una a los eritrocitos y los aglutine.

El análisis de fluorescencia indirecta de anticuerpos y los inmunoanálisis en fase sólida como la aglutinación con látex y la técnica ELISA se utilizan habitualmente para detectar y cuantificar el antígeno vírico y el anticuerpo antivírico. La prueba de ELISA se utiliza para cribar las donaciones de sangre con el fin de excluir a las personas seropositivas para los virus de la hepatitis B, la hepatitis C y el VIH. El **Western blot** es muy importante para confirmar la seroconversión y, por tanto, la infección por VIH. La capacidad de los anticuerpos del paciente de identificar ciertas proteínas víricas separadas mediante electroforesis, transferidas (depositadas) a un papel de filtro (p. ej., nitrocelulosa, nailon) y visualizadas por medio de un anticuerpo antihumano conjugado con una enzima confirma el diagnóstico de la infección por VIH indicada por la prueba de ELISA (fig. 47-7).

### Limitaciones de los métodos serológicos

La presencia de un anticuerpo antivírico indica una infección previa, pero no basta para indicar cuándo se produjo la misma. El hallazgo de la IgM específica del virus, el incremento del título de anticuerpos al cuádruple entre el suero de la fase

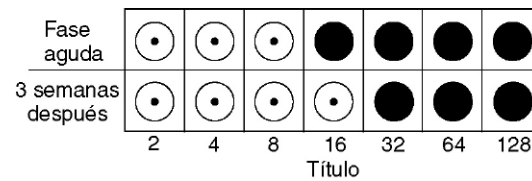


**Figura 47-7** Análisis Western blot de antígenos y anticuerpos del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Los antígenos proteicos del VIH se separan por electroforesis y se depositan sobre tiras de papel de nitrocelulosa. Las tiras se incuban con anticuerpos del paciente, se lavan para eliminar cualquier anticuerpo no unido y luego se hacen reaccionar con anticuerpo antihumano conjugado con una enzima y con sustrato cromóforo. El suero de las personas infectadas por VIH conjuga e identifica las principales proteínas antigénicas del VIH. Estos datos ponen de manifiesto la seroconversión de un sujeto infectado por VIH con suero obtenido los días 0 (D0) a 30 (D30) en comparación con un control positivo (CP) y un control negativo (CN). PM, peso molecular. (De Kuritzkes DR: Diagnostic tests for HIV infection and resistance assays. En Cohen J, Powderly WG: *Infectious diseases*, 2.ª ed., St. Louis, 2004, Mosby).

aguda y de la fase convaleciente o los perfiles de anticuerpos específicos son indicativos de infección reciente. Asimismo, en los análisis se producen resultados falsos positivos o falsos negativos que también pueden confundir el diagnóstico. Por otra parte, los anticuerpos del paciente pueden estar unidos al antígeno vírico (tal como sucede en los pacientes con hepatitis B) formando inmunocomplejos que impiden la detección del anticuerpo. Las reacciones serológicas cruzadas entre los distintos virus también pueden generar confusión con respecto a la identidad del agente infectante (p. ej., los virus parainfluenza y de la parotiditis expresan antígenos similares). A la inversa, el anticuerpo utilizado en el análisis puede ser excesivamente específico (como sucede en el caso de un gran número de anticuerpos monoclonales) y es posible que no reconozca cepas de virus de la misma familia y dé lugar a un resultado falso negativo (p. ej., rinovirus). Una buena comprensión de la sintomatología clínica y el conocimiento de las limitaciones y las posibles dificultades de los análisis serológicos facilitará el proceso de elaboración del diagnóstico.

## PREGUNTAS

1. Se obtiene tejido cerebral durante la autopsia de un paciente que falleció de rabia. ¿Qué procedimientos se podrían utilizar para confirmar la presencia de células infectadas por el virus de la rabia en el tejido cerebral?
2. Se toma un frotis cervical para la tinción de Papanicolaou de una mujer con un papiloma vaginal (verruca). Algunos tipos de papiloma se han asociado a la aparición de un carcinoma cervical. ¿Qué método o métodos se deberían utilizar para detectar e identificar el tipo de papiloma del frotis cervical?
3. Un caso legal se resolvería si se identificase el origen de una infección por VHS. Se obtiene suero y cepas víricas del paciente infectado y de dos contactos. ¿Qué métodos se podrían utilizar para determinar si el paciente presenta una infección por el VHS-1 o el VHS-2? ¿Qué método se podría utilizar para comparar el tipo y la cepa de VHS procedente de cada uno de los tres sujetos?
4. Un hombre de 50 años presenta síntomas similares a los de la gripe. La figura que se presenta a continuación muestra los resultados de los análisis de inhibición de hemaglutinación con muestras de suero obtenidas cuando se manifestó la enfermedad (fase aguda) y 3 semanas después. En la parte superior derecha se presentan los datos de IH de la cepa actual del virus de la gripe A (H3N2). La hemaglutinación se indica mediante círculos rellenos. ¿Presenta el paciente una infección por la cepa actual del virus de la gripe A?



5. Un policía se pincha accidentalmente en el dedo con la aguja de la jeringa de un drogadicto. Le preocupa haber adquirido la infección por VIH. Un mes más tarde se toman muestras de la policía para analizarlas. ¿Qué análisis serían adecuados para determinar si existe una infección por este virus? En este caso, podría ser demasiado pronto para detectar una respuesta de anticuerpos frente al virus. ¿Qué procedimientos serían adecuados para analizar la presencia del virus o de componentes víricos?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

## BIBLIOGRAFÍA

- Carter J, Saunders V: *Virology: principles and applications*, Chichester, England, 2007, Wiley.
- Cohen J, Powderly WG: *Infectious diseases*, ed 2, St Louis, 2004, Mosby.
- Collier L, Oxford J: *Human virology*, ed 3, Oxford, England, 2006, Oxford University Press.
- Forbes BA, Sahm DF, Weissfeld AS: *Bailey and Scott's diagnostic microbiology*, ed 12, St Louis, 2007, Mosby.
- Hsiung GD: *Diagnostic virology*, ed 3, New Haven, Conn, 1982, Yale University Press.
- Knipe DM, et al: *Fields virology*, ed 5, Philadelphia, 2006, Lippincott Williams & Wilkins.
- Lenette EH: *Laboratory diagnosis of viral infections*, ed 3, New York, 1999, Marcel Dekker.
- Menegus MA: Diagnostic virology. In Belshe RB, editor: *Textbook of human virology*, ed 2, St Louis, 1991, Mosby.
- Murray PR: *Pocket guide to clinical microbiology*, ed 3, Washington, DC, 2004, American Society for Microbiology Press.
- Persing DH, et al: *Molecular microbiology: diagnostic principles and practice*, ed 2, Washington, DC, 2011, American Society for Microbiology Press.
- Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG: *Clinical virology*, ed 3, Washington, DC, 2009, American Society for Microbiology Press.
- Specter S, et al: *Clinical virology manual*, ed 4, Washington, DC, 2009, American Society for Microbiology Press.
- Strauss JM, Strauss EG: *Viruses and human disease*, ed 2, San Diego, 2007, Academic.
- Versalovic J: *Manual of clinical microbiology*, ed 10, Washington, DC, 2011, American Society for Microbiology Press.
- Voyles BA: *The biology of viruses*, ed 2, Boston, 2002, McGraw-Hill.

### Página web

- Stannard L: *Viruses in cell culture*. [www.uct.ac.za/depts/mmi/stannard/linda.html](http://www.uct.ac.za/depts/mmi/stannard/linda.html). Accessed May 14, 2012.

## RESPUESTAS

---

1. La infección por el virus de la rabia puede identificarse mediante la observación de los cuerpos de inclusión de Negri y la presencia de proteínas víricas mediante inmunofluorescencia. También puede estudiarse una muestra tisular para descartar la presencia de genoma vírico mediante RT-PCR.

2. El genoma del virus del papiloma puede detectarse y se puede realizar su tipaje mediante hibridación *in situ* y análisis de la PCR utilizando cebadores y sondas de ADN específicos de cepa. No se utiliza la inmunofluorescencia porque las proteínas víricas pueden expresarse únicamente en un número reducido de células.

3. El VHS-1 y el VHS-2 pueden diferenciarse con anticuerpos específicos para cada tipo de virus. El anticuerpo puede utilizarse en una prueba de neutralización vírica, pero es mejor emplear técnicas de inmunofluorescencia o ELISA de células infectadas por cualquiera de los virus utilizando anticuerpos específicos de tipo. También se dispone de pruebas de PCR

para diferenciar el VHS-1 y el VHS-2. También pueden emplearse técnicas para secuenciar el genoma.

Las diferentes cepas de virus pueden diferenciarse mediante PCR de las regiones variables del genoma o mediante polimorfismo de la longitud de los fragmentos de restricción. Estas técnicas también servirán para diferenciar el VHS-1 del VHS-2.

4. La figura muestra que el título del suero del período de convalecencia extraído 3 semanas después del suero del período agudo sólo se diferencia en un tubo de dilución (doble). Para que la diferencia en el título de anticuerpos sea significativa, se precisa al menos una diferencia de cuatro veces. Por tanto, el paciente **no** estaba infectado por el virus H3N2.

5. La infección reciente se diagnostica mediante la detección del genoma del VIH mediante RT-PCR o una técnica relacionada. Estas técnicas amplifican el genoma que puede estar presente en la muestra. La presencia de la proteína vírica p24 también sería un signo indicativo de infección reciente. Es demasiado pronto como para diagnosticar de manera fiable la infección a través de la presencia de anticuerpos frente al VIH.

A diferencia de las bacterias, los virus son parásitos intracelulares obligados que utilizan la infraestructura biosintética de la célula hospedadora y sus enzimas para su replicación (v. cap. 44). Por tanto, es mucho más difícil inhibir la replicación vírica sin provocar simultáneamente una cierta toxicidad al organismo hospedador. La mayoría de los fármacos antivirales se dirigen frente a enzimas codificadas por los virus o estructuras víricas que desempeñan una función clave en el proceso de replicación. La mayor parte de estos compuestos son inhibidores bioquímicos clásicos de enzimas codificadas por virus. Algunos antivirales actúan, en realidad, estimulando las respuestas inmunitarias innatas que confieren protección al hospedador.

A diferencia de los fármacos antibacterianos, la actividad de casi todos los fármacos antivirales está limitada a virus concretos. Se han comercializado fármacos antivirales frente a virus que provocan una morbilidad y mortalidad significativas, a la vez que presentan objetivos razonables para la acción farmacológica (cuadro 48-1). Pero tal como ha ocurrido con los fármacos antibacterianos, también está apareciendo un fenómeno de resistencia frente a los fármacos antivirales, lo que constituye un problema creciente debido a la elevada tasa de mutación de los virus y la larga duración del tratamiento en algunos pacientes, especialmente en individuos inmunodeprimidos (p. ej., pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida [SIDA]).

## OBJETIVOS DE LOS FÁRMACOS ANTIVIRALES

Los diferentes objetivos de los fármacos antivirales (p. ej., estructuras, enzimas o procesos importantes o esenciales para la producción de virus) se describen con relación a las etapas del ciclo de replicación vírica que inhiben. Estos objetivos y sus productos antivirales respectivos se ofrecen en una lista en la tabla 48-1 (v. también cap. 44, fig. 44-9).

### Alteración del virión

Los virus con envoltura son sensibles a ciertos lípidos y moléculas semejantes a los detergentes que dispersan o alteran la membrana de la envoltura, lo que impide la adquisición del virus. El nonoxinol-9, un componente semejante a un detergente en las cremas anticonceptivas, puede inactivar al virus del herpes simple (VHS) y el virus de la inmunodeficiencia adquirida (VIH) e impide la adquisición del virus por vía sexual. Los rinovirus son sensibles a los ácidos, por lo que el ácido cítrico se puede incorporar a los tejidos faciales con el fin de inhibir la transmisión de estos patógenos.

### Unión

El primer paso de la replicación vírica está mediado por la interacción de una proteína de unión vírica con su receptor de la superficie celular. Esta interacción se puede inhibir mediante anticuerpos neutralizantes que se unen a la proteína de unión vírica, o mediante antagonistas de los receptores.

La administración de anticuerpos específicos (vacunación pasiva) es la forma más antigua de terapia antiviral. Entre los antagonistas de receptores se incluyen los análogos de péptidos o de azúcares del receptor celular o de la proteína de unión vírica que inhibe competitivamente la interacción del virus con la célula. Los fármacos que se unen a la molécula receptora de quimiocinas C-C 5 (CCR5) bloquean la unión del VIH a los macrófagos y a algunos linfocitos T CD4 para evitar la infección inicial. Los polisacáridos ácidos, como el sulfato de heparano y el sulfato de dextrano, interfieren en la unión vírica y se han sugerido para el tratamiento de la infección por VIH, VHS y otros virus.

### Penetración y pérdida de la envoltura

La introducción del genoma vírico en el citoplasma de la célula hospedadora requiere la penetración y la pérdida de la envoltura del virus. Compuestos como arildona, disoxaril, pleconaril y otros derivados del metil isoxazol inhiben la desaparición de la envoltura de los picornavirus al introducirse en una hendidura del cañón de unión al receptor de la cápside e impedir la disociación de la misma. En los virus que llevan a cabo la penetración por medio de vesículas endocíticas, ciertos cambios conformacionales de las proteínas de unión que favorecen la fusión o bien la alteración de la membrana provocada por el entorno ácido de la vesícula pueden desencadenar el proceso de pérdida de la envoltura. La amantadina, la rimantadina y otras aminas hidrófobas (bases orgánicas débiles) son productos antivirales que pueden neutralizar el pH de estos compartimentos e inhibir la pérdida de envoltura de la partícula vírica. La amantadina y la rimantadina tienen una actividad más específica frente al virus de la gripe A. Estas moléculas se unen a un canal del ión hidrógeno ( $H^+$ ) formado por la proteína  $M_2$  vírica y lo inhiben. Sin la afluencia de  $H^+$ , las proteínas de la matriz  $M_1$  no se disocian de la nucleocápside (pérdida de envoltura), por lo que se impide el movimiento de la nucleocápside hacia el núcleo, la transcripción y la replicación. La inhibición de este canal de protones también interrumpe el metabolismo correcto de la proteína hemaglutinina al final del ciclo de la replicación. En ausencia de un canal de protones  $M_2$  funcional, la hemaglutinina cambia su conformación y se transforma en su «forma de fusión», la cual se inactiva cuando atraviesa el entorno normalmente ácido del aparato de Golgi. La tromanadina, un derivado de la amantadina, inhibe la penetración del VHS. La penetración y la pérdida de envoltura del VIH son inhibidas por un péptido formado por 33 aminoácidos, T20 (enfuvirtida), que inhibe la acción de la proteína de fusión vírica gp41.

### Síntesis de ARN

A pesar de que la síntesis de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) es esencial para la producción del virus, no es un buen objetivo para los fármacos antivirales. Sería difícil inhibir la síntesis del ARNm vírico sin afectar la síntesis del

## CUADRO 48-1

**Virus que se pueden tratar con fármacos antivirales**

Virus del herpes simple  
 Virus de la varicela-zóster  
 Citomegalovirus  
 Virus de la inmunodeficiencia humana  
 Virus de la gripe A y B  
 Virus respiratorio sincitial  
 Virus de la hepatitis B y C  
 Papilomavirus  
 Picornavirus

ARNm celular. Los virus del ácido desoxirribonucleico (ADN) utilizan las transcriptasas de la célula hospedadora para la biosíntesis del ARNm. Las polimerasas de ARN codificadas por los virus ARN pueden no diferir en suficiente medida de las transcriptasas de la célula hospedadora para permitir la acción diferencial de los fármacos antivirales, mientras que la velocidad tan elevada a la cual mutan los virus ARN puede dar lugar a la generación de muchas cepas resistentes al fármaco. La **guanidina** y la **2-hidroxi-benzilbencimidina** son dos compuestos capaces de inhibir la síntesis del ARN de los picornavirus al unirse a su proteína 2C, la cual desempeña una función clave en la síntesis del ARN. La estructura de la **ribavirina** es semejante a la de la riboguanosina, por lo que inhibe la biosíntesis de nucleósidos, la preparación del ARNm y otros procesos (celulares y víricos) de gran importancia para la replicación de un gran número de virus.

El procesamiento (*splicing*) y la traducción adecuados del ARNm vírico se pueden inhibir mediante interferón y oligonucleótidos inversos. La **isatina  $\beta$ -tiosemicarbazona** induce la degradación del ARNm en las células infectadas por poxvirus, por lo que se utilizó como tratamiento frente a la viruela. La infección vírica de una célula tratada con **interferón** pone en marcha una cascada de acontecimientos bioquímicos que inhiben la replicación vírica. Específicamente se estimula la degradación del ARNm vírico y celular, y

se inhibe el ensamblaje ribosómico, lo que impide la síntesis proteica y la replicación vírica. El interferón se describe con mayor detalle en el **capítulo 10**. Se ha autorizado la utilización clínica del interferón y los inductores artificiales de interferón (**Ampligén, poli rI:rC**) (papiloma, hepatitis B o C) o bien se encuentran en fase de ensayos clínicos.

**Replicación del genoma**

La mayoría de fármacos antivirales son **análogos de nucleósidos** que presentan modificaciones de la base, el azúcar o ambos (**fig. 48-1**). Las **polimerasas de ADN** codificadas por los herpesvirus y las **transcriptasas inversas** características del VIH y el virus de la hepatitis B (VHB) *son el objetivo principal de la mayoría de fármacos antivirales debido a su función clave en la replicación vírica y a que difieren de las enzimas de la célula hospedadora*. Antes de ser usados por la polimerasa, los análogos de nucleósidos deben fosforilarse para convertirse en formas trifosfato por las enzimas víricas (p. ej., timidina cinasa del VHS), las enzimas celulares o ambas. Por ejemplo, la timidina cinasa del VHS y del virus de la varicela-zóster (VVZ) añade el primer fosfato a la molécula de **aciclovir (ACV)** y las enzimas celulares unen los grupos fosfato restantes. Los mutantes de VHS que carecen de la actividad de la timidina cinasa son resistentes a la acción de ACV. El análogo **azidotimidina (AZT)** y muchos otros análogos de nucleósidos son fosforilados por las enzimas celulares.

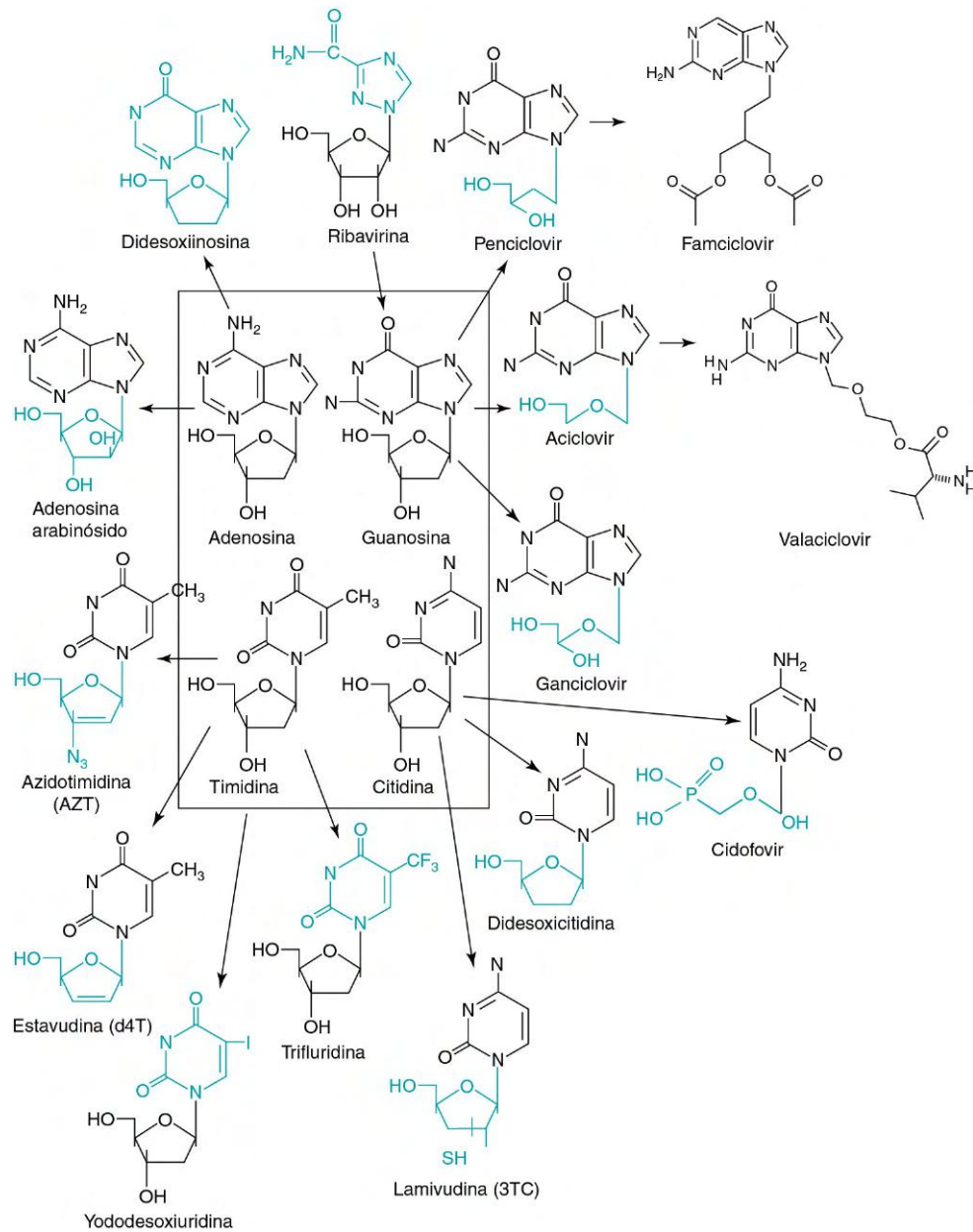
Los análogos de nucleósidos inhiben selectivamente las polimerasas víricas debido a que estas enzimas son menos específicas que las enzimas de la célula hospedadora. La enzima vírica fija análogos de nucleósidos con modificaciones de la base, el azúcar o ambos, con una potencia cientos de veces mayor que la enzima de la célula hospedadora. Estos fármacos **impiden la elongación de la cadena** como consecuencia de la ausencia de un 3'-hidroxilo en el azúcar o bien **impiden el reconocimiento y el emparejamiento de bases** como consecuencia de una modificación de las mismas (v. **fig. 48-1**). Entre los fármacos antivirales que provocan la terminación de la cadena de ADN por modificación de los residuos de azúcar o nucleósidos se incluyen ACV, ganciclovir (GCV), valaciclovir, penciclovir, famciclovir, adefovir, cidofovir, adenosina arabinósido (vidarabina,

**Tabla 48-1** Ejemplos de dianas de fármacos antivirales

| Fase de la replicación y objetivo          | Agente   | Virus diana  |
|--|--|--|
| Unión                                      | Análogos peptídicos de la proteína de adherencia | VIH (antagonista del correceptor CCR5)                         |
|  | Anticuerpos neutralizantes                       | La mayoría de virus  |
|  | Heparán y sulfato de dextrano                    | VIH, VHS   |
| Penetración y pérdida de envoltura         | Amantadina, rimantadina                          | Virus de la gripe A  |
|  | Tromantadina                                     | VHS  |
|  | Arildona, disoxaril, pleconaril                  | Picornavirus   |
| Transcripción                              | Interferón                                       | VHC, papilomavirus   |
|  | Oligonucleótidos inversos                        | —  |
| Síntesis proteica                          | Interferón                                       | VHC, papilomavirus   |
| Replicación del ADN (polimerasas)          | Análogos de nucleósidos                          | Herpesvirus; VIH; virus de la hepatitis B, poxvirus, etc.      |
|  | Fosfonoformato y ácido fosfonoacético            | Herpesvirus  |
| Biosíntesis de nucleósidos                 | Ribavirina                                       | Virus respiratorio sincitial; virus de la fiebre de Lassa, VHC |
| Aceptores de nucleósidos (timidina cinasa) | Análogos de nucleósidos                          | VHS; virus de la varicela-zóster                               |
| Procesamiento de las glucoproteínas        | —  | VIH  |
| Ensamblaje (proteasa)                      | Análogos de sustratos hidrófobos                 | VIH, VHC   |
| Ensamblaje (neuraminidasa)                 | Oseltamivir, zanamivir                           | Virus de la gripe A y B  |
| Integridad del virión                      | Nonoxinol-9                                      | VIH; VHS   |

ADN, ácido desoxirribonucleico; CCR5, receptor de quimiocinas C-C 5; VHC, virus de la hepatitis C; VHS, virus del herpes simple; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

\*Puede que algún tratamiento todavía no se haya aprobado para su uso en el ser humano.



**Figura 48-1** Estructura de los análogos de nucleósidos más comunes con función de fármaco antiviral. Se destacan las diferencias químicas entre el desoxinucleósido natural y los análogos farmacológicos antivirales. Las flechas indican fármacos relacionados. El valaciclovir es el L-valiléster del aciclovir. El fanciclovir es el análogo diacetil 6-desoxianálogo del penciclovir. Ambos fármacos se metabolizan en el fármaco activo en el hígado o la pared intestinal.

ara-A), zidovudina (AZT), lamivudina (3TC), didesoxicitidina y didesoxiinosina. Los fármacos antivirales que se incorporan al genoma vírico y provocan errores en la replicación (mutación) y transcripción (ARNm y proteínas inactivas) debido a una modificación de las bases del nucleósido son **ribavirina**, **5-yododesoxiuridina (idoxuridina)** y **trifluorotimidina (trifluridina)**. La rápida velocidad y la gran magnitud de la incorporación de nucleótidos durante la replicación vírica hacen que la replicación vírica del ADN sea especialmente sensible a la acción de estos fármacos. Se están desarrollando otros análogos de nucleósidos para su utilización como fármacos antivirales.

Los análogos de pirofosfatos similares a los productos de descomposición de la reacción de la polimerasa, como el **ácido fosfonórmico (foscarnet, PFA)** y el **ácido fosfonacético**, son inhibidores clásicos de las polimerasas de los herpesvirus. Compuestos como la **nevirapina**, la **delavirdina** y otros inhibidores de las transcriptasas distintos de los nucleósidos inversos

se unen a sitios de la enzima diferentes del sitio del sustrato y funcionan como inhibidores no competitivos de la enzima.

Las enzimas barredoras de desoxirribonucleótidos (p. ej., la timidina cinasa y la ribonucleósido reductasa de los herpesvirus) también constituyen el objetivo de los fármacos antivirales. La inhibición de estas enzimas reduce las concentraciones de desoxirribonucleótidos necesarias para la replicación del genoma vírico de ADN y, por tanto, la replicación vírica.

La integración del ADNc del VIH en el cromosoma del hospedador catalizada por la enzima integrasa vírica es fundamental para la replicación del virus. Actualmente se ha aprobado un inhibidor de la integrasa para el tratamiento frente al VIH.

### Síntesis de proteínas

Aunque la síntesis de proteínas bacterianas es el objetivo de muchos compuestos antibacterianos, la síntesis de proteínas

víricas es un objetivo poco adecuado para los fármacos antivirales. Los virus utilizan los ribosomas y los mecanismos sintéticos de la célula hospedadora para su replicación, lo que hace imposible llevar a cabo una inhibición selectiva. El **interferón  $\alpha$**  (IFN- $\alpha$ ) y el **interferón  $\beta$**  (IFN- $\beta$ ) detienen el virus al favorecer la inhibición de la mayor parte de las reacciones de biosíntesis proteica celular de la célula infectada. La inhibición de la modificación postraducción de las proteínas, como la proteólisis de una poliproteína vírica o la transformación de las glucoproteínas (castanospermina, desoxinójirimicina), puede inhibir la replicación vírica.

### Ensamblaje y liberación del virión

La **proteasa del VIH** es una molécula única y **esencial** para la formación de las partículas víricas y la producción de partículas infecciosas. Para diseñar inhibidores de la proteasa del VIH, como **saquinavir**, **ritonavir** e **indinavir** (*navir*, «no virus»), se han utilizado modelos moleculares asistidos por ordenador con el fin de diseñar inhibidores que encajen en el sitio activo de la enzima. Las estructuras enzimáticas se han definido mediante estudios de cristalografía por rayos X y biología molecular. El boceprevir y el telaprevir son dos nuevos inhibidores de la proteasa utilizados para el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC). Las proteasas de otros virus también constituyen el objetivo de otros fármacos antivirales.

La **neuraminidasa del virus de la gripe** también se ha convertido en un objetivo para los fármacos antivirales. El **zanamivir** y el **oseltamivir** actúan como inhibidores enzimáticos y, a diferencia de la amantadina y la rimantadina, pueden inhibir los virus de la gripe A y B. La amantadina y la rimantadina también inhiben la liberación del virus de la gripe A.

### Estimuladores de respuestas inmunitarias innatas protectoras en el hospedador

Los mejores compuestos antivirales son los producidos por las respuestas antivíricas innata e inmunitaria del hospedador. La estimulación o complementación de la respuesta natural constituye un abordaje eficaz para limitar o tratar las infecciones víricas. El **imiquimod**, el **resiquimod** y los **oligodesoxinucleótidos CpG** pueden estimular las respuestas innatas de las células dendríticas, los macrófagos y otras células al unirse a receptores de tipo *tol* para favorecer la liberación de citocinas protectoras y la activación de las respuestas inmunitarias celulares. El **interferón** y los inductores de interferón, como los polinucleótidos emparejados incorrectamente y el ARN bicatenario (p. ej., **Ampligén**, **poli rI:rC**) facilitan el tratamiento de las enfermedades crónicas causadas por el virus de la hepatitis C y los papilomavirus. Los **anticuerpos**, desarrollados de forma natural o mediante vacunación pasiva (v. caps. 10 y 11) impiden tanto la adquisición como la diseminación del virus. Por ejemplo, la vacunación pasiva se administra tras la exposición al virus de la rabia, el virus de la hepatitis A (VHA) y el VHB.

## ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDOS

La mayoría de fármacos antivirales aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense (tabla 48-2) son análogos de nucleósidos que inhiben las polimerasas víricas. Las resistencias frente al fármaco suelen deberse a una mutación de la polimerasa.

### Aciclovir, valaciclovir, penciclovir y famciclovir

El fármaco **aciclovir (ACV)** (acicloguanosina) y su derivado valilo, valaciclovir, se diferencian en algunas consideraciones

**Tabla 48-2** Algunos tratamientos con fármacos antivirales aprobados por la Food and Drug Administration estadounidense

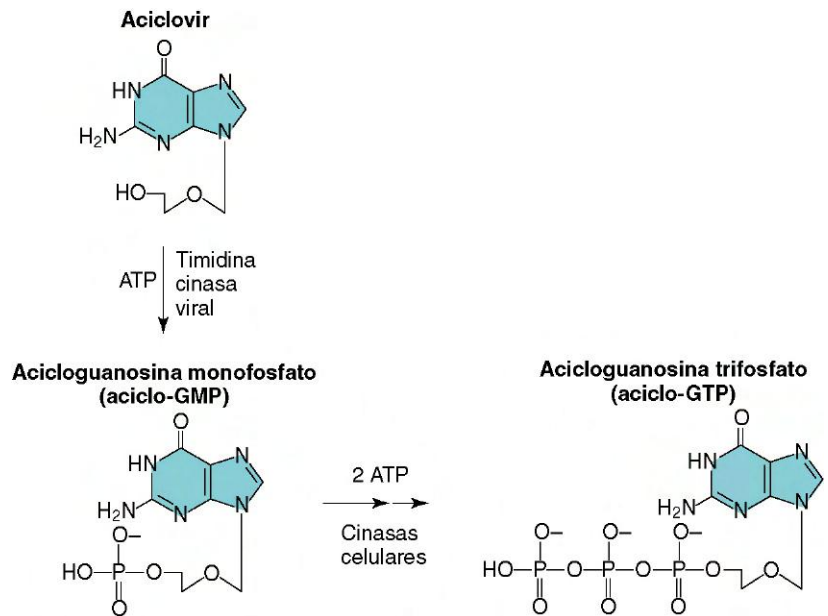
| Virus  | Fármaco antiviral  |
|--|--|
| <b>Virus del herpes simple y virus de la varicela-zóster</b>           | Aciclovir*<br>Valaciclovir*<br>Penciclovir<br>Famciclovir*<br>Yododesoxiuridina (idoxuridina) <sup>†</sup><br>Trifluridina           |
| <b>Citomegalovirus</b>   | Ganciclovir<br>Valganciclovir<br>Cidofovir<br>Fosfonoformato (foscarnet)   |
| <b>Virus de la gripe A</b>   | Amantadina<br>Rimantadina  |
| <b>Virus de la gripe A y B</b>   | Zanamivir<br>Oseltamivir   |
| <b>Virus de la hepatitis B</b>   | Lamivudina<br>Adefovir dipivoxil   |
| <b>Virus de la hepatitis C</b>   | Interferón $\alpha$ , ribavirina, boceprevir, telaprevir   |
| <b>Papilomavirus</b>   | Interferón $\alpha$  |
| <b>Virus respiratorio sincitial, virus de la fiebre de Lassa</b>       | Ribavirina   |
| <b>Picornavirus</b>  | Pleconaril   |
| <b>Virus de la inmunodeficiencia humana</b>                            |  |
| Inhibidores de la transcriptasa inversa de los análogos de nucleósidos | Azidotimidina (zidovudina)<br>Didesoxiinosina (didanosina)<br>Didesoxiciditina (zalcitabina)<br>Estavudina (d4T)<br>Lamivudina (3TC) |
| Inhibidores de la transcriptasa inversa de los no nucleósidos          | Nevirapina<br>Delavirdina  |
| Inhibidores de la proteasa   | Saquinavir<br>Ritonavir<br>Indinavir<br>Nelfinavir   |
| Inhibidores de la integrasa  | Raltegravir  |
| Antagonista del coreceptor CCR5  | Maraviroc  |
| Inhibidor de fusión  | Enfuvirtida  |

CCR5, receptor de quimiocinas C-C 5.

\*También activos frente al virus de la varicela-zóster.

<sup>†</sup>Sólo para uso tópico.

farmacológicas. El ACV difiere del nucleósido guanosina debido a la presencia de una cadena lateral acíclica (hidroxi-etoximetil) en lugar de un grupo ribosa o desoxirribosa. El ACV ejerce una acción selectiva frente al VHS y el VVZ, los herpesvirus que codifican una timidina cinasa (fig. 48-2). La timidina cinasa vírica activa el fármaco por fosforilación, y las enzimas de la célula hospedadora completan la transformación hasta la forma difosfato y, finalmente, hasta la forma trifosfato. Puesto que no se produce ninguna fosforilación inicial en las células no infectadas, no existe ningún fármaco activo que inhiba la síntesis de ADN celular o provoque toxicidad. La forma trifosfato de ACV provoca la terminación de la síntesis de la cadena de ADN vírico, ya que no hay un grupo 3'-hidroxilo en la molécula de ACV que permita la elongación de la cadena. La toxicidad mínima de ACV también es un resultado de un uso por parte de la polimerasa de ADN vírica que supera en 100 veces o más el uso que hacen las polimerasas de ADN celulares. La **resistencia al ACV** aparece como consecuencia de una mutación de la timidina



**Figura 48-2** Activación del aciclovir (ACV) (acicloguanosina) en las células infectadas con el virus del herpes simple. El ACV se convierte en acicloguanosina monofosfato (*aciclo-GMP*) por efecto de la timidina cinasa específica de los herpesvirus, y luego en acicloguanosina trifosfato (*aciclo-GTP*) por efecto de las cinasas celulares. *ATP*, adenosina trifosfato.

cinasa que impida la activación de ACV o bien una mutación de la polimerasa de ADN que impida su unión a ACV.

El ACV es eficaz frente a las infecciones por VHS como la encefalitis, el herpes diseminado y otras enfermedades graves provocadas por este grupo de virus. El hecho de que no sea tóxico para células no infectadas permite su uso y el de sus análogos como tratamiento profiláctico para impedir brotes recurrentes, especialmente en individuos inmunodeprimidos. Un episodio recurrente se puede evitar si se trata antes o poco tiempo después de que intervenga el factor desencadenante. Este fármaco inhibe la replicación del VHS, pero es incapaz de eliminar una infección latente por VHS.

El fármaco **valaciclovir**, éster valilo de ACV, se absorbe más eficazmente tras su administración oral y se convierte rápidamente en ACV, aumentando la biodisponibilidad de este último en el tratamiento de las infecciones por VHS y los cuadros graves de VVZ. El ACV y el valaciclovir también se pueden usar para el tratamiento de la infección por VVZ, aunque se necesitan dosis más elevadas. El VVZ es menos sensible a este compuesto debido a que el ACV es fosforilado con menor eficacia por la timidina cinasa del VVZ.

El **penciclovir** inhibe el VHS y el VVZ de la misma forma que ACV, pero se concentra y persiste en las células infectadas en mayor medida que este compuesto. También posee una cierta actividad frente al virus de Epstein-Barr y el citomegalovirus (CMV). El **famciclovir** es un derivado profármaco de penciclovir que se absorbe por vía oral y se transforma en penciclovir en el hígado o la mucosa intestinal. La resistencia a penciclovir y a famciclovir se desarrolla de la misma forma que la resistencia frente a ACV.

### Ganciclovir

El **ganciclovir (GCV)** (dihidroxiropoximetil guanina) se distingue de ACV porque tiene un único grupo hidroximetilo en la cadena lateral acíclica (v. fig. 48-1). La consecuencia más destacada de esta adición es la aparición de una considerable actividad frente al CMV. El CMV no codifica la timidina cinasa, pero una proteína cinasa codificada por el virus es capaz de fosforilar las moléculas de GCV. Una vez activado

por fosforilación, el GCV inhibe todas las polimerasas de ADN de los herpesvirus. Las polimerasas de ADN víricas tienen una afinidad por el fármaco 30 veces superior que la polimerasa de ADN celular. Al igual que en el caso de ACV, se ha creado un éster valilo de GCV (**valganciclovir**) con el fin de mejorar el perfil farmacológico de GCV.

El GCV es eficaz para el tratamiento de la retinitis por CMV y tiene una cierta eficacia para el tratamiento de la esofagitis, la colitis y la neumonía por CMV en pacientes con SIDA. Su uso se ve limitado porque el fármaco puede provocar toxicidad medular y de otro tipo. Es interesante destacar que esta toxicidad potencial se ha utilizado como base para el desarrollo de un tratamiento antitumoral. En una aplicación, un gen de la timidina cinasa del VHS se incorporó a las células de un tumor cerebral utilizando un retrovirus como vector. El retrovirus se replicó solamente en las células tumorales en fase de proliferación y la timidina cinasa tan sólo se expresó en las células tumorales, haciéndolas sensibles a GCV.

### Cidofovir y adefovir

El **cidofovir** y el **adefovir** son dos análogos de nucleótidos que contienen un grupo fosfato unido al análogo del azúcar. Esta adición hace innecesaria la fosforilación inicial por una enzima vírica. Los compuestos que poseen este tipo de análogo de azúcar funcionan como sustratos de las polimerasas de ADN o las transcriptasas inversas y actúan sobre un abanico más amplio de virus sensibles. El cidofovir, un análogo de la citidina, ha recibido la aprobación para su uso en infecciones por CMV en pacientes con SIDA, pero también inhibe la replicación de los poliomavirus y papilomavirus e inhibe las polimerasas de los herpesvirus, los adenovirus y los poxvirus. El adefovir y el adefovir dipivoxil (un profármaco diéster) son análogos de la adenosina y se emplean como tratamiento de las infecciones por el VHB.

### Azidotimidina

Desarrollado originalmente como fármaco anticancerígeno, la **azidotimidina (AZT)** fue el primer tratamiento útil en las infecciones por VIH. La AZT, un nucleósido análogo de la



timidina, inhibe la transcriptasa inversa del VIH (v. fig. 48-1). Igual que otros nucleósidos, la AZT debe someterse a una fosforilación por enzimas de la célula hospedadora. Carece del grupo 3'-hidroxilo necesario para la elongación de la cadena de ADN e impide la síntesis del ADN complementario. El efecto terapéutico selectivo de AZT procede de la sensibilidad 100 veces menor de la polimerasa de ADN de la célula hospedadora en comparación con la transcriptasa inversa del VIH.

A los individuos infectados por VIH con recuentos bajos de linfocitos T CD4 se les administra un tratamiento continuo de AZT por vía oral para evitar la progresión de la enfermedad. El tratamiento con AZT en mujeres embarazadas infectadas por VIH puede reducir la probabilidad o llegar a impedir la transmisión del virus al feto. Los efectos secundarios de la AZT oscilan desde náuseas hasta mielotoxicidad potencialmente mortal.

La elevada tasa de error de la VIH polimerasa crea numerosas mutaciones y estimula el desarrollo de cepas resistentes a los fármacos antivirales. Este problema se controla administrando un tratamiento polifarmacológico como terapia inicial (**tratamiento antirretroviral de gran actividad [TARGA]**). Para el VIH es más difícil desarrollar resistencias a múltiples fármacos con varias dianas enzimáticas. Es probable que las cepas de VIH resistentes a diversos fármacos sean notablemente más débiles que las cepas progenitoras.

### Didesoxiinosina, didesoxicitidina, estavudina y lamivudina

Se han aprobado otros análogos nucleósidos como fármacos anti-VIH. La **didesoxiinosina** (didanosina) es un análogo de nucleósidos que se convierte en didesoxiadenosina trifosfato (v. fig. 48-1). Igual que la AZT, la didesoxiinosina, la **didesoxicitidina** y la **estavudina** (d4T) carecen de un grupo 3'-hidroxilo. El azúcar modificado unido a la **lamivudina** (2'-desoxi-3'-tiacitidina, 3TC) también inhibe la transcriptasa inversa del VIH al impedir la elongación de la cadena de ADN y la replicación de este virus. Estos fármacos están disponibles para el tratamiento del SIDA que no responde al tratamiento con AZT, o pueden administrarse combinados con AZT. La lamivudina también es activa frente a la polimerasa-transcriptasa inversa del VHB. La mayoría de los fármacos anti-VIH pueden producir efectos adversos tóxicos.

### Ribavirina

El fármaco **ribavirina** es un análogo del nucleósido guanosina (v. fig. 48-1), aunque se diferencia de ésta en que su anillo base está incompleto y abierto. Igual que otros análogos de nucleósidos, la ribavirina debe fosforilarse para disponer de actividad. El fármaco es activo *in vitro* frente a una gran variedad de virus.

El monofosfato de ribavirina se parece al monofosfato de guanosina e inhibe la biosíntesis de nucleósidos, la formación de la cabeza del extremo del ARNm y otros procesos importantes para la replicación de muchos virus. La ribavirina agota las reservas celulares de guanina inhibiendo la inosina monofosfato deshidrogenasa, una enzima importante en la ruta de síntesis de la guanosina. También impide la síntesis del extremo 5' del ARNm al interferir en la guanilación y la metilación de la base del ácido nucleico. Además, el trifosfato de ribavirina inhibe las polimerasas de ARN y estimula la hipermutación del genoma vírico. Sus múltiples puntos de acción pueden explicar la inexistencia de mutantes resistentes a la ribavirina.

La ribavirina se administra en forma de aerosol a los niños con bronconeumonía grave provocada por el virus respiratorio sincitial, y se puede administrar a adultos con gripe o sarampión graves. El fármaco puede ser eficaz para tratar el virus de la gripe B, así como las fiebres hemorrágicas de Lassa, del valle del Rif, de Crimea-Congo, de Corea y de Argentina, para las que se administra por vía oral o intravenosa. Se ha aprobado el uso de ribavirina frente a la infección por el VHC en combinación con IFN- $\alpha$ . El tratamiento puede acompañarse de efectos adversos graves.

### Otros análogos de nucleósidos

Los análogos **idoxuridina**, **trifluorotimidina** (v. fig. 48-1) y **fluorouracilo** son análogos de la timidina. Estos fármacos 1) inhiben la biosíntesis de la timidina, un nucleótido esencial para la síntesis del ADN, o 2) sustituyen a la timidina y se incorporan al ADN vírico. Estas acciones inhiben la síntesis de virus o provocan extensas lecturas erróneas del genoma, lo que da lugar a la mutación e inactivación del virus. Estos fármacos se dirigen a células en las que se está produciendo una intensa replicación del ADN, como es el caso de las infectadas por VHS, y protegen a las células en estado estacionario frente al daño.

La idoxuridina fue el primer fármaco anti-VHS aprobado para su uso en humanos aunque ha sido sustituida por la trifluridina y otros productos más eficaces y menos tóxicos. El fluorouracilo es un fármaco antineoplásico que destruye las células de crecimiento rápido, aunque también se ha utilizado para el tratamiento tópico de las verrugas provocadas por los papilomavirus humanos.

La **adenina arabinósido** fue el principal fármaco anti-VHS hasta que se descubrió ACV, pero ya no se utiliza en la actualidad. El ara-A es un análogo del nucleósido adenosina en el que la molécula de azúcar arabinosa se sustituye por desoxirribosa (v. fig. 48-1). Este producto es fosforilado por las enzimas celulares, incluso en las células no infectadas. Ara-A tiene un mayor potencial de causar toxicidad que ACV y es difícil de administrar. La enzima vírica es entre 6 y 12 veces más sensible que la enzima celular. Puede aparecer resistencia como resultado de la mutación de la polimerasa de ADN vírica.

Se están investigando muchos otros análogos de nucleósidos que tienen actividad antivírica para su aplicación clínica frente a los herpesvirus, el VHB y el VIH.

## INHIBIDORES DE LA POLIMERASA NO NUCLEÓSIDOS

El **foscarnet** (PFA) y el ácido fosfonoacético (PAA) relacionado con él son compuestos sencillos que se parecen a los pirofosfatos (fig. 48-3). Estos fármacos impiden la replicación vírica al fijarse al punto de unión de pirofosfatos de la polimerasa de ADN para inhibir la unión con los nucleótidos. Las moléculas de PFA y PAA no inhiben las polimerasas celulares a concentraciones farmacológicas, pero pueden provocar problemas renales y de otro tipo debido a su capacidad para quelar los iones metales divalentes (p. ej., calcio) e incorporarse a los huesos. El PFA inhibe la polimerasa de ADN de los herpesvirus y la transcriptasa inversa del VIH sin necesidad de ser fosforilado por las nucleósido cinasas (p. ej., timidina cinasa). Se ha autorizado la administración de PFA para el tratamiento de la retinitis por CMV de los pacientes aquejados de SIDA.

La **nevirapina**, la **delavirdina**, el **efavirenz** y otros inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos se unen

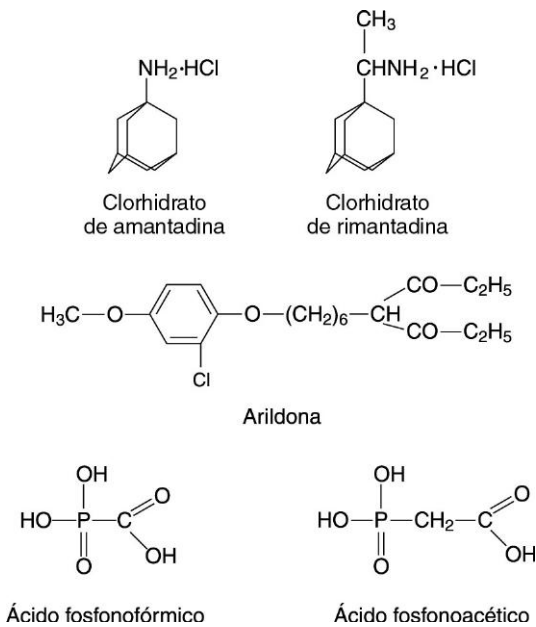


Figura 48-3 Estructuras de fármacos antivirales no nucleósidos.

a sitios de la enzima distintos a los que se une el sustrato. Puesto que los mecanismos de acción de estos fármacos difieren de los de los análogos de nucleósidos, el mecanismo de resistencia del VIH a estos agentes también es distinto. En consecuencia, estos fármacos pueden ser muy útiles cuando se combinan con análogos de nucleósidos para el tratamiento de la infección por el VIH.

## INHIBIDORES DE LA PROTEASA

La estructura única de la proteasa del VIH y su función clave en la producción de una cápsula vírica funcional ha convertido a esta enzima en un buen objetivo para los fármacos antivirales. El **saquinavir**, el **indinavir**, el **ritonavir**, el **nelfinavir**, el **amprenavir** y otros agentes actúan introduciéndose en el sitio activo hidrófobo de la enzima con el fin de inhibir su acción. Como sucede con otros fármacos anti-VIH, las cepas resistentes a los fármacos aparecen como consecuencia de la mutación de la proteasa. La combinación de un inhibidor de la proteasa con AZT y un segundo análogo de nucleósidos (TARGA) puede reducir los valores sanguíneos de VIH hasta límites indetectables. Además, es menos probable el desarrollo de resistencias frente a un «cóctel» de fármacos anti-VIH que frente a un único compuesto. Los inhibidores de proteasas tienen un gran potencial en el tratamiento de las infecciones por el virus de la hepatitis C y otros virus.

## FÁRMACOS ANTIGRIPALES

La **amantadina** y la **rimantadina** son aminas anfipáticas con eficacia clínica frente al virus de la gripe A, pero no frente al virus de la gripe B (v. fig. 48-3). Estos fármacos tienen diversos efectos sobre la replicación del virus de la gripe A. Ambos compuestos son acidotróficos y se concentran en el contenido de las vesículas citoplásmicas involucradas en la entrada del virus de la gripe. Este efecto puede inhibir el cambio conformacional de la proteína hemaglutinina mediado por ácidos que facilita la fusión de la envoltura del virus con la membrana celular. Sin embargo, la especificidad por

el virus de la gripe A se debe a su capacidad para unirse e inhibir el canal de protones formado por la proteína de membrana M<sub>2</sub> de este patógeno vírico. La resistencia se debe a una alteración de M<sub>2</sub> o la proteína hemaglutinina.

La amantadina y la rimantadina pueden ser útiles para aliviar una infección por el virus de la gripe A cuando se administran durante las 48 horas siguientes al contagio. También son útiles como tratamiento profiláctico en lugar de una vacuna. Además, la amantadina constituye un tratamiento alternativo en la enfermedad de Parkinson. El principal efecto tóxico se observa en el sistema nervioso central, y algunos pacientes presentan nerviosismo, irritabilidad e insomnio.

El **zanamivir** y el **oseltamivir** inhiben el virus de la gripe A y B debido a que son inhibidores enzimáticos de la neuraminidasa de estos virus. La inhibición de la neuraminidasa permite que la hemaglutinina vírica se una al ácido siálico de otras glucoproteínas para formar coágulos e impedir el ensamblaje y la liberación de los virus. Estos fármacos reducen la duración de la enfermedad cuando se administran durante las 48 horas siguientes al inicio de la infección.

## INMUNOMODULADORES

Se han aprobado formas de IFN- $\alpha$  modificadas por ingeniería genética para su administración en el ser humano. Los interferones actúan uniéndose a los receptores de la superficie celular e iniciando una respuesta celular antivírica. Además, los interferones estimulan la respuesta inmunitaria y favorecen la eliminación inmunitaria de la infección vírica.

El IFN- $\alpha$  es activo frente a muchas infecciones víricas, incluidas las hepatitis A, B, y C, el VHS, el papilomavirus y el rinovirus. Se ha aprobado para el tratamiento del condiloma acuminado (verrugas genitales, una presentación del papilomavirus) y la hepatitis C (en especial con ribovirina). La unión de polietileno glicol al IFN- $\alpha$  (IFN- $\alpha$  pegilado) aumenta su potencia. El IFN- $\alpha$  pegilado se emplea con ribavirina como tratamiento de las infecciones por virus de la hepatitis C. El interferón natural origina unos síntomas similares a los de la gripe en muchas infecciones virémicas y del aparato respiratorio, y el compuesto sintético tiene efectos similares durante el tratamiento. El interferón se explica más ampliamente en los capítulos 10 y 45.

El **imiquimod**, un ligando de receptores de tipo *toll*, estimula respuestas inmunitarias para atajar la infección vírica. Este abordaje terapéutico puede activar respuestas protectoras locales frente a los papilomavirus, los cuales suelen eludir los mecanismos de control inmunitario.

## CONTROL DE INFECCIONES

En los hospitales y las instituciones de asistencia sanitaria es esencial el control de las infecciones. La propagación de los virus respiratorios es la más difícil de evitar. La diseminación vírica se puede controlar de las siguientes formas:

1. Limitando los contactos personales con las fuentes de infección (p. ej., llevando guantes, mascarilla, gafas y aplicando cuarentenas).
2. Mejorando la higiene, las condiciones sanitarias y la desinfección.
3. Asegurándose de que todo el personal está vacunado frente a las enfermedades habituales.
4. Educando a todo el personal sobre los puntos 1, 2 y 3 y en las formas de reducir los comportamientos de riesgo.

Los métodos de desinfección son distintos para cada virus y dependen de su estructura. La mayoría de los virus se

inactiva con etanol al 70%, lejía clorada al 15%, glutaraldehído al 2%, formaldehído al 4% o un proceso de autoclavado (como se describe en las «Normas para la prevención de la transmisión del virus de la inmunodeficiencia humana y del virus de la hepatitis B para trabajadores sanitarios y cuerpos de seguridad», editado en 1989 por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades [CDC] estadounidenses). La mayoría de los virus con envoltura no requiere un tratamiento tan riguroso ya que se inactivan con jabón y detergentes. También existen otros medios de desinfección.

Para manipular sangre humana se necesitan precauciones especiales «universales»; es decir, siempre se debe suponer que la sangre puede estar contaminada por el VIH o el VHB y se debe manipular con precaución. Además de estos procedimientos, se deben adoptar precauciones especiales con las agujas hipodérmicas y el instrumental quirúrgico contaminados con sangre. Los CDC disponen de directrices específicas.

El control de un brote normalmente requiere la identificación del origen o el reservorio del virus, seguida de la limpieza, cuarentena, vacunación o una combinación de estas medidas. El primer paso para controlar un brote de gastroenteritis o hepatitis A es la identificación de los alimentos, el agua o posiblemente el centro infantil que constituye la fuente del brote.

Los programas de formación pueden favorecer el cumplimiento de los programas de inmunización y ayudar a la gente a cambiar los estilos de vida relacionados con la transmisión vírica. Estos programas han tenido un impacto muy significativo en la reducción de la prevalencia de las enfermedades que se pueden prevenir por medio de la vacunación, como la viruela, la polio, el sarampión, la parotiditis y la rubéola. Se espera que los programas de formación también ayuden a favorecer cambios en los estilos de vida y hábitos que limiten la diseminación del VHB y el VIH transmitidos a través de la sangre y por vía sexual.

## PREGUNTAS

1. *Elabore un listado de las etapas de la replicación vírica que constituyan objetivos poco adecuados para los fármacos antivirales. ¿Por qué?*
2. *¿Qué virus se pueden tratar con un fármaco antiviral? Distinga los virus que se pueden tratar con un análogo de nucleósidos con actividad frente a los virus.*
3. *¿A qué enzima o proteína corresponde la mutación (identifíquela) del gen que confiere resistencia*

*a los siguientes fármacos antivirales: ACV, ara-A, fosfonoformato, amantadina, AZT?*

4. *Un paciente se ha contagiado con virus de la gripe A y es el tercer día que presenta síntomas. Ha oído que existe un fármaco antigripal y pide ser tratado con él. Usted le dice que el tratamiento no es adecuado. ¿A qué productos terapéuticos se refiere el paciente, y por qué no ha querido usted aplicar el tratamiento?*
5. *¿Qué métodos de desinfección son suficientes para inactivar los siguientes virus: VHA, VHB, VHS, rinovirus?*
6. *¿Qué precauciones deben tener en cuenta los profesionales sanitarios para protegerse de las infecciones por los siguientes virus: VHB, virus de la gripe A, VHS (panadizo) y VIH?*

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

## BIBLIOGRAFÍA

- Carter J, Saunders V: *Virology: principles and applications*, Chichester, England, 2007, Wiley.
- Cohen J, Powderly WG: *Infectious diseases*, ed 2, St Louis, 2004, Mosby.
- Collier L, Oxford J: *Human virology*, ed 3, Oxford, England, 2006, Oxford University Press.
- De Clercq E: A 40-year journey in search of selective antiviral chemotherapy, *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 51:1-24, 2011.
- Flint SJ, et al: *Principles of virology: molecular biology, pathogenesis and control of animal viruses*, ed 3, Washington, DC, 2009, American Society for Microbiology Press.
- Galasso GJ, Whitley RJ, Merigan TC: *Antiviral agents and human viral diseases*, ed 4, Philadelphia, 1997, Lippincott.
- Hodinka RL: What clinicians need to know about antiviral drugs and viral resistance, *Infect Dis Clin North Am* 11:945-967, 1997.
- Knipe DM, et al: *Fields virology*, ed 5, Philadelphia, 2006, Lippincott Williams & Wilkins.
- Richman DD: Antiviral drug resistance, *Antiviral Res* 71:117-121, 2006.
- Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG: *Clinical virology*, ed 3, Washington, DC, 2009, American Society for Microbiology Press.
- Strauss JM, Strauss EG: *Viruses and human diseases*, ed 2, San Diego, 2007, Academic.
- Voyles BA: *The biology of viruses*, ed 2, Boston, 2002, McGraw-Hill.

### Páginas web

- U.S. Food and Drug Administration: *Antiretroviral drugs used in the treatment of HIV infection*. [www.fda.gov/ForConsumers/byAudience/ForPatientAdvocates/HIVandAIDSactivities/ucm118915.htm](http://www.fda.gov/ForConsumers/byAudience/ForPatientAdvocates/HIVandAIDSactivities/ucm118915.htm). Accessed May 14, 2012.
- U.S. Food and Drug Administration: *Influenza (flu) antiviral drugs and related information*. [www.fda.gov/drugs/drugsafety/informationbydrugclass/ucm100228.htm](http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/informationbydrugclass/ucm100228.htm). Accessed May 14, 2012.

## RESPUESTAS

1. Los pasos de la replicación vírica que dependen de los procesos celulares son generalmente malas dianas de los fármacos antivirales. Entre los mismos se encuentran la síntesis de proteínas y la síntesis y el procesamiento del ARNm (p. ej., corte y empalme, adición de la caperuza).

2. Virus tratables:

### Virus ADN

VHS (tratable con análogos de nucleósidos).

VVZ (tratable con análogos de nucleósidos).

CMV (tratable con análogos de nucleósidos).

Virueta (tratable con análogos de nucleósidos).

Hepatitis B (tratable con análogos de nucleósidos).

### Virus ARN

Picornavirus.

Virus de la gripe A.

Virus de la gripe A y B.

Virus sincitial respiratorio (tratable con análogos de nucleósidos).

VHC (tratable con análogos de nucleósidos).

VIH (tratable con análogos de nucleósidos).

3. Aciclovir: ADN polimerasa, timidina cinasa del VHS o del VVZ.

Ara-A: ADN polimerasa del VHS.

Fosfonoformato: ADN polimerasa de los herpesvirus (p. ej., CMV).

Amantadina: proteína M<sub>2</sub> del virus de la gripe A.

AZT: ADN polimerasa dependiente de ARN del VIH.

4. La amantadina y la rimantadina inhiben la replicación del virus de la gripe A al impedir la pérdida de la envoltura del virus en el citoplasma. Estos fármacos son eficaces como profilaxis y antes de que se produzcan respuestas inmunitarias e

inflamatorias. El oseltamivir y el zanamivir son inhibidores de la neuraminidasa que inhiben a los virus de la gripe A y B al impedir la correcta liberación de los virus.

5. El VHA y los rinovirus son picornavirus cuya desinfección precisa métodos muy diferentes. El VHA es un enterovirus resistente a los detergentes y al ácido. Su desinfección requiere el tratamiento minucioso con glutaraldehído al 2% (una proteína fijadora por formación de enlaces cruzados), limpieza del inodoro con ácido hidrocórico al 23% y compuestos de amonio cuaternario o lejía (hipoclorito sódico) al ≈10%. También es apropiado utilizar el autoclave. Por otro lado, los rinovirus pueden desinfectarse con ácidos suaves, como el ácido cítrico, así como con los tratamientos descritos para el VHA. Para inactivar virus con envoltura, como el VHB y el VHS, se utilizan detergentes, etanol o isopropanol al 70%, ácido, peróxido de hidrógeno a concentración superior al 3%, lejía al ≈10% y yodóforos.

6. En el caso del VHB y del virus de la gripe A la mejor protección es la vacunación. La propagación del virus de la gripe A por aerosoles es tan contagiosa que la vacunación es la mejor prevención. En el caso del VHB, así como en el del VIH y el VHC, se deben emplear las precauciones universales para evitar la transmisión y el contacto con las infecciones que se transmiten por la sangre. Todos los hemoderivados deben tratarse como si estuviesen infectados por estos virus. Entre las precauciones universales se encuentran el uso de prendas de protección, gafas y guantes; así como no doblar, no reencapuchar ni retirar agujas contaminadas u otro material cortante. El material contaminado debe eliminarse o desinfectarse como ha sido descrito en la pregunta 5. En el caso del VHS, se deben utilizar guantes para evitar la infección. No se dispone de vacunas frente al VHS.

Una mujer divorciada de 47 años, sexualmente activa, acude para someterse a una revisión ginecológica rutinaria. Es fumadora de un paquete de cigarrillos al día. Se realiza un frotis de Papanicolaou (Pap) y el informe indica la existencia de una lesión intraepitelial escamosa (LIE) de alto grado correspondiente a una displasia moderada y a una neoplasia intraepitelial cervical (CIN) de grado 2. El estudio mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) indica que las células de la lesión sufren infección por el papilomavirus humano 16 (PVH-16).

1. *¿Qué propiedades del PVH-16 favorecen el desarrollo del cáncer cervical?*
2. *¿Cómo se transmite el virus?*
3. *¿De qué tipo es la respuesta inmunitaria al virus?*
4. *¿Cómo pueden evitarse la transmisión y la enfermedad?*

Un varón de 42 años acude a su médico 9 meses después de un trasplante pulmonar por presentar visión doble, dificultad para el habla, alteraciones del funcionamiento muscular, alteraciones del equilibrio, hormigueos en las manos y los pies y problemas de memoria. Un mes más tarde presentaba dificultades para el habla y precisaba ayuda para realizar con normalidad las funciones diarias. Su estado mental y físico empeoró progresivamente. Fue tratado con cidofovir y se rebajó el tratamiento inmunodepresor, pero la enfermedad progresó a la parálisis y terminó falleciendo. En la biopsia cerebral se observaron lesiones con áreas de desmielinización, astrocitosis con núcleos atípicos y abundantes histiocitos. El estudio mediante PCR demostró la presencia del virus del polio JC en la lesión, lo que confirmó el diagnóstico de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

5. *¿Qué propiedades del virus JC favorecen el desarrollo de la LMP?*
6. *¿Por qué esta enfermedad también es prevalente en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)? ¿Qué otros grupos de pacientes presentan riesgo de sufrir esta enfermedad y por qué?*

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

La familia que antes se llamaba familia papovavirus (Papovaviridae) se ha dividido en dos familias, Papillomaviridae y Polyomaviridae (tabla 49-1). Estos virus son capaces de producir infecciones líticas, crónicas, latentes y transformadoras en función de la identidad de la célula hospedadora. Los papilomavirus humanos (PVH) producen **verrugas**, y varios genotipos se asocian al cáncer humano (p. ej., **carcinoma cervical**). Los virus BK y JC, pertenecientes al género **Polyomaviridae**, suelen provocar una infección asintomática, si bien se asocian a nefropatía y **leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)**, respectivamente, en los individuos inmunodeprimidos. El virus simio 40 (SV40) es el prototipo de poliomavirus.

Los papilomavirus y poliomavirus son virus pequeños sin envoltura con cápside icosaédrica y un genoma de ácido desoxirribonucleico (ADN) circular bicatenario (cuadro 49-1). Codifican proteínas que estimulan la proliferación celular, lo cual facilita la replicación vírica lítica en las células permisivas, aunque **puede provocar una transformación oncogénica en las células no permisivas**. Los poliomavirus, en especial SV40, se han estudiado detalladamente como modelo de virus oncogénicos.

## PAPILOMAVIRUS HUMANOS

### Estructura y replicación

La clasificación de los PVH se basa en la homología de la secuencia de ADN. Se han identificado, al menos, 100 tipos que se han clasificado en 16 grupos (A a P). Los PVH también se pueden dividir en **PVH cutáneos** o **PVH mucosos** dependiendo del tejido susceptible. Este último grupo incluye un grupo asociado al cáncer cervical. Los virus de un grupo suelen producir tipos similares de verrugas.

La cápside icosaédrica del PVH presenta un diámetro comprendido entre 50 y 55 nm y está formada por dos proteínas estructurales que forman 72 capsómeros (fig. 49-1). El genoma del PVH es circular y consta aproximadamente de 8.000 pares de bases. El ADN del PVH codifica siete u ocho genes de expresión temprana (*E1* a *E8*), dependiendo del virus, y dos genes de expresión tardía o estructurales (*L1* y *L2*). Una región reguladora en dirección 5' contiene las secuencias de control de la transcripción, la secuencia N-terminal compartida para las proteínas de expresión temprana y el origen de la replicación. Todos los genes se localizan en una cadena (la cadena positiva) (fig. 49-2).

**Tabla 49-1** Papilomavirus y poliomavirus humanos y sus enfermedades

| Virus         | Enfermedad  |
|---------------|---|
| Papilomavirus | Verrugas, condilomas, papilomas, cáncer cervical*     |
| Poliomavirus  |   |
| Virus BK      | Nefropatía <sup>†</sup>                               |
| Virus JC      | Leucoencefalopatía multifocal progresiva <sup>†</sup> |

\*Los genotipos de alto riesgo se encuentran presentes en el 99,7% de los carcinomas cervicales.

<sup>†</sup>La enfermedad afecta a pacientes inmunodeprimidos.

La proteína L1 del PVH es la proteína de unión vírica e inicia la replicación al unirse a integrinas de la superficie celular. La replicación también es controlada por la maquinaria de transcripción de la célula, y se determina según el estado de diferenciación de la piel o las células epiteliales de la mucosa (fig. 49-3). El virus accede a la capa de células basales a través de roturas de la piel. Los genes víricos de expresión temprana estimulan la proliferación celular, por lo que facilitan la replicación del genoma vírico por la polimerasa de ADN de la célula hospedadora cuando las células se dividen. El incremento del número de células inducido por el virus provoca el engrosamiento del estrato espinoso (*stratum spinosum*) y la capa celular basal (verruca, condiloma o papiloma). A medida que la célula basal se diferencia, los factores nucleares específicos expresados en las distintas capas y tipos de piel y mucosa promueven la transcripción de los distintos genes víricos. La expresión de los genes víricos se relaciona con la expresión de queratinas específicas. Los genes de expresión tardía que codifican las proteínas estructurales se expresan únicamente en la capa superior totalmente diferenciada y el virus se ensambla en el núcleo. El virus aprovecha la maduración de las células de

la piel para atravesar las capas cutáneas y desprenderse con las células muertas de la capa superior.

## Patogenia

Los papilomavirus infectan y se replican en el epitelio escamoso de la piel (**verrugas**) y las membranas mucosas (**papiloma genital, oral y conjuntival**), donde inducen la proliferación epitelial. Los tipos de PVH se caracterizan por su notable especificidad histórica y provocan distintos cuadros patológicos. La verruga se desarrolla como consecuencia del estímulo vírico de crecimiento celular y el engrosamiento de los estratos basal y espinoso, así como del granuloso. Los **coilocitos**, característicos de la infección por papilomavirus, son queratinocitos hipertrofiados con halos transparentes que rodean los núcleos arrugados. El desarrollo de la verruga suele requerir entre 3 y 4 meses (fig. 49-4). La infección vírica suele permanecer localizada y generalmente remite de forma espontánea, aunque puede recurrir. Los mecanismos patogénicos del PVH aparecen resumidos en el cuadro 49-2.

La inmunidad innata y la inmunidad celular revisten importancia en el control y la resolución de las infecciones por PVH. Este virus puede suprimir o evitar las respuestas inmunitarias protectoras. Además de presentar unos niveles muy bajos de expresión de antígenos (excepto en las células de la piel diferenciadas «casi muertas»), el queratinocito constituye una localización privilegiada desde el punto de vista inmunológico para la replicación. Las respuestas inflamatorias son necesarias para activar respuestas citolíticas protectoras y favorecer la resolución de las verrugas. Los sujetos inmunodeprimidos sufren recurrencias y manifestaciones más graves de las infecciones por papilomavirus.

Los PVH de alto riesgo (por ejemplo, los PVH-16 y 18) pueden iniciar el desarrollo de un carcinoma cervical. Se ha encontrado ADN vírico en tumores benignos y malignos, en especial en los papilomas mucosos. **Casi todos los carcinomas cervicales contienen ADN integrado de PVH, el 70% corresponde a los tipos PVH-16 o 18.** A menudo, la rotura del genoma circular en los genes *E1* o *E2* con el propósito de favorecer la integración comporta la inactivación de los mismos, lo que impide la replicación vírica, aunque no evita la expresión de otros genes víricos, como *E5*, *E6* y *E7* (fig. 49-5). Las proteínas *E5*, *E6* y *E7* del PVH-16 y el PVH-18 se han identificado como **oncogenes**. La proteína *E5* favorece el crecimiento celular al estabilizar el receptor del factor de crecimiento epidérmico, lo que hace que la célula sea más sensible a señales de crecimiento, mientras que las proteínas *E6* y *E7* se unen e inactivan las proteínas supresoras (supresoras de transformación) del crecimiento celular, *p53* y el producto *p105* del gen del retinoblastoma (RB). *E6* se une a la proteína *p53* y la marca para su degradación, mientras que *E7* se une e inactiva *p105*. El crecimiento celular y la inactivación de *p53* vuelven a la célula más vulnerable a mutaciones, aberraciones cromosómicas o la acción de un cofactor y, por tanto, darían lugar a una neoplasia.

## Epidemiología

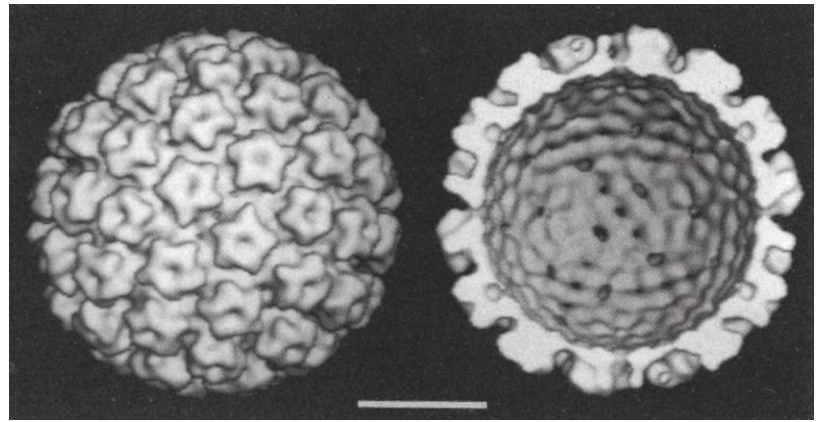
El PVH es resistente a la inactivación y se puede transmitir con los fómites, como las superficies de encimeras o muebles, los suelos del cuarto de baño y las toallas (cuadro 49-3). La difusión asintomática puede facilitar la transmisión. La infección por PVH se adquiere 1) por contacto directo a través de pequeñas roturas de la piel o la mucosa, 2) durante las relaciones sexuales o 3) durante el paso del feto a través del canal del parto infectado.

### CUADRO 49-1

#### Características propias de los poliomavirus y los papilomavirus

- Pequeño virión con cápside icosaédrica
- El ADN circular bicatenario del genoma se replica y ensambla en el núcleo
- Papilomavirus: PVH tipos 1 a 100+ (dependiendo del genotipo; tipos definidos por homología del ADN, tropismo histórico y asociación a oncogenia)
- Poliomavirus: SV40, virus JC y virus BK, KI, WU, poliomavirus de células de Merkel
- Los virus tienen tropismos históricos bien definidos determinados por las interacciones con el receptor y la maquinaria de transcripción de la célula
- Los virus codifican proteínas que estimulan el crecimiento celular al unirse a las proteínas supresoras del crecimiento celular *p53* y *p105RB* (producto *p105* del gen del retinoblastoma). El antígeno T del poliomavirus se une a *p105RB* y *p53*. **La proteína E6 del papilomavirus de alto riesgo se une a *p53*, activa la telomerasa y suprime la apoptosis, mientras que la proteína E7 se une a *p105RB***
- Los virus pueden provocar infecciones líticas en las células permisivas pero causan infecciones abortivas, persistentes o latentes, o bien **inmortalizar (transformar)** a las células no permisivas

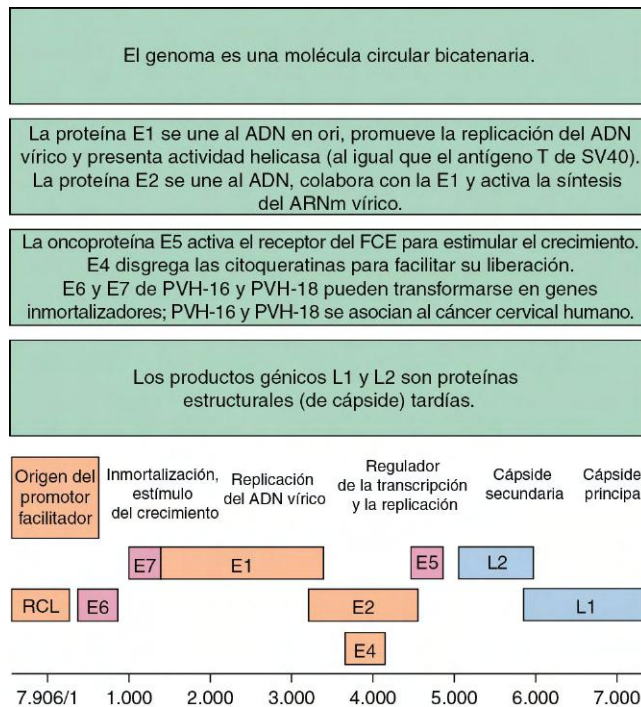
**Figura 49-1** Reconstrucción por ordenador de microfotografías crioeléctricas del papilomavirus humano (PVH). *Izquierda*, la imagen de la superficie del PVH muestra 72 capsómeros dispuestos en un deltaicosaedro. Todos los capsómeros (pentonas y hexonas) parecen configurar una estructura regular en forma de estrella de cinco puntas. *Derecha*, sección por ordenador de la cápside que muestra la interacción de sus capsómeros y canales. (De Baker TS y cols.: Structures of bovine and human papillomaviruses. Analysis by cryoelectron microscopy and three-dimensional image reconstruction, *Biophys J* 60:1445-1456, 1991.)



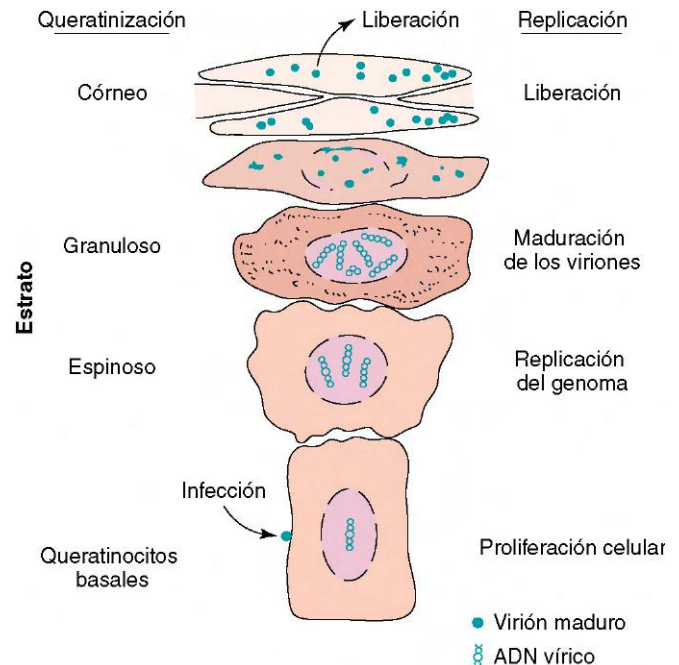
Las verrugas comunes, plantares y planas son más frecuentes en los niños y adultos jóvenes. En los niños pequeños y los adultos de mediana edad pueden aparecer papilomas laríngeos.

La infección por el PVH es posiblemente la infección de transmisión sexual más prevalente en el mundo, y ciertos tipos de PVH son frecuentes en los sujetos sexualmente activos. En EE.UU. hay aproximadamente 20 millones de individuos infectados por el PVH y cada año se registran unos 6 millones de nuevos casos de infección genital. El PVH aparece en el 99,7% de las neoplasias cervicales, y el PVH-16 y el PVH-18 se aíslan en el 70% de las mismas. En la [tabla 49-2](#) se

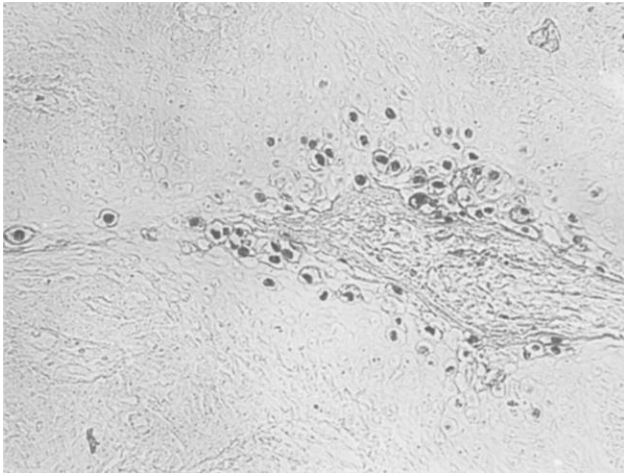
enumeran otras cepas de alto riesgo. El PVH-6 y el PVH-11 son tipos de bajo riesgo de carcinoma cervical, pero causan condilomas acuminados y papilomas bucales y laríngeos. El cáncer cervical es la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres (aproximadamente 12.000 casos y 4.000 muertes al año en EE.UU.). Alrededor del 5% de los frotis cervicales teñidos con Papanicolaou contiene células infectadas por PVH. Cerca del 10% de las mujeres infectadas con los tipos de PVH de alto riesgo termina por desarrollar **displasia cervical**, un estado preneoplásico. Las relaciones sexuales con distintos compañeros, el tabaquismo, los antecedentes familiares de displasia y la inmunodepresión son los principales factores de riesgo de infección y progresión a cáncer.



**Figura 49-2** Genoma del papilomavirus humano del tipo 16 (PVH-16). Generalmente, el ADN es una molécula circular bicatenaria, aunque aquí se presenta de forma lineal. *E5*, proteína oncogén que favorece el crecimiento celular al estabilizar y activar el receptor del factor de crecimiento epidérmico; *E6*, proteína oncogén que se une a la proteína p53 y estimula su degradación; *E7*, proteína oncogén que se une a p105RB (producto del gen retinoblastoma p105); *FCE*, factor de crecimiento epidérmico; *L1*, proteína principal de la cápside; *L2*, proteína secundaria de la cápside; *ori*, origen de replicación; *RCL* (URR), región de control larga (región de regulación en dirección ascendente). (Cortesía de Tom Broker, Baltimore).



**Figura 49-3** Desarrollo del papiloma (verruca). La infección por un papilomavirus humano estimula la proliferación de la capa basal, de modo que aumenta el número de células espinosas (acantosis). Estos cambios hacen que la piel aumente de espesor y promueven la producción de queratina (hiperqueratosis), por lo que se forman puntas epiteliales (papilomatosis). El virus se replica en las células granulares próximas a la capa final de queratina.



**Figura 49-4** Análisis con sondas de ADN de un condiloma anogenital inducido por PVH-6. Se localizó una sonda de ADN marcada con biotina mediante la conversión de un sustrato con avidina conjugada a peroxidasa de rábano para formar un precipitado cromógeno. Se observa la tinción oscura sobre los núcleos de las células coilocitóticas. (De Belshe RB: *Textbook of human virology*, 2.ª ed., St. Louis, 1991, Mosby.)

## Enfermedades clínicas

Las enfermedades clínicas y los tipos de PVH que los provocan se resumen en la [tabla 49-2](#).

### Verrugas

Una **verruca** es una proliferación benigna de resolución espontánea de la piel que termina por desaparecer con el paso del tiempo. La mayoría de las personas con una infección por el PVH presenta los tipos habituales del virus (PVH-1 a PVH-4), los cuales infectan las superficies queratinizadas, normalmente de las manos y los pies ([fig. 49-6](#)). La infección inicial se produce durante la infancia o el comienzo de la adolescencia. El período de incubación hasta la aparición de una verruga puede ser de hasta 3 o 4 meses. La aparición de la verruga (de morfología abovedada, plana o plantar) depende del tipo de PVH y el punto infectado.

### Tumores benignos de cabeza y cuello

Los papilomas orales aislados son los tumores epiteliales más benignos de la cavidad bucal. Se trata de estructuras pedunculadas con un tallo fibrovascular, y cuya superficie suele tener un aspecto áspero y papilar. Pueden aparecer en individuos de cualquier grupo de edad, acostumbran a ser solitarios y rara vez recurren tras su extirpación quirúrgica. Los **papilomas laríngeos** se asocian habitualmente al PVH-6 y al PVH-11, y constituyen los tumores epiteliales benignos más frecuentes de la laringe. Los papilomas laríngeos pueden representar un riesgo de muerte en la población pediátrica debido a la posible obstrucción de las vías respiratorias. En algunas ocasiones, los papilomas se encuentran en la tráquea y los bronquios.

### Verrugas anogenitales

Las verrugas genitales (**condilomas acuminados**) aparecen casi exclusivamente en el epitelio escamoso de los genitales externos y la región perianal. Alrededor de un 90% de los casos se debe a una infección por PVH-6 y PVH-11. Las lesiones anogenitales infectadas por estos tipos víricos pueden ser problemáticas, pero en raras ocasiones se tornan neoplásicas en sujetos, por lo demás, sanos.

## CUADRO 49-2

### Mecanismos patogénicos de los papilomavirus y los poliomavirus

#### Papilomavirus

- El virus se adquiere por **contacto directo** e infecta las células epiteliales de la piel o las membranas mucosas.
- El tropismo tisular y el cuadro clínico dependen del tipo de papilomavirus.
- El virus persiste en la capa basal y posteriormente se replica en los queratinocitos diferenciados.
- Los virus provocan una proliferación celular benigna que da lugar a **verrugas**.
- La infección por PVH está protegida de la respuesta inmunitaria y se mantiene.
- Las verrugas desaparecen espontáneamente, posiblemente como consecuencia de la respuesta inmunitaria.
- Ciertos tipos celulares se asocian a **displasia**, la cual puede tornarse **neoplásica** por acción de diversos cofactores.
- El ADN de determinados tipos de PVH está presente (integrado) en los cromosomas de las células tumorales.

#### Poliomavirus (virus JC y BK)

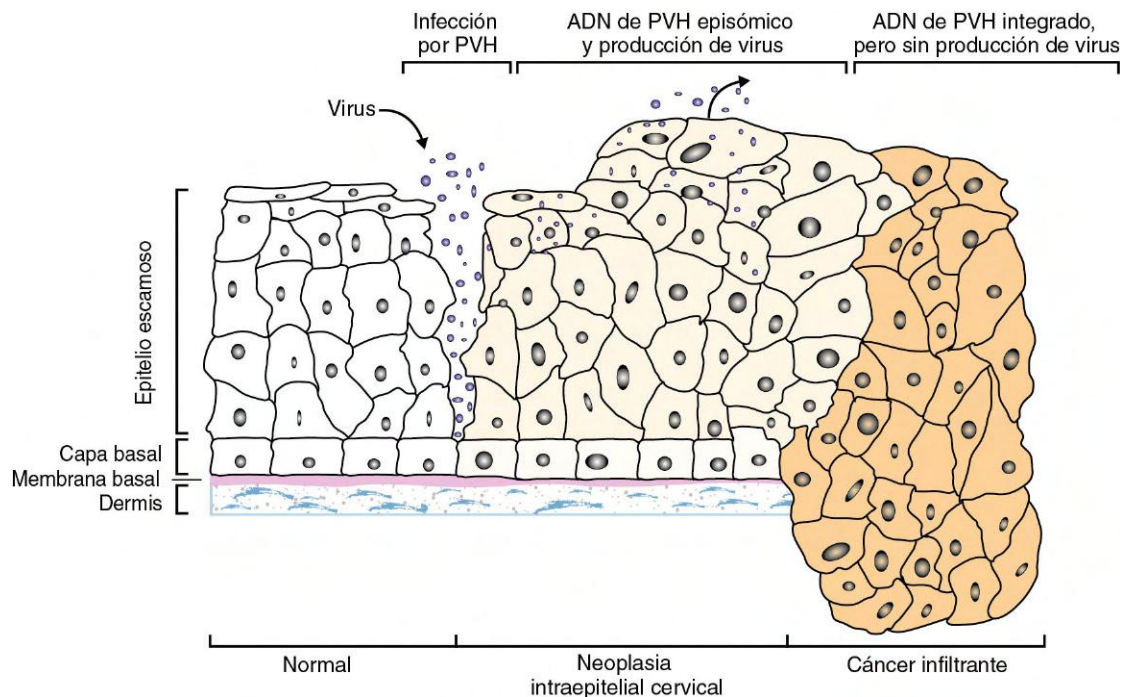
- Es probable que el virus se adquiera por vía oral o respiratoria, infecta las amígdalas y los linfocitos y se disemina por viremia hasta los riñones durante los primeros años de vida.
- Los virus son ubicuos y las infecciones son **asintomáticas**.
- El virus establece infecciones **persistentes** y **latentes** en órganos como los riñones y los pulmones.
- En los sujetos **inmunodeprimidos**, el virus JC se activa, se disemina hasta el cerebro y origina **LMP**, una enfermedad característica de los virus lentos convencionales.
- En la LMP, el virus JC transforma parcialmente los astrocitos y mata los oligodendrocitos, produciendo lesiones características y zonas de desmielinización.
- Las lesiones de la LMP son desmielinizadas, con astrocitos inusualmente grandes y células oligodendrogiales con núcleos muy grandes. El virus BK es benigno, pero puede producir nefropatías en los pacientes inmunodeprimidos.

LMP, leucoencefalopatía multifocal progresiva; PVH, papilomavirus humano.

### Displasia y neoplasia cervicales

En la actualidad, la infección del tracto genital por PVH se considera una enfermedad común de transmisión sexual. La infección acostumbra a ser asintomática, aunque puede producir un ligero prurito. Las verrugas genitales aparecen como verrugas blandas de coloración normal y morfología aplanada, elevada o, en ocasiones, semejante a una coliflor. Se desarrollan durante las semanas o los meses posteriores a un contacto sexual con un sujeto infectado. Las modificaciones citológicas indicativas de infección por PVH (**coilocitos**) se detectan en los **frotis cervicales teñidos con Papanicolau** (frotis de Papanicolau) ([fig. 49-7](#)). La infección del tracto genital femenino por los tipos de PVH de alto riesgo se asocia a una neoplasia cervical intraepitelial y cáncer. Las primeras alteraciones neoplásicas identificadas mediante la microscopía óptica se denominan **displasia**. Una proporción de las displasias leves comprendida entre un 40% y un 70% desaparece espontáneamente.





**Figura 49-5** Progresión del carcinoma cervical mediado por el papilomavirus humano (PVH). El PVH infecta a las células epiteliales del cuello uterino, dentro de las cuales se replica, para madurar y liberar el virus cuando las células epiteliales sufren una diferenciación terminal. La estimulación del crecimiento de las células basales da origen a una verruga. En algunas células, el genoma circular se integra en los cromosomas del hospedador, inactivando el gen *E2*. La expresión de los otros genes sin producción de virus estimula el crecimiento de las células y la posible progresión a una neoplasia. (Adaptada de Woodman CBJ, Collins SI, Young LS: The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. *Nat Rev Cancer* 7:11-22, 2007.)

#### CUADRO 49-3

##### Epidemiología de los poliomavirus y los papilomavirus

###### Factores de la enfermedad/víricos

La cápside vírica es resistente a la inactivación  
El virus persiste en el hospedador  
Es probable la difusión asintomática

###### Transmisión

Papilomavirus: **contacto directo, contacto sexual** (enfermedad de transmisión sexual) en determinados tipos víricos o paso a través del canal del parto infectado en el caso de los papilomavirus laríngeos (tipos 6 y 11)

Poliomavirus: inhalación o contacto con agua o saliva contaminada

###### ¿Quién corre riesgos?

Papilomavirus: las verrugas son frecuentes; los individuos sexualmente activos tienen riesgo de contraer una infección por tipos de papilomavirus humanos relacionados con el cáncer oral y genital

Poliomavirus: ubicuos; las personas inmunodeprimidas corren el riesgo de padecer una leucoencefalopatía multifocal progresiva

###### Geografía/estación

Estos virus se encuentran en todo el mundo  
No se ha descrito una incidencia estacional

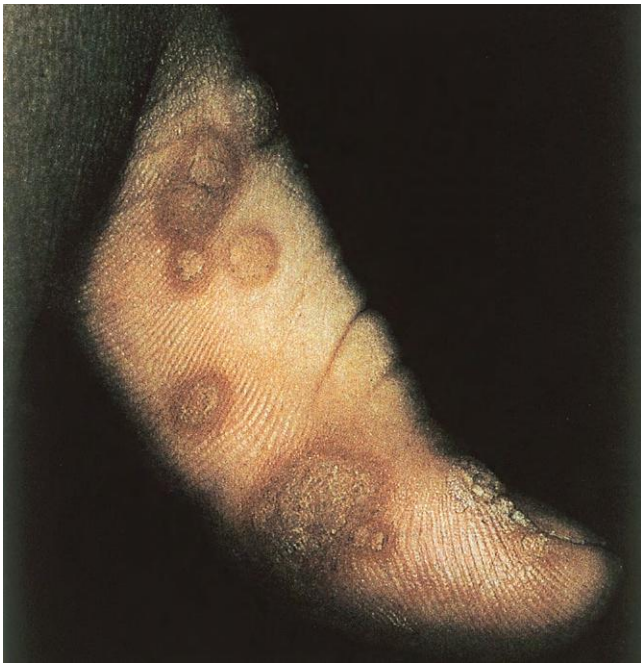
###### Métodos de control

No se dispone de ningún método de control

**Tabla 49-2** Síndromes clínicos asociados a los papilomavirus

| Síndrome                                   | Tipos de papilomavirus humano |  |
|--|-------------------------------|--|
|  | Habituales                    | Infrecuentes   |
| <b>Síndromes cutáneos</b>                  |                               |  |
| <i>Verrugas cutáneas</i>                   |                               |  |
| Verruga plantar                            | 1                             | 2, 4   |
| Verruga común                              | 2, 4                          | 1, 7, 26, 29   |
| Verruga plana                              | 3, 10                         | 27, 28, 41   |
| Epidermodisplasia verruciforme             | 5, 8, 17, 20, 36              | 9, 12, 14, 15, 19, 21-25, 38, 46                       |
| <b>Síndromes mucosos</b>                   |                               |  |
| <i>Tumores benignos de cabeza y cuello</i> |                               |  |
| Papiloma laríngeo                          | 6, 11                         | —  |
| Papiloma oral                              | 6, 11                         | 2, 16  |
| Papiloma conjuntival                       | 11                            | —  |
| <i>Verrugas anogenitales</i>               |                               |  |
| Condiloma acuminado                        | 6, 11                         | 1, 2, 10, 16, 30, 44, 45                               |
| Neoplasia intraepitelial cervical, cáncer  | 16, 18 (alto riesgo)          | 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 69, 73, 82 |

Modificada de Balows A y cols., editores: *Laboratory diagnosis of infectious diseases: principles and practice*, vol. 2, Nueva York, 1988, Springer-Verlag. Datos de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades: *Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases*, 12.ª ed., Washington, DC, 2001, Public Health Foundation.

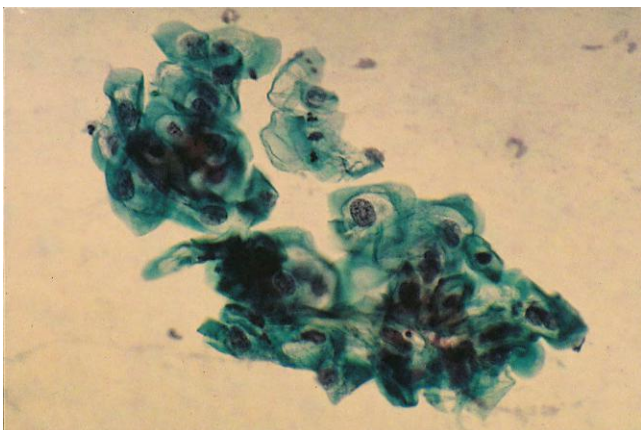


**Figura 49-6** Verrugas comunes. (De Habif TP: *Clinical dermatology: a color guide to diagnosis and therapy*. St. Louis, 1985, Mosby.)

Se cree que el cáncer cervical se desarrolla a través de una serie de cambios celulares graduales, desde una neoplasia leve (neoplasia intraepitelial cervical [CIN I]), pasando por una neoplasia moderada (CIN II), hasta una neoplasia grave o un carcinoma *in situ* (v. fig. 49-5). Esta secuencia de acontecimientos tiene lugar a lo largo de un período de 1 a 4 años. Los frotis cervicales regulares y rutinarios pueden ayudar a prevenir la enfermedad o bien favorecer la instauración de un tratamiento precoz y la curación del cáncer cervical.

### Diagnóstico de laboratorio

La confirmación microscópica de una verruga se basa en su aspecto histológico característico, el cual consta de hiperplasia de células espinosas y un exceso de producción de queratina (hiperqueratosis) (v. fig. 49-7). En los frotis de Papanicolaou se puede detectar la infección por papilomavirus por la presencia de células epiteliales escamosas coilocitóticas (citoplasma vacuolado), las cuales tienen forma redondeada y aparecen



**Figura 49-7** Tinción de Papanicolaou de células epiteliales escamosas cervicovaginales exfoliadas que presentan la vacuolización citoplásmica perinuclear denominada coilocitosis (citoplasma vacuolado), la cual es característica de la infección por papilomavirus (aumento  $\times 400$ ).

**Tabla 49-3** Diagnóstico de laboratorio de las infecciones por papilomavirus

| Prueba                                    | Detecta               |
|---|-----------------------|
| Citología                                 | Coilocitos            |
| Análisis <i>in situ</i> de sondas de ADN* | Ácido nucleico vírico |
| Reacción en cadena de la polimerasa*      | Ácido nucleico vírico |
| Hibridación de Southern                   | Ácido nucleico vírico |
| Cultivo                                   | Carente de utilidad   |

\*Método de elección.

agrupadas (tabla 49-3; v. fig. 49-4). La utilización de sondas moleculares de ADN y el análisis de la reacción en cadena de la polimerasa en muestras de frotis cervical e hísticas constituyen los métodos de elección para confirmar el diagnóstico y clasificar la infección por PVH. Los papilomavirus no crecen en los cultivos celulares y rara vez se recurre al análisis de anticuerpos frente a PVH, salvo en los trabajos experimentales.

### Tratamiento, prevención y control

Las verrugas remiten espontáneamente, aunque el proceso puede requerir meses o años. Las verrugas se extirpan debido al dolor o el malestar, por motivos estéticos y para evitar su contagio a otras partes del organismo o a otros individuos. Se emplea, para ello, crioterapia quirúrgica, electrocauterización o métodos químicos (p. ej., solución de podofilina al 10-25%), aunque las recurrencias son frecuentes. Los papilomas laríngeos pueden precisar de una extirpación quirúrgica.

Los estimuladores de las respuestas innata e inflamatoria, como **imiquimod**, **interferón** e, incluso, bandas removibles, pueden favorecer una curación más rápida. La administración por vía tópica o intralesional de **cidofovir** lleva a cabo una erradicación selectiva de las células infectadas por PVH. El cidofovir induce apoptosis al inhibir la ADN polimerasa de la célula hospedadora.

Se recomienda la vacunación de las niñas, comenzando a la edad de 11 años, antes de que comiencen a mantener relaciones sexuales, con una vacuna tetravalente (PVH-6, 11, 16 y 18) o divalente (PVH-16 y 18), para evitar el cáncer cervical y las verrugas anogenitales. Las vacunas consisten en la proteína principal de la cápside L1 incorporada dentro de partículas a modo de virus. También se recomienda la vacunación de los niños para la prevención de las verrugas peneanas y anogenitales. Las mujeres vacunadas no quedan protegidas frente a todas las cepas posibles de PVH. La vacuna frente al PVH **no sustituye a los frotis Pap**, que las mujeres deben seguir realizándose.

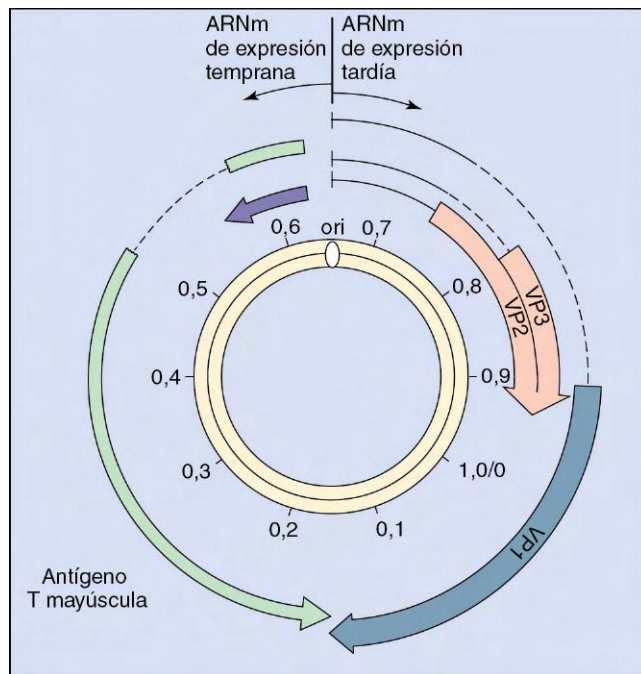
En la actualidad, la mejor forma de impedir la transmisión de las verrugas es evitar entrar en contacto directo con tejido infectado. Se puede impedir la transmisión sexual del PVH mediante precauciones adecuadas (como la utilización de preservativos).

## POLIOMAVIRUS

Los poliomavirus humanos (**virus BK** y **JC**) son ubicuos, aunque generalmente no producen enfermedades. Otros poliomavirus menos frecuentes son los poliomavirus KI, WU y los poliomavirus del carcinoma de células de Merkel. Son difíciles de cultivar en cultivos celulares. En concreto, SV40, un poliomavirus de los simios, y los poliomavirus de los muridos se han estudiado detalladamente como modelos de virus causantes de tumores, pero sólo recientemente se han asociado los poliomavirus con cánceres en el ser humano.

### Estructura y replicación

Los poliomavirus son más pequeños (diámetro, 45 nm), contienen una cantidad menor de ácidos nucleicos (5.000 pares



**Figura 49-8** Genoma del virus SV40. El genoma es el prototipo de otros poliomavirus y contiene regiones de expresión tempranas, tardías y no codificantes. Estas últimas contienen la secuencia de inicio de transcripción de los genes de expresión temprana y de expresión tardía y la replicación del ADN (*ori*). Los ARNm de expresión temprana y de expresión tardía se procesan a partir de moléculas transcritas de mayor tamaño. (Modificada de Butel JS, Jarvis DL: *Biochim Biophys Acta* 865:171-195, 1986.)

de bases) y son menos complejos que los papilomavirus (v. cuadro 49-1). Los genomas de los virus BK, JC y SV40 están estrechamente relacionados y se dividen en regiones de expresión temprana, expresión tardía y no codificantes (fig. 49-8). La región de expresión temprana de una cadena codifica **proteínas T (transformación)** no estructurales (incluidos los **antígenos T', T mayúscula y t minúscula**); la región tardía, situada en la otra cadena, codifica **tres proteínas de la cápside vírica (VP1, VP2 y VP3)** (cuadro 49-4). La región no codificante contiene las secuencias de origen de replicación del ADN y de control de la transcripción tanto de los genes de expresión temprana como de los de expresión tardía.

En la infección de las células gliales por el virus JC, el virus se une a los hidratos de carbono asociados con ácido siálico y a los receptores de serotonina y a continuación penetra en la célula por endocitosis. El genoma de ADN se libera e

introduce en el núcleo. Los genes de expresión temprana codifican los antígenos T mayúscula y t minúscula, unas proteínas que estimulan el crecimiento celular. La replicación vírica necesita la maquinaria de transcripción y replicación del ADN proporcionada por la célula en crecimiento. Los antígenos T de gran tamaño de los virus SV40, JC y BK desempeñan varias funciones. Por ejemplo, el antígeno T del SV40 se une al ADN y controla la transcripción génica temprana y tardía, así como la replicación del ADN vírico. Asimismo, este antígeno se une a las dos principales proteínas supresoras del crecimiento celular, p53 y p105RB para inactivarlas y estimular el crecimiento celular.

Al igual que sucede en el caso de los PVH, la replicación de los poliomavirus depende, en gran medida, de los factores de la célula hospedadora. Las células permisivas permiten la transcripción del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de expresión tardía del virus y la replicación vírica, lo cual provoca la muerte celular. No obstante, algunas células no permisivas tan sólo permiten la expresión de los genes de expresión temprana, incluido el antígeno T, lo que estimula el crecimiento celular y podría comportar la transformación oncogénica de la célula.

El genoma del poliomavirus se utiliza de forma muy eficaz. La región no codificante del genoma contiene los lugares de iniciación de los ARNm de expresión temprana y de expresión tardía, así como el origen de replicación del ADN. Las tres últimas proteínas se producen a partir de moléculas de ARNm que comparten el mismo lugar de iniciación, por lo que se procesan en tres ARNm especiales.

El ADN vírico circular se mantiene y replica en dos direcciones de forma similar a como se mantiene y replica un plásmido bacteriano. La replicación del ADN precede a la transcripción tardía del ARNm y la síntesis proteica. El virus se ensambla en el núcleo y se libera por lisis celular.

## Patogenia

Cada poliomavirus se limita a hospedadores y tipos celulares específicos en cada uno de éstos. Por ejemplo, los virus JC y BK son virus humanos que probablemente entren en el tracto respiratorio o en las amígdalas para después infectar los linfocitos y el riñón con unos efectos citopatológicos mínimos. El virus BK establece una infección latente en el riñón, mientras que el JC lo hace en los riñones, los linfocitos B, las células precursoras de monocitos y en otro tipo de células. La replicación está inhibida en los sujetos inmunocompetentes.

En los pacientes con déficit de linfocitos T, como los aquejados del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), la reactivación del virus en el riñón provoca su diseminación a través de la orina e infecciones potencialmente graves del aparato urogenital (virus BK) o viremia e infección del sistema nervioso central (virus JC) (fig. 49-9). El virus JC atraviesa la barrera hematoencefálica mediante su replicación en las células endoteliales de los capilares. Una infección abortiva de los astrocitos da lugar a una transformación parcial que origina células hipertrofiadas con núcleos anómalos que remedan glioblastomas. Las infecciones líticas productivas de oligodendrocitos provocan un proceso de desmielinización (v. cuadro 49-3). A pesar de que los virus SV40, BK y JC pueden causar tumores en hámsteres, estos virus no se asocian a ningún tumor en el ser humano.

## Epidemiología

Las infecciones por poliomavirus son ubicuas y la mayoría de las personas está infectada por los virus JC y BK hacia los 15 años de edad (v. cuadro 49-3). Es probable que la vía de

### CUADRO 49-4

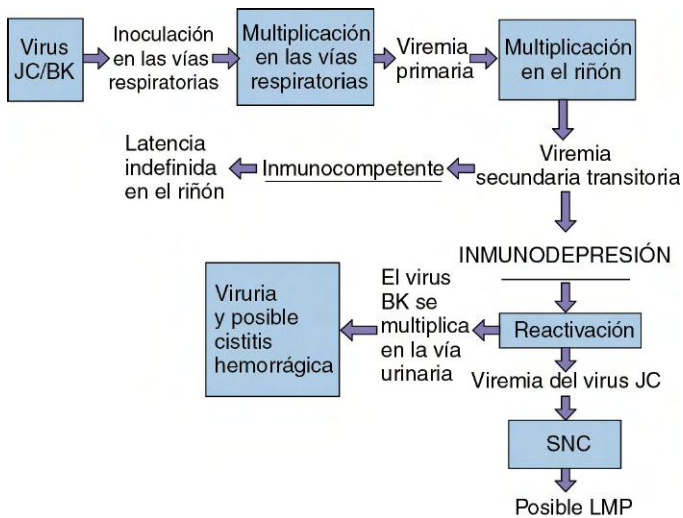
#### Proteínas de los poliomavirus

##### De expresión temprana

T mayúscula: regulación de la transcripción del ARN mensajero temprano y tardío; replicación del ADN; estimulación del crecimiento celular y la transformación  
t minúscula: replicación del ADN vírico

##### De expresión tardía

VP1: proteína principal de la cápside y proteína de unión vírica  
VP2: proteína menor de la cápside  
VP3: proteína menor de la cápside



**Figura 49-9** Mecanismos de diseminación de los poliovirus en el interior del organismo. LMP, leucoencefalopatía multifocal progresiva; SNC, sistema nervioso central.

diseminación tenga lugar mediante la transmisión respiratoria. Las infecciones latentes se pueden reactivar en las personas cuyo sistema inmunitario está deprimido como consecuencia del SIDA, el trasplante de órganos o la gestación. Aproximadamente un 10% de los sujetos afectados por el SIDA desarrolla leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), y la enfermedad es mortal en alrededor del 90% de los casos. La incidencia ha disminuido con el éxito del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).

Los primeros lotes de la vacuna viva atenuada de la polio estaban contaminados con SV40 que no se detectó en los cultivos primarios de células de mono empleados para preparar dicha vacuna. A pesar de que se vacunó a un gran número de personas con las vacunas contaminadas, no se ha descrito ningún tumor relacionado con SV40.

### Enfermedades clínicas (cuadro 49-5)

La infección primaria suele ser asintomática. Los virus BK y JC están activados en los pacientes inmunodeprimidos, como demuestra la presencia de virus en la orina de hasta un 40% de ellos. Los virus también se reactivan durante el embarazo, aunque no se ha observado ningún efecto sobre el feto.

La estenosis ureteral observada en los receptores de un trasplante renal parece asociarse al virus BK, al igual que la cistitis hemorrágica observada en los receptores de un trasplante de médula ósea. La LMP es una enfermedad desmielinizadora subaguda causada por el virus JC que afecta a pacientes inmunodeprimidos, como los afectados por el SIDA (caso clínico 49-1). La inmunoterapia para la enfermedad de Crohn o la esclerosis múltiple, que inhibe a las proteínas de adhesión inmunitaria (p. ej.,  $\alpha 4$ -integrina [natalizumab]) también aumenta el riesgo de LMP. Aunque se trata de un síndrome infrecuente, la incidencia de LMP está aumentando como consecuencia del incremento del número de personas aquejadas de SIDA. Tal como indica su nombre, los pacientes presentan diversos síntomas neurológicos que no se pueden atribuir a una única lesión anatómica. Se alteran el habla, la visión, la coordinación, la conciencia o cualquier combinación de estas funciones, lo que se sucede de parálisis de brazos y piernas y, finalmente, la muerte. Los sujetos a los que se diagnostica LMP sobreviven entre 1 y 4 meses, y la mayoría fallece en un plazo de 2 años.

El genoma de un nuevo poliovirus, el virus del polio-ma de células de Merkel (VCM o VyPCM), se descubrió

### CUADRO 49-5

#### Resúmenes clínicos

**Verruga:** un paciente de 22 años desarrolló un área redondeada, escamosa, cónica, dura, de coloración normal, en el dedo índice. Su superficie era rugosa y no presentaba dolor a la palpación. Por lo demás, el sujeto estaba sano y no refería ningún otro síntoma. La verruga se trató por vía tópica a diario con ácido salicílico con el fin de erradicar las células que albergaban al virus y eliminar la verruga.

**Papiloma cervical:** en la exploración cervical se observó una pápula plana de gran tamaño que se tornaba blanquecina al aplicar ácido acético al 4%. El frotis de Papanicolau de esta mujer sexualmente activa de 25 años reveló la presencia de células coilocitóticas.

**Carcinoma cervical:** una mujer de 32 años acudió a consulta para someterse a un frotis de Papanicolau de rutina, el cual mostró indicios de células anómalas. La biopsia puso de manifiesto un carcinoma epidermoide. El análisis por reacción en cadena de la polimerasa del ADN celular identificó ADN del PVH-16.

**Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP):** un paciente de 42 años con SIDA se tornó olvidadizo y experimentó dificultades de habla, visión y mantenimiento del equilibrio, que señalaban la existencia de lesiones en diversas localizaciones cerebrales. El trastorno evolucionó a parálisis y muerte. La autopsia reveló focos de desmielinización y oligodendrocitos que contenían inclusiones únicamente en la sustancia blanca.

Una mujer de 37 años con esclerosis múltiple recibió tratamiento con natalizumab e interferón  $\beta$  y desarrolló una LMP.

PCR, reacción en cadena de la polimerasa; SIDA, síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

recientemente integrado en la cromatina de los carcinomas de células de Merkel. Se trata del primer ejemplo de un poliovirus asociado con un cáncer humano.

### Diagnóstico de laboratorio

La detección de ADN vírico amplificado mediante PCR del líquido cefalorraquídeo y los indicios de lesiones en la resonancia magnética o la tomografía computarizada permiten confirmar el diagnóstico de LMP. El examen histológico del tejido cerebral obtenido por biopsia o durante la autopsia revela la existencia de focos de desmielinización rodeados de oligodendrocitos con inclusiones adyacentes a las zonas de desmielinización. El término *leucoencefalopatía* se refiere a la presencia de lesiones exclusivamente en la sustancia blanca. Se observa una escasa respuesta inflamatoria celular, si la hay. Igualmente, la detección del virus puede llevarse a cabo mediante métodos de inmunofluorescencia *in situ*, inmunoperoxidasa, análisis de sondas de ADN y análisis por PCR del líquido cefalorraquídeo, la orina o el material de biopsia aplicado a secuencias genéticas concretas. Las pruebas citológicas urinarias revelan la presencia de una infección por el virus JC o BK al poner de relieve la presencia de células hipertrofiadas con inclusiones intranucleares basófilas densas semejantes a las inducidas por el citomegalovirus. Resulta difícil aislar los virus BK y JC en los cultivos celulares, por lo que normalmente no se llevan a cabo.

### Tratamiento, prevención y control

Al igual que en el caso de los papilomavirus, el cidofovir puede utilizarse para tratar las infecciones por poliovirus. También resulta útil reducir la inmunodepresión responsable

## CASO CLÍNICO 49-1

**Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)**

Liptai y cols. (*Neuropediatrics* 38:32-35, 2007) describieron el caso de un varón de 15,5 años infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que consultó por fatiga y depresión. Los síntomas incluyeron vértigo, diplopía y pérdida de la coordinación motora, según se puso de manifiesto al escribir a mano, manejar un ordenador y por una marcha inestable. Había adquirido la infección por VIH tras recibir inyecciones con agujas contaminadas en un hospital de Transilvania. A lo largo de los años su recuento de linfocitos T CD4 se había reducido de forma lenta y la carga de genoma de VIH había aumentado, muy probablemente por la falta de cumplimiento del tratamiento frente al VIH y el rechazo a recibir tratamiento antirretroviral de gran actividad. La resonancia magnética identificó una lesión de 30 mm que no realzaba con el contraste en el hemisferio cerebeloso derecho. Se diagnosticó una LMP tras la detección de secuencias del virus JC en el líquido cefalorraquídeo mediante la reacción en cadena de la polimerasa. A los 10 días, el niño perdió la capacidad de caminar y presentó parálisis faciales y del hipogloso con progresivo deterioro neurológico, incluida depresión intensa y pérdida de la capacidad de comunicación. Este enfermo falleció a los 4 meses de aparecer los síntomas. El análisis histológico del cerebelo y el tronco del encéfalo demostró extensos focos de desmielinización y necrosis, con astrocitosis y oligodendrocitos con cuerpos de inclusión intranucleares. Aunque la infección por virus JC es ubicua y normalmente se comporta de forma benigna, produce LMP en individuos inmunodeprimidos. Aunque antes era poco frecuente, la LMP se ha convertido en un proceso más prevalente en los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida que no reciben tratamiento, en los que el tratamiento anti-VIH no es eficaz o no lo cumplen.

de la reactivación del virus. La naturaleza ubicua de los poliomavirus y la inadecuada comprensión de sus mecanismos de transmisión hacen improbable que se pueda prevenir la infección primaria.

## CASO CLÍNICO Y PREGUNTAS

Un carpintero de 25 años refirió la aparición de diversas pápulas hiperqueratósicas (verrugas) en la cara palmar del dedo índice. No modificaron su tamaño y tan sólo le provocaban una ligera molestia. Al cabo de 1 año desaparecieron espontáneamente.

1. ¿Se extenderá esta infección vírica a otras partes del organismo?
2. Tras su desaparición, ¿es probable que la infección haya remitido completamente o podría persistir en el hospedador?
3. ¿Qué condiciones víricas, celulares y del hospedador regulan la replicación de este virus y otros PVH?
4. ¿Cómo se identificaría el tipo de papilomavirus responsable de la infección?
5. ¿Es probable que este tipo de PVH se asocie a un cáncer humano? En caso contrario, ¿qué tipos se asocian al cáncer y qué tipos de neoplasia originan?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

## BIBLIOGRAFÍA

- Arthur RR, et al: Association of BK viruria with hemorrhagic cystitis in recipients of bone marrow transplants, *N Engl J Med* 315:230-234, 1986.
- Carter J, Saunders V: *Virology: principles and applications*, Chichester, England, 2007, Wiley.
- Cohen J, Powderly WG: *Infectious diseases*, ed 2, St Louis, 2004, Mosby.
- Collier L, Oxford J: *Human virology*, ed 3, Oxford, England, 2006, Oxford University Press.
- deVilliers EM, et al: Classification of papillomaviruses, *Virology* 324:17-24, 2004.
- Feng H, et al: Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma, *Science* 319:1096-1100, 2008.
- Ferenczy A, Franco EL: Prophylactic human papillomavirus vaccines: potential for sea change, *Expert Rev Vaccines* 6:511-525, 2007.
- Flint SJ, et al: *Principles of virology: molecular biology, pathogenesis, and control of animal viruses*, ed 3, Washington, DC, 2009, American Society for Microbiology Press.
- Franco EL, Harper DM: Vaccination against human papillomavirus infection: a new paradigm in cervical cancer control, *Vaccine* 23:2388-2394, 2005.
- Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR: *Infectious diseases*, ed 3, Philadelphia, 2004, WB Saunders.
- Howley PM: Role of the human papillomaviruses in human cancer, *Cancer Res* 51(Suppl 18):5019S-5022S, 1991.
- Hseuh C, Reyes CV: Progressive multifocal leucoencephalopathy, *Am Fam Physician* 37:129-132, 1988.
- Knipe DM, et al: *Fields virology*, ed 5, Philadelphia, 2006, Lippincott Williams & Wilkins.
- Major EO: Progressive multifocal leucoencephalopathy in patients on immunomodulatory therapies, *Annu Rev Med* 61:35-47, 2010.
- Major EO, et al: Pathogenesis and molecular biology of progressive multifocal leucoencephalopathy, *Clin Microbiol Rev* 5:49-73, 1992.
- Mandell GL, Bennet JE, Dolin R: *Principles and practice of infectious diseases*, ed 6, Philadelphia, 2005, Churchill Livingstone.
- Miller DM, Brodell RT: Human papillomavirus infection: treatment options for warts, *Am Fam Physician* 53:135-143, 1996.
- Morrison EA: Natural history of cervical infection with human papillomavirus, *Clin Infect Dis* 18:172-180, 1994.
- Siddiqui MA, Perry CM: Human papillomavirus quadrivalent (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine (Gardasil), *Drugs* 66:1263-1271, 2006.
- Spence AR, et al: The role of human papillomaviruses in cancer, *Am J Cancer* 4:49-64, 2005.
- Strauss JM, Strauss EG: *Viruses and human disease*, ed 2, San Diego, 2007, Academic.
- Voyles BA: *The biology of viruses*, ed 2, Boston, 2002, McGraw-Hill.
- White DO, Fenner FJ: *Medical virology*, ed 4, New York, 1994, Academic.
- Woodman CBJ, Collins SI, Young LS: The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues, *Nat Rev Cancer* 7:11-22, 2007.
- zur-Hausen H: Viruses in human cancers, *Science* 254:1167-1173, 1991.

## Páginas web

- American Congress of Obstetricians and Gynecologists: *Understanding abnormal Pap test results*, May 2011. [www.acog.org/~media/For%20Patients/faq161.pdf?dmc=1&ts=20120616T1650526771](http://www.acog.org/~media/For%20Patients/faq161.pdf?dmc=1&ts=20120616T1650526771). Accessed June 15, 2012.
- Centers for Disease Control and Prevention: *Human papillomavirus (HPV)*. [www.cdc.gov/std/HPV/](http://www.cdc.gov/std/HPV/). Accessed May 14, 2012.
- Centers for Disease Control and Prevention: *Human papillomavirus (HPV)*. [www.cdc.gov/hpv/](http://www.cdc.gov/hpv/). Accessed May 14, 2012.
- Gearhart PA, et al: *Human papillomavirus*, 2011. <http://emedicine.medscape.com/article/219110-overview>. Accessed May 14, 2012.
- Merck: *Gardasil*. [www.gardasil.com/](http://www.gardasil.com/). Accessed May 14, 2012.
- Anon. National Institute of Allergy and Infectious Diseases: *Human papillomavirus (HPV) and genital warts*. [www.niaid.nih.gov/topics/genitalwarts/pages/default.aspx](http://www.niaid.nih.gov/topics/genitalwarts/pages/default.aspx). Accessed June 15, 2012.

## RESPUESTAS

1. Los PVH-16, 18, 31 y 45 son cepas asociadas con un riesgo elevado de producir cáncer cervical por el potencial para integrarse en el cromosoma de la célula hospedadora. Sus proteínas E6 y E7 se unen a las proteínas supresoras del crecimiento celular (supresoras de la transformación) y al producto del gen del retinoblastoma p53 y p105 (p105RB) y las inactivan. La proteína E5 favorece el crecimiento celular al estabilizar el receptor del factor de crecimiento epidérmico, de modo que vuelve a la célula más sensible a señales de crecimiento. La integración inactiva los genes necesarios para la replicación vírica. Sin replicación vírica que destruya a la célula y sin mutaciones p53 de control de errores existe una mayor probabilidad de que se produzca un crecimiento celular anormal, no controlado; mutaciones y desarrollo de un carcinoma cervical.

2. El virus es transmitido por contacto directo (verrugas) o por el contacto entre mucosas (papilomas bucales y genitales).

3. El virus se localiza en los queratinocitos basales, la expresión de las proteínas víricas es escasa y las células infectadas no son reconocidas. Los linfocitos T CD8 pueden ser estimulados finalmente para combatir la infección (hacer desaparecer la verruga). Los viriones son producidos a medida que las células se diferencian terminalmente y son liberados de las células programadas para morir y ser eliminadas (piel y epitelio de la mucosa) y, por tanto, a no ser que el paciente sea vacunado, se produce una cantidad reducida de anticuerpos. Las IgG o IgA secretadas que alcanzan la mucosa pueden evitar la reinfección de otras zonas, pero no la de otras personas.

4. La transmisión puede evitarse mediante el uso de preservativos durante las relaciones sexuales. La vacuna frente al PVH puede evitar el establecimiento de una infección y el desarrollo de la enfermedad y se recomienda su uso en los niños y las niñas de 11 a 25 años, administrándola antes del inicio de las relaciones sexuales y la exposición potencial a este virus tan ubicuo.

5. El virus JC es un virus ADN que establece infecciones crónicas y latentes en las células del riñón, los monocitos, los linfocitos, los oligodendrocitos y los astrocitos. El virus permanece en estado latente por la inmunidad mediada por células. La alteración del control del sistema inmunitario permite que el virus se libere y se propague. La infección de los astrocitos produce un aspecto y un crecimiento anormal, mientras que la producción de virus en los oligodendrocitos es lítica y causa desmielinización. Las células diana, el resultado de la producción de virus y la respuesta inflamatoria dan lugar a la LMP.

6. Los pacientes con compromiso de la función de los linfocitos T presentan riesgo de sufrir una leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Entre los mismos se encuentran los receptores de trasplantes de órganos, los pacientes sometidos a quimioterapia y, lo que resulta interesante, los pacientes en tratamiento con natalizumab, que bloquea la interacción de la  $\alpha$ 4-integrina de las células inmunitarias con la molécula 1 de adhesión celular vascular, lo que impide las interacciones de los linfocitos T con las células presentadoras de antígenos y su capacidad para cruzar la barrera hematoencefálica. El bloqueo de estas interacciones intercelulares permite la activación del virus JC a partir del estado latente, así como el acceso al cerebro y la replicación en el mismo. El estado de inmunodepresión presente en el SIDA permite que el virus pase del estado latente al activo, se replique y se propague.

## CASO CLÍNICO: RESPUESTAS

1. Los PVH que causan las verrugas se contagian por el contacto con otras superficies cutáneas y sólo pueden causar una verruga en otra zona por contacto con la zona primaria. El virus de una verruga concreta no se extiende sistémicamente.

2. Aunque la verruga puede desaparecer, el genoma vírico puede permanecer en las células de la base de la verruga.

3. Los PVH son controlados por la maquinaria de transcripción de la célula y precisan una célula en replicación que proporcione sustratos desoxirribonucleótidos y ADN polimerasa para replicar el genoma. Las células que no se replican no permiten la replicación del genoma vírico. Por otro lado, la expresión de las proteínas y el ARNm tardío (cápside) es controlada por los mismos promotores que ciertos genes de la queratina y, por tanto, se encuentra relacionada con los estados de diferenciación del queratinocito. Por tanto, las partículas completas del virión sólo se forman en las células cutáneas diferenciadas terminalmente y son liberadas cuando estas células mueren y alcanzan la capa superficial de la piel.

4. El mejor método para identificar un tipo de PVH es el análisis del genoma mediante PCR o hibridación *in situ* o de Southern, empleando sondas o cebadores de ADN específicos para los diferentes tipos de PVH.

5. Es poco probable que el virus de la verruga común se asocie con cánceres en el ser humano. Los PVH-16 y 18 (carcinoma cervical) son los principales tipos asociados con cánceres.

# Adenovirus

Un soldado de 19 años refiere un cuadro de fiebre elevada, escalofríos, tos, mucosidad nasal y dolor de garganta. En su cuartel hay otros compañeros con síntomas similares.

1. ¿Cómo se transmiten los adenovirus?
2. ¿Qué tipos de adenovirus producen con mayor probabilidad el síndrome de dificultad respiratoria aguda?
3. ¿Qué otras enfermedades pueden causar los adenovirus?
4. ¿Qué tipo de respuesta inmunitaria protege frente a esta infección?
5. ¿Por qué el ejército ha desarrollado una vacuna atenuada para las cepas de adenovirus 4 y 7?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

Los adenovirus se aislaron por primera vez en 1953 en un cultivo de células adenoides humanas. Desde entonces se han identificado aproximadamente 100 serotipos, de los cuales por lo menos 52 son capaces de infectar al ser humano. Todos los serotipos humanos están incluidos en un único género de la familia Adenoviridae. Existen siete subgrupos de adenovirus humanos (A a G) (tabla 50-1). Los virus de cada subgrupo comparten muchas propiedades.

Los primeros adenovirus humanos que se identificaron, numerados del 1 a 7, son los más habituales. Los trastornos habituales provocados por los adenovirus son **infección de vías respiratorias, faringoconjuntivitis (ojos enrojecidos), cistitis hemorrágica y gastroenteritis**. Algunos adenovirus presentan un potencial oncogénico en los animales (no así en humanos) y, por esta razón, han sido intensamente estudiados por los biólogos moleculares. Estos estudios han permitido descubrir muchos procesos víricos y celulares propios de las células eucariotas. Por ejemplo, el análisis genético de la proteína del axón de los adenovirus ha permitido descubrir los intrones y el corte y empalme (*splicing*) del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de las células eucariotas. Los adenovirus también se utilizan con fines de terapia genética para obtener ADN para la terapia de sustitución genética (p. ej., fibrosis quística), para expresar genes de otros virus (p. ej., el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH]), como vacunas y como tratamiento oncolítico.

## ESTRUCTURA Y REPLICACIÓN

Los adenovirus son virus de ADN bicatenario con un genoma compuesto por unos 36.000 pares de bases cuyo tamaño es suficiente para codificar entre 30 y 40 genes. El genoma de los adenovirus está formado por una **molécula bicatenaria lineal de ADN** con una **proteína terminal** (peso molecular, 55 kDa) unida por enlaces covalentes a cada extremo 5'. Los viriones son **deltacosaedros sin envoltura** de un diámetro comprendido entre 70 y 90 nm (fig. 50-1 y cuadro 50-1). La cápside consta de 240 capsómeros formados, a su vez, por hexonas y pentonas. Las 12 pentonas localizadas en cada uno de los vértices tienen una base pentona y una fibra. La fibra contiene las proteínas de adherencia vírica y puede actuar como hemaglutinina. La base pentona y las fibras son tóxicas

para las células. Las pentonas y las fibras también transportan antígenos específicos de tipo.

El complejo central del interior de la cápside contiene el ADN vírico y al menos dos proteínas principales. En el virión del adenovirus existen por lo menos 11 proteínas, de las cuales 9 tienen una función estructural identificada (tabla 50-2).

Un mapa del genoma de un adenovirus muestra la localización de cada gen vírico (fig. 50-2). Durante el ciclo de la replicación, los genes se transcriben desde ambas cadenas de ADN en ambas direcciones en distintos momentos. Los genes de funciones relacionadas están agrupados. La mayoría de los ARN transcritos a partir del genoma del adenovirus se procesan para dar lugar a varios ARNm individuales en el núcleo. Las proteínas precoces favorecen el crecimiento celular y entre ellas se encuentra una **polimerasa de ADN** que está involucrada en la replicación del genoma. El adenovirus también codifica proteínas que inhiben la apoptosis y las respuestas inmunitaria e inflamatoria del organismo anfitrión. Las proteínas tardías, que se sintetizan tras el inicio de la replicación del ADN, son esencialmente componentes de la cápside.

El ciclo de replicación vírica dura aproximadamente de 32 a 36 horas, y produce  $\approx 10.000$  viriones. La unión de las proteínas de la fibra vírica a una glucoproteína perteneciente a la superfamilia proteica de las inmunoglobulinas (cada célula posee, aproximadamente, 100.000 receptores de estas fibras) inicia la infección en la mayoría de los adenovirus. Es el mismo receptor que hay en muchos virus Coxsackie B, lo que explica su nombre, **receptor de adenovirus Coxsackie**. Algunos adenovirus utilizan la molécula del complejo principal de histocompatibilidad de tipo I (MHC I) como receptor. A continuación, la base pentona interacciona con una  $\alpha_v$  integrina para estimular la internalización por endocitosis mediada por receptores en una vesícula recubierta de clatrina. El virus lisa la vesícula endosómica y la cápside transmite el genoma de ADN al núcleo. La pentona y las proteínas de la fibra de la cápside son tóxicas para la célula y pueden inhibir la síntesis macromolecular en la misma.

La transcripción del ARNm tiene lugar en dos fases. Los fenómenos iniciales de transcripción llevan a la formación de proteínas que pueden estimular el crecimiento celular y la replicación del ADN vírico. Como en el caso de los papovavirus, algunos ARNm de los adenovirus comparten un

**Tabla 50-1** Enfermedades provocadas por los adenovirus

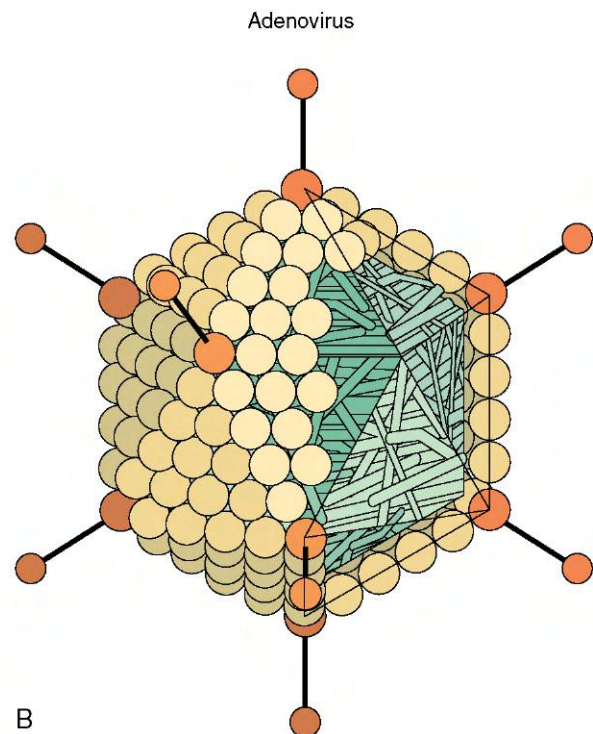
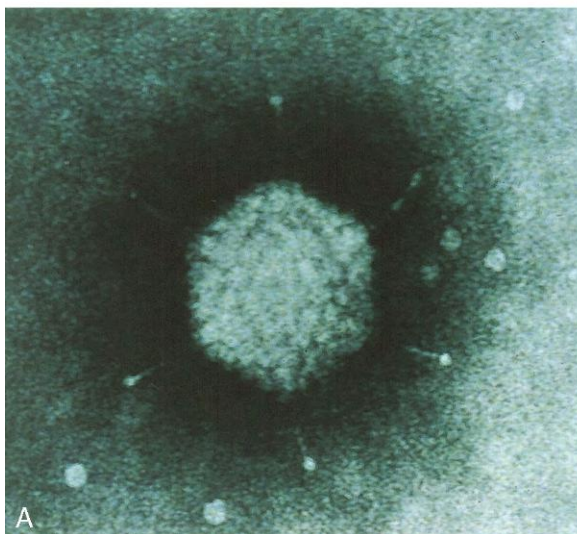
| Enfermedad   | Tipos                    | Población de pacientes  |
|--|--------------------------|---|
| <b>Enfermedades respiratorias</b>                                      |                          |   |
| Infección febril e indiferenciada de las vías respiratorias superiores | 1, 3, 5, 7, 14, 21, etc. | Lactantes, niños pequeños   |
| Fiebre faringoconjuntival  | 1, 2, 3, 4, 5, 7         | Niños, adultos  |
| Enfermedad respiratoria aguda  | 4, 7, 14, 21             | Lactantes, niños pequeños; personal militar                             |
| Síndrome del tipo tos ferina   | 5                        | Lactantes, niños pequeños   |
| Neumonía   | 3, 4, 7, 21              | Lactantes, niños pequeños; personal militar; pacientes inmunodeprimidos |
| <b>Otras enfermedades</b>  |                          |   |
| Cistitis hemorrágica aguda   | 11, 21                   | Niños; pacientes inmunodeprimidos                                       |
| Queratoconjuntivitis epidémica   | 8, 9, 11, 19, 35, 37     | Cualquier edad  |
| Gastroenteritis  | 40, 41                   | Lactantes, niños pequeños, pacientes inmunodeprimidos                   |
| Hepatitis  | 1-5, 7, 31               | Pacientes inmunodeprimidos  |
| Meningoencefalitis   | 2, 7                     | Niños; pacientes inmunodeprimidos                                       |

mismo promotor y secuencias iniciales, pero son elaborados por corte y empalme de distintos intrones. La transcripción del gen inicial *E1*, el procesamiento de la molécula transcrita primaria (corte y empalme de intrones para dar lugar a tres ARNm) y la traducción de la proteína del **transactivador E1A** precoz son necesarios para la transcripción de otras proteínas precoces. Entre estas proteínas precoces se encuentran otras proteínas de unión al ADN, la polimerasa de ADN y las proteínas que permiten al virus evitar la respuesta inmunitaria. La proteína **E1A** también constituye un oncogén, y junto a la proteína **E1B** estimula el crecimiento celular al unirse a las proteínas supresoras del crecimiento celular **p105RB** (producto del gen del retinoblastoma *p105RB*) (**E1A**) y **p53** (**E1B**). En las células permisivas, la estimulación de la división celular facilita la transcripción y la replicación del genoma, y el proceso de replicación vírica comporta la destrucción

de la célula. En las células no permisivas, el virus pasa a un estado de latencia y su genoma permanece en el núcleo. En las células de roedor, la **E1A** y la **E1B** pueden estimular la proliferación celular pero sin provocar la muerte de las células y, por tanto, el virus puede producir una transformación oncogénica de la célula.

La replicación del ADN vírico tiene lugar en el núcleo y está mediada por una polimerasa de ADN de origen vírico. La polimerasa utiliza una proteína vírica de 55 kDa (proteína terminal) unida a un monofosfato de citosina como cebador para el comienzo de la replicación de ambas cadenas del ADN. La proteína terminal permanece unida a la molécula de ADN.

La transcripción genética tardía se pone en marcha cuando ha finalizado el proceso de replicación del ADN. La mayoría de las moléculas de ARNm tardío se generan a partir de la transcripción de un transcrito de ARN primario de gran



**Figura 50-1** **A**, Microfotografía electrónica de un virión de adenovirus con fibras. **B**, Modelo de un virión de adenovirus con fibras. (**A**, de Valentine RC, Pereira HG: Antigenes and structure of the adenovirus, *J Mol Biol* 13:13-20, 1965; **B**, de Armstrong D, Cohen J: *Infectious diseases*, St. Louis, 1999, Mosby.)



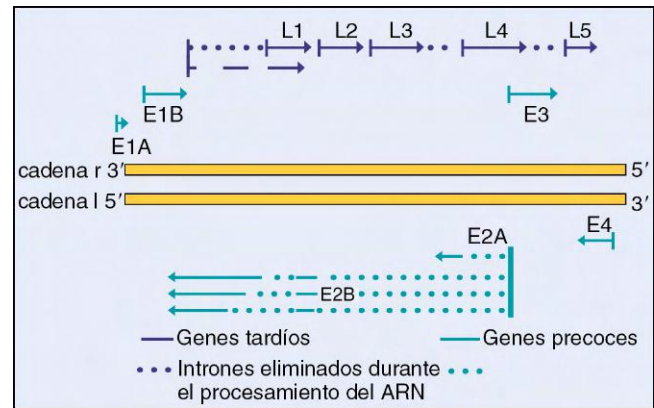
## CUADRO 50-1

## Características propias de los adenovirus

- La cápsula **deltaicosaedrica desnuda** tiene **fibras** (proteínas de adherencia vírica) en los vértices.
- El genoma lineal bicatenario tiene proteínas terminales 5'.
- La síntesis de la polimerasa vírica de ADN activa el desplazamiento de la transcripción de los genes tempranos hacia la transcripción de los genes tardíos.
- El virus codifica proteínas para estimular la síntesis de ARN mensajero y ADN, incluida su propia **ADN polimerasa**.
- Los adenovirus humanos se clasifican en los grupos A a G, basándose en las homologías de ADN y el serotipo (más de 55 tipos humanos).
- El serotipo se debe principalmente a diferencias en la base pentona y la proteína de la fibra, que determinan la naturaleza del tropismo tisular y de la enfermedad.
- El virus provoca infecciones **líticas, persistentes y latentes** en los humanos, y algunas cepas pueden **inmortalizar algunas células animales**.

tamaño (83% del genoma) que es procesado para formar cada una de las moléculas de ARNm.

Las proteínas de la cápside se elaboran en el citoplasma y luego se transportan hacia el núcleo para ensamblar el virus. En primer lugar se ensamblan las procápsides vacías y a continuación se introducen en la cápside a través de un orificio en uno de los vértices el ADN vírico y las proteínas nucleares. Los procesos de replicación y de ensamblaje son ineficaces y tienden a tener errores; solamente se elabora una unidad infecciosa por cada 2.300 partículas. El ADN, las proteínas y numerosas partículas defectuosas se acumulan en



**Figura 50-2** Mapa simplificado del genoma del adenovirus de tipo 2. Los genes se transcriben desde ambas cadenas (*l* y *r*) en direcciones opuestas. Los genes precoces se transcriben a partir de cuatro secuencias promotoras y cada una genera diversos ARN mensajeros al procesar los ARN primarios transcritos. Este proceso da lugar a las diversas proteínas víricas. A modo de ejemplo, se presenta el patrón de corte y empalme de la transcripción de E2. Todos los genes tardíos se transcriben a partir de una secuencia promotora. *E*, proteína precoz; *L*, proteína tardía. (Modificada de Jawetz E y cols.: *Review of medical microbiology*, 17.ª ed., Norwalk, Conn, 1987, Appleton & Lange.)

cuerpos de inclusión nuclear. El virus permanece en la célula y es liberado cuando ésta degenera y se lisa.

## PATOGENIA E INMUNIDAD

Los adenovirus son capaces de producir infecciones **líticas** (p. ej., células mucoepiteliales), **latentes** (p. ej., células linfoides y adenoides) y **transformadoras** (hámster, pero no en el ser humano). Estos virus infectan las células epiteliales que tapizan la bucofaringe, así como los órganos respiratorios y entéricos (**cuadro 50-2**). Las proteínas de la fibra vírica

**Tabla 50-2** Principales proteínas de los adenovirus

| Gen          | Número | Peso molecular (kDa) | Función de las proteínas  |
|--------------|--------|----------------------|---|
| <i>E1A</i> * |        |                      | Activa la transcripción genética vírica<br>Se une al supresor del crecimiento celular (p105RB) para estimular el crecimiento y la transformación celular<br>Altera la regulación del crecimiento celular<br>Inhibe la activación de los elementos de respuesta del interferón |
| <i>E1B</i>   |        |                      | Se une al supresor de crecimiento celular (p53) y estimula el crecimiento y la transformación celular<br>Inhibe la apoptosis  |
| <i>E2</i>    |        |                      | Activa algunos promotores<br>Proteína terminal en el ADN<br>ADN polimerasa  |
| <i>E3</i>    |        |                      | Impide la acción del TNF- $\alpha$ ; expresión del MHC I  |
| <i>E4</i>    |        |                      | Limita el efecto citopatológico del virus   |
| ARN AV       |        |                      | Inhibe la respuesta del interferón  |
| Cápside      | II     | 120                  | Contiene el antígeno de familia y algunos antígenos de serotipo   |
|              | III    | 85                   | Proteína de la base pentona<br>Tóxico para las células de los cultivos tisulares  |
|              | IV     | 62                   | Fibra<br>Responsable de la adhesión y la hemaglutinación; contiene algunos antígenos de serotipo  |
|              | VI     | 24                   | Proteínas asociadas a la hexona   |
|              | VIII   | 13                   | Proteínas asociadas a la pentona  |
|              | IX     | 12                   |   |
|              | IIIa   | 66                   |   |
| Núcleo       | V      | 48                   | Proteína nuclear 1: proteína de unión al ADN  |
|              | VII    | 18                   | Proteína nuclear 2: proteína de unión al ADN  |

AV, asociado al virus; *E*, inicial (del inglés *early*); *MHC I*, complejo principal de histocompatibilidad I; *RB*, producto del gen del retinoblastoma; *TNF- $\alpha$* , factor de necrosis tumoral  $\alpha$ .  
\*Los genes iniciales codifican diversos ARN mensajeros y proteínas mediante diversos patrones de corte y empalme.

## CUADRO 50-2

**Mecanismos patogénicos de los adenovirus**

El virus se transmite por **gotas respiratorias, contacto directo o vía fecal-oral**, lo que da lugar a una infección faríngea. Los dedos transmiten los virus a los ojos.

El virus infecta las **células mucoepiteliales** de las vías respiratorias, el tubo digestivo y la conjuntiva o la córnea, provocando lesiones celulares directamente.

La enfermedad está determinada por el tropismo tisular del grupo específico o serotipo de la cepa vírica.

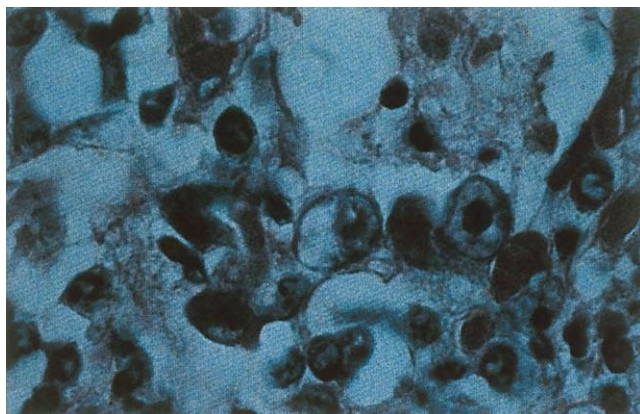
El virus **permanece** en el tejido linfoide (p. ej., amígdalas, adenoides, placas de Peyer).

Los **anticuerpos** son importantes tanto para la profilaxis como para la resolución de la enfermedad, pero la inmunidad celular también desempeña un papel importante.

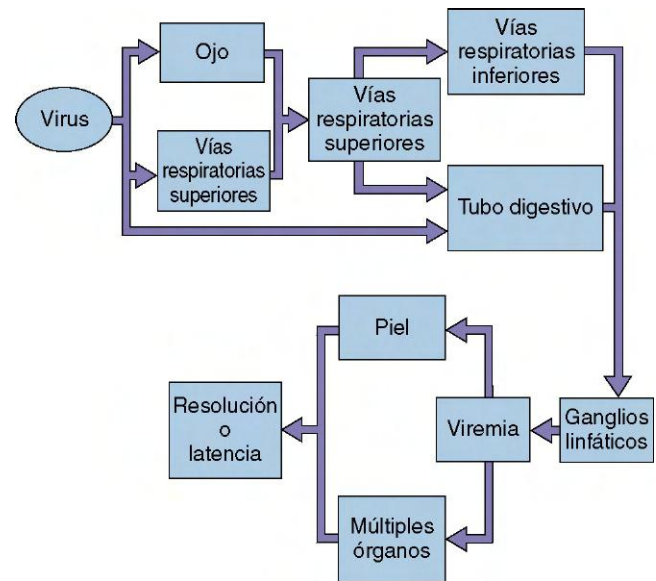
determinan la especificidad de la célula diana. La actividad tóxica de la pentona puede dar lugar a una inhibición del transporte celular del ARNm y de la síntesis proteica, el redondeamiento de la célula y lesiones tisulares.

La característica histológica de la infección por adenovirus es la presencia de una inclusión intranuclear central densa (formada por ADN y proteínas víricas) en el interior de una célula epitelial infectada (fig. 50-3). Estas inclusiones pueden parecerse a las que se observan en las células infectadas por citomegalovirus, pero los adenovirus no provocan aumento de tamaño celular (citomegalia). En el punto de infección se observan infiltrados celulares mononucleares y necrosis de células epiteliales.

La viremia puede ser la consecuencia de una replicación local del virus con la consiguiente difusión hacia los órganos viscerales (fig. 50-4). Esta diseminación tiene más probabilidades de suceder en pacientes inmunodeprimidos que en sujetos inmunocompetentes. El virus tiene tendencia a pasar a un estado de **latencia y persistir** en tejidos linfoides y de otro tipo, como las amígdalas, las amígdalas y las placas de Peyer; y se puede reactivar en pacientes inmunodeprimidos. A pesar de que algunos adenovirus (grupos A y B) son **oncogénicos en algunos roedores**, en las células humanas no se ha observado esta transformación como consecuencia de la infección por dichos virus.



**Figura 50-3** Imagen histológica de células infectadas por adenovirus. El ensamblaje ineficaz de los viriones provoca la aparición de cuerpos de inclusión nucleares basófilos oscuros que contienen ADN, proteínas y cápsides.



**Figura 50-4** Mecanismos de diseminación de los adenovirus en el interior del organismo.

Los anticuerpos son importantes en la resolución de las infecciones líticas por adenovirus y protegen a los individuos frente a la reinfección por el mismo serotipo, pero no por otros serotipos. La inmunidad celular es un elemento destacado en la restricción de la proliferación excesiva del virus y los individuos inmunodeprimidos padecen cuadros recurrentes y más graves de la enfermedad. Los adenovirus poseen varios mecanismos para eludir las defensas del organismo hospedador que les permiten mantenerse en el mismo. Codifican pequeñas moléculas de ARN asociadas a los virus (ARN AV) que impiden la activación de la inhibición mediada por la proteína cinasa R inducida por el interferón de la síntesis proteica vírica. Las proteínas víricas E3 y E1A inhiben la apoptosis inducida por las respuestas celulares frente al virus o la acción de los linfocitos T o las citocinas (como el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  [TNF- $\alpha$ ]). Algunas cepas de adenovirus pueden inhibir la acción de los linfocitos T citotóxicos CD8<sup>+</sup> evitando la expresión adecuada de las moléculas del MHC I y, por tanto, la presentación antigénica.

## EPIDEMIOLOGÍA

Los viriones de los adenovirus resisten la desecación, los detergentes, las secreciones del tubo digestivo (ácidos, proteasas y bilis) e incluso un tratamiento leve con cloro (cuadro 50-3). Estos viriones se propagan a través de aerosoles y por la vía fecal-oral, los dedos, los fómites (como toallas e instrumental médico) y las piscinas sometidas a una cloración inadecuada. El hacinamiento y el contacto estrecho, como el que se da en las aulas y los barracones militares, facilita la difusión del virus. Los adenovirus se pueden difundir de forma intermitente y durante períodos prolongados desde la faringe y, especialmente, a través de las heces. La mayoría de infecciones es asintomática, una característica que facilita en gran medida su difusión en la comunidad.

Los adenovirus 1 a 7 son los serotipos más prevalentes. Entre el 5% y el 10% de los casos de infección pediátrica de vías respiratorias están provocados por adenovirus de los tipos 1, 2, 5 y 6, y los niños infectados eliminan el virus durante meses tras la infección. Los adenovirus producen un 15% de todos los casos de gastroenteritis que necesitan ingreso hospitalario. Los serotipos 4 y 7 parecen especialmente

## CUADRO 50-3

## Epidemiología de los adenovirus

## Factores de la enfermedad/víricos

La cápside vírica es resistente a la inactivación en el tracto gastrointestinal y a la desecación

Los síntomas de la enfermedad pueden parecerse a los de otras infecciones víricas respiratorias

El virus puede dar lugar a portadores asintomáticos

## Transmisión

Contacto directo, a través de las gotas respiratorias y la materia fecal, las manos, los fómites (p. ej., toallas, instrumental médico contaminado), el contacto íntimo y las piscinas inadecuadamente cloradas

## ¿Quién corre riesgos?

Niños menores de 14 años

Personas en situaciones de hacinamiento (guarderías, campamentos de entrenamiento militar y clubes de natación)

## Geografía/estación

El virus se encuentra por todo el mundo  
No hay incidencia estacional

## Métodos de control

Para los serotipos 4 y 7 existe una vacuna viva para usos militares

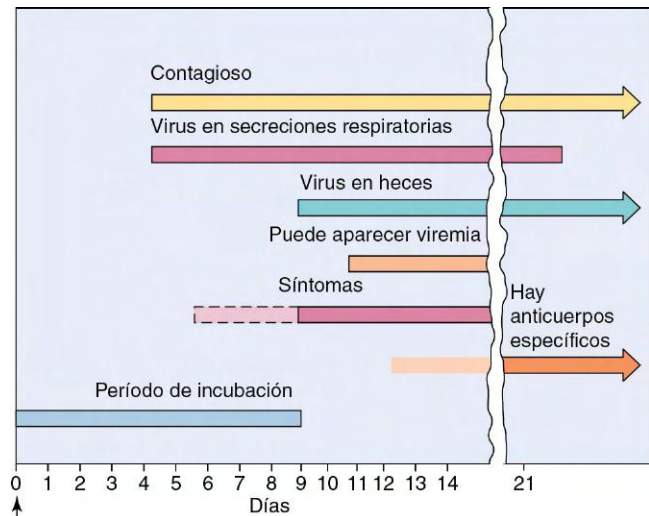


Figura 50-5 Evolución cronológica de la infección respiratoria por adenovirus.

nasal, malestar, fiebre, escalofríos, mialgias y cefalea) que pueden persistir entre 3 y 5 días. La fiebre faringoconjuntival se registra con una mayor frecuencia en brotes que afectan a niños de más edad.

## Enfermedad respiratoria aguda

La enfermedad respiratoria aguda es un síndrome consistente en fiebre, mucosidad nasal, tos, faringitis y en ocasiones conjuntivitis (caso clínico 50-1). La elevada incidencia de la infección en los reclutas impulsó el desarrollo y la utilización de una vacuna dirigida frente a estos serotipos.

capaces de extenderse entre el personal militar debido a su gran proximidad y estilo de vida riguroso.

## ENFERMEDADES CLÍNICAS (cuadro 50-4)

Los adenovirus infectan principalmente a los niños y, con una menor frecuencia, a los adultos. En niños y adultos inmunodeprimidos se producen cuadros clínicos a partir de virus reactivados. Existen cuadros clínicos diferentes asociados a la infección por tipos específicos de adenovirus (v. tabla 50-1). La evolución temporal de la infección respiratoria por adenovirus se representa en la figura 50-5.

## Faringitis febril aguda y fiebre faringoconjuntival

El adenovirus provoca cuadros de faringitis que, a menudo, se acompañan de conjuntivitis y fiebre faringoconjuntival. En los niños pequeños, en especial en los menores de 3 años, aparece solamente faringitis, la cual puede remedar una infección estreptocócica. Los pacientes afectados tienen síntomas leves de tipo gripal (incluida congestión nasal, tos, secreción

## CUADRO 50-4

## Resúmenes clínicos

**Fiebre faringoconjuntival:** un estudiante de 7 años desarrolla de manera repentina enrojecimiento ocular, dolor de garganta y fiebre de 38,9 °C. Varios niños de la escuela local de educación primaria presentan una sintomatología semejante a la descrita.

**Gastroenteritis:** un lactante presenta diarrea y vómitos. Se detecta el serotipo adenovírico 41 por medio de un análisis por reacción en cadena de la polimerasa de las heces realizado con fines epidemiológicos.

## CASO CLÍNICO 50-1

## Adenovirus 14 patógeno

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (*Morb Mortal Wkly Rep* 56:1181-1184, 2007) publicaron que el análisis de los microorganismos aislados por el personal en formación durante un brote de infección respiratoria febril en la base de la fuerza aérea de Lackland demostró un 63% de adenovirus, y que un 90% de ellos eran adenovirus 14. De los 423 casos, 27 fueron ingresados en el hospital por neumonía, 5 necesitaron un ingreso en la unidad de cuidados intensivos y 1 paciente falleció. En un caso similar descrito por la cadena de televisión CNN (<http://www.cnn.com/2007/HEALTH/conditions/12/19/killer.cold/index.html>), un atleta universitario de 18 años desarrolló síntomas seudogripales con vómitos, escalofríos y fiebre de 39 °C, que evolucionaron a una neumonía con riesgo vital en días. El adenovirus responsable de estas infecciones es un mutante del adenovirus 14, que fue reconocido por primera vez en 1955. El adenovirus 14 mutante se ha extendido por todo EE.UU. y supone un riesgo de sufrir enfermedad grave para los adultos. La infección por adenovirus 14 suele producir una infección respiratoria benigna en adultos, mientras que los recién nacidos y los ancianos tienen un riesgo mayor de evolucionar mal. Aunque la mayor parte de las mutaciones del virus ocasionan un virus más débil, pueden aparecer virus más virulentos, que escapan de la acción de los anticuerpos o muestran resistencia frente a los fármacos antivirales.

### Otras enfermedades de las vías respiratorias

Los adenovirus provocan síntomas similares al resfriado, laringitis, laringotraqueobronquitis y bronquiolitis. También pueden provocar una enfermedad semejante a la tos ferina en niños y adultos que se caracteriza por una evolución clínica prolongada y una neumonía vírica verdadera.

### Conjuntivitis y queratoconjuntivitis epidémica

Los adenovirus originan una conjuntivitis folicular en la que la mucosa de la conjuntiva palpebral adquiere un aspecto granular o nodular, y ambas conjuntivas (palpebral y bulbar) se inflaman (fig. 50-6). Esta conjuntivitis puede aparecer esporádicamente o en brotes que se pueden atribuir a una fuente común. Las conjuntivitis de las piscinas son un ejemplo bien conocido de una infección por adenovirus a partir de un origen común. La queratoconjuntivitis epidémica puede constituir un riesgo laboral para los trabajadores industriales. La epidemia más grave de este tipo se registró en el personal que trabajaba en los astilleros de Pearl Harbour, donde provocó más de 10.000 casos en el período comprendido entre 1941 y 1942. Cuando se produce una irritación del ojo por un cuerpo extraño, polvo, residuos y similares, existe riesgo de adquirir esta infección.

### Gastroenteritis y diarrea

Los adenovirus constituyen una causa importante de gastroenteritis vírica aguda, especialmente en los lactantes. Los adenovirus entéricos (tipos 40 a 42) no se multiplican en los mismos cultivos celulares que otros adenovirus, y rara vez provocan fiebre o síntomas de vías respiratorias.

### Otras enfermedades

Los adenovirus también se han asociado con invaginación en niños pequeños, cistitis hemorrágica aguda con disuria y hematuria en varones jóvenes, trastornos musculoesqueléticos e infecciones genitales y cutáneas. La infección por adenovirus (tipo 36) también se asocia con la obesidad.

### Infección sistémica en pacientes inmunodeprimidos

Los pacientes inmunodeprimidos corren el riesgo de padecer infecciones graves por adenovirus, aunque no tanto como de padecer infecciones por virus herpes. Entre las enfermedades producidas por los adenovirus en los pacientes

inmunodeprimidos cabe incluir la neumonía y la hepatitis. La infección se puede originar a partir de una fuente exógena o endógena (reactivación).

### Diagnóstico de laboratorio

Para que los resultados del aislamiento del virus sean significativos, deben proceder de un punto o una secreción relevante para los síntomas de la enfermedad. La presencia de adenovirus en la garganta de un paciente aquejado de faringitis suele ser diagnóstico cuando los resultados del laboratorio hayan descartado otras causas habituales de faringitis, como *Streptococcus pyogenes*.

El análisis directo de la muestra clínica sin aislamiento del virus se emplea para la detección e identificación rápida de los adenovirus. Para detectar el tipo y el grupo de virus en las muestras clínicas y los cultivos celulares se puede recurrir a los inmunoanálisis, como los análisis de anticuerpos por fluorescencia o enzimoimmunoensayo, y a las pruebas genómicas, como las distintas modalidades de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y el análisis de sondas de ADN. Es preciso emplear estas técnicas para detectar los serotipos entéricos 40, 41 y 42 de adenovirus, los cuales son incapaces de crecer en los cultivos celulares habituales. Rara vez se utilizan análisis serológicos, excepto con fines epidemiológicos.

La mejor manera de aislar la mayoría de los tipos de adenovirus es hacerlo con cultivos celulares derivados de células epiteliales (p. ej., células primarias embrionarias de riñón humano, líneas continuas [transformadas] como HeLa y las células del carcinoma epidérmico humano). En un plazo de 2 a 20 días, el virus provoca una infección lítica con los cuerpos de inclusión característicos y muerte celular. El aislamiento del virus a partir de un cultivo celular requiere una media de 6 días. En el examen histológico se pueden observar las inclusiones intranucleares características. Sin embargo, estas inclusiones son poco frecuentes y se deben distinguir de las producidas por los citomegalovirus.

### TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

Un lavado de manos cuidadoso y la cloración de las piscinas pueden reducir la transmisión de los adenovirus. No se ha aprobado ningún tratamiento frente a una infección por adenovirus. Se han utilizado vacunas orales atenuadas para prevenir las infecciones por adenovirus pertenecientes a los tipos 4 y 7 en el personal militar, pero no se utilizan en la población civil.

### ADENOVIRUS TERAPÉUTICOS

Los adenovirus se han utilizado, y se está considerando su uso, en la transferencia de genes para el tratamiento de enfermedades humanas, como las inmunodeficiencias (p. ej., deficiencia de adenosindeaminasa), la fibrosis quística y las enfermedades por depósito en lisosomas. El virus se inactiva mediante la eliminación o la mutación de *E1* y otros genes víricos (p. ej., *E2* y *E4*). En el genoma vírico se inserta un gen apropiado que sustituye dicho ADN y se controla con un promotor adecuado. El vector vírico así creado se puede cultivar en una célula que exprese las funciones víricas ausentes (*E1*, *E4*) y pueda complementar la deficiencia del virus y permitir su reproducción. Se están desarrollando tipos 4 y 7 y mutantes con replicación defectiva de los tipos 5, 26 y 35 para transportar genes del VIH, del virus Ébola y otros virus, con fines de vacunación frente a estos virus mortales. Los adenovirus que carecen del gen funcional *E1B* crean un virus que se utiliza como tratamiento oncolítico, que crece



Figura 50-6 Conjuntivitis provocada por adenovirus.

selectivamente y destruye las células tumorales que carecen de p53. A pesar de la atenuación lograda por métodos de ingeniería genética, estos virus pueden seguir produciendo enfermedades graves en pacientes inmunodeprimidos.

## CASO CLÍNICO Y PREGUNTAS

Un niño de 7 años que está en un campamento de verano se queja de dolor de garganta, dolor de cabeza, tos, ojos enrojecidos y cansancio, por lo que se remite a la enfermería. Presenta una temperatura de 40 °C. Al cabo de unas horas, otros compañeros y algunos monitores acuden a la enfermería con síntomas parecidos. Los síntomas se mantienen a lo largo de 5-7 días. Todos los pacientes han nadado en el lago del campamento. Más del 50% de los participantes en el campamento refiere síntomas similares a los del caso inicial. El Departamento de Salud Pública estadounidense identifica el agente etiológico como adenovirus del serotipo 3.

1. ¿Hacia qué síndrome de adenovirus apuntan los síntomas?
2. Un brote tan extenso como éste indica un origen común para la infección. ¿Cuál sería la fuente o fuentes más probables? ¿Cuáles serían las vías de transmisión más probables del virus?
3. ¿Qué propiedades físicas del virus facilitan su transmisión?
4. ¿Qué precauciones deberían tomar los responsables del campamento para evitar nuevos brotes?
5. ¿Qué muestra o muestras debería haber utilizado el Departamento de Salud Pública para identificar el agente infeccioso, y qué análisis serían necesarios para diagnosticar la infección?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

## BIBLIOGRAFÍA

- Balows A, Hausler WJ, Lennette EH: *Laboratory diagnosis of infectious diseases: principles and practice*, New York, 1988, Springer-Verlag.
- Benihoud K, Yeh P, Perricaudet M: Adenovirus vectors for gene delivery, *Curr Opin Biotechnol* 10:440-447, 1999.
- Carter J, Saunders V: *Virology: principles and applications*, Chichester, England, 1988, Wiley.
- Cohen J, Powderly WG: *Infectious diseases*, ed 3, St Louis, 2004, Mosby.
- Collier L, Oxford J: *Human virology*, ed 3, Oxford, England, 2006, Oxford University Press.
- Doerfler W, Böhm P: *Adenoviruses: model and vectors in virus-host interactions*, *Curr Top Microbiol Immunol*, vols 272-273, New York, 2003, Springer-Verlag.
- Flint SJ, et al: *Principles of virology: molecular biology, pathogenesis, and control of animal viruses*, ed 2, Washington, DC, 2003, American Society of Microbiology Press.
- Ginsberg HS: *The adenoviruses*, New York, 1984, Plenum.
- Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR: *Infectious diseases*, ed 3, Philadelphia, 2004, WB Saunders.
- Knipe DM, et al: *Fields virology*, ed 5, Philadelphia, 2006, Lippincott Williams & Wilkins.
- Kolavic-Gray SA, et al: Large epidemic of adenovirus type 4 infection among military trainees: epidemiological, clinical, and laboratory studies, *Clin Infect Dis* 35:808-818, 2002.
- Lenaerts L, De Clercq E, Naesens L: Clinical features and treatment of adenovirus infections, *Rev Med Virol* 18:357-374, 2008.
- Mandell GL, Bennet JE, Dolin R: *Principles and practice of infectious diseases*, ed 6, Philadelphia, 2005, Churchill Livingstone.
- Robbins PD, Ghivizzani SC: Viral vectors for gene therapy, *Pharmacol Ther* 80:35-47, 1998.
- Strauss JM, Strauss EG: *Viruses and human disease*, ed 2, San Diego, 2007, Academic.
- Voyles BA: *The biology of viruses*, ed 2, Boston, 2002, McGraw-Hill.
- Página web**
- Gompf SG, et al: *Adenoviruses clinical presentation*, 2011. <http://emedicine.medscape.com/article/211738-clinical>. Accessed May 14, 2012.

## RESPUESTAS

1. La ruta de transmisión predominante de los adenovirus es mediante aerosoles, pero los adenovirus también pueden propagarse mediante contacto y la ruta fecal-oral.
2. Los tipos más probables son los serotipos 4 y 7.
3. Conjuntivitis y queratoconjuntivitis, fiebre faringoconjuntival, dolor de garganta, resfriado común, gastroenteritis e infecciones sistémicas.
4. La replicación del virus destruye la célula infectada, por lo que la producción de anticuerpos es insuficiente para controlar la propagación de los adenovirus. Sin embargo, los adenovirus también pueden establecer infecciones crónicas y los linfocitos T citolíticos naturales son importantes para la eliminación y el control de las infecciones crónicas y latentes.
5. Los adenovirus 4 y 7 son causas comunes de enfermedad respiratoria aguda que se propaga con rapidez entre individuos hacinados y bajo condiciones de estrés (cuarteles militares). La infección del personal militar podría propagarse con rapidez y debilitar unidades enteras, lo que comprometería su capacidad de servicio al país.

## CASO CLÍNICO: RESPUESTAS

1. El paciente presenta signos de enfermedad consistentes con una fiebre faringoconjuntival.
2. El origen más probable de este brote es el agua no clorada del lago del campamento. El virus es muy resistente y puede sobrevivir en condiciones relativamente desfavorables.
3. La cápside del adenovirus protege al virus de las condiciones desfavorables, como la desecación e incluso el ácido y la bilis del aparato gastrointestinal, de modo que el virus puede transmitirse mediante las rutas respiratoria y fecal-oral, a través del contacto y por medio de fómites.
4. La contaminación del lago es difícil de eliminar. No existe vacuna para proteger a los acampados. Sin embargo, un mayor cuidado con las aguas residuales podría evitar una mayor contaminación del lago. Por otro lado, los acampados no deberían compartir toallas u otros objetos que pudieran haber estado en contacto con el virus.
5. En el niño infectado pueden obtenerse muestras de exudado ocular, una muestra de heces y exudado nasal para tratar de identificar el virus. El agua del lago se puede concentrar para tratar de detectar el virus como la fuente común de la infección. La presencia del virus y su tipo pueden analizarse mediante PCR.

(a) Una lesión vesicular aparece en la comisura bucal de un varón de 27 años 3 días después de volver de un viaje en el que fue a esquiar.

(b) Un médico residente en pediatría de 26 años sufre un cuadro de neumonía grave seguido de la aparición de lesiones vesiculares en brotes en la cabeza, el tronco y otras localizaciones.

(c) Varias animadoras universitarias sufren un cuadro de dolor de garganta, fiebre, inflamación glandular y cansancio importante. Compartieron una botella de agua durante el transcurso de un partido de fútbol.

(d) Un receptor de un trasplante cardíaco de 57 años sufrió un brote de lesiones por el virus del herpes simple, neumonitis por citomegalovirus y posteriormente un linfoma relacionado con el virus de Epstein-Barr. El linfoma se curó al reducir el tratamiento inmunodepresor.

1. ¿Qué virus producen estas enfermedades?
2. ¿Qué características de estos virus son similares y cuáles son diferentes?
3. ¿Cómo se contraen cada una de estas enfermedades?
4. ¿Cuáles son los factores de riesgo de sufrir una enfermedad herpética grave?
5. ¿Qué infecciones pueden prevenirse mediante vacunación y cuáles pueden tratarse con fármacos antivirales?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

Los virus herpes son un importante grupo de grandes virus de ácido desoxirribonucleico (ADN) que comparten las siguientes características: morfología del virión, forma básica de replicación y capacidad para establecer infecciones latentes y recurrentes. En estos virus también es muy importante la inmunidad celular, tanto para controlar la infección como para producir síntomas. Los virus herpes codifican proteínas y enzimas que facilitan la replicación y la interacción del virus con el hospedador. El virus de Epstein-Barr (VEB) y el virus herpes humano 8 (VHH-8) se asocian a cánceres humanos (cuadro 51-1).

Los virus herpes humanos están agrupados en tres subfamilias basadas en diferencias en las características de los virus (estructura del genoma, tropismo tisular, efectos citopatológicos y localización de la infección latente), así como en la patogenia de la enfermedad y su manifestación (tabla 51-1). Los virus herpes humanos son los virus del herpes simple de los tipos 1 y 2 (VHS-1 y VHS-2), el virus de la varicela-zóster (VVZ), el virus de Epstein-Barr, el citomegalovirus (CMV), el virus herpes humano 6 y 7 (VHH-6 y VHH-7) y el recién descubierto VHH-8 relacionado con el sarcoma de Kaposi.

Las infecciones por virus herpes son frecuentes y los virus, excepto el VHH-8, son **ubicuos**. A pesar de que estos virus acostumbran a producir una enfermedad benigna, en especial en los niños, también pueden provocar una morbimortalidad significativa, especialmente en personas inmunodeprimidas. Afortunadamente los virus herpes codifican dianas para los agentes antivirales. Existe una vacuna elaborada con virus vivos frente al VVZ.

## ESTRUCTURA DE LOS VIRUS HERPES

Los virus herpes son virus con **envoltura de gran tamaño** que contienen una **molécula bicatenaria de ADN**. El virión tiene un diámetro aproximado de 150 nm y las características

morfológicas que se observan en la [figura 51-1](#). El núcleo de ADN está rodeado de una **cápside deltaicaosaédrica** que contiene 162 capsómeros y está recubierta de una envoltura que contiene glucoproteínas. Los virus herpes codifican diversas glucoproteínas implicadas en la adhesión y la fusión víricas, y la elusión del control inmunitario. El espacio existente entre la envoltura y la cápside, denominado **tegumento**, contiene proteínas y enzimas víricas que ayudan a iniciar la replicación. Como otros virus con envoltura, los virus herpes son sensibles a los ácidos, los disolventes, los detergentes y la desecación.

Los genomas de los virus herpes son estructuras lineales de ADN bicatenario, aunque difieren en tamaño y orientación de los genes ([fig. 51-2](#)). Unas secuencias repetidas directas o invertidas acotan regiones únicas del genoma (única larga [ $U_L$ ], única corta [ $U_C$ ]), lo que permite la formación de segmentos circulares y la recombinación intragenómica. La recombinación entre repeticiones invertidas del VHS, el CMV y el VVZ permite que grandes segmentos del genoma modifiquen la orientación de sus segmentos genéticos  $U_L$  y  $U_C$  para originar genomas isoméricos.

## REPLICACIÓN DE LOS VIRUS HERPES

La replicación de los virus herpes comienza como consecuencia de la interacción de las glucoproteínas víricas con los receptores de superficie celular (v. [cap. 44, fig. 44-12](#)). El tropismo de algunos virus herpes (p. ej., VEB) está muy restringido debido a la expresión de receptores específicos de tejido y de especie. El virus puede fusionar su envoltura con la membrana plasmática, liberando la nucleocápside en el citoplasma. Las enzimas y los factores de transcripción son transportados al interior de la célula en el tegumento del virión. La nucleocápside se une a la membrana nuclear y envía su genoma al interior del núcleo, donde se transcribe y se replica.

## CUADRO 51-1

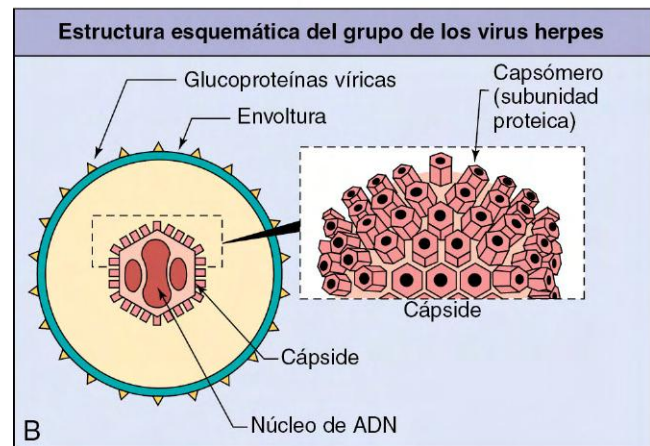
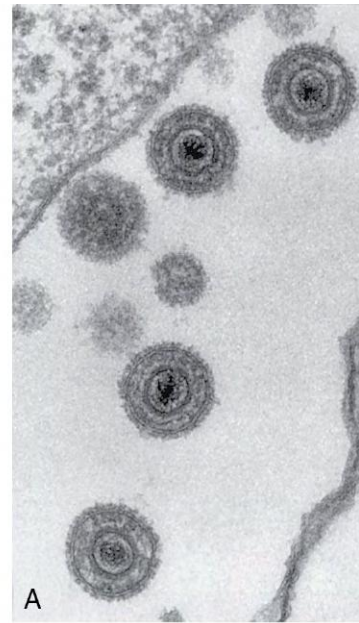
## Características propias de los virus herpes

- Los virus herpes tienen grandes cápsides deltaicososaédricas envueltas que contienen genomas de ADN bicatenario.
- Los virus herpes codifican muchas proteínas que manipulan la célula hospedadora y la respuesta inmunitaria.
- Los virus herpes codifican enzimas (ADN polimerasa) que estimulan la replicación del ADN vírico y que son buenos objetivos para los fármacos antivirales.
- La replicación del ADN y el ensamblaje de la cápside tienen lugar en el núcleo.
- El virus se libera por exocitosis, lisis celular y a través de puentes intercelulares.
- Los virus herpes pueden provocar infecciones líticas, persistentes, latentes y, en el caso del virus de Epstein-Barr, inmortalizantes.
- Los virus herpes son ubicuos.
- Para su control se necesita inmunidad mediada por células.

La transcripción del genoma vírico se realiza de forma coordinada y regulada en tres fases:

1. **Proteínas precoces inmediatas ( $\alpha$ )**, que engloban proteínas importantes para la regulación de la transcripción genética y el control de la célula.
2. **Proteínas precoces ( $\beta$ )**, que incluyen diversos factores de transcripción y enzimas, incluida la ADN polimerasa.
3. **Proteínas tardías ( $\gamma$ )**, formadas principalmente por proteínas estructurales que aparecen tras el comienzo de la replicación del genoma vírico.

El genoma vírico se transcribe mediante la polimerasa celular de ácido ribonucleico (ARN) dependiente de ADN, y el proceso es regulado por factores codificados por el virus y factores nucleares celulares. La interacción entre estos factores determina si la infección es lítica, persistente o latente. Las células que dan lugar a una infección latente transcriben un grupo especial de genes víricos en ausencia de replicación genómica. *La ulterior expresión de los genes precoces y tardíos da lugar a la destrucción celular y a una infección lítica.*



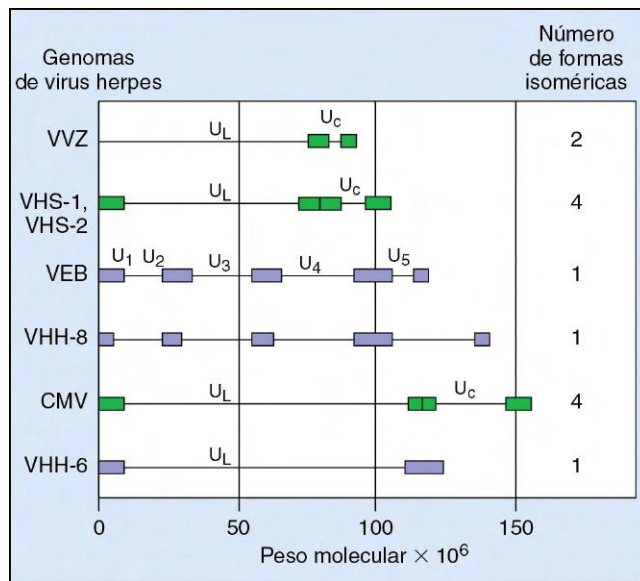
**Figura 51-1** Microfotografía electrónica (A) y estructura general (B) de los virus herpes. El genoma de ADN del virus herpes en el centro vírico está rodeado de una cápside deltaicososaédrica y una envoltura. Las glucoproteínas se insertan en la envoltura. (A, de Armstrong D, Cohen J: *Infectious diseases*, St. Louis, 1999, Mosby.)

**Tabla 51-1** Propiedades que distinguen a los virus herpes

| Subfamilia                | Virus                                   | Principal célula diana                                    | Zona de latencia                                     | Formas de contagio  |
|---------------------------|---|---|--|---|
| <b>Alfaherpesvirinae</b>  |   |   |  |   |
| Virus herpes humano 1     | Herpes simple tipo 1                    | Células mucoepiteliales                                   | Neurona  | Contacto directo (enfermedad de transmisión sexual)                 |
| Virus herpes humano 2     | Herpes simple tipo 2                    | Células mucoepiteliales                                   | Neurona  |   |
| Virus herpes humano 3     | Virus de la varicela-zóster             | Células mucoepiteliales y linfocitos T                    | Neurona  | Respiratoria y contacto directo                                     |
| <b>Gammaherpesvirinae</b> |   |   |  |   |
| Virus herpes humano 4     | Virus de Epstein-Barr                   | Linfocitos B y células epiteliales                        | Linfocitos B   | Saliva (enfermedad del beso)  |
| Virus herpes humano 8     | Virus relacionado con sarcoma de Kaposi | Linfocitos y otras células                                | Linfocitos B   | Contacto directo (sexual), ¿saliva?                                 |
| <b>Betaherpesvirinae</b>  |   |   |  |   |
| Virus herpes humano 5     | Citomegalovirus                         | Monocitos, granulocitos, linfocitos y células epiteliales | Monocitos, células pluripotenciales mieloides y (¿?) | Contacto directo, transfusiones, trasplantes de tejidos y congénita |
| Virus herpes humano 6     | Virus herpes linfótropo                 | Linfocitos y (¿?)   | Linfocitos T y (¿?)                                  | Saliva  |
| Virus herpes humano 7     | Virus herpes humano 7                   | Igual que el virus herpes humano 6                        | Linfocitos T y (¿?)                                  | Saliva  |

(¿?) indica que existen otras células que también pueden ser dianas principales o zonas de latencia.





**Figura 51-2** Genomas de los virus herpes. Los genomas de los virus herpes están formados por ADN bicatenario. La longitud y la complejidad del genoma son distintas para cada virus. Las repeticiones invertidas del virus del herpes simple (*VHS*), el virus de la varicela-zóster (*VVZ*) y el citomegalovirus (*CMV*) permiten que el genoma se recombine consigo mismo para formar isómeros. Las secuencias genéticas repetidas de gran longitud están marcadas con recuadros. Los genomas del *VHS* y *CMV* tienen dos secciones, la sección única larga ( $U_L$ ) y la sección única corta ( $U_C$ ), cada una de ellas se encuentra flanqueada por dos conjuntos de repeticiones invertidas de ADN. Las repeticiones invertidas facilitan la replicación del genoma, pero también permiten que las secciones  $U_L$  y  $U_C$  se inviertan independientemente una de la otra para dar lugar a cuatro configuraciones de genoma independientes o isómeros. El *VVZ* solamente tiene un conjunto de repeticiones invertidas y puede formar dos isómeros. El virus de Epstein-Barr (*VEB*) presenta una sola configuración, con varias regiones únicas rodeadas de repeticiones directas. Las barras moradas indican secuencias de repeticiones directas de ADN; las barras verdes señalan secuencias de repeticiones invertidas de ADN. *VHH-6*, virus herpes humano 6; *VHH-8*, virus herpes humano 8.

La ADN polimerasa codificada por el virus, la cual constituye una de las dianas de los fármacos antivirales, replica el genoma vírico. Las enzimas depuradoras codificadas por el virus proporcionan desoxirribonucleótidos que actúan como sustrato para dicha polimerasa. Éstas y otras enzimas víricas facilitan la replicación del virus en células en estado estacionario y que carecen de los desoxirribonucleótidos y las enzimas suficientes para la síntesis vírica del ADN (p. ej., neuronas). Otras proteínas manipulan la maquinaria celular para optimizar la replicación, inhibir las respuestas inmunitarias, inhibir la apoptosis o establecer estados de latencia.

Las procápsides vacías se ensamblan en el núcleo, se rellenan de ADN, adquieren una envoltura a partir de la membrana nuclear o el aparato de Golgi y abandonan la célula por exocitosis o lisis celular. La maquinaria celular se ocupa de la transcripción, la síntesis proteica, el procesamiento de las glucoproteínas y la liberación por exocitosis de las partículas víricas. La replicación del *VHS* se explica con mayor detalle, como prototipo de los virus herpes.

## VIRUS DEL HERPES SIMPLE

El *VHS* fue el primer virus herpes humano identificado. El nombre de *herpes* deriva de una palabra griega que significa «reptar». La denominación «calenturas» ya se citaba en la antigüedad, estableciéndose su etiología vírica en 1919.

Los dos tipos de virus del herpes simple, *VHS-1* y *VHS-2*, comparten un gran número de características, como la homología de ADN, ciertos determinantes antigénicos, el tropismo tisular y los signos de enfermedad. De todos modos, aún se pueden distinguir algunas diferencias leves, aunque significativas, en estos rasgos.

### Proteínas del virus del herpes simple

El genoma del *VHS* es lo bastante grande para codificar aproximadamente 80 proteínas. Para su replicación, el *VHS* tan sólo requiere la mitad de ellas; las restantes facilitan la interacción del virus con distintas células hospedadoras y la respuesta inmunitaria. El genoma del *VHS* codifica enzimas, como una ADN polimerasa dependiente de ADN y algunas enzimas depuradoras, como la desoxirribonucleasa, la timidina cinasa, la ribonucleótido reductasa y la proteasa. La ribonucleótido reductasa transforma los ribonucleótidos en desoxirribonucleótidos y la timidina cinasa fosforila los desoxirribonucleósidos para obtener el sustrato para la replicación del genoma vírico. Las especificidades de sustrato de estas enzimas y la ADN polimerasa difieren significativamente de las de sus análogos celulares y, por tanto, constituyen unos objetivos potenciales adecuados para la quimioterapia antivírica.

El *VHS* codifica al menos 10 glucoproteínas que actúan como proteínas de adhesión vírica (gB, gC, gD, gE/gI), proteínas de fusión (gB, gH/gL), proteínas estructurales, proteínas de evasión inmunitaria (gC, gE, gI) y otras funciones. Por ejemplo, el componente C3 del sistema del complemento se une a la gC y su concentración sérica disminuye como consecuencia de ella. La fracción Fc de la inmunoglobulina G (IgG) se une al complejo gE/gI, de modo que camufla al virus y a las células infectadas por él. Estas acciones reducen la eficacia antivírica de la respuesta humoral.

### Replicación

El *VHS* puede afectar a la mayoría de tipos de células humanas e incluso de otras especies. El virus provoca infecciones líticas en los fibroblastos y las células epiteliales, así como infecciones latentes en las neuronas (v. cap. 44, diagrama en la fig. 44-12).

El *VHS-1* se une de manera rápida y eficaz a las células a través de la interacción inicial con heparán sulfato, un proteoglicano presente en el exterior de diversos tipos celulares, y posteriormente a través de una interacción más intensa con proteínas receptoras localizadas en la superficie celular. La penetración al interior de la célula precisa de la interacción con nectina 1 (mediador C de entrada de virus herpes), una molécula de adhesión intercelular que pertenece a la familia de proteínas inmunoglobulinas y es semejante al receptor de los poliovirus. La nectina 1 se encuentra en la mayor parte de las células y las neuronas. Otro receptor es HveA, un miembro de la familia de receptores del factor de necrosis tumoral, el cual se expresa en linfocitos T activados, neuronas y otras células. El *VHS* puede penetrar en la célula hospedadora mediante la fusión de su envoltura con la membrana celular. Tras la fusión, el virión libera su cápside al citoplasma junto a una proteína que favorece el comienzo de la transcripción génica vírica, una proteína cinasa codificada por el virus y proteínas citotóxicas. La cápside se acopla a un poro nuclear y libera el genoma en el núcleo.

Entre los **productos genéticos precoces inmediatos** figuran las proteínas de unión al ADN que estimulan la síntesis de esta molécula y la transcripción de los genes víricos precoces.

Durante una infección latente de neuronas, la única región del genoma que se debe transcribir genera los **transcritos asociados a la latencia (TAL)**. Estos ARN no se traducen en proteínas, sino que codifican micro-ARN que inhiben la expresión de genes precoces inmediatos importantes y otros genes.

Entre las **proteínas precoces** se encuentra una ADN polimerasa dependiente de ADN y una timidina cinasa. Como proteínas catalíticas, se necesita un número relativamente bajo de copias de estas enzimas para estimular la replicación. Otras proteínas precoces inhiben la producción e inician la degradación del ARN mensajero (ARNm) y del ADN celulares. La expresión de los genes precoces y tardíos comporta la destrucción celular.

El genoma comienza a replicarse en cuanto se ha sintetizado la polimerasa. Inicialmente se elaboran concatámeros genómicos circulares unidos por sus extremos. En una fase posterior de la infección, el ADN se replica mediante un mecanismo de círculo rodante para producir una cadena lineal de genomas, los cuales se podrían comparar con un rollo de papel higiénico. Los concatámeros se separan para formar genomas individuales a medida que se introduce el ADN en las procápsides.

La replicación del genoma desencadena la transcripción de los genes tardíos que codifican las proteínas estructurales y de otro tipo. Se necesitan muchas copias de las proteínas estructurales. Las proteínas de la cápside se transportan hacia el núcleo, donde se introducen en procápsides vacías y se rellenan de ADN. Las cápsides que contienen ADN se asocian a fragmentos de la membrana nuclear alterados por las proteínas víricas y posteriormente abandonan el retículo endoplásmico para pasar al citoplasma. Las glucoproteínas víricas se sintetizan y procesan de manera semejante a las glucoproteínas celulares. Las proteínas del tegumento se asocian a la cápside vírica en el citoplasma y en una fase posterior la cápside atraviesa por gemación el aparato de Golgi con el fin de adquirir su envoltura dotada de glucoproteínas. El virus se libera por exocitosis o lisis celular. De igual modo, los virus se pueden diseminar de una célula a otra a través de los puentes intracelulares, los cuales permiten que eluda su detección por la respuesta humoral. La formación de sincitios inducida por el virus también participa en la diseminación de la infección.

La infección por el VHS puede dar lugar a la replicación del patógeno o bien al establecimiento de una infección latente dependiendo de la identidad de los genes víricos transcritos por la neurona. La transcripción de los TAL, pero no de ningún otro gen vírico, da lugar a un estado de latencia. Al igual que en el caso de otros alfa herpesvirus, el VHS codifica una timidina cinasa (enzima de *scavenging*) que facilita la replicación en las células que no se dividen, como las neuronas. Igualmente, el VHS codifica ICP34.5, una proteína única que posee múltiples funciones y facilita la proliferación del virus en las neuronas. La ICP34.5 desactiva un mecanismo de inhibición celular de la síntesis proteica activada como respuesta a la infección por el virus, o como parte de la respuesta al interferón  $\alpha$ .

### Patogenia e inmunidad

Los mecanismos involucrados en la patogenia del VHS-1 y el VHS-2 son muy parecidos (**cuadro 51-2**). Inicialmente ambos virus infectan las células mucopiteliales y se replican en ellas, producen enfermedad en el lugar de la infección y posteriormente establecen una infección latente en las neuronas que las inervan. El VHS-1 acostumbra a provocar infecciones por encima de la cintura, mientras que el VHS-2 suele hacerlo por debajo de ésta (**fig. 51-3**), lo que concuerda con los mecanismos de diseminación de estos virus. Otras diferencias entre el VHS-1 y el VHS-2 radican en las características de crecimiento y antigenicidad; asimismo, el VHS-2 tiene una

### CUADRO 51-2

#### Mecanismos patogénicos de los virus del herpes simple

- El enfermedad se inicia por contacto directo y depende del tejido infectado (p. ej., oral, genital, cerebral).
- El virus causa efectos citopatológicos directos.
- El virus evita los anticuerpos por la diseminación de célula a célula y la formación de sincitios.
- El virus establece su latencia en las neuronas (se oculta a la respuesta inmunitaria).
- El virus se reactiva desde la latencia por el estrés o la supresión inmunitaria.
- La inmunidad mediada por células es necesaria para la curación, y el papel de los anticuerpos es limitado.
- Los efectos inmunopatológicos mediados por células contribuyen a la aparición de los síntomas.

mayor capacidad para causar una viremia, que va acompañada de una sintomatología sistémica semejante a la de la gripe.

El VHS puede provocar infecciones **líticas** en la mayoría de las células e infecciones **latentes** en las neuronas. Generalmente, la inhibición de la síntesis macromolecular celular que induce el virus provoca citólisis, la degradación del ADN de la célula hospedadora, permeabilidad de la membrana, destrucción del citoesqueleto y senescencia de la célula. Además, se producen cambios visibles en la estructura nuclear y marginación de la cromatina, y se forman **cuerpos de inclusión intranucleares acidófilos de Cowdry de tipo A**. Muchas cepas de VHS también inician la formación de **sincitios**.

| Virus del herpes simple   |              |                           |
|---------------------------|--------------|---------------------------|
| VHS-1                     |              | VHS-2                     |
| Encefalitis               |              | Meningitis<br>Encefalitis |
| Queratoconjuntivitis      |              | Oral                      |
| Oral                      |              | Faringitis                |
| Gingivostomatitis         |              |                           |
| Amigdalitis               |              |                           |
| Labial                    |              |                           |
| Faringitis                |              |                           |
| Esofagitis                |              |                           |
| Traqueobronquitis         |              |                           |
| Herpes de los gladiadores |              |                           |
| Genital                   | Genital      |                           |
|                           | Perianal     |                           |
| Panadizo                  | Panadizo     |                           |
|                           | VHS neonatal |                           |

**Figura 51-3** Síndromes clínicos asociados a la infección por el virus del herpes simple (VHS). El VHS-1 y el VHS-2 pueden infectar los mismos tejidos y provocar enfermedades similares, pero tienen predilección por los sitios y las enfermedades indicadas.

En los cultivos tisulares, el VHS destruye rápidamente las células, haciendo que adopten una morfología redondeada.

La infección por el virus VHS se inicia a través de las membranas mucosas o de roturas de la piel. El virus se multiplica en las células de la base de la lesión, e infecta la neurona que las inerva, desplazándose por transporte retrógrado hasta el ganglio (los ganglios trigéminos en el caso del VHS bucal, y el ganglio sacro en el caso del VHS genital) (v. fig. 51-5 más adelante). Los linfocitos T CD8 y el interferón  $\gamma$  son importantes para mantener el VHS latente. Después el virus volverá al punto inicial de infección y puede ser inaparente o bien provocar **lesiones vesiculares**. El líquido vesicular contiene viriones infectantes. La lesión de los tejidos está provocada por una combinación de patología vírica e inmunopatología. Generalmente la lesión se cura sin producir ninguna cicatriz.

Los mecanismos innatos de protección, como el interferón y los linfocitos citolíticos naturales, pueden bastar para limitar la progresión de la infección. *La respuesta asociada a linfocitos T cooperadores de tipo 1 (TH1) y la respuesta provocada por los linfocitos T citotóxicos CD8 son necesarias para destruir las células infectadas y curar una enfermedad en curso.* Los efectos inmunopatológicos de las respuestas celulares e inflamatorias también son una de las causas principales de los signos de la enfermedad. Los anticuerpos dirigidos frente a las glucoproteínas del virus neutralizan las partículas víricas extracelulares, lo que limita su diseminación pero es insuficiente para eliminar la infección. En ausencia de una inmunidad funcional mediada por células, la infección por VHS es más grave y puede extenderse hasta órganos vitales y el cerebro.

El VHS posee diversos mecanismos para eludir las respuestas protectoras del hospedador. Bloquea la inhibición inducida por el interferón de la síntesis proteica vírica y codifica una proteína que rellena el transportador asociado al canal de procesamiento (TAP), de modo que impide el paso de péptidos al retículo endoplásmico (RE) para inhibir su asociación a las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad de tipo I (MHC I) y evita el reconocimiento de las células infectadas por los linfocitos T CD8. El virus puede eludir la neutralización y la eliminación humoral por medio de su diseminación directa de una célula a otra, así como al esconderse durante la infección latente en una neurona. Por otra parte, el virión y las células infectadas por el virus expresan receptores de anticuerpos (Fc) y del complemento que debilitan las defensas humorales.

En las neuronas se produce una infección latente que no provoca lesiones detectables. Existen diversos estímulos

capaces de activar una **recurrencia** (p. ej., estrés, traumatismo, fiebre, luz solar [ultravioleta B]) (cuadro 51-3). Estos estímulos desencadenan la replicación vírica en una célula nerviosa individual del interior del haz y permiten el desplazamiento retrógrado del virus a lo largo del nervio para causar lesiones que aparecen en el mismo dermatoma y localización en cada ocasión. El estrés desencadena la reactivación al estimular la replicación del virus en el nervio, deprimir temporalmente la inmunidad celular, o mediante ambos procesos a la vez. El virus se puede reactivar a pesar de la presencia de anticuerpos. Sin embargo, las infecciones recurrentes suelen ser menos graves, más localizadas y de menor duración que los episodios primarios debido a la naturaleza de la diseminación y la existencia de las respuestas inmunitarias de memoria.

## Epidemiología

Puesto que el VHS puede alcanzar un estado de latencia, con posibilidad de recurrencia asintomática, el individuo infectado es una fuente de contagio durante toda la vida (cuadro 51-4). Como cualquier otro virus con envoltura, el VHS se transmite a través de secreciones y por contacto íntimo. El virus es muy lábil y se inactiva con facilidad con la

### CUADRO 51-3

#### Factores desencadenantes de la recurrencia de la infección por virus del herpes simple

- Radiación UVB (esquí, bronceado)
- Fiebre (de ahí la denominación de «calenturas»)
- Estrés emocional (p. ej., exámenes finales, una cita importante)
- Estrés físico (irritación)
- Menstruación
- Alimentos: picantes, ácidos, alergias
- Inmunodepresión:
  - Temporal (relacionada con estrés)
  - Quimioterapia, radioterapia
  - Virus de la inmunodeficiencia humana

### CUADRO 51-4

#### Epidemiología del virus del herpes simple (VHS)

##### Factores de la enfermedad/víricos

- El virus provoca una infección que dura toda la vida.
- La enfermedad recurrente es fuente de contagio.
- El virus puede eliminarse de forma asintomática.

##### Transmisión

- El virus se transmite con la saliva, las secreciones vaginales y por contacto con el líquido de la lesión (mezcla y coincidencia de las membranas mucosas).
- El virus se transmite por vía oral y sexual, y por contacto con los ojos y roturas en la piel.
- El VHS-1 generalmente, se transmite por vía oral; el VHS-2 generalmente se transmite por vía sexual, pero no exclusivamente.

##### ¿Quién corre riesgos?

- Niños y adultos sexualmente activos: riesgo de enfermedad primaria por el VHS-1 y el VHS-2, respectivamente.
- Médicos, enfermeros, dentistas y otros individuos en contacto con secreciones orales y genitales: riesgo de infección en los dedos (panadizo herpético).
- Personas inmunocomprometidas y recién nacidos: riesgo de enfermedad diseminada potencialmente mortal.

##### Geografía/estación

- El virus se encuentra por todo el mundo.
- No tiene incidencia por estación.

##### Métodos de control

- Existen fármacos antivirales con fines terapéuticos y preventivos.
- No existen vacunas.
- Todos los profesionales sanitarios deben llevar guantes para evitar el panadizo herpético.
- Los pacientes con lesiones genitales activas deben evitar las relaciones sexuales hasta que las lesiones estén completamente reepitelizadas.

deseccación, los detergentes y las condiciones imperantes en el tubo digestivo. A pesar de que el VHS puede infectar las células animales, la infección por VHS es una enfermedad exclusivamente humana.

El VHS se transmite a través del líquido de las vesículas, la saliva y las secreciones vaginales (la «mezcla y coincidencia de las membranas mucosas»). El lugar de la infección y, por tanto, de la enfermedad se ve determinado fundamentalmente por el tipo de combinación de membranas mucosas. Ambos tipos de VHS pueden provocar lesiones bucales y genitales.

El VHS-1 acostumbra a contagiarse por contacto bucal (besos) o al compartir vasos, cepillos de dientes u otros objetos contaminados con saliva. El VHS-1 puede infectar los dedos o el organismo a través de un corte o una grieta en la piel. La autoinoculación también puede originar una infección ocular o de los dedos.

La infección por el VHS-1 es frecuente. Más del 90% de los individuos que viven en regiones subdesarrolladas tienen anticuerpos frente al VHS-1 a la edad de 2 años.

El VHS-2 se disemina principalmente por contacto sexual o autoinoculación, o una madre infectada puede contagiarlo a su hijo en el momento de nacer. Dependiendo de las prácticas sexuales del sujeto y de su higiene, el VHS-2 puede infectar los genitales, los tejidos anorrectales o la bucofaringe. La incidencia de la infección genital por el VHS-1 se acerca ya a la del VHS-2. El VHS puede provocar una infección genital primaria sintomática o asintomática, o bien dar lugar a recurrencias. La infección neonatal acostumbra a ser resultado de

la excreción de VHS-2 desde el cuello uterino durante el parto vaginal (caso clínico 51-1), pero también puede deberse a una infección ascendente *in utero* durante una infección primaria de la madre. La infección neonatal da lugar a una enfermedad diseminada y neurológica cuyas consecuencias son graves.

La infección inicial por el VHS-2 se produce en una fase más avanzada de la vida que la infección por el VHS-1 y está relacionada con un aumento de la actividad sexual. Los datos estadísticos actuales indican que el 25% de los adultos están infectados por el VHS-2 en EE.UU., lo que supone alrededor de 45 millones de individuos y cada año se infecta 1 millón de individuos más.

## Enfermedades clínicas

El VHS-1 y el VHS-2 son patógenos del ser humano habituales que provocan manifestaciones dolorosas, aunque benignas, y enfermedades recurrentes. En el cuadro clásico, la lesión es una vesícula transparente situada sobre una base eritematosa («una gota de rocío sobre un pétalo de rosa») que posteriormente progresa para dar lugar a lesiones pustulosas, úlceras y lesiones costrosas (fig. 51-4). Ambos virus pueden provocar una morbilidad significativa cuando infectan el ojo o el cerebro y en otras infecciones diseminadas en individuos inmunodeprimidos o recién nacidos.

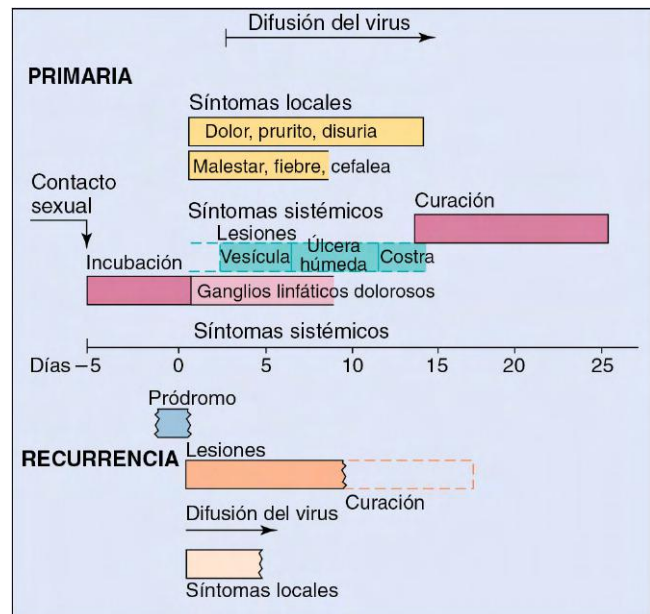
El herpes bucal puede deberse al VHS-1 o el VHS-2. Las lesiones del herpes labial o gingivostomatitis se manifiestan en forma de vesículas transparentes que se ulceran rápidamente. Las vesículas pueden estar ampliamente distribuidas por la boca, y afectan al paladar, la faringe, las encías, la mucosa bucal y la lengua (fig. 51-5). Muchos trastornos (p. ej., lesiones por virus Coxsackie, úlceras bucales, acné) pueden remedar las lesiones bucales características del VHS.

Las personas infectadas pueden padecer infecciones mucocutáneas recurrentes por VHS (herpes labial, herpes febril) (fig. 51-6), aunque nunca hayan tenido una infección primaria clínicamente aparente. Las lesiones suelen aparecer en las comisuras bucales o junto a los labios. Por lo general,

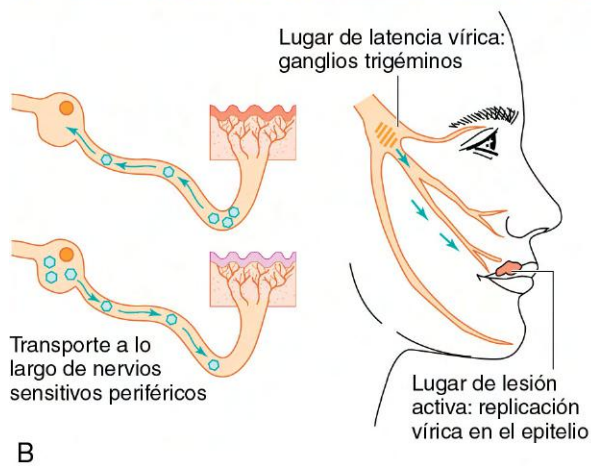
### CASO CLÍNICO 51-1

#### Virus del herpes simple (VHS) neonatal

Parvey y Ch'ien (*Pediatrics* 65:1150-1153, 1980) publicaron un caso de infección neonatal por VHS adquirida durante el parto. En un parto de nalgas se colocó el monitor fetal en las nalgas del bebé y al final se produjo una cesárea por gran prolongación del mismo. El varón de 2,5 kg mostró dificultades menores, que se trataron con éxito, pero al sexto día le aparecieron vesículas con una base eritematosa en el lugar donde se había colocado el monitor fetal. Se cultivó VHS del líquido de estas vesículas y también del líquido cefalorraquídeo, la córnea, la saliva y la sangre. El bebé entró en un estado moribundo con frecuentes episodios de apnea y convulsiones. Se inició tratamiento intravenoso con arabinósido de adenosina (ara-A; vidarabina). El niño presentó también bradicardia con vómitos ocasionales. Las vesículas se extendieron y afectaron a las extremidades inferiores y también se encontraban en la espalda, las palmas, las narinas y el párpado derecho. Tras 72 horas de tratamiento con ara-A, el estado del niño empezó a mejorar. Se mantuvo el tratamiento durante 11 días, pero se tuvo que interrumpir por plaquetopenia. El niño recibió el alta a los 45 días de nacer y su desarrollo era normal a los 1 y 2 años. A las 6 semanas del parto se identificó una lesión herpética en la vulva de la madre. Se trata de un caso afortunado de infección neonatal por VHS, dado que el niño respondió al tratamiento con ara-A y consiguió superar las lesiones ocasionadas por la infección. El virus, que posiblemente fuera VHS-2, fue adquirido a través de una abrasión generada por el monitor fetal mientras el niño se encontraba dentro del canal del parto. Desde que se publicó este caso, ara-A se ha sustituido por fármacos antivirales menos tóxicos, mejores y de administración más sencilla, como aciclovir, valaciclovir y famciclovir.



**Figura 51-4** Evolución clínica de la infección genital por virus herpes. Se compara la evolución cronológica y los síntomas de la infección genital primaria y recurrente con el virus del herpes simple de tipo 2 (VHS-2). *Arriba*, infección primaria. *Abajo*, enfermedad recurrente. (Datos de Corey L y cols.: Genital herpes simplex virus infection: clinical manifestations, course and complications, *Ann Intern Med* 98:958-973, 1983.)



**Figura 51-5** **A**, Gingivostomatitis herpética primaria. **B**, El virus del herpes simple establece una infección latente y puede recurrir a partir de los ganglios trigéminos. (A, de Hart CA, Broadhead RL: *A color atlas of pediatric infectious diseases*. Londres, 1992, Wolfe; B, modificado de Straus SE: *Herpes simplex virus and its relatives*. En Schaechter M, Eisenstein BI, Medoff G, editores: *Mechanisms of microbial disease*, 2.ª ed., Baltimore, 1993, Williams & Wilkins.)

las infecciones faciales recurrentes por herpes se activan desde los ganglios trigéminos. Los síntomas de los episodios recurrentes son menos graves, más localizados y de duración menor que los del episodio primario. La **faringitis herpética** es un diagnóstico cada vez más frecuente en adultos jóvenes aquejados de dolor de garganta.

La **queratitis herpética** casi siempre está limitada a un solo ojo. Puede provocar una enfermedad recurrente que causa una cicatriz permanente, lesiones corneales y ceguera.

El **panadizo herpético** es una infección de los dedos, y el **herpes de los gladiadores** es una infección que afecta a todo el organismo. El virus inicia la infección a través de cortes o abrasiones en la piel. El panadizo herpético aparece a menudo en las enfermeras o médicos que atienden a pacientes con infecciones por VHS, en niños que se chupan el dedo (fig. 51-7) y en individuos que presentan infecciones genitales por VHS. El herpes de los gladiadores aparece con frecuencia entre los practicantes de lucha o rugby.

Los niños con eczema activo pueden adquirir un **eczema herpético**. La enfermedad subyacente facilita la diseminación de la infección por toda la piel, pudiendo alcanzar a las glándulas suprarrenales, el hígado y otros órganos.

El **herpes genital** puede estar provocado por el VHS-1 o el VHS-2. En los hombres, las lesiones suelen localizarse en el glande o el tallo del pene, y ocasionalmente en la uretra. En las mujeres, las lesiones pueden aparecer en la vulva, la vagina, el cuello uterino, la zona perianal o el interior de los muslos,



**Figura 51-6** Lesiones de un herpes labial recurrente. Es menos grave que la enfermedad primaria. (De Hart CA, Broadhead RL: *A color atlas of pediatric infectious diseases*. Londres, 1992, Wolfe.)

y a menudo van acompañadas de prurito y secreción vaginal mucosoide. El sexo anal puede producir proctitis por el VHS, una enfermedad en la que las lesiones se localizan en la zona inferior del recto y el ano. Las lesiones suelen ser dolorosas. En los pacientes de ambos sexos la infección primaria puede ir acompañada de fiebre, malestar, mialgias y adenitis inguinal, que son síntomas relacionados con una viremia transitoria. En la figura 51-4 se comparan los síntomas y la evolución cronológica del herpes genital primario y recurrente.

La afección genital recurrente por VHS dura menos tiempo y es menos grave que el episodio primario. En el 50% de los pacientes las recurrencias van precedidas de un pródromo característico de dolor u hormigueo en la zona en la que acabarán apareciendo las lesiones. Los episodios de recurrencia pueden darse incluso con una frecuencia de 2 a 3 semanas, o bien ser infrecuentes. No obstante, cualquier persona infectada puede diseminar el virus en ausencia de síntomas. Estos individuos pueden ser vectores importantes para la diseminación del virus.

La **encefalitis herpética** acostumbra a estar provocada por el VHS-1. Generalmente las lesiones se limitan a uno de los



**Figura 51-7** Panadizo herpético. (De Emond RTD, Rowland HAK: *A color atlas of infectious diseases*, 3.ª ed., Londres, 1995, Mosby.)

lóbulos temporales. La patología vírica y la inmunopatología provocan la destrucción del lóbulo temporal y provocan la aparición de eritrocitos en el líquido cefalorraquídeo, convulsiones, anomalías neurológicas focales y otras características de encefalitis vírica. El VHS es la causa vírica más habitual de encefalitis esporádica, y genera una morbimortalidad significativa incluso en pacientes que reciben el tratamiento adecuado. La enfermedad afecta a sujetos de todas las edades y en cualquier momento del año. La **meningitis por VHS** puede ser una complicación de una infección genital por el VHS-2 y los síntomas desaparecen por sí solos.

La **infección por VHS del recién nacido** es una enfermedad devastadora y, a menudo, mortal, provocada casi siempre por el VHS-2. Puede ser adquirida en el útero, aunque con mayor frecuencia se contrae durante el paso del feto a través del canal del parto (posiblemente en el punto de inserción de la sonda del registro en el cuero cabelludo del feto), ya que el virus herpes de la madre también se disemina en el momento del parto; tras el nacimiento también se puede adquirir a partir de otros miembros de la familia o del personal del hospital. Inicialmente el lactante presenta septicemia y puede mostrar, o no, lesiones vesiculares. Puesto que en el recién nacido todavía no se ha desarrollado la respuesta inmunitaria celular, el VHS se extiende hasta el hígado, el pulmón y otros órganos, así como hasta el sistema nervioso central (SNC). La evolución de la infección hasta la afectación del SNC provoca la muerte, retraso mental o incapacidad neurológica, incluso con tratamiento.

## Diagnóstico de laboratorio

### Análisis directo de las muestras clínicas

Los efectos citopatológicos (ECP) característicos se pueden identificar mediante un **frotis de Tzanck** (un raspado de la base de una lesión), de Papanicolaou (Pap) o una muestra de biopsia (tabla 51-2). Entre los ECP se incluyen los sincitios, el citoplasma «balonizante» e inclusiones intranucleares de Cowdry de tipo A (v. cap. 47, fig. 47-2). Se puede elaborar un diagnóstico definitivo tras demostrar la presencia del antígeno vírico (mediante métodos de inmunofluorescencia o inmunoperoxidasa) o su ADN (mediante la hibridación *in situ* o la reacción en cadena de la polimerasa [PCR]), en el tejido o el líquido de la vesícula.

**Tabla 51-2** Diagnóstico de laboratorio de las infecciones por virus del herpes simple (VHS)

| Planteamiento   | Prueba/comentario  |
|---|--|
| Examen directo al microscopio de las células de la base de la lesión  | El frotis de Tzanck muestra células gigantes multinucleadas y cuerpos de inclusión de Cowdry de tipo A   |
| Cultivo celular   | El VHS se replica y provoca efectos citopatológicos identificables en la mayoría de los cultivos celulares   |
| Análisis de presencia del antígeno o del genoma del VHS en biopsia tisular, frotis, líquido cefalorraquídeo o líquido vesicular | Inmunoanálisis enzimático, tinción inmunofluorescente, hibridación con sonda de ADN <i>in situ</i> y PCR   |
| Distinción del tipo de VHS (VHS-1 o VHS-2)  | Anticuerpo específico de tipo, mapas de ADN de los fragmentos de restricciones enzimáticas, patrones proteicos sobre gel de dodecil sulfato sódico, análisis de sonda de ADN y PCR |
| Serología   | La serología sólo es útil para estudios epidemiológicos  |

ADN, ácido desoxirribonucleico; PCR, reacción en cadena de la polimerasa.

### Aislamiento del virus

El aislamiento del virus es la prueba más definitiva para el diagnóstico de infección por VHS. El virus se puede obtener a partir de las vesículas, pero no de las lesiones con costra. Las muestras se recogen por aspiración del líquido de la lesión, o bien al aplicar un hisopo de algodón sobre las vesículas para inocular directamente los cultivos celulares.

El VHS produce ECP tras un período de incubación de 1 a 3 días en células HeLa, fibroblastos embrionarios humanos y otras células. Las células infectadas aumentan de tamaño y tienen un aspecto hinchado (v. cap. 47, fig. 47-4). Algunas cepas inducen la fusión de las células vecinas dando lugar a células gigantes multinucleadas (sincitios). Un abordaje nuevo y muy sensible de aislamiento e identificación utiliza una estirpe celular que expresa  $\beta$ -galactosidasa en las células infectadas por VHS (sistema ligado a enzimas inducible por el virus [ELVIS]). La adición del sustrato adecuado comporta la aparición de color y hace posible la detección de la enzima en las células infectadas.

### Detección genómica

Se utilizan sondas de ADN específicas del tipo de VHS, cebadores específicos de ADN para PCR y la PCR cuantitativa se emplean para detectar y diferenciar el VHS-1 del VHS-2. El **análisis por PCR** del líquido cefalorraquídeo ha sustituido el análisis por inmunofluorescencia de una biopsia cerebral en el diagnóstico de la encefalitis herpética. La distinción de ambos virus y las distintas cepas de cada uno de ellos también se puede realizar por medio de los patrones de restricción por digestión del ADN vírico con una endonucleasa.

### Serología

Las pruebas serológicas son útiles solamente para diagnosticar una infección primaria por VHS y para los estudios epidemiológicos. No son útiles para diagnosticar una enfermedad recurrente porque ésta no se suele acompañar de un aumento significativo de los títulos de anticuerpo.

### Tratamiento, prevención y control

El VHS codifica diversas enzimas que actúan como diana para los fármacos antivirales (cuadro 51-5) (v. cap. 48). La mayoría de los fármacos antiherpéticos son análogos de nucleósidos que inhiben la ADN polimerasa vírica, una enzima esencial para la replicación vírica y el mejor objetivo de los fármacos antivirales. El tratamiento impide o acorta la evolución de la enfermedad primaria o recurrente. No se dispone de ningún tratamiento farmacológico que pueda eliminar una infección latente.

El prototipo del fármaco anti-VHS es el **aciclovir (ACV)**. El **valaciclovir** (éster valilo del ACV), el **penciclovir** y el **fanciclovir** (un derivado del penciclovir) tienen mecanismos de acción similares al ACV, aunque sus propiedades farmacológicas son distintas. La vidarabina (arabinósido de adenosina [Ara A]), la idoxuridina (yododesoxiuridina) y la trifluridina, también aprobadas por la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense para el tratamiento de la infección por VHS, son menos eficaces. Aunque el **cidofovir** y el **adefovir** disponen de actividad frente al VHS, únicamente se ha autorizado la administración del primero como tratamiento de la infección por CMV.

El ACV es el fármaco anti-VHS que se prescribe con más frecuencia. La fosforilación del ACV y el penciclovir por parte de la **timidina cinasa** y otras enzimas celulares activa el fármaco como sustrato para la **ADN polimerasa vírica**. Estos fármacos se incorporan al **ADN vírico e impiden su elongación** (v. cap. 48, fig. 48-2). El ACV, el valaciclovir, el

## CUADRO 51-5

**Tratamientos antivirales aprobados por la FDA para las infecciones por herpes virus****Herpes simple 1 y 2**

Aciclovir  
Penciclovir  
Valaciclovir  
Famciclovir  
Arabinósido de adenosina (ara-A)  
Trifluridina

**Virus de la varicela-zóster**

Aciclovir  
Famciclovir  
Valaciclovir  
Inmunoglobulina varicela-zóster  
Plasma inmunizado contra zóster  
Vacuna viva

**Virus de Epstein-Barr**

Ninguno

**Citomegalovirus**

Ganciclovir\*  
Valganciclovir\*  
Yododesoxiuridina  
Foscarnet\*  
Trifluridina  
Cidofovir\*

FDA, Food and Drug Administration estadounidense.

\*También inhibe los virus del herpes simple y de la varicela-zóster.

penciclovir y el famciclovir: 1) son relativamente poco tóxicos; 2) son eficaces para tratar los cuadros graves de infección por VHS y los primeros episodios de herpes genital, y 3) también se usan como tratamientos profilácticos.

La forma más frecuente de resistencia a estos fármacos es la que resulta de mutaciones que inactivan la timidina cinasa, impidiendo de esta forma la transformación del fármaco en su forma activa. La mutación de la ADN polimerasa vírica también genera resistencia. Afortunadamente, las cepas resistentes parecen ser menos virulentas.

El Ara A es menos soluble, menos potente y más tóxico que el ACV. La trifluridina, el penciclovir y el ACV han sustituido a la iododesoxiuridina como agentes tópicos para el tratamiento de la queratitis herpética. La tromantadina, un derivado de la amantadina, está aprobada para el tratamiento tópico en otros países distintos de EE.UU. Actúa impidiendo la penetración y la formación de sincitios. Existen diversos tratamientos que no requieren prescripción médica, pero pueden ser eficaces para algunos individuos.

Evitar el contacto directo con las lesiones reduce el riesgo de contraer la infección. No obstante, la infección puede ser asintomática y, por tanto, el virus se puede transmitir de manera inadvertida. Los médicos, las enfermeras, los dentistas y los técnicos deben ser especialmente cuidadosos al manipular tejidos o líquidos potencialmente infectados. El hecho de llevar guantes puede impedir el contagio de infecciones de los dedos (panadizo herpético). Los individuos con un panadizo herpético recurrente son muy contagiosos y pueden transmitir la infección a los pacientes.

El VHS se inactiva con rapidez con el uso de jabón, desinfectantes, lejía y etanol al 70%. El virus se desinfecta con rapidez mediante lavado con jabón.

A los pacientes con antecedentes de infección por VHS genital se les debe indicar que eviten tener relaciones sexuales mientras presentan los síntomas prodrómicos o las lesiones, y que reanuden las relaciones sexuales solamente después de que las lesiones se hayan reepitelizado completamente, ya que el virus se puede transmitir a partir de lesiones cubiertas con costra. Los preservativos pueden ser útiles, y sin duda son mejor que nada, pero es posible que no confieran una protección integral.

Una mujer embarazada aquejada de una infección genital por VHS activa o que esté diseminando el virus de forma asintomática a través de la vagina puede transmitir el VHS al recién nacido al término de la gestación cuando el parto tenga lugar por vía vaginal. Esta transmisión se puede evitar por medio de una cesárea.

Actualmente no existe ninguna vacuna frente al VHS. Sin embargo, se están desarrollando vacunas inactivadas, de subunidades, híbridos del virus de la vacuna y vacunas de ADN para evitar el contagio del virus o para tratar individuos infectados. Se está utilizando la glucoproteína D en varias de estas vacunas experimentales.

**VIRUS DE LA VARICELA-ZÓSTER**

El VVZ origina la entidad conocida como **varicela**, y cuando recurre provoca **herpes zóster** o **zona**. El VVZ comparte muchos rasgos con el VHS, como 1) su capacidad para establecer infecciones latentes en las neuronas e infecciones recurrentes; 2) la importancia de la inmunidad celular para controlar y evitar una infección grave, y 3) la presencia de lesiones vesiculares características. Al igual que el VHS, el VVZ codifica una **timidina cinasa** y es sensible a los **fármacos antivirales**. A diferencia del VHS, el VVZ se disemina predominantemente por **vía respiratoria**. La **viremia** se produce tras la replicación local del virus en las vías respiratorias, lo que da lugar a la formación de lesiones cutáneas por todo el cuerpo.

**Estructura y replicación**

El VVZ posee el genoma más pequeño de los virus herpes humanos. El VVZ se replica de manera semejante, aunque más lenta y en un número menor de tipos celulares que el VHS. Los fibroblastos diploides humanos *in vitro* y los linfocitos T activados, las células epiteliales y epidérmicas *in vivo* toleran la replicación productiva del VVZ. El VVZ establece infecciones latentes en las neuronas, al igual que el VHS; sin embargo, a diferencia de este último, sintetiza varios ARN víricos y proteínas víricas específicas que se pueden detectar en las células.

**Patogenia e inmunidad**

El VVZ se adquiere fundamentalmente por inhalación y la infección primaria se inicia en las amígdalas y en la mucosa de las vías respiratorias. El virus progresa a través del torrente circulatorio y el sistema linfático hasta alcanzar las células del sistema reticuloendotelial (cuadro 51-6; figs. 51-8 y 51-9). Se produce una viremia secundaria al cabo de 11 a 13 días y el virus se extiende por todo el cuerpo y hasta la piel. El virus infecta a los linfocitos T y estas células pueden alojarse en la piel y transportar el virus a las células epiteliales cutáneas. El virus supera la inhibición por el interferón  $\alpha$  y se producen vesículas en la piel. El virus mantiene su asociación a las células y se transmite por interacción intercelular, salvo en el caso de las células epiteliales diferenciadas del pulmón y los queratinocitos de las lesiones cutáneas, las cuales pueden liberar partículas víricas infecciosas. La replicación del virus

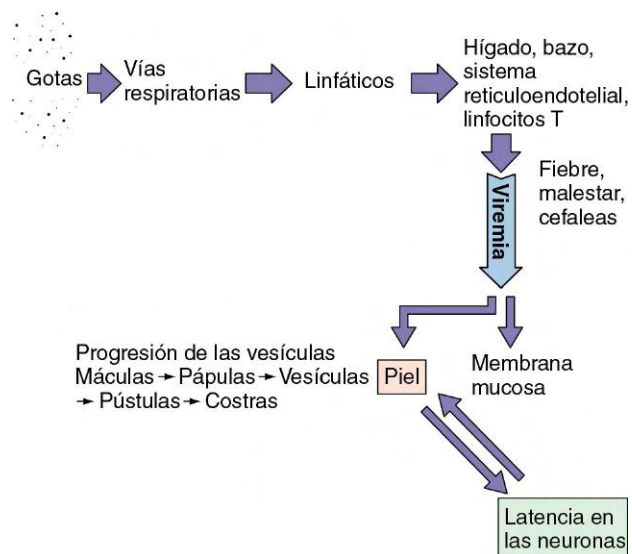
## CUADRO 51-6

**Mecanismos patogénicos del virus de la varicela-zóster (VVZ)**

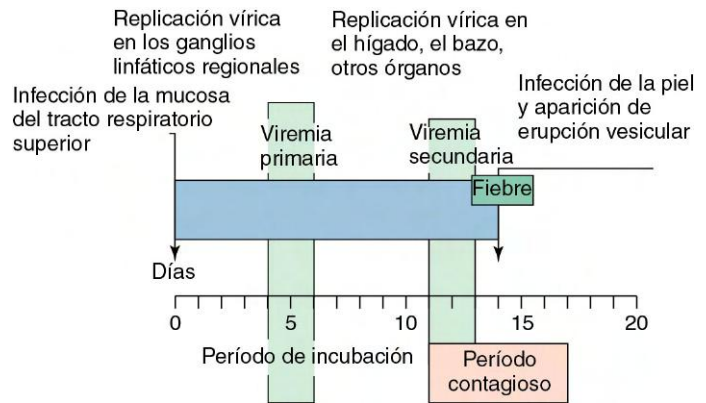
- La replicación inicial se produce en las vías respiratorias.
- El VVZ infecta las células epiteliales, los fibroblastos, los linfocitos T y las neuronas.
- El VVZ puede formar sincitios y extenderse directamente de célula a célula.
- El virus se extiende mediante viremia, alcanzando la piel y provocando lesiones en oleadas sucesivas.
- El VVZ puede evadir la eliminación por los anticuerpos; para controlar la infección es esencial la respuesta inmunitaria mediada por células. En los individuos inmunodeficientes puede aparecer un cuadro diseminado potencialmente mortal.
- El virus establece una infección latente en las neuronas, normalmente de los ganglios de la raíz dorsal y los nervios craneales.
- El herpes zóster es una enfermedad recurrente; es el resultado de la replicación del virus a lo largo de todo el dermatoma.
- El herpes zóster puede ser el resultado de la depresión de la inmunidad mediada por células y otros mecanismos de activación vírica.

en el pulmón constituye una fuente destacada de contagio. El virus provoca un exantema dérmico vesiculopustuloso que se desarrolla a lo largo del tiempo en sucesivas erupciones. Con el exantema aparecen fiebre y síntomas sistémicos.

Tras la infección primaria, el virus pasa a un estado de latencia en los ganglios de la raíz dorsal o los nervios craneales. Después se puede reactivar en los adultos de mayor edad en situaciones de inmunodepresión o en pacientes con alteraciones de la inmunidad celular. Al reactivarse, el virus se replica y se disemina a lo largo de las vías nerviosas para infectar la piel y da lugar a un exantema vesicular a lo largo de todo el dermatoma, conocido como herpes zóster o zona.



**Figura 51-8** Mecanismo de diseminación del virus de la varicela-zóster (VVZ) en el interior del organismo. Inicialmente el VVZ infecta las vías respiratorias y se extiende al sistema reticuloendotelial y a los linfocitos T y posteriormente por la viremia asociada a células hacia la piel.



**Figura 51-9** Evolución cronológica de la varicela. La evolución en los niños pequeños, que es la que se presenta en esta figura, generalmente es más corta y menos grave que en los adultos.

Esta situación lesiona la neurona y puede dar lugar a una neuralgia postherpética.

El interferón  $\alpha$ , las protecciones estimuladas por interferón y los linfocitos T y los citolíticos naturales limitan la diseminación del virus a los tejidos, pero los anticuerpos son importantes para limitar la siembra vírica del VVZ. La inmunización pasiva con inmunoglobulina para varicela-zóster (VZIG) a los 4 días de la exposición aporta protección. La inmunidad celular es fundamental para resolver la enfermedad. El virus provoca enfermedades más diseminadas y más graves en ausencia de inmunidad celular (p. ej., en niños aquejados de leucemia) y puede recurrir cuando el sujeto se encuentra en estado de inmunodepresión. Aunque son importantes para la protección, las respuestas inmunitarias celulares contribuyen a la sintomatología. En los adultos, la respuesta excesiva provoca lesiones celulares adicionales y un cuadro de mayor gravedad (especialmente en el pulmón) de la infección primaria que la que se observa en los niños. La concentración de anticuerpos y de linfocitos T disminuye en una fase más avanzada de la vida, lo que permite la recurrencia del VVZ y la aparición de un herpes zóster.

## Epidemiología

El VVZ es extremadamente contagioso y las tasas de infección superan el 90% entre los contactos domésticos vulnerables (cuadro 51-7). La enfermedad se extiende principalmente por la vía respiratoria, aunque también se puede diseminar por contacto directo con las vesículas cutáneas. Los pacientes son contagiosos antes de la sintomatología y durante la misma. Más del 90% de los adultos de países desarrollados presenta anticuerpos frente al VVZ. El herpes zóster es el resultado de la reactivación de una infección latente en el paciente. La enfermedad se desarrolla aproximadamente en el 10% al 20% de la población infectada por VVZ, y su incidencia aumenta al hacerla la edad. Las lesiones de herpes zóster contienen virus viables y, por tanto, pueden ser una fuente de contagio de varicela a las personas carentes de inmunidad frente a esta infección (niños).

## Enfermedades clínicas

La varicela representa uno de los cinco exantemas infantiles clásicos (junto con la rubéola, la roséola, el eritema infeccioso y el sarampión). La enfermedad es consecuencia de una infección primaria por VVZ; habitualmente se trata de una enfermedad moderada de la infancia, normalmente es sintomática, a pesar de que pueden existir infecciones asintomáticas (v. fig. 51-9). La varicela se caracteriza por fiebre y un exantema maculopapuloso que aparece tras un período de



## CUADRO 51-7

**Epidemiología del virus de la varicela-zóster****Factores de la enfermedad/víricos**

El virus provoca una infección para toda la vida.  
La enfermedad recurrente es fuente de contagio.

**Transmisión**

El virus se transmite principalmente por gotas respiratorias, así como por contacto directo.

**¿Quién corre riesgos?**

Niños (edad 5-9 años): enfermedad clásica moderada.  
Adolescentes y adultos: riesgo de enfermedad más grave con posible neumonía.  
Individuos inmunodeficientes y recién nacidos: riesgo de neumonía potencialmente mortal, encefalitis y varicela progresiva diseminada.  
Ancianos y adultos inmunodeficientes: riesgo de enfermedad recurrente (herpes zóster [zona]).

**Geografía/estación**

El virus se encuentra por todo el mundo.  
No hay incidencia por estación.

**Métodos de control**

Existen fármacos antivirales.  
La inmunidad puede reducirse en los ancianos.  
Existe inmunoglobulina contra virus zóster para individuos inmunodeficientes y los profesionales expuestos al virus, así como para recién nacidos de madres que presenten la sintomatología a los 5 días de nacer.  
Existe una vacuna viva (cepa Oka) para niños (varicela) y adultos (zóster).

incubación de unos 14 días (fig. 51-10). En el plazo de unas horas, cada lesión maculopapular forma una vesícula de pared delgada sobre una base eritematosa («gota de rocío sobre pétalos de rosa») que tiene un diámetro aproximado de 2 a 4 mm. Esta vesícula es característica de la varicela. Cuando han transcurrido 12 horas, la vesícula se transforma en una pústula y empieza a formar una costra, después de lo cual aparecen lesiones costrosas. Durante 3-5 días van apareciendo



**Figura 51-10** Exantema característico de la varicela en todas las fases de su evolución. (De Hart CA, Broadhead RL: *A color atlas of pediatric infectious diseases*, Londres, 1992, Wolfe.)



**Figura 51-11** Herpes zóster («zona») en un dermatoma torácico.

erupciones sucesivas de lesiones, y en cualquier momento se pueden observar todas las fases de las lesiones cutáneas.

El exantema se disemina a lo largo de todo el organismo, y es más prevalente en la cabeza y el tronco que en las extremidades. Su presencia en el cuero cabelludo la diferencia de otras enfermedades exantémicas. Las lesiones son pruriginosas y provocan un rascado por parte del paciente que puede facilitar la infección bacteriana secundaria y la formación de cicatrices. Las lesiones de las membranas mucosas acostumbra a aparecer en la boca, la conjuntiva y la vagina.

La infección primaria suele ser más grave en los adultos que en los niños. La **neumonía intersticial** puede afectar a una proporción comprendida entre el 20% y el 30% de los pacientes adultos y puede llegar a ser mortal. La neumonía se debe a las reacciones inflamatorias en el punto inicial de la infección.

Como se ha dicho antes, el **herpes zóster** (zóster significa «cinturón» o «faja») es una recurrencia de una infección latente por varicela adquirida por el paciente en un momento anterior de su vida. Normalmente, la aparición de las lesiones similares a la viruela va precedida de dolor intenso en el área inervada por el nervio. El exantema se limita a un dermatoma y se parece al de la varicela (fig. 51-11). Hasta en el 30% de los pacientes que padecen un herpes zóster se desarrolla un síndrome de dolor crónico denominado **neuralgia post-herpética** que puede persistir durante meses o años.

La infección por VVZ en pacientes inmunodeprimidos o recién nacidos puede dar lugar a una entidad grave, progresiva y potencialmente mortal. Los trastornos de la inmunidad celular en estos pacientes incrementan el riesgo de diseminación del virus hasta los pulmones, el cerebro y el hígado, lo que puede ser mortal. La enfermedad puede aparecer como respuesta a un contacto primario con la varicela, o bien debido a una enfermedad recurrente.

**Diagnóstico de laboratorio**

Los ECP de las células infectadas por VVZ son similares a los que se observan en las células infectadas por VHS, y se pueden detectar inclusiones intranucleares de Cowdry de tipo A y sincitios. Estas células pueden aparecer en las lesiones cutáneas, las muestras respiratorias o las muestras de biopsia. Los sincitios también se pueden apreciar en los frotis de Tzank de raspados de la base de una vesícula. También se puede utilizar una prueba de anticuerpos fluorescentes directos frente al antígeno de membrana (FAMA) con el fin de detectar antígenos de membrana en raspados de lesiones cutáneas o muestras de biopsia. La detección del antígeno

y el genoma son métodos sensibles para el diagnóstico de la infección por VVZ. Las técnicas de PCR son especialmente útiles en los casos de enfermedad neuronal y sistémica.

El aislamiento del VVZ no se realiza de modo rutinario debido a su labilidad durante el transporte al laboratorio y su deficiente replicación en condiciones *in vitro*.

Los análisis serológicos de detección de anticuerpos frente al VVZ se utilizan para investigar la inmunidad de una población frente al virus. Sin embargo, normalmente las concentraciones de anticuerpos son bajas, por lo que es preciso recurrir a análisis más sensibles, como el análisis de inmunofluorescencia y el análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas (ELISA) para lograr detectarlos. En los individuos que presentan un herpes zóster se puede detectar un incremento significativo de la concentración de anticuerpos.

### Tratamiento, prevención y control

El tratamiento puede ser adecuado en los pacientes adultos e inmunodeprimidos con infecciones por VVZ, así como en los sujetos con un herpes zóster, pero no suele ser necesario para los niños con varicela. Se ha aprobado la administración de ACV, famciclovir y valaciclovir en el tratamiento de las infecciones por VVZ. La ADN polimerasa del VVZ es mucho menos sensible al tratamiento con ACV que la enzima del VHS, por lo que se necesitan unas dosis más elevadas de ACV o bien la administración de famciclovir o valaciclovir como consecuencia de sus mejores características farmacodinámicas (v. cuadro 51-5). No existe ningún tratamiento satisfactorio, aunque los analgésicos y otros calmantes, los anestésicos tópicos o la crema de capsicina pueden aliviar en cierta medida la neuralgia postherpética que aparece con posterioridad a un episodio de herpes zóster.

Al igual que en el caso de otros virus respiratorios, resulta difícil limitar la transmisión del VVZ. Puesto que la infección por VVZ en los niños suele ser moderada e induce una inmunidad para toda la vida, a menudo se recomienda el contacto de los niños con el VVZ cuando son pequeños. Sin embargo, las personas de alto riesgo (p. ej., niños inmunodeprimidos) se deben proteger frente al contacto con este patógeno.

Los pacientes inmunodeprimidos susceptibles de presentar una enfermedad grave se pueden proteger de ésta mediante la administración de la **inmunoglobulina frente a la varicela-zóster (VZIG)**. La VZIG se prepara al mezclar plasma procedente de individuos seropositivos. La profilaxis con VZIG puede evitar la diseminación virémica capaz de producir enfermedad, aunque carece de eficacia como tratamiento para pacientes que presentan una varicela activa o un herpes zóster activo.

En EE.UU. y algunos otros países se ha autorizado la administración de una **vacuna viva atenuada** frente al VVZ (cepa Oka), la cual se administra a los 2 años de edad dentro del mismo programa que la vacuna del sarampión, la parotiditis y la rubéola. La vacuna induce la producción de una inmunidad humoral protectora y celular. Se dispone de una versión más potente de esta vacuna para los adultos de más de 60 años que refuerza las respuestas antivíricas para limitar el inicio del zóster.

## VIRUS DE EPSTEIN-BARR

El virus de Epstein-Barr (VEB) es un parásito de los linfocitos B, y la enfermedad que provoca es un reflejo de esta asociación. El VEB se descubrió al hacer un estudio con microscopía electrónica de viriones herpes característicos en muestras de biopsia de una neoplasia de linfocitos B, el linfoma africano de Burkitt (LAFB). Su asociación a la mononucleosis infecciosa se reconoció de manera accidental cuando se tomó una muestra de suero de un técnico de laboratorio convaleciente

de una mononucleosis infecciosa y se encontró que contenía el anticuerpo que identifica las células LAFB. Este hallazgo se confirmó posteriormente con un amplio estudio serológico realizado en estudiantes de universidad.

El VEB provoca una *mononucleosis infecciosa positiva para anticuerpos heterófilos* y en los cultivos tisulares *estimula la proliferación e inmortaliza los linfocitos B*. El VEB presenta una relación etiológica con el **LAFB (linfoma endémico de Burkitt)**, la **enfermedad de Hodgkin** y el **carcinoma nasofaríngeo**. El VEB también se ha asociado a linfomas de linfocitos B en pacientes con inmunodeficiencias adquiridas o congénitas.

### Estructura y replicación

El VEB es un miembro de la subfamilia de los Gammaherpesvirinae con un espectro de hospedadores muy restringido y un **tropismo tisular** definido por la limitada expresión celular de su receptor. Este receptor también constituye el *receptor del componente C3d del sistema de complemento (también llamado CR2 o CD21)*. Se expresa en linfocitos B del ser humano y de monos del Nuevo Mundo, así como en algunas células epiteliales de la bucofaringe y la nasofaringe.

La infección por el VEB puede tener alguno de estos tres resultados:

1. El VEB se replica en los linfocitos B o las células epiteliales permisivas a la replicación del VEB.
2. El VEB origina una infección latente en los linfocitos B de memoria en presencia de linfocitos T competentes.
3. El VEB estimula e inmortaliza los linfocitos B.

El VEB codifica más de 70 proteínas, de las cuales hay distintos grupos que se expresan en los distintos tipos de infecciones.

El VEB presente en la saliva infecta las células epiteliales y posteriormente a los linfocitos B vírgenes en reposo presentes en las amígdalas. La proliferación de los linfocitos B es estimulada inicialmente por la unión del virus al receptor C3d, un receptor que estimula la proliferación de los linfocitos B, y posteriormente por la expresión de las proteínas de latencia y transformación. Entre las mismas se encuentran los **antígenos nucleares de Epstein-Barr (EBNA) 1, 2, 3A, 3B y 3C**; las proteínas latentes (**PL**); las **proteínas latentes de membrana (PLM) 1 y 2**, y dos pequeñas moléculas de ARN codificadas por el virus de Epstein-Barr (EBER), EBER-1 y EBER-2. Las moléculas EBNA y PL son proteínas de unión al ADN esenciales para establecer y mantener la infección (EBNA-1), la inmortalización (EBNA-2) y otras funciones. Las PLM son proteínas de membrana con actividad similar a oncogenes. El genoma se vuelve circular, la célula accede a folículos que se transforman en centros germinales en el ganglio linfático, donde las células infectadas se diferencian en células de memoria. La síntesis de proteínas del VEB se detiene y el virus establece su latencia en los linfocitos B de memoria. EBNA-1 será expresada únicamente en la división celular para conservar y mantener el genoma en las células.

La estimulación antigénica de los linfocitos B y la infección de ciertas células epiteliales permiten la transcripción y la traducción de la proteína activadora transcripcional ZEBRA (péptido codificado por la región génica Z), la cual activa los genes precoces inmediatos del virus y el ciclo lítico. Tras la síntesis de la ADN polimerasa y la replicación del ADN, se sintetizan las proteínas estructurales y otras proteínas tardías. Entre ellas figuran gp350/220 (glucoproteínas relacionadas de 350.000 y 220.000 Da), que es la proteína de adhesión vírica, y otras glucoproteínas. Estas glucoproteínas se unen a las moléculas CD21 y MHC II, receptores en los linfocitos B y células epiteliales, y también inducen la fusión de la envoltura con las membranas celulares.

**Tabla 51-3** Marcadores de la infección por virus de Epstein-Barr (VEB)

| Nombre                     | Abreviatura | Características   | Asociación biológica   | Asociación clínica  |
|----------------------------|-------------|---|--|---|
| Antígenos nucleares VEB    | EBNA        | Nuclear   | Los EBNA son antígenos no estructurales y son los primeros en aparecer; los EBNA se observan en todas las células infectadas y transformadas | Los anti-EBNA se desarrollan tras la resolución de la infección |
| Antígeno precoz            | AP-R        | Sólo citoplásmico   | El AP-R aparece antes que el AP-D; su aparición es el primer signo de que la célula infectada ha iniciado el ciclo lítico                    |   |
|                            | AP-D        | Difuso en citoplasma y núcleo   | —  | En la mononucleosis infecciosa se observan anti-AP-D            |
| Antígeno de cápside vírica | VCA         | Citoplásmico  | El VCA es una proteína tardía; se encuentra en células productoras de virus  | La IgM anti-VCA es transitoria; la IgG anti-VCA es persistente  |
| Antígeno de membrana       | AM          | Superficie celular  | Los AM son glucoproteínas de envoltura   | Igual que VCA   |
| Anticuerpos heterófilos    |             | Identificación del antígeno Paul-Bunnell en eritrocitos de oveja, caballo o ganado vacuno | La proliferación de los linfocitos B inducida por el VEB estimula la producción de anticuerpos heterófilos                                   | En más del 50% de los pacientes aparecen síntomas precoces      |

AM, antígeno de membrana; AP, antígeno precoz; EBNA, antígeno nuclear del virus de Epstein-Barr; IgG, inmunoglobulina G; IgM, inmunoglobulina M; VCA, antígeno de cápside vírica.

Las proteínas víricas producidas durante una infección productiva se definen y agrupan serológicamente como **antígeno precoz (AP)**, **antígeno de cápside vírica (VCA)** y glucoproteínas del **antígeno de membrana (AM)** (tabla 51-3). Una proteína precoz remeda a un inhibidor celular de la apoptosis y una proteína tardía remeda la actividad de la interleucina 10 humana, lo que favorece la proliferación de los linfocitos B e inhibe las respuestas inmunitarias TH1.

### Patogenia e inmunidad

El VEB se ha adaptado a los linfocitos B del ser humano, de modo que manipula y aprovecha las distintas fases del desarrollo de los mismos para establecer una infección que dura toda la vida del individuo, al tiempo que promueve su transmisión. Las enfermedades causadas por el VEB son resultado de una respuesta inmunitaria hiperactiva (mononucleosis

infecciosa) o bien de la ausencia de una respuesta inmunitaria eficaz (enfermedad linfoproliferativa y leucoplasia de células vellosas).

La infección productiva de los linfocitos B y algunas células epiteliales de la bucofaringe, como las de las amígdalas (cuadro 51-8 y fig. 51-12), estimula la eliminación del virus a través de la saliva para transmitirlo a otros hospedadores y establece una viremia para diseminar el virus a otros linfocitos B del tejido linfático y la sangre.

Las proteínas del VEB sustituyen los factores del hospedador que normalmente activan la proliferación y el desarrollo de los linfocitos B. En ausencia de linfocitos T (como sucede en los cultivos tisulares), el VEB puede inmortalizar a los linfocitos B y promover la creación de estirpes de linfocitos B inmaduros. En condiciones *in vivo*, se producen la activación y la proliferación de los linfocitos B, como indica la producción de anticuerpos espurios de tipo IgM frente al antígeno de Paul-Bunnell, denominados **anticuerpos heterófilos** (v. más adelante una explicación relativa a la serología).

La proliferación de los linfocitos B normalmente es controlada por los linfocitos T que responden a indicadores de la proliferación de los linfocitos B y a péptidos antigénicos del VEB. Los linfocitos B son células presentadoras de antígenos excelentes y presentan los antígenos del VEB en las moléculas de los MHC I y II. Los linfocitos T activados tienen el aspecto de **linfocitos atípicos** (también llamados **células de Downey**) (fig. 51-13). Durante la segunda semana de la infección aumenta su número en la sangre periférica, representando en ese momento del 10% al 80% del recuento leucocitario (por eso el nombre de «mononucleosis»).

La **mononucleosis infecciosa** aparece como consecuencia de una «guerra civil» entre los linfocitos B infectados por el VEB y los linfocitos T protectores. La **linfocitosis** clásica (aumento de linfocitos mononucleares), la hipertrofia de los órganos linfoides (ganglios linfáticos, bazo e hígado) y el malestar asociados a la mononucleosis infecciosa provienen principalmente de la activación y la proliferación de los linfocitos T. Para que la respuesta de los linfocitos T tenga lugar se requiere una gran cantidad de energía, lo que causa un cuadro de gran cansancio. El dolor de garganta de la mononucleosis infecciosa es una respuesta a la infección del epitelio y los linfocitos B de las amígdalas y la garganta por el VEB. Los niños desarrollan una

#### CUADRO 51-8

##### Mecanismos patogénicos del virus de Epstein-Barr (VEB)

El virus de la saliva inicia la infección de los epitelios orales y los linfocitos B del tejido linfático.

Hay una infección productiva de las células epiteliales y los linfocitos B.

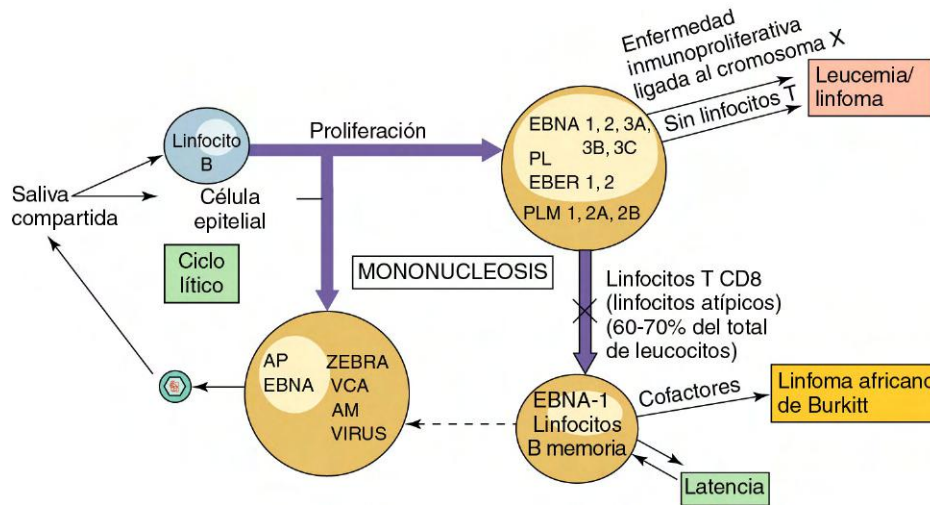
El virus estimula el crecimiento de los linfocitos B (inmortalización).

Los linfocitos T eliminan y limitan el crecimiento de los linfocitos B. Los linfocitos T son necesarios para controlar la infección. El papel de los anticuerpos es limitado.

El VEB establece un estado de latencia en los linfocitos B de memoria y se reactiva como consecuencia de la activación de estas células.

La respuesta de los linfocitos T (linfocitosis) contribuye a los síntomas de la **mononucleosis infecciosa**.

Existe una asociación causal con el linfoma en los individuos inmunodeprimidos y niños de África que viven en las regiones donde hay malaria (linfoma africano de Burkitt) y con el carcinoma nasofaríngeo en China.

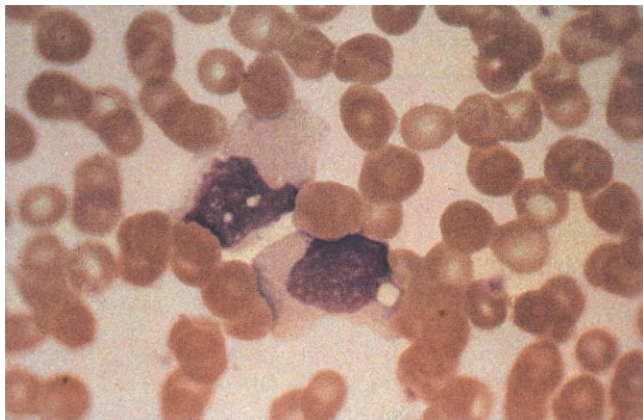


**Figura 51-12** Evolución de la infección por virus de Epstein-Barr (VEB). La infección puede dar lugar a una infección lítica, latente o inmortalizante que se puede distinguir en función de la producción del virus y la expresión de distintas proteínas y antígenos víricos. Los linfocitos T limitan la proliferación excesiva de las células infectadas por VEB y mantienen la infección latente. *AM*, antígeno de membrana; *AP*, antígeno precoz; *CD*, grupo de diferenciación; *EBER*, ARN codificado por el virus de Epstein-Barr; *EBNA*, antígeno nuclear del virus de Epstein-Barr; *PL*, proteína latente; *PLM*, proteína latente de membrana; *VCA*, antígeno de cápside vírica; *ZEBRA*, péptido codificado en la región genética Z.

respuesta inmunitaria menos activa frente a la infección por VEB y, por tanto, su enfermedad es muy leve.

Durante la infección productiva, en primer lugar se elaboran anticuerpos frente a los componentes del virión VCA y AM, y posteriormente frente al AP. Tras la resolución de la infección (lisis de las células infectadas productivas), se fabrican anticuerpos frente a los antígenos nucleares (EBNA). Los linfocitos T son esenciales para limitar la proliferación de los linfocitos B infectados por el VEB y controlar la enfermedad (fig. 51-14). El VEB contrarresta algunas de las acciones protectoras de la respuesta de los linfocitos T TH1 CD4 mediante la elaboración de un análogo de la interleucina 10 (BCRF-1) durante la infección productiva que inhibe las respuestas de dichos linfocitos y también estimula el crecimiento de los linfocitos B.

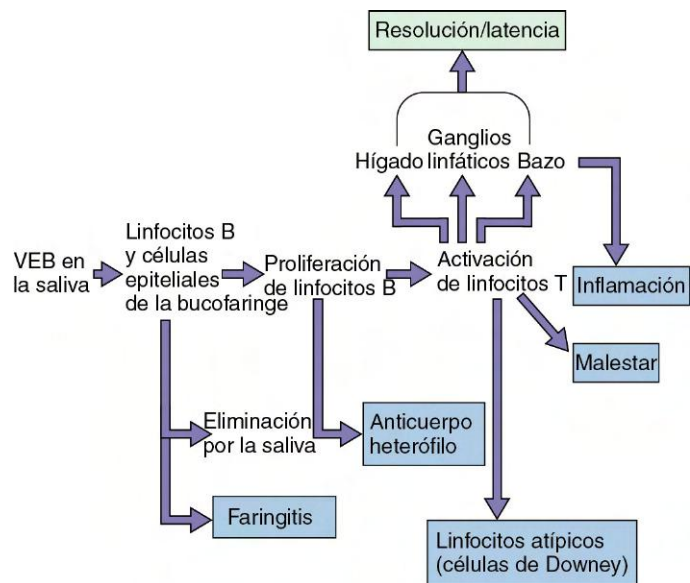
El virus persiste al menos en un linfocito B de memoria por mililitro de sangre durante toda la vida del individuo infectado. El VEB se puede reactivar cuando se activan los linfocitos B de memoria (especialmente en las amígdalas o la bucofaringe) y puede diseminarse en la saliva.



**Figura 51-13** Linfocito T atípico (célula de Downey) característico de la mononucleosis infecciosa. Las células tienen un citoplasma más basófilo y más vacuolado que los linfocitos normales, y su núcleo puede ser ovalado, reniforme o lobulado. El perímetro de la célula puede aparecer mellado por los eritrocitos vecinos.

### Epidemiología

El VEB se transmite a través de la saliva (cuadro 51-9). Más del 90% de las personas infectadas por el VEB eliminan el virus durante toda la vida a intervalos intermitentes incluso en fases totalmente asintomáticas. Los niños pueden adquirir el virus a una edad muy precoz al compartir vasos contaminados. *Generalmente, los niños suelen presentar una enfermedad subclínica.* El contacto con saliva entre adolescentes y adultos jóvenes es un fenómeno que se produce a menudo durante el beso; de ahí el sobrenombre de «enfermedad del beso» que recibe la mononucleosis por VEB. En estos individuos, la enfermedad puede pasar inadvertida o manifestarse con distintos grados de gravedad. Al menos el 70% de la población de EE.UU. está infectada a la edad de 30 años.



**Figura 51-14** Patogenia del virus de Epstein-Barr (VEB). El VEB se adquiere por contacto íntimo entre personas a través de la saliva e infecta los linfocitos B. La resolución de la infección por VEB y muchos de los síntomas de la mononucleosis infecciosa son consecuencia de la activación de los linfocitos T como respuesta a la infección.

## CUADRO 51-9

## Epidemiología del virus de Epstein-Barr

## Factores de la enfermedad/víricos

El virus provoca una infección que dura toda la vida.  
La enfermedad recurrente es causa de contagio.  
El virus puede provocar diseminación asintomática.

## Transmisión

La transmisión se produce a través de la saliva, el contacto oral íntimo («enfermedad del beso») o compartiendo objetos como cepillos de dientes y vasos.

## ¿Quién corre riesgos?

Los niños, que pueden ser asintomáticos o presentar una sintomatología leve.

Adolescentes y adultos: riesgo de mononucleosis infecciosa.

Individuos inmunodeficientes: riesgo máximo de padecer una enfermedad neoplásica con riesgo de muerte.

## Geografía/estación

La mononucleosis infecciosa tiene una distribución mundial.

Existe una relación etiológica con el linfoma africano de Burkitt en el cinturón de la malaria de África.

No hay incidencia por estación.

## Métodos de control

No existen métodos de control.

La distribución geográfica de las neoplasias asociadas al VEB indica una posible asociación a otros cofactores. La malaria se ha sugerido como cofactor de la progresión de la infección crónica o latente por VEB hasta LAfB. La restricción del carcinoma nasofaríngeo a los individuos que residen en determinadas regiones de China apunta una posible predisposición genética al cáncer o la presencia de cofactores en los alimentos o el entorno. Algunos mecanismos más sutiles podrían facilitar la acción del VEB en un 30-50% de los pacientes aquejados de enfermedad de Hodgkin.

Los receptores de trasplantes, los pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y los individuos con inmunodeficiencias genéticas tienen un alto riesgo de padecer trastornos linfoproliferativos provocados por el VEB. Estos trastornos pueden manifestarse con linfomas policlonales y monoclonales de linfocitos B. Estos sujetos también presentan un alto riesgo de contraer una infección productiva por VEB en forma de leucoplasia vellosa oral.

## Enfermedades clínicas (caso clínico 51-2)

## Mononucleosis infecciosa con producción de anticuerpos heterófilos

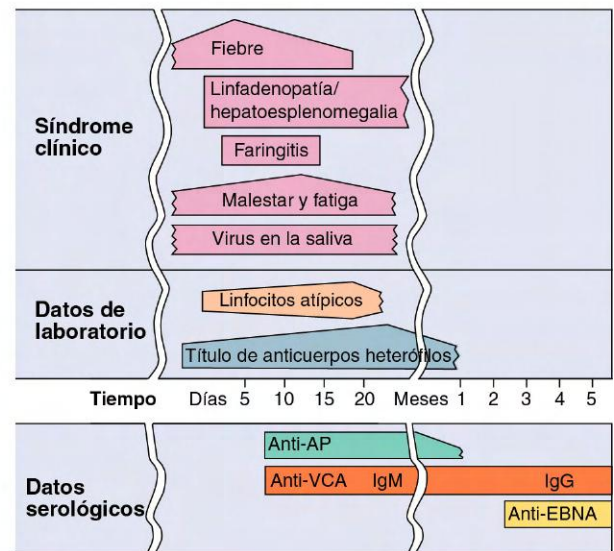
La tríada de síntomas clásicos de la mononucleosis infecciosa se compone de **linfadenopatía** (aumento de tamaño de los ganglios), **esplenomegalia** (aumento de tamaño del bazo) y **faringitis exudativa** acompañada de fiebre elevada, malestar y, a menudo, hepatoesplenomegalia (aumento de tamaño del hígado y el bazo). Puede producirse un exantema, especialmente tras el tratamiento con ampicilina (para las molestias faríngeas). La principal sintomatología en individuos aquejados de mononucleosis infecciosa es la fatiga (fig. 51-15). La enfermedad rara vez es mortal en los sujetos sanos, pero puede provocar complicaciones graves como consecuencia

## CASO CLÍNICO 51-2

## Virus de Epstein-Barr (VEB) en individuos inmunodeprimidos

Purtilo y cols. (*Ann Intern Med* 101:180-186, 1984) publicaron el caso de un chico con enfermedad de Duncan que consultó por concentraciones bajas de IgA, antecedentes de muguet y episodios repetidos de otitis media. Este miembro de la familia Duncan tenía una inmunodeficiencia variable combinada progresiva recesiva ligada a X secundaria a una mutación de la proteína SH2D1A, que impide una comunicación adecuada entre los linfocitos B y T. Tras la exposición al VEB a los 11 años de edad, el niño no desarrolló anticuerpos frente al virus, pero aumentaron las concentraciones séricas de IgM genéricas y en la sangre periférica fue fácil obtener líneas de linfocitos B inmortalizados positivos con EBNA. Este establecimiento de líneas de linfocitos B indica un control aberrante por los linfocitos T de la proliferación de los linfocitos B inducida por el virus. A los 18 años recibió tratamiento con concentrados de eritrocitos por una aplasia de serie roja y a las 9 semanas desarrolló una mononucleosis infecciosa con fiebre, adenomegalias generalizadas, dolor hepático y aumento de tamaño del bazo, linfocitosis con predominio de linfocitos atípicos y una prueba monospot positiva. Seis meses después, el paciente tenía agammaglobulinemia sin linfocitos B detectables y presentó neumonías por *Haemophilus influenzae* y *Mycobacterium tuberculosis*. Pasados 5 meses más se detectaron de nuevo linfocitos B. La aparición de la mononucleosis infecciosa a los 18 años pudo ser consecuencia de una nueva infección o de la reactivación de la infección previa. Este caso ilustra la naturaleza poco frecuente de las infecciones por VEB y otros virus cuando existen alteraciones de la respuesta inmunitaria.

## Período de incubación de hasta 2 meses



**Figura 51-15** Evolución clínica de la mononucleosis infecciosa y resultados de laboratorio de los pacientes con una infección. La infección por virus de Epstein-Barr puede ser asintomática o bien producir síntomas de mononucleosis. El período de incubación puede durar hasta 2 meses. AP, antígeno precoz; EBNA, antígeno nuclear del virus de Epstein-Barr; VCA, antígeno de cápside vírica.

de trastornos neurológicos, obstrucción laríngea o rotura del bazo. Entre las complicaciones neurológicas se encuentran la meningoencefalitis y el síndrome de Guillain-Barré. Los síndromes semejantes a la mononucleosis también pueden deberse a CMV, VHH-6, *Toxoplasma gondii* y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Al igual que las infecciones causadas por otros virus herpes, la infección por VEB en el niño es mucho más leve que la infección en un adolescente o adulto. De hecho, la infección en los niños acostumbra a ser subclínica.

### Cuadro crónico

El VEB puede causar una enfermedad recurrente cíclica en algunos individuos. Estos pacientes sufren un cansancio crónico y también pueden presentar febrícula, cefaleas e inflamación faríngea. Este trastorno es distinto del síndrome de fatiga crónica, cuya etiología es desconocida.

### Enfermedades linfoproliferativas inducidas por el virus de Epstein-Barr

Durante la infección por el VEB, los individuos que carecen de la inmunidad de los linfocitos T pueden padecer una enfermedad linfoproliferativa leucemoide policlonal de linfocitos B potencialmente mortal y un linfoma en lugar de mononucleosis infecciosa. Los sujetos con deficiencias congénitas de la función de los linfocitos T pueden presentar una enfermedad linfoproliferativa ligada al cromosoma X de carácter potencialmente mortal. Una de estas deficiencias genéticas ligadas al cromosoma X en un gen de los linfocitos T (proteína asociada a SLAM [molécula de señalización de la activación de linfocitos]) impide que los linfocitos T controlen la proliferación de los linfocitos B durante una respuesta inmunitaria normal frente a un antígeno o el VEB. Los receptores de trasplantes sometidos a un tratamiento inmunodepresor presentan un riesgo elevado de padecer una enfermedad **linfoproliferativa postrasplante** en lugar de mononucleosis infecciosa tras el contacto con el virus o la reactivación de un virus latente. En los pacientes con SIDA se observan enfermedades similares.

El VEB se asoció primero con el linfoma africano de Burkitt (linfoma endémico) (LAFB) y posteriormente con el linfoma de Burkitt en otras regiones del mundo, el linfoma de Hodgkin y otras enfermedades linfoproliferativas. El LAFB es un linfoma de linfocitos B monoclonales poco diferenciados que afecta a la mandíbula y la cara, y es endémico en los niños que habitan en las regiones de África con malaria. La infección por el VEB facilita la supervivencia de las células que sufren translocaciones cromosómicas que yuxtaponen el oncogén *c-MYC* a un promotor muy activo, como un promotor genético de las inmunoglobulinas [t(8;14), t(8;22), t(8;2)], lo que permite la proliferación tumoral. Los tumores de Burkitt contienen secuencias de ADN del VEB, pero solamente expresan el antígeno vírico EBNA-1. Ocasionalmente pueden observarse viriones en las imágenes de microscopía electrónica de material infectado. Las células tumorales también son relativamente invisibles al control inmunitario. La malaria puede favorecer el desarrollo de LAFB al estimular la proliferación de linfocitos B de memoria que alberguen el VEB.

El VEB también se asocia con el **carcinoma nasofaríngeo**, que es endémico en la población adulta de Asia. Las células tumorales contienen ADN del VEB, pero a diferencia del linfoma de Burkitt, en el cual las células tumorales proceden de los linfocitos, las células tumorales del carcinoma nasofaríngeo son de origen epitelial.

### Leucoplasia vellosa oral

La leucoplasia vellosa oral es una manifestación poco habitual de una infección productiva de las células epiteliales por el VEB y se caracteriza por la formación de lesiones en la lengua

### CUADRO 51-10

#### Diagnóstico del virus de Epstein-Barr (VEB)

1. Síntomas
  - a. Cefalea leve, fatiga, fiebre
  - b. Tríada: linfadenopatía, esplenomegalia, faringitis exudativa
  - c. Otros: hepatitis, exantema inducido por ampicilina
2. Recuento sanguíneo completo
  - a. Hiperplasia
  - b. Linfocitos atípicos (células de Downey, linfocitos T)
3. Anticuerpos heterófilos (temporal)
4. Anticuerpo específico para el antígeno VEB

y la cavidad bucal. Se trata de una manifestación oportunista que aparece en pacientes con SIDA.

### Diagnóstico de laboratorio

La mononucleosis infecciosa inducida por el VEB se diagnostica en función de los **síntomas** (cuadro 51-10), el hallazgo de linfocitos atípicos y la presencia de **linfocitosis** (células mononucleares que constituyen del 60% al 70% del recuento leucocitario con un 30% de linfocitos atípicos), **anticuerpos heterófilos** y anticuerpos frente a los antígenos víricos. El aislamiento del virus no es práctico. El análisis con sondas de ADN y por PCR del genoma vírico y la identificación por inmunofluorescencia de los antígenos víricos se utilizan para obtener indicios de la infección.

Los **linfocitos atípicos** probablemente constituyen la primera indicación detectable de una infección por VEB. Estas células aparecen al comienzo de los síntomas y desaparecen al remitir la enfermedad.

Los **anticuerpos heterófilos** son consecuencia de una activación inespecífica similar a la mitógena de los linfocitos B por parte del VEB y a la producción de un amplio repertorio de anticuerpos. Entre estos anticuerpos cabe citar un anticuerpo heterófilo IgM que reconoce el antígeno Paul-Bunnell en los eritrocitos de oveja, caballo y vaca, pero no en las células de riñón de cobaya. La respuesta de los anticuerpos heterófilos suele detectarse hacia el final de la primera semana del cuadro y se mantiene a lo largo de varios meses. Es un excelente indicativo de una infección por VEB en el adulto, pero su fiabilidad es menor en los niños y en los recién nacidos. Las pruebas con células de caballo (Monospot) y de ELISA son rápidas y se utilizan con frecuencia para la detección de anticuerpos heterófilos.

Los análisis serológicos de anticuerpos frente a antígenos víricos suponen un método más fiable que los anticuerpos heterófilos para confirmar el diagnóstico de la mononucleosis causada por el VEB (tabla 51-4; v. fig. 51-15). Cualquiera de los siguientes hallazgos indica una infección por VEB: 1) anticuerpo IgM del VCA; 2) presencia de anticuerpo VCA y ausencia de anticuerpo EBNA, o 3) incremento de los anticuerpos frente al VCA y el antígeno precoz. El hallazgo de anticuerpos frente a VCA y EBNA en el suero indica que la persona ha padecido una infección anterior. La elaboración de anticuerpos frente a EBNA requiere la lisis de la célula infectada y habitualmente indica el control por los linfocitos T de la enfermedad activa.

### Tratamiento, prevención y control

No existe ningún tratamiento ni vacuna eficaz para la enfermedad provocada por VEB (v. cuadro 51-5). La naturaleza ubicua del virus y su potencial de diseminación asintomática dificultan enormemente el control de la infección. Sin embargo, la infección genera una inmunidad que se mantiene a lo largo de toda la vida. Por ello, la mejor forma de prevenir

**Tabla 51-4** Perfil serológico de las infecciones por virus de Epstein-Barr (VEB)

|                            | Situación clínica del paciente | Anticuerpos heterófilos |              | Anticuerpos específicos del VEB |      | Comentario   |
|----------------------------|--------------------------------|-------------------------|--------------|---------------------------------|------|--|
|                            |                                | IgM anti-VCA            | IgG anti-VCA | AP                              | EBNA |  |
| Vulnerable                 | -                              | -                       | -            | -                               | -    |  |
| Infección primaria aguda   | +                              | +                       | +            | ±                               | -    | Anti-VCA y anti-AM presentes durante la enfermedad     |
| Infección primaria crónica | -                              | -                       | +            | +                               | -    | Anti-EBNA presente únicamente durante la convalecencia |
| Infección antigua          | -                              | -                       | +            | -                               | +    |  |
| Infección reactivada       | -                              | -                       | +            | +                               | +    |  |
| Linfoma de Burkitt         | -                              | -                       | +            | +                               | +    |  |
| Carcinoma nasofaríngeo     | -                              | -                       | +            | +                               | +    |  |

AP, antígeno precoz; EBNA, antígeno nuclear de Epstein-Barr; IgG, inmunoglobulina G; IgM, inmunoglobulina M; VCA, antígeno de cápside vírica. Modificada de Balows A y cols, editores: *Laboratory diagnosis of infectious diseases: principles and practices*. Nueva York, 1988, Springer-Verlag.

la mononucleosis infecciosa es el contacto con el virus durante los primeros años de vida, ya que la enfermedad es más benigna en los niños.

## CITOMEGALOVIRUS

El CMV es un microorganismo patógeno humano habitual que infecta a un 0,5-2,5% de los recién nacidos, y aproximadamente a un 40% de las mujeres que acuden a un centro especializado en enfermedades de transmisión sexual. Se trata de la causa vírica más frecuente de **anomalías congénitas**. A pesar de que habitualmente origina una enfermedad leve o asintomática en los niños y los adultos, el CMV reviste una especial relevancia como **patógeno oportunista en los pacientes inmunodeprimidos**.

### Estructura y replicación

El CMV pertenece a la subfamilia Betaherpesvirinae. Posee el genoma mayor de los virus herpes humanos. Contrastando con la definición tradicional de virus, que afirma que una partícula de virión contiene ADN o ARN, el CMV transporta ARNm en su partícula vírica, el cual se introduce en la célula para facilitar la infección. El CMV humano se replica solamente en células humanas. Los fibroblastos, las células epiteliales, los granulocitos, los macrófagos y otras células toleran la replicación del CMV. La replicación del virus es mucho más lenta que la del VHS y los ECP pueden no observarse hasta pasados 7-14 días. Este hecho puede facilitar el establecimiento de una infección latente en las células mieloides pluripotenciales, los monocitos, los linfocitos, las células del estroma de la médula ósea u otras células.

### Patogenia e inmunidad

La patogenia del CMV es similar en muchos aspectos a la de otros virus herpes (**cuadro 51-11**). El CMV es un parásito de enorme eficacia que establece con facilidad infecciones persistentes y latentes en lugar de una infección lítica amplia. El CMV suele asociarse a células y se disemina por el organismo a través de las células infectadas, en especial de los linfocitos y los leucocitos. El virus se reactiva como consecuencia de un estado de inmunodepresión (p. ej., corticoides, infección por VIH) y, posiblemente, por estimulación alogénica (p. ej., respuesta del hospedador a células transfundidas o trasplantadas).

La inmunidad celular es esencial para eliminar y controlar el crecimiento excesivo de la infección por CMV. No obstante, el CMV es experto en escapar de la respuesta inmunitaria y dispone de varios mecanismos para eludir las respuestas innatas e inmunitarias. La infección por este patógeno vírico altera la función de los linfocitos y los leucocitos. El virus

impide la presentación de antígenos tanto a los linfocitos T citotóxicos CD8 como a los linfocitos T CD4 al inhibir la expresión de las moléculas del MHC de tipo I en la superficie celular e interferir en la expresión inducida por citocinas de las moléculas del MHC de tipo II en las células presentadoras de antígenos (entre las que se encuentran las células infectadas). Una proteína vírica impide, asimismo, el ataque de las células infectadas por CMV por parte de los linfocitos T citotóxicos naturales. Al igual que el VEB, el CMV codifica un análogo de la interleucina 10 que inhibiría las respuestas inmunitarias protectoras de tipo TH1.

### Epidemiología y enfermedades clínicas

En casi todos los casos, el CMV se replica y disemina sin originar sintomatología alguna (**tabla 51-5**). La activación y la replicación de este virus en el riñón y las glándulas secretoras promueve su diseminación a través de la orina y las secreciones corporales. El CMV se puede aislar de la orina, la sangre, los lavados faríngeos, la saliva, las lágrimas, la leche materna, el semen, las heces, el líquido amniótico, las secreciones vaginales y cervicales, y los tejidos obtenidos para trasplantes (**tabla 51-6** y **cuadro 51-12**). El virus se transmite a otros sujetos a través de transfusiones sanguíneas y trasplantes de órganos. Las vías congénita, oral y sexual, las transfusiones sanguíneas y los trasplantes de tejidos constituyen las principales formas de transmisión del CMV. La enfermedad asociada al CMV representa un trastorno oportunista que rara vez origina síntomas en el hospedador inmunocompetente, pero que puede dar lugar a una enfermedad grave en sujetos

**CUADRO 51-11**

### Mecanismos patogénicos del citomegalovirus (CMV)

- El CMV se adquiere a través de la sangre, el tejido y la mayoría de secreciones corporales.
- El CMV provoca una infección productiva de células epiteliales y de otro tipo.
- El CMV establece latencia en los linfocitos T, los macrófagos y otras células.
- La inmunidad mediada por células es necesaria para la curación y el mantenimiento de la latencia, a la vez que contribuye a los síntomas.
- El papel de los anticuerpos es limitado.
- La supresión de la inmunidad mediada por células permite la recurrencia y un cuadro grave.
- El CMV generalmente provoca una infección subclínica.

**Tabla 51-5** Fuentes de infección del citomegalovirus

| Grupo de edad   | Origen   |
|-----------------|--|
| Recién nacido   | Transmisión transplacentaria, infección intrauterina, secreciones cervicales |
| Lactante o niño | Secreciones corporales: leche materna, saliva, lágrimas, orina               |
| Adulto          | Transmisión sexual (semen), transfusiones de sangre, trasplante de órgano    |

inmunodeficientes o inmunodeprimidos, como un paciente con SIDA o un recién nacido (fig. 51-16).

### Infección congénita

El CMV es la causa vírica más prevalente de enfermedades congénitas. Aproximadamente el 15% de los mortinatos presentan infección por CMV. Un porcentaje significativo (0,5-2,5%) de los recién nacidos en EE.UU. está infectado por CMV antes de nacer y un gran porcentaje de los lactantes se infecta durante los primeros meses de vida. Entre los signos de la enfermedad se encuentran los siguientes: talla pequeña, trombocitopenia, microcefalia, calcificación intracerebral, ictericia, hepatoesplenomegalia y exantema (**enfermedad de inclusión citomegálica**). Las consecuencias habituales de la infección congénita por CMV son una pérdida auditiva unilateral o bilateral y el retraso mental. El riesgo de anomalías congénitas graves es extremadamente elevado en los niños nacidos de madres que padecieron infecciones primarias por CMV durante el embarazo.

Los fetos se infectan con el virus a través de la sangre de la madre (infección primaria) o por un virus que ascendió a través del cuello uterino (tras una recidiva). Los síntomas de infección congénita son menos graves o se pueden evitar con la respuesta inmunitaria de una madre seropositiva. La infección congénita por CMV se documenta mejor mediante el aislamiento del virus de la orina del lactante durante la primera semana de vida.

### Infección perinatal

En EE.UU., al menos el 20% de las mujeres embarazadas son portadoras del CMV en el cuello uterino al final de la

**Tabla 51-6** Síndromes asociados a citomegalovirus

| Tejido                    | Niños/adultos  | Pacientes inmunodeprimidos          |
|---------------------------|--|-------------------------------------|
| Presentación predominante | Asintomático   | Enfermedad diseminada, cuadro grave |
| Ojos                      | —  | Coriorretinitis                     |
| Pulmones                  | —  | Neumonía, neumonitis                |
| Tubo digestivo            | —  | Esofagitis, colitis                 |
| Sistema nervioso          | Polineuritis, mielitis   | Meningitis y encefalitis, mielitis  |
| Sistema linfoide          | Síndrome de mononucleosis, síndrome postransfusión                 | Leucopenia, linfocitosis            |
| Órganos principales       | Carditis*, hepatitis*  | Hepatitis                           |
| Recién nacidos            | Sordera, calcificación intracerebral, microcefalia, retraso mental | —                                   |

\*Complicación de la mononucleosis o del síndrome postransfusión.

**CUADRO 51-12**

## Epidemiología de la infección por citomegalovirus

### Factores de la enfermedad/víricos

El virus provoca una infección para toda la vida. La enfermedad recurrente es fuente de contagio. El virus puede provocar diseminación asintomática.

### Transmisión

La transmisión se produce por sangre, trasplantes de órganos y todas las secreciones (orina, saliva, semen, secreciones cervicales, leche materna y lágrimas). El virus se transmite por vía oral y sexual, en transfusiones de sangre, trasplantes de tejido, *in utero*, en el momento de nacer y por lactancia.

### Geografía/estación

El virus se encuentra por todo el mundo. No hay incidencia por estación.

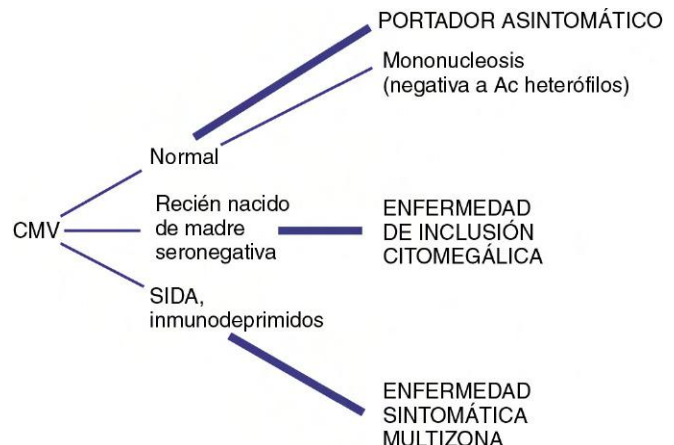
### ¿Quién corre riesgos?

Neonatos.  
Los recién nacidos de madres que presentan seroconversión a término: riesgo elevado de defectos congénitos.  
Personas sexualmente activas.  
Receptores de sangre y órganos.  
Pacientes quemados.  
Personas inmunodeprimidas: enfermedad sintomática y recurrente.

### Métodos de control

Existen fármacos antivirales disponibles para pacientes con cuadros graves.  
La detección selectiva de citomegalovirus en los potenciales donantes de sangre y órganos reduce su transmisión.

gestación y tienen la probabilidad de padecer una reactivación del virus durante el embarazo. Aproximadamente la mitad de los recién nacidos a través de un cuello uterino infectado adquieren la infección por CMV y se transforman en difusores



**Figura 51-16** Resultados de la infección por citomegalovirus (CMV). El resultado de la infección por CMV depende, fundamentalmente, del estado inmunitario del paciente. *Ac*, anticuerpo; *SIDA*, síndrome de inmunodeficiencia adquirida.



del virus a las 3 o 4 semanas de edad. Los recién nacidos también adquieren el CMV a partir de la leche materna o el calostro. La infección perinatal no provoca ninguna entidad clínica en los niños sanos nacidos a término.

Los recién nacidos también pueden adquirir el CMV mediante transfusiones de sangre. Un 13,5% de los lactantes seronegativos expuestos a sangre de donantes seropositivos adquiere la infección por CMV a lo largo del período posnatal inmediato. En los recién nacidos prematuros puede darse una infección clínica significativa, con neumonía y hepatitis, cuando se exponen al CMV mediante transfusiones de sangre.

### Infección en niños y adultos

Alrededor del 40% de los adolescentes está infectado por CMV, pero esta cifra aumenta hasta el 70-85% de los adultos estadounidenses a los 40 años de edad. El CMV es más prevalente en la población de zonas desfavorecidas desde el punto de vista socioeconómico que subsisten en condiciones de hacinamiento, así como en los habitantes de los países en vías de desarrollo. El CMV es una **enfermedad de transmisión sexual**, y el 90-100% de los pacientes que acuden a clínicas de enfermedades de transmisión sexual están infectados. El título de CMV en el semen es el más elevado de todas las secreciones corporales.

A pesar de que la mayoría de infecciones por CMV adquiridas durante la edad adulta joven son asintomáticas, los pacientes pueden presentar un **síndrome mononucleósico con heterófilos negativos**. Los síntomas de la enfermedad por CMV son similares a los de la infección por VEB, pero con una faringitis y linfadenopatía de menor gravedad (v. fig. 51-16). A pesar de que la infección por CMV estimula una proliferación excesiva de linfocitos T (linfocitosis atípica) semejante a la que se observa en la infección por VEB, no existen anticuerpos heterófilos. La ausencia de este tipo de anticuerpos refleja las diferencias en las células diana y la acción de los virus sobre estas últimas. Se debe sospechar una infección por CMV en cualquier paciente que presente mononucleosis con heterófilos negativos o en los que presentan signos de hepatitis, pero con resultados negativos en los ensayos para los virus de las hepatitis A, B y C.

### Transmisión mediante transfusión y trasplante

La transmisión del CMV a través de la sangre casi siempre provoca una infección asintomática; si existen síntomas, es típico que remedan a los de la mononucleosis. Habitualmente, entre 3 y 5 semanas después de la transfusión aparece fiebre, esplenomegalia y linfocitosis atípica. También pueden aparecer neumonía y hepatitis moderada. El CMV también se puede transmitir por trasplante de órganos (p. ej., riñones, médula ósea), y con frecuencia se reactivará la infección por CMV en los receptores de trasplantes durante los períodos de inmunodepresión intensa.

### Infección en un hospedador inmunodeprimido

El CMV es un germen infeccioso oportunista destacado. En los pacientes inmunodeprimidos provoca una enfermedad sintomática primaria o recurrente (v. tabla 51-6).

La afectación pulmonar producida por el CMV (**neumonía y neumonitis**) es un resultado habitual en los pacientes inmunodeprimidos, que puede llegar a ser mortal en ausencia de tratamiento. El CMV a menudo provoca **retinitis, colitis o esofagitis** en los pacientes con una inmunodepresión grave (p. ej., en los pacientes con SIDA). La neumonía intersticial y la encefalitis también pueden deberse a la infección

**Tabla 51-7** Pruebas de laboratorio para diagnosticar una infección por citomegalovirus

| Prueba                  | Resultado   |
|-------------------------|---|
| Citología e histología* | Cuerpo de inclusión de «ojo de búho»<br>Detección del antígeno<br>Hibridación <i>in situ</i> de la sonda de ADN<br>PCR                                  |
| Cultivo celular         | Efecto citológico en fibroblastos diploides humanos (lento)<br>Detección por inmunofluorescencia de antígenos precoces (más rápido)<br>PCR (más rápido) |
| Serología               | Infección primaria  |

\*Las muestras tomadas para el análisis pueden ser de orina, saliva, sangre, lavado broncoalveolar y biopsia tisular.

PCR, reacción en cadena de la polimerasa.

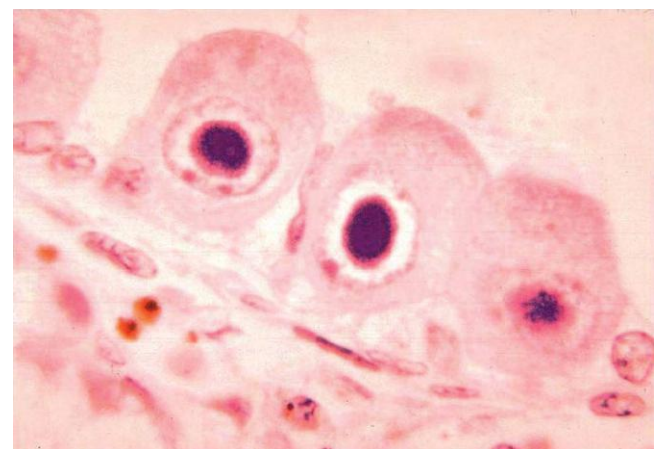
por el CMV, pero pueden ser difíciles de distinguir de las infecciones causadas por otros microorganismos oportunistas. La esofagitis por CMV puede parecerse a la esofagitis por *Candida*. Un pequeño porcentaje de los pacientes inmunodeprimidos puede padecer una infección gastrointestinal por CMV. Los pacientes con colitis por CMV acostumbran a presentar diarrea, adelgazamiento, anorexia y fiebre. El tratamiento eficaz anti-VIH ha disminuido la incidencia de estas enfermedades.

El CMV también es responsable del **fracaso de un gran número de trasplantes de riñón**. Esto puede ser consecuencia de la replicación del virus en el injerto tras su reactivación en el riñón trasplantado o a la infección del receptor.

### Diagnóstico de laboratorio

#### Histología

La característica histológica distintiva de la infección por CMV es la **célula citomegálica**, la cual es una **célula aumentada de tamaño** (25 a 35  $\mu$ m de diámetro) que contiene un **cuerpo de inclusión intranuclear basófilo central denso**, en «ojo de búho» (tabla 51-7; fig. 51-17). Estas células infectadas se pueden encontrar en cualquier tejido del cuerpo y en la orina, y se cree que su origen es epitelial. Las inclusiones se observan con facilidad por medio de la tinción de Papanicolaou o de hematoxilina-eosina.



**Figura 51-17** Célula infectada por un citomegalovirus en la que se aprecia la presencia de un cuerpo de inclusión nuclear basófilo.

### Detección antigénica y genómica

Se puede obtener un diagnóstico rápido y sensible mediante la detección de antígeno vírico por inmunofluorescencia o ELISA o del genoma vírico por PCR u otras técnicas relacionadas en células procedentes de una biopsia o bien de muestras de sangre, lavado broncoalveolar u orina (v. cap. 5, fig. 5-3).

### Cultivo

El CMV solamente crece en cultivos celulares de fibroblastos diploides y, por lo general, se debe mantener por lo menos durante 4 o 6 semanas, debido a que los ECP característicos se desarrollan con lentitud en las muestras con títulos muy bajos de virus. El aislamiento del virus es especialmente fiable en los pacientes inmunodeprimidos, cuyas secreciones suelen presentar títulos elevados del virus. Por ejemplo, los títulos de virus viable pueden ser mayores de  $10^6$  en el semen de pacientes con SIDA.

Se pueden conseguir resultados más rápidos mediante la centrifugación de una muestra del paciente en células cultivadas en un cubreobjetos en el interior de un vial con cubierta. Las muestras se examinan al cabo de 1 o 2 días de incubación mediante inmunofluorescencia indirecta respecto a la presencia de uno o más antígenos precoces inmediatos víricos.

### Serología

Normalmente la seroconversión es un detector excelente de una infección primaria por CMV. Los títulos de anticuerpo IgM específico del CMV pueden ser muy elevados en los pacientes con SIDA. Sin embargo, también pueden aparecer anticuerpos IgM específicos del CMV durante su reactivación, por lo que no es un indicador fiable de una infección primaria.

### Tratamiento, prevención y control

La FDA ha autorizado la administración de los fármacos **ganciclovir** (dihidroxipropoximetil guanina), **valganciclovir** (éster valilo de ganciclovir), **cidofovir** y **foscarnet** (ácido fosfonofórmico) para el tratamiento de enfermedades específicas asociadas a la infección por el CMV en pacientes inmunodeprimidos (v. cuadro 51-5). El ganciclovir es semejante desde el punto de vista estructural al ACV; es fosforilado y activado por una proteína cinasa codificada por el CMV, inhibe la ADN polimerasa vírica y provoca la finalización de síntesis de la cadena del ADN (v. cap. 48). El ganciclovir es más tóxico que el ACV. El ganciclovir se puede utilizar para tratar infecciones graves por CMV en pacientes inmunodeprimidos. El valganciclovir es un profármaco de ganciclovir de administración oral que se convierte en ganciclovir en el hígado y dispone de una biodisponibilidad superior a la de este último. El cidofovir es un análogo fosforilado del nucleósido citidina cuya activación no requiere ninguna enzima vírica. El foscarnet es una molécula sencilla que inhibe la ADN polimerasa al imitar la fracción pirofosfato de los trifosfatos de nucleótidos.

El CMV se transmite esencialmente por vía sexual, trasplante de tejidos y transfusiones de sangre, por lo que su transmisión por estas vías es evitable. El semen es el principal vector de la diseminación sexual del CMV a los contactos homosexuales y heterosexuales. El uso de preservativos o la abstinencia limitarían la diseminación del virus. La transmisión del virus también se puede reducir controlando que

los donantes potenciales de sangre y de órganos sean seronegativos para el CMV. El control es especialmente importante en las donaciones de sangre destinadas a transfusiones para lactantes. A pesar de que no se puede evitar de forma eficaz la transmisión congénita y perinatal del CMV, una madre seropositiva tiene menos probabilidades de tener un hijo con una infección por CMV sintomática. No existe ninguna vacuna frente al CMV.

## VIRUS HERPES HUMANOS 6 Y 7

Las dos variantes del VHH-6, VHH-6A y VHH-6B, y el VHH-7, pertenecen al género *Roseolovirus* de la subfamilia Betaherpesvirinae. El VHH-6 se aisló por primera vez de la sangre de pacientes con SIDA y se cultivó en cultivos de linfocitos T. Se identificó como un virus herpes debido a su morfología característica en el interior de las células infectadas. Al igual que el CMV, el VHH-6 es filotrópico y ubicuo. Por lo menos el 45% de la población es seropositiva al VHH-6 a la edad de 2 años, y casi el 100% en la vida adulta. En 1988, el VHH-6 se asoció serológicamente a una enfermedad común de la infancia, el **exantema súbito**, conocido vulgarmente como **roséola**. El VHH-7 se aisló de forma similar a partir de linfocitos T procedentes de un paciente con SIDA que también estaba infectado por VHH-6 y posteriormente se demostró su asociación etiológica con el exantema súbito.

### Patogenia e inmunidad

La infección por VHH-6 se produce en una etapa muy temprana de la vida. El virus se replica en la glándula salival, se elimina y se transmite por la saliva.

El VHH-6 infecta principalmente linfocitos, especialmente linfocitos T CD4. El VHH-6 establece una infección latente en los linfocitos T y los monocitos, pero se puede replicar durante la activación de las células. Las células en las cuales el virus se está replicando son grandes y refringentes, y ocasionalmente poseen cuerpos de inclusión intranucleares e intracitoplásmicos.

Como sucede en el proceso de replicación del CMV, la replicación del VHH-6 está controlada por la inmunidad celular. Al igual que el CMV, el virus tiene muchas probabilidades de activarse en pacientes con SIDA u otros trastornos linfoproliferativos e inmunodepresores y produce enfermedad oportunista.

### Enfermedades clínicas (cuadro 51-13)

El exantema súbito o roséola se debe a la infección por VHH-6B o VHH-7, y es uno de los cinco exantemas infantiles clásicos mencionados anteriormente (fig. 51-18). Se caracteriza por la rápida aparición de fiebre elevada, que dura varios días y que va seguida por un exantema en la cara y el tronco que posteriormente se extiende y que se mantiene solamente entre 24 y 48 horas. La presencia de linfocitos T infectados o la activación de una hipersensibilidad retardada de los linfocitos T en la piel podría ser la causa del exantema. La enfermedad se controla de manera eficaz y se elimina mediante la inmunidad celular, pero el virus establece una infección latente de los linfocitos T que dura toda la vida. Aunque suele tener un comportamiento benigno, el VHH-6 es la causa más frecuente de convulsiones febriles durante la infancia (6-24 meses de edad).

El VHH-6 también puede provocar un síndrome de mononucleosis y linfadenopatía en adultos, y puede ser un

## CUADRO 51-13

## Resúmenes clínicos

## Virus del herpes simple (VHS)

*Herpes bucal primario:* un niño de 5 años presenta un exantema ulcerativo con vesículas alrededor de la boca. También existen vesículas y úlceras en el interior de la cavidad bucal. Los resultados de un frotis de Tzanck ponen de manifiesto la presencia de células gigantes multinucleadas (sincitios) y de cuerpos de inclusión de Cowdry de tipo A. Las lesiones desaparecen después de 18 días.

*VHS bucal recurrente:* un estudiante de medicina de 22 años en período de exámenes siente una punzada en el borde carmesí del labio y 24 horas más tarde presenta una única lesión vesicular en dicha localización.

*Infección genital recurrente por VHS:* una mujer de 32 años sexualmente activa presenta un episodio recurrente de lesiones vaginales con dolor, prurito, disuria y síntomas sistémicos 48 horas después de haber estado expuesta a luz ultravioleta B mientras esquiba. Las lesiones desaparecen en el plazo de 8 días. Los resultados de un frotis de Papanicolau revelan la presencia de células gigantes multinucleadas (sincitios) y de cuerpos de inclusión de Cowdry de tipo A.

*Encefalitis por VHS:* un paciente presenta síntomas neurológicos focales y convulsiones. Los resultados de una resonancia magnética muestran la destrucción de un lóbulo temporal. Se detecta la presencia de eritrocitos en el líquido cefalorraquídeo, y la reacción en cadena de la polimerasa arroja resultados positivos para ADN de origen vírico.

## Virus de la varicela-zóster

*Varicela:* un niño de 5 años presenta fiebre y un exantema maculopapuloso en el abdomen 14 días después de pasar un rato con su primo, el cual también desarrolló un exantema semejante. A lo largo de los 3-5 días siguientes aparecieron erupciones sucesivas de lesiones y el exantema se diseminó en sentido periférico.

*Zóster:* una mujer de 65 años presenta un cinturón de vesículas a lo largo del dermatoma torácico y refiere dolor intenso localizado en dicha región.

## Virus de Epstein-Barr

*Mononucleosis infecciosa:* un estudiante universitario de 23 años presenta malestar, fatiga, fiebre, inflamación glandular y faringitis. Tras recibir un tratamiento empírico con ampicilina para el dolor de garganta, desarrolló un exantema. Se detectó la presencia de anticuerpos heterófilos y linfocitos atípicos en las muestras séricas.

## Citomegalovirus (CMV)

*Enfermedad congénita por CMV:* un neonato presenta microcefalia, hepatoesplenomegalia y exantema. El estudio radiológico revela calcificación intracerebral. La madre presentó una sintomatología semejante a la mononucleosis durante el tercer trimestre del embarazo.

## Virus herpes humano 6

*Roséola (exantema súbito):* en un niño de 4 años apareció fiebre de comienzo súbito que se mantuvo a lo largo de 3 días y repentinamente desapareció. Dos días después, se formó un exantema maculopapuloso en el tronco que se diseminó a otras regiones del organismo.



**Figura 51-18** Evolución cronológica de los síntomas del exantema súbito (roséola) provocado por el virus herpes humano 6 (VHH-6). Compare esta sintomatología y esta evolución cronológica con los del eritema infeccioso asociado al parvovirus B19 (v. cap. 53).

cofactor de la patogenia del SIDA. Igual que sucede con el CMV, el VHH-6 se puede reactivar en los pacientes trasplantados y contribuir al rechazo del injerto. El VHH-6 se ha asociado también a la esclerosis múltiple y al síndrome de fatiga crónica.

## OTROS VIRUS HERPES HUMANOS

## Virus herpes humano 8 (virus herpes asociado al sarcoma de Kaposi)

Se descubrieron secuencias de ADN del VHH-8 en muestras de biopsia de un **sarcoma de Kaposi**, **linfoma primario de efusión** (un tipo infrecuente de linfoma de linfocitos B) y la **enfermedad multicéntrica de Castleman** mediante un análisis por PCR. El sarcoma de Kaposi es una de las enfermedades oportunistas características asociadas al SIDA. El análisis de secuencias genómicas demostró que se trataba de un nuevo virus que pertenecía a la subfamilia Gamma-herpesvirinae. Como en el caso del VEB, los linfocitos B constituyen la principal diana del VHH-8, aunque también puede infectar un número limitado de células endoteliales, monocitos, células epiteliales y células nerviosas sensoriales. En los tumores del sarcoma de Kaposi, el virus se localiza en el interior de las células endoteliales fusiformes.

El VHH-8 codifica diversas proteínas que presentan homología con las proteínas humanas que estimulan el crecimiento y evitan la apoptosis de las células infectadas y las que las rodean. Entre estas proteínas se incluyen un homólogo de la interleucina 6 (crecimiento y antiapoptosis), un análogo Bcl-2 (antiapoptosis), quimiocinas y un receptor de quimiocinas. Estas proteínas pueden estimular la proliferación y el desarrollo de células policlonales del sarcoma de Kaposi en los pacientes con SIDA y otras enfermedades. El ADN del VHH-8 está presente y se encuentra adherido a los linfocitos de sangre periférica, casi siempre a linfocitos B, en aproximadamente el 10% de las personas inmunocompetentes. El VHH-8 es más prevalente en determinadas áreas geográficas (Italia, Grecia, África) y en los pacientes con SIDA. El sarcoma de Kaposi es el cáncer más frecuente en África Subsahariana. Probablemente, el virus origine una enfermedad de transmisión sexual, aunque es posible que se pueda contagiar por otros medios.

Los **virus herpes del simio (virus B)** (subfamilia Alfa-herpesvirinae, el homólogo del VHS en los simios) son intrínsecos de los monos de Asia. El virus se transmite al ser humano por mordeduras de los monos, por la saliva o incluso por los tejidos y las células utilizados con frecuencia en los laboratorios de virología. Una vez infectado, el individuo puede presentar dolor, enrojecimiento localizado y vesículas en el lugar de inoculación del virus. Se desarrolla una encefalopatía que a menudo es mortal; la mayoría de individuos que sobrevive padece daños cerebrales graves. Para establecer el diagnóstico de infecciones por virus B se puede recurrir a la PCR o a análisis serológicos. Para el aislamiento del virus se necesitan instalaciones especiales.

## CASOS CLÍNICOS Y PREGUNTAS

Un niño de 2 años con fiebre desde hace 2 días rechaza los alimentos y llora con frecuencia. Durante la exploración, el médico observa que las membranas mucosas de la boca están cubiertas de numerosas úlceras superficiales y pálidas. También observa algunas pápulas rojas y vesículas alrededor del borde de los labios. Los síntomas empeoran durante los 5 días siguientes y después se resuelven lentamente, y la curación completa se alcanza al cabo de 2 semanas.

1. El médico sospecha que se trata de una infección por VHS. ¿Cómo se confirmaría el diagnóstico?
2. ¿Cómo podría determinar si esta infección ha sido causada por el VHS-1 o el VHS-2?
3. ¿Qué respuestas inmunitarias fueron las más útiles para resolver esta infección, y cuándo se activaron?
4. El VHS elude los mecanismos inmunitarios de eliminación completa y provoca infecciones latentes y recurrentes. ¿Cuál era el punto de latencia en este niño y qué podría favorecer futuras recidivas?
5. ¿Cuáles fueron los medios más probables de contagio de este niño por el VHS?
6. ¿Qué fármacos antivirales existen para el tratamiento de las infecciones por VHS? ¿Cuáles son sus objetivos? ¿Estaban indicados en este niño? ¿Por qué sí o por qué no?

Un estudiante universitario de 17 años presenta un cuadro de febrícula y malestar de varios días de duración, acompañado de odinofagia, adenopatías cervicales y fatiga creciente. El paciente también refiere un cierto malestar en el cuadrante superior izquierdo del abdomen. La odinofagia, la linfadenopatía y la fiebre desaparecen de manera gradual a lo largo de las 2 semanas siguientes, aunque el paciente no recupera toda su energía hasta al cabo de otras 6 semanas.

7. ¿Qué pruebas de laboratorio confirmarían el diagnóstico de mononucleosis infecciosa inducida por VEB y la distinguirían de una infección por CMV?
8. ¿A qué característica diagnóstica específica de la enfermedad se refiere el término mononucleosis?
9. ¿Qué provoca la inflamación de los ganglios y la fatiga?
10. ¿Quién corre el mayor riesgo de padecer un cuadro grave por una infección por VEB? ¿Cuál es su resultado? ¿Por qué?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

## BIBLIOGRAFÍA

- Boshoff C, Weiss RA: Kaposi sarcoma herpesvirus: new perspectives. *Curr Top Microbiol Immunol* vol 312, New York, 2007, Springer-Verlag.
- Cann AJ: *Principles of molecular virology*, San Diego, 2005, Academic.
- Carter J, Saunders V: *Virology: principles and applications*, Chichester, England, 2007, Wiley.
- Cohen J, Powderly WG: *Infectious diseases*, ed 2, St Louis, 2004, Mosby.
- Collier L, Oxford J: *Human virology*, ed 3, Oxford, England, 2006, Oxford University Press.
- Flint SJ, et al: *Principles of virology: molecular biology, pathogenesis and control of animal viruses*, ed 3, Washington, DC, 2009, American Society for Microbiology Press.
- Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR: *Infectious diseases*, ed 3, Philadelphia, 2004, WB Saunders.
- Knipe DM, et al: *Fields virology*, ed 5, Philadelphia, 2006, Lippincott Williams & Wilkins.
- Mandell GL, Bennett JE, Dolin R: *Principles and practice of infectious diseases*, ed 6, Philadelphia, 2004, Churchill Livingstone.
- McGeoch DJ: The genomes of the human herpesviruses: contents, relationships, and evolution, *Annu Rev Microbiol* 43:235-265, 1989.
- Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG: *Clinical virology*, ed 3, Washington, DC, 2009, American Society for Microbiology Press.
- Strauss JH, Strauss EG: *Viruses and human disease*, ed 2, San Diego, 2007, Academic.
- Voyles BA: *The biology of viruses*, ed 2, Boston, 2002, McGraw-Hill.
- White DO, Fenner FJ: *Medical virology*, ed 4, New York, 1994, Academic.
- Virus del herpes simple**
- Animations of steps of HSV infection and replication* (website). [www.dbc.uci.edu/~faculty/wagner/movieindex.html](http://www.dbc.uci.edu/~faculty/wagner/movieindex.html). Accessed May 14, 2012.
- Arbesfeld DM, Thomas I: Cutaneous herpes simplex infections, *Am Fam Physician* 43:1655-1664, 1991.
- Arduino PG, Porter SR: Herpes simplex virus type 1 infection: overview on relevant clinico-pathological features, *J Oral Pathol Med* 37:107-121, 2008.
- Beauman JG: Genital herpes: a review, *Am Fam Physician* 72:1527-1534, 2005.
- Cunningham AL, et al: The cycle of human herpes simplex virus infection: virus transport and immune control, *J Infect Dis* 194(S1): S11-S18, 2006.
- Dawkins BJ: Genital herpes simplex infections, *Prim Care* 17:95-113, 1990.
- Kimberlin DW: Neonatal herpes simplex virus infection, *Clin Microbiol Rev* 17:1-13, 2004.
- Landy HJ, Grossman JH: Herpes simplex virus, *Obstet Gynecol Clin North Am* 16:495-515, 1989.
- National Institute of Allergy and Infectious Diseases: *Genital herpes*. [www.niaid.nih.gov/topics/genitalherpes/Pages/default.aspx](http://www.niaid.nih.gov/topics/genitalherpes/Pages/default.aspx). Accessed May 14, 2012.
- Rouse BT: Herpes simplex virus: pathogenesis, immunobiology and control, *Curr Top Microbiol Immunol* vol 179, Berlin, New York, 1992, Springer-Verlag.
- Whitley RJ, Kimberlin DW, Roizman B: Herpes simplex virus: state of the art clinical article, *Clin Infect Dis* 26:541-555, 1998.
- Virus de la varicela-zóster**
- Abendroth A, et al: *Varicella-zoster virus infections*, *Curr Top Microbiol Immunol* vol 342, Berlin, Heidelberg, 2010, Springer-Verlag.
- Chia-Chi Ku V, Besser J, Abendroth A: Varicella-zoster virus pathogenesis and immunobiology: new concepts emerging from investigations with the SCIDhu mouse model, *J Virol* 79:2651-2658, 2005.
- Gnann JW, Whitley RJ: Herpes zoster, *N Engl J Med* 347:340-346, 2002.
- Ostrove JM: Molecular biology of varicella zoster virus, *Adv Virus Res* 38:45-98, 1990.
- White CJ: Varicella-zoster virus vaccine, *Clin Infect Dis* 24:753-761, quiz 762-763, 1997.
- Virus de Epstein-Barr**
- Baszog N, Preiksaitis JK: Post-transplant lymphoproliferative disorder, *Infect Dis Clin North Am* 9:901-923, 1995.
- Cohen JI: The biology of Epstein-Barr virus: lessons learned from the virus and the host, *Curr Opin Immunol* 11:365-370, 1999.
- Faulkner GC, Krajewski AS, Crawford DH: The ins and outs of EBV infection, *Trends Microbiol* 8:185-189, 2000.
- Hutt-Fletcher L: Epstein Barr virus entry, *J Virol* 81:7825-7832, 2007.
- Sugden B: EBV's open sesame, *Trends Biochem Sci* 17:239-240, 1992.
- Takada K: Epstein-Barr virus and human cancer. *Curr Top Microbiol Immunol* vol 258, New York, 2001, Springer-Verlag.
- Thorley-Lawson DA: Epstein-Barr virus and the B cell: that's all it takes, *Trends Microbiol* 4:204-208, 1996.
- Thorley-Lawson DA, Babcock GJ: A model for persistent infection with Epstein-Barr virus: the stealth virus of human B cells, *Life Sci* 65:1433-1453, 1999.
- Citomegalovirus y herpes virus humanos 6, 7 y 8**
- Bigoni B, et al: Human herpesvirus 8 is present in the lymphoid system of healthy persons and can reactivate in the course of AIDS, *J Infect Dis* 173:542-549, 1996.
- Campadelli-Fiume G, Mirandoia P, Menotti L: Human herpesvirus 6: an emerging pathogen, *Emerg Infect Dis* 5:353-366, 1999, Website: [www.cdc.gov/ncidod/eid/vol5no3/campadelli](http://www.cdc.gov/ncidod/eid/vol5no3/campadelli). Accessed May 14, 2012.
- DeBolle L, et al: Update on human herpesvirus 6 biology, clinical features, and therapy, *Clin Microbiol Rev* 18:217-245, 2005.

- Edelman DC: Human herpesvirus 8—a novel human pathogen, *Virology* 2:78-110, 2005.
- Flamand L, et al: Review, part 1: human herpesvirus-6—basic biology, diagnostic testing, and antiviral efficacy, *J Med V* 82:1560-1568, 2010.
- Gnann JW, Pellett PE, Jaffe HW: Human herpesvirus 8 and Kaposi sarcoma in persons infected with human immunodeficiency virus, *Clin Infect Dis* 30:S72-S76, 2000.
- McDougall JK: *Cytomegalovirus*, *Curr Top Microbiol Immunol* vol 154, Berlin, New York, 1990, Springer-Verlag.
- Pellet PE, Black JB, Yamamoto Y: Human herpesvirus 6: the virus and the search for its role as a human pathogen, *Adv Virus Res* 41:1-52, 1992.
- Plachter B, Sinzger C, Jahn G: Cell types involved in replication and distribution of human cytomegalovirus, *Adv Virus Res* 46:197-264, 1996.
- Proceedings of a conference on pathogenesis of cytomegalovirus diseases, April 5-7, 1990, Irvine, California, *Transplant Proc* 23(Suppl 3):1-182, 1991.
- Salvaggio MR, et al. *Human herpesvirus type 6*, 2011 (website). [www.emedicine.com/MED/topic1035.htm](http://www.emedicine.com/MED/topic1035.htm). Accessed May 14, 2012.
- Shenk TE, Stinski MF: *Human cytomegalovirus*, New York, 2008, Springer-Verlag.
- Stoeckle MY: The spectrum of human herpesvirus 6 infection: from roseola infantum to adult disease, *Annu Rev Med* 51:423-430, 2000.
- Wyatt LS, Frenkel N: Human herpesvirus 7 is a constitutive inhabitant of adult human saliva, *J Virol* 66:3206-3209, 1992.
- Yamanishi K, et al: Identification of human herpesvirus-6 as a causal agent for exanthema subitum, *Lancet* 1:1065-1067, 1988.

## RESPUESTAS

1. (a) El VHS-1 y el VHS-2. Ambos virus pueden producir cuadros similares, dependiendo del tipo de virus con el que se entre en contacto en la zona.

(b) Virus de la varicela-zóster (VZV).

(c) Virus de Epstein-Barr (VEB).

(d) VHS, citomegalovirus (CMV) y VEB.

2. (a) Los virus son muy parecidos y pueden causar las mismas enfermedades, excepto que el VHS-2 suele transmitirse y producir cuadros por debajo de la cintura y el VHS-1 por encima de la misma. El VHS-1 puede producir encefalitis y el VHS-2 meningitis. Los dos virus pueden diferenciarse antigénicamente, mediante pruebas de sensibilidad a fármacos antivirales, patrón de proteínas, polimorfismo de los patrones de restricción y secuencia de ADN.

(b) El VZV se parece al VHS en que ambos son neurótropos y expresan una timidina cinasa. A diferencia del VHS, se transmite mediante aerosoles, infecta los pulmones y a continuación produce viremia mediante la que se propaga a los tejidos diana (p. ej., la piel). Al igual que el VHS, el VZV permanece latente en las neuronas, pero a diferencia del VHS, las recurrencias (herpes zóster) resultan en la replicación y la liberación a lo largo de todo un dermatomo, mientras que el VHS sólo se libera en la terminación del nervio.

(c) El VEB carece de timidina cinasa y posee una especificidad por receptor muy específica, lo que define su tropismo por los linfocitos B y algunas células epiteliales. Una vez en el interior del linfocito B, utiliza la biología celular natural del linfocito B para favorecer su latencia y los ciclos recurrentes.

(d) Todos producen infecciones recurrentes, latentes y líticas. El VHS es neurótropo; el CMV y el VEB son linfótrofos, pero a diferencia del VEB, el CMV puede infectar muchos tipos celulares diferentes.

3. (a) La infección fue adquirida inicialmente por contacto con otra persona con una lesión activa (beso) o a través de su saliva. Esta presentación probablemente sea una recurrencia de una infección por el VHS tras la exposición a la radiación ultravioleta B, un desencadenante frecuente de las recurrencias.

(b) El paciente respiró un aerosol que contenía el virus. El virus también puede propagarse por contacto con lesiones activas, pero esta ruta no es eficiente.

(c) El VEB se adquiere al compartir saliva (p. ej., besar); en este caso se debió a compartir la botella de agua.

(d) Todas las presentaciones de la enfermedad son recurrencias de virus latentes localizados en las neuronas (VHS), en los macrófagos y otras células (CMV) y en los linfocitos B (VEB) como resultado de la inmunodepresión.

4. (a) Los pacientes inmunodeprimidos presentan riesgo de sufrir enfermedad diseminada. En los neonatos la infección por VHS puede ser letal debido a la inmadurez de su inmunidad mediada por células. El VHS también se propaga extensamente en pacientes con eczema debido a que su piel ya se encuentra lesionada.

(b) Los adultos sufren cuadros más graves que los niños y son propensos a sufrir neumonía durante la infección pulmonar inicial. Los pacientes inmunodeprimidos y los recién nacidos presentan mayor riesgo debido a la ausencia de inmunidad mediada por células protectora.

(c) Los pacientes inmunodeprimidos presentan riesgo de sufrir cuadros parecidos a la leucemia/el linfoma de linfocitos B debido a la capacidad del VEB de inmortalizarse en estas células.

(d) El VHS y el VEB producen enfermedades en pacientes normales, mientras que la enfermedad por CMV suele ser asintomática o limitada, excepto en los pacientes

inmunodeprimidos. Los pacientes inmunodeprimidos presentan riesgo de sufrir cuadros graves por la infección por cualquiera de los herpes virus.

5. (a) No existe vacuna frente al VHS, pero se dispone de fármacos antivirales, como aciclovir, valaciclovir, penciclovir y famciclovir.

(b) Existe una vacuna viva contra la varicela, que se administra con la misma pauta que la vacuna frente al sarampión-rubéola-parotiditis. La vacuna frente al herpes zóster es una versión más potente que la vacuna frente a la varicela y se administra a adultos de más de 60 años. Se dispone de fármacos antivirales, como aciclovir, valaciclovir, penciclovir y famciclovir.

(c) No existe vacuna ni fármacos antivirales específicos frente al VEB.

(d) No se dispone de vacunas frente a estos virus. El VHS y el CMV pueden tratarse con fármacos antivirales. La infección por CMV se trata con ganciclovir, valganciclovir, foscarnet y cidofovir.

## CASOS CLÍNICOS: RESPUESTAS

1. El diagnóstico puede confirmarse mediante un frotis de Tzanck y analizando las células obtenidas de la base de una lesión en búsqueda de sincitios y cuerpos de inclusión de Cowdry tipo A. La muestra también puede analizarse mediante inmunofluorescencia. Las muestras del líquido de las vesículas pueden inocularse en cultivos celulares para observar los efectos citopatológicos característicos o pueden analizarse mediante PCR para detectar el genoma del VHS.

2. La inmunofluorescencia, utilizando anticuerpos específicos de tipo o el análisis mediante PCR de las muestras indicadas en la pregunta 1, puede diferenciar el VHS-1 del VHS-2.

3. Las respuestas innatas, como el interferón  $\alpha$  y las células citolíticas naturales, son activadas de modo precoz para limitar la propagación del virus, seguidas posteriormente de respuestas humorales y celulares (linfocitos T). Los linfocitos T son esenciales para la resolución de la infección, pero los anticuerpos ayudan en la eliminación de la infección, aunque no son suficientes para la protección o el control de la infección.

4. La latencia se establece en el ganglio trigémino. Las futuras recurrencias serán desencadenadas por factores como la luz ultravioleta B y el estrés físico o emocional.

5. El niño fue infectado por contacto con una persona infectada o por compartir un objeto con alguien que presentara una lesión activa.

6. La mayoría de los fármacos efectivos anti-VHS son análogos de nucleótidos, que son activados por la timidina cinasa codificada por el virus y posteriormente inhiben la ADN polimerasa dependiente de ADN vírico. Estos fármacos son el valaciclovir, el aciclovir, el penciclovir y el famciclovir. Estos fármacos no están indicados en este niño porque la infección no supone un riesgo para la vida y la enfermedad ha progresado más allá del punto en el que los fármacos hubieran sido eficaces.

7. La prueba más sencilla sería la prueba de anticuerpos heterófilos, que es específica para el VEB y no para el CMV. La serología para los antígenos del VEB podría confirmar el diagnóstico. Estas pruebas también diferencian entre una infección actual o antigua por el VEB.

8. La mononucleosis se debe al aumento de la cantidad de linfocitos T tras la estimulación por los linfocitos B infectados por el VEB. Los síndromes parecidos a la mononucleosis acompañan a otras infecciones de los linfocitos, como las infecciones por CMV o el VIH.

9. La inflamación glandular y el cansancio se deben a la activación masiva de la respuesta inmunitaria, correspondiente al aumento de concentración de los linfocitos T.

10. Los pacientes inmunodeprimidos presentan riesgo de sufrir leucemia inducida por el VEB y enfermedades parecidas al

linfoma porque los linfocitos B estimulados por el VEB proliferan sin control en ausencia de linfocitos T funcionales. Los niños con enfermedad de Duncan (inmunodeficiencia ligada al cromosoma X) fallecen por un cuadro de inmunoproliferación parecido a la leucemia debido a la incapacidad de sus linfocitos T para controlar la proliferación de los linfocitos B (esta función se utiliza normalmente para limitar la proliferación de los linfocitos B en respuesta a los antígenos).

# Poxvirus

Un pastor de cabras presenta una lesión vesicular de gran tamaño en el dedo índice.

1. ¿En qué se parece el virus orf que ha infectado a este paciente al virus de la viruela?
2. ¿Cuál fue la fuente y cómo ha adquirido la infección?
3. ¿En qué se diferencia la replicación de este virus de la de otros virus ADN?
4. ¿Por qué ha sido posible erradicar el tipo salvaje del virus de la viruela?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

Los poxvirus abarcan los virus humanos de la **viruela/variola** (género *Orthopoxvirus*) y de **molusco contagioso** (género *Molluscipoxvirus*), y algunos virus que infectan naturalmente a los animales, pero que pueden provocar infecciones ocasionales en el ser humano (**zoonosis**). Muchos de estos virus comparten determinantes antigénicos con el virus de la viruela, lo que permite usar un poxvirus animal para la vacuna humana.

En el siglo XVIII en Inglaterra la viruela causaba entre un 7% y un 12% de todas las muertes que se producían, y la muerte de un tercio de los niños. Sin embargo, el desarrollo de la primera vacuna atenuada en 1796 y la posterior distribución mundial de esta vacuna condujeron a la erradicación de la viruela en 1980. En consecuencia, en el año 1996 se destruyeron las reservas de referencia de los virus de la viruela de los laboratorios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) tras haberse alcanzado un acuerdo internacional en este sentido. Por desgracia, tal medida no comportó la desaparición del virus de la viruela. Todavía existen reservas de virus en EE.UU. y Rusia. Mientras el mundo se dedicaba a erradicar de manera eficiente el virus de la viruela natural, la antigua URSS (Unión de Repúblicas Socialistas Soviéticas) acumulaba grandes cantidades del virus de la viruela para utilizarlas en la guerra biológica. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) estadounidenses consideran al virus de la viruela un *agente de categoría A*, junto al carbunco, la peste, el botulismo, la tularemia y las fiebres hemorrágicas de etiología vírica como consecuencia de su enorme potencial como posibles armas bioterroristas capaces de diseminarse a gran escala y originar enfermedades graves. La posible adquisición y utilización de estas reservas del virus de la viruela por un grupo terrorista ha renovado el interés por el desarrollo de nuevos programas de vacunación y fármacos frente a este virus.

Desde un punto de vista más positivo, los virus de la vaccinia y de la viruela del canario se han aprovechado como vectores de introducción de genes y para la creación de vacunas híbridas. Estos virus híbridos contienen y expresan genes de otros patógenos y la infección comporta la inmunización frente a ambos agentes.

## ESTRUCTURA Y REPLICACIÓN

Los poxvirus son los virus de mayor tamaño y prácticamente son visibles con el microscopio óptico (**cuadro 52-1**). Miden  $230 \times 300$  nm, presentan forma ovoide o de ladrillo y una

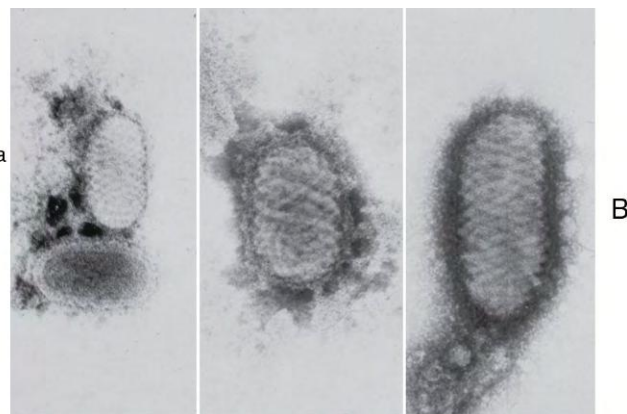
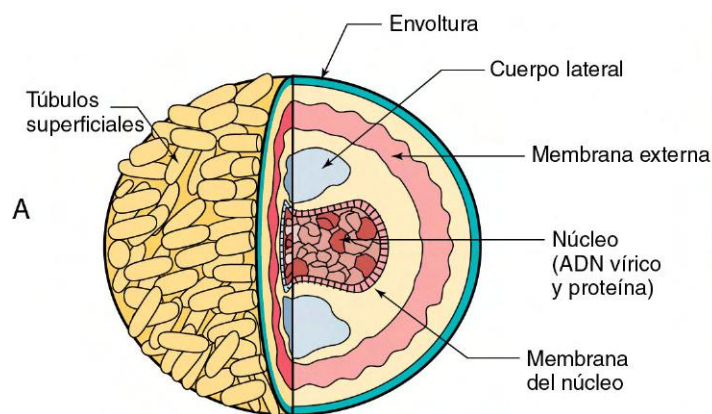
morfología compleja. La partícula del virión del poxvirus ha de transportar muchas enzimas, como una polimerasa de ácido ribonucleico (ARN) dependiente de ácido desoxirribonucleico (ADN) con el fin de hacer posible la síntesis de ARNm vírico en el citoplasma celular. El genoma vírico está formado por ADN lineal bicatenario que está unido por ambos extremos. La estructura y la replicación del virus de la vaccinia se consideran representativas de los demás poxvirus (**fig. 52-1**). El genoma del virus de la vaccinia está formado por 189.000 pares de bases.

La replicación de los poxvirus es única entre los virus que contienen ADN, en el sentido de que todo el ciclo de replicación tiene lugar en el interior del citoplasma de la célula hospedadora (**fig. 52-2**). En consecuencia, los poxvirus se ven obligados a codificar las enzimas necesarias para la síntesis del ARNm y del ADN, así como para diversas funciones que otros virus ADN obtienen de la célula hospedadora.

Después de unirse al receptor de la superficie de la célula, la envoltura externa del poxvirus se fusiona a la membrana celular bien en la superficie de la célula o el interior de la misma. Se inicia una transcripción genética precoz tras la eliminación de la membrana externa. El núcleo del virión contiene un activador específico de la transcripción y todas las enzimas necesarias para este proceso, entre las que figura una polimerasa de ARN compuesta por varias subunidades, así como las enzimas que participan en la adición de poliadenilato y la cabeza del ARNm. Entre las proteínas precoces producidas se encuentra una proteína de desvoltura que elimina la membrana interna, liberando así el ADN vírico en el citoplasma celular. A continuación el ADN vírico se replica en inclusiones citoplásmicas densas a los electrones (cuerpos de inclusión de Guarnieri) que se denominan **factorías**. Tras la replicación del ADN se produce ARNm vírico tardío para las proteínas estructurales, del virión y otras. En los poxvirus, a diferencia de otros virus, las membranas se ensamblan alrededor de las factorías del núcleo. Cada célula infectada produce unas 10.000 partículas víricas que se liberan tras la lisis celular. Distintas formas de virus se liberan mediante exocitosis o tras la lisis celular, pero ambas son infecciosas.

Los virus de la vaccinia y de la viruela del canario se están utilizando como vectores de expresión para producir vacunas recombinadas/híbridas frente a otros agentes infecciosos virulentos (**fig. 52-3**). En este proceso se construye un plásmido que contiene un gen exógeno que codifica la molécula inmunizante y se encuentra flanqueado por secuencias





**Figura 52-1** **A**, Estructura del virus de la vaccinia. En el interior del virión, el núcleo adopta la forma de una pesa debido al gran tamaño de sus cuerpos laterales. Los viriones tienen una membrana doble; la «membrana externa» se ensambla alrededor del núcleo en el citoplasma y el virus abandona la célula mediante exocitosis o tras la lisis celular. **B**, Imágenes de microscopio electrónico del virus orf. Obsérvese su compleja estructura.

genéticas específicas del poxvirus con el fin de potenciar su recombinación. Este plásmido se inserta en una célula hospedadora que después es infectada por el poxvirus. El gen exógeno se incorporará al genoma del poxvirus «rescatador» gracias a las secuencias víricas homólogas incluidas en el plásmido. La inmunización asociada a la infección por el poxvirus recombinante es consecuencia de la expresión del gen exógeno y su presentación a la respuesta inmunitaria de manera prácticamente idéntica a la infección con el otro microorganismo. Se han empleado con resultados satisfactorios cebos empapados en un virus híbrido de la vaccinia que contenía la proteína G del virus de la rabia con el fin de vacunar mapaches, zorros y otros mamíferos. Utilizando estas técnicas también se han preparado vacunas experimentales frente al virus de la inmunodeficiencia humana, el virus de la hepatitis B, el virus de la gripe y otros virus. El potencial para producir otras vacunas de esta forma es ilimitado.

## PATOGENIA E INMUNIDAD

Tras ser inhalado, el virus de la viruela se multiplica en las vías respiratorias superiores (fig. 52-4). La diseminación se produce por vía linfática y mediante viremia asociada a las células. Los tejidos internos y dérmicos se infectan con posterioridad

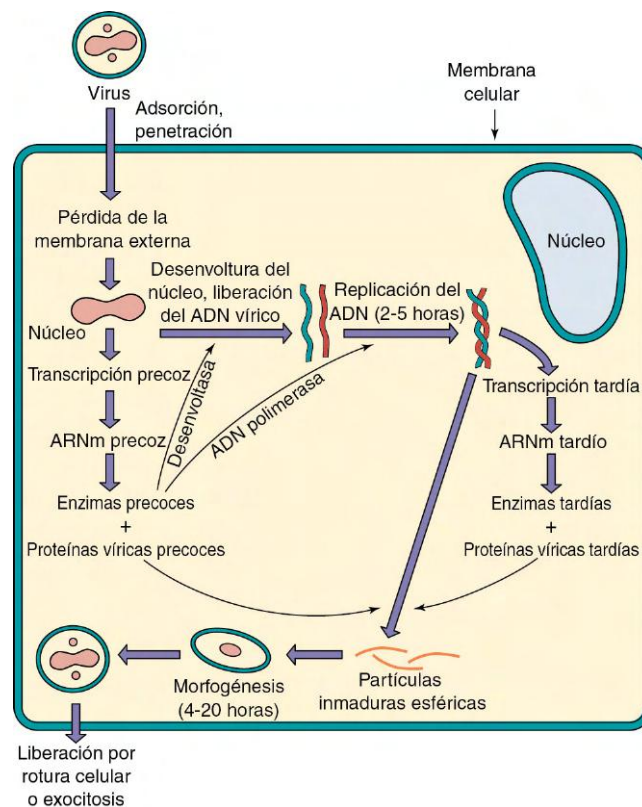
a una segunda viremia de mayor intensidad, lo que provoca la erupción simultánea de las «pústulas» características. El virus del molusco contagioso y otros poxvirus se adquieren por contacto directo con las lesiones y no se difunden extensamente. El virus del molusco contagioso causa una lesión similar a una verruga en lugar de una infección lítica.

Los poxvirus codifican un gran número de proteínas que facilitan su replicación y patogenia en el hospedador. Entre ellas se incluyen proteínas que inicialmente estimulan el

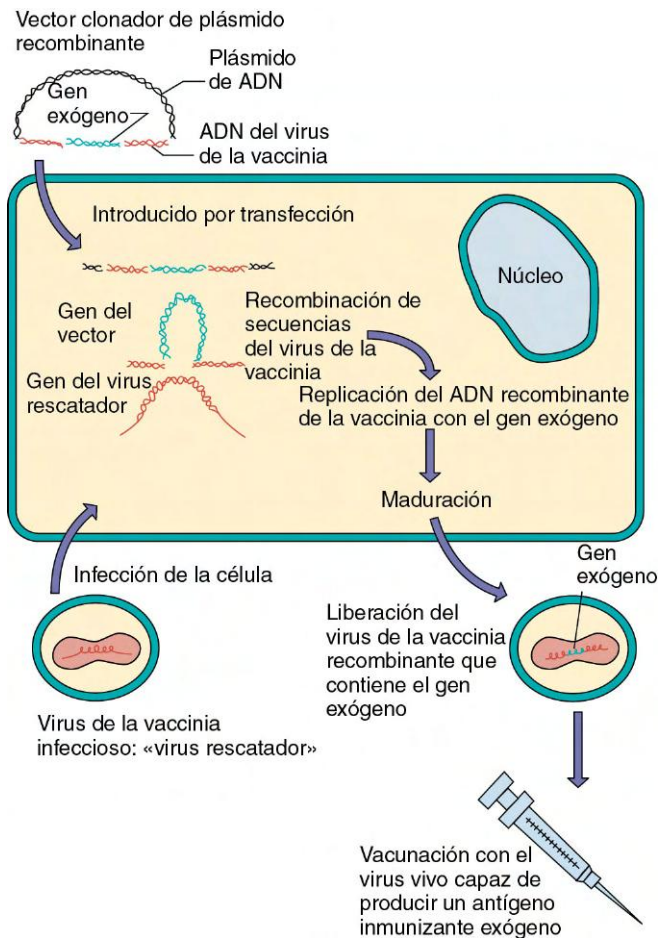
**CUADRO 52-1**

### Características propias de los poxvirus

- Los poxvirus son los virus más grandes y más complejos.
- Los poxvirus tienen una morfología compleja, oval o en forma de ladrillo, con estructura interna.
- Los poxvirus tienen un genoma de ADN lineal bicatenario unido por los extremos.
- Los poxvirus son virus ADN que se replican en el citoplasma.
- Los virus codifican y transportan todas las proteínas necesarias para la síntesis del ARNm.
- Los virus también codifican las proteínas para funciones como síntesis de ADN, digestión de nucleótidos y mecanismos de evasión inmunitaria.
- Los virus se ensamblan en los cuerpos de inclusión (cuerpos de Guarneri, factorias), donde adquieren su membrana externa.



**Figura 52-2** Replicación del virus de la vaccinia. El núcleo es liberado en el citoplasma, donde las enzimas del virión inician la transcripción. Una enzima «desvolución» codificada por el virus libera el ADN. La polimerasa vírica replica el genoma y se produce una transcripción tardía. El ADN y la proteína se ensamblan formando núcleos con su membrana del centro vírico. Una membrana externa envuelve el núcleo que contiene los cuerpos laterales y las enzimas necesarias para la infección. El virión emerge a través de la membrana plasmática o se libera por lisis celular.



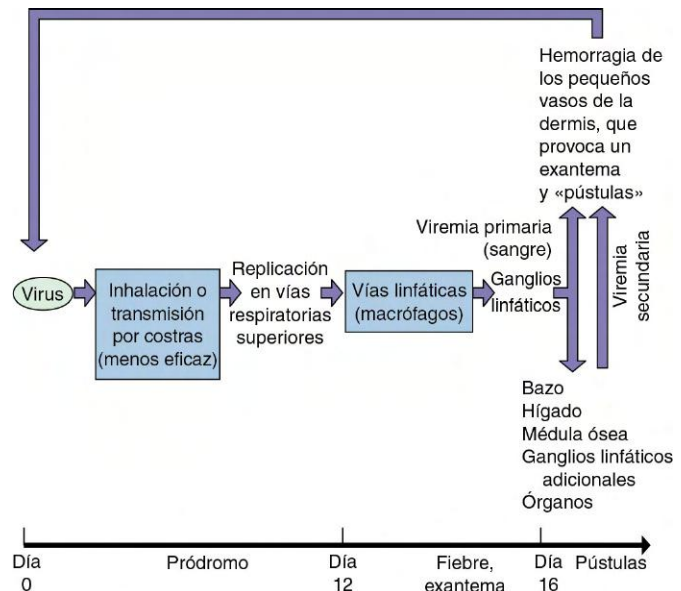
**Figura 52-3** El virus de la vaccinia como vector de expresión para la producción de vacunas vivas atenuadas recombinantes. (Modificado de Piccini A, Paoletti E: Vaccinia: virus, vector, vaccine, *Adv Virus Res* 34:43-64, 1988.)

crecimiento de la célula hospedadora para después provocar su lisis y la diseminación vírica.

La inmunidad celular es esencial para la resolución de una infección por poxvirus. Sin embargo, los poxvirus codifican diversas funciones que ayudan al virus a eludir el control inmunitario. Entre éstas se encuentra la diseminación del virus de una célula a otra con el fin de evitar el interferón, el complemento y las respuestas protectoras de tipo inflamatorio, de anticuerpos y mediadas por células. Los mecanismos patogénicos de los poxvirus se resumen en el cuadro 52-2.

## EPIDEMIOLOGÍA

El virus de la viruela y el virus del molusco contagioso son patógenos víricos que afectan exclusivamente al ser humano. Por el contrario, los hospedadores naturales de los restantes poxvirus importantes para el ser humano son otros vertebrados (p. ej., vaca, oveja, cabra). Los virus únicamente infectan a las personas como consecuencia de una exposición accidental o laboral (zoonosis), como demuestra un brote del virus de la viruela del mono registrado recientemente en EE.UU. Los sujetos infectados habían adquirido perros de las praderas que habían estado en contacto con ratas gigantes de Gambia, las cuales representaban la fuente más probable del virus. La reintroducción de la vacuna para la viruela en el personal militar ha determinado una incidencia de enfermedad mediada por la vacuna (vaccinia) en sus contactos.



**Figura 52-4** Diseminación de la viruela en el organismo. El virus penetra y se replica en las vías respiratorias sin provocar síntomas ni contagio. El virus infecta los macrófagos que entran en el sistema linfático y transportan el virus hasta los ganglios linfáticos regionales. A continuación, el virus se replica e inicia una viremia provocando que la infección alcance el bazo, la médula ósea, los ganglios linfáticos, el hígado y todos los órganos, y finalmente la piel (exantema). Una viremia secundaria provoca la aparición de lesiones adicionales diseminadas en el hospedador seguidas de la muerte o la recuperación con o sin secuelas. La recuperación de la viruela iba asociada a una inmunidad prolongada y protección de por vida.

La viruela (variola) era una entidad muy contagiosa que, como se ha referido anteriormente, se transmitía principalmente por la vía respiratoria. Con menor eficacia también se difundía por contacto directo con el virus desecado en ropas u otros materiales. A pesar de la gravedad de la enfermedad y su tendencia a la diseminación, diversos factores contribuyeron a su eliminación, como se indica en la relación del cuadro 52-3.

## ENFERMEDADES CLÍNICAS

Las enfermedades relacionadas con los poxvirus se enumeran en la tabla 52-1.

| CUADRO 52-2   |  |
|---|--|
| Mecanismos patogénicos de los poxvirus                              |  |
| La <b>viruela</b>   | se inicia con una infección de las vías respiratorias y se extiende principalmente por el sistema linfático y mediante una viremia asociada a células. |
| El <b>molusco contagioso</b> y <b>otros poxvirus</b>                | se transmiten por contacto.  |
| El virus puede provocar un estímulo inicial del crecimiento celular | y después la lisis celular.  |
| El virus codifica mecanismos de evasión inmunitaria.                |  |
| La inmunidad mediada por células y la humoral                       | son importantes para la resolución del cuadro.   |
| La mayor parte de los poxvirus                                      | comparten determinantes antigénicos, lo que hace posible la preparación de vacunas atenuadas «seguras» a partir de poxvirus animales.                  |

## CUADRO 52-3

**Propiedades de la viruela que facilitaron su erradicación****Características víricas**

Hospedador exclusivamente humano (sin reservorios o vectores animales)

Serotipo único (la inmunización protegía contra todas las infecciones)

**Características de la enfermedad**

Presentación consistente de la enfermedad con pústulas visibles (identificación de las fuentes de contagio, lo que permitía la cuarentena y la vacunación de los contactos)

**Vacuna**

La vacunación con poxvirus animales confiere protección frente a la viruela

Vacuna estable, económica, fácil de administrar

Presencia de cicatriz que indicaba el éxito de la vacunación

**Servicio de salud pública**

Éxito mundial del programa de la Organización Mundial de la Salud que combinaba la vacunación y la cuarentena



**Figura 52-5** Niño con viruela. Obsérvese el exantema característico.

**Viruela**

Las dos variantes de la viruela eran la viruela mayor, que tenía una mortalidad del 15% al 40%, y la viruela menor que tenía una mortalidad del 1%. Normalmente, la viruela se iniciaba con una infección de las vías respiratorias que posteriormente afectaba a los ganglios linfáticos locales, lo que a su vez daba lugar a una viremia.

Los síntomas y la evolución de la enfermedad aparecen en la [figura 52-4](#), y en la [figura 52-5](#) se observa el exantema característico. Tras un período de incubación comprendido entre 5 y 17 días, el sujeto infectado debutaba con fiebre elevada, fatiga, cefalea intensa, lumbalgia y malestar, síntomas que se seguían de la aparición del exantema vesicular en la cavidad bucal y, poco después, en el resto del organismo. A continuación, el afectado presentaba vómitos, diarrea y una hemorragia excesiva. La rotura simultánea del exantema vesicular diferenció a la viruela de las vesículas habituales en la varicela-zóster, las cuales se forman en erupciones sucesivas.

Por lo general, el diagnóstico de la viruela se basaba en los datos clínicos, aunque se confirmaba mediante el cultivo del virus en huevos embrionados o cultivos celulares. En la membrana corioalantoidea de los huevos embrionados

aparecían las lesiones características (pústulas). Los CDC disponen de las nuevas técnicas de la reacción en cadena de la polimerasa y de secuenciación rápida de ADN.

La viruela fue la primera enfermedad que se controló mediante campañas de vacunación, y su erradicación es uno de los mayores éxitos de la epidemiología médica. La erradicación se logró a través de una campaña de la OMS centrada en la vacunación a gran escala de todos los individuos vulnerables con el fin de interrumpir la cadena de transmisión de una persona a otra. La campaña comenzó en el año 1967 y obtuvo unos resultados satisfactorios. El último caso de infección adquirida naturalmente se describió en 1977, y la erradicación de la enfermedad se confirmó en 1980.

La variolización, una primera tentativa de vacunación, se basaba en la inoculación de las personas vulnerables con pus del virus de la viruela virulento. Se realizó por primera vez en el Lejano Oriente y después se aplicó en Inglaterra. Cotton Mather introdujo esta práctica en EE.UU. La variolización comportaba una tasa de mortalidad aproximada del 1%, un riesgo menor que el que comportaba la propia viruela. En 1796, Jenner desarrolló y popularizó una vacuna que utilizaba un virus de viruela del vacuno menos virulento que comparte algunos determinantes antigénicos con la viruela.

A medida que el programa de erradicación se acercaba a su objetivo, se comprobó que en el mundo desarrollado la tasa de efectos secundarios graves después de la vacunación (v. seguidamente la exposición sobre el virus de la vaccinia) superaba el riesgo de infección. Por consiguiente, la vacunación rutinaria frente a la viruela empezó a dejarse de aplicar en 1970 y se abandonó por completo a partir del año 1980. Se están fabricando nuevas vacunas dotadas de una mayor

**Tabla 52-1** Enfermedades producidas por los poxvirus

| Virus                                   | Enfermedad                           | Origen                            | Distribución |
|---|--------------------------------------|-----------------------------------|--------------|
| Viruela                                 | Viruela (hoy extinguida)             | Humanos                           | Extinguida   |
| Vaccinia                                | Usada para vacunar contra la viruela | Producto de laboratorio           | –            |
| Orf                                     | Lesión localizada                    | Zoonosis: ovejas, cabras          | Mundial      |
| Viruela vacuna                          | Lesión localizada                    | Zoonosis: roedores, gatos, vacas  | Europa       |
| Seudoviruela vacuna                     | Nódulo del ordeñador                 | Zoonosis: vacas lecheras          | Mundial      |
| Viruela del mono                        | Enfermedad generalizada              | Zoonosis: monos, ardillas         | África       |
| Virus de la estomatitis papulosa bovina | Lesión localizada                    | Zoonosis: terneros, ganado vacuno | Mundial      |
| Viruela de Tana                         | Lesión localizada                    | Zoonosis rara: monos              | África       |
| Viruela de Yaba                         | Lesión localizada                    | Zoonosis rara: monos, babuinos    | África       |
| Molusco contagioso                      | Abundantes lesiones cutáneas         | Humanos                           | Mundial      |

Modificada de Balows A y cols, editores: *Laboratory diagnosis of infectious diseases: principles and practice*, vol. 2, Nueva York, 1988, Springer-Verlag.

## CASO CLÍNICO 52-1

**Infección por vacuna en contactos de vacunados**

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) (*MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 56:417-419, 2007) describieron el caso de una mujer que acudió a la clínica de salud pública de Alaska por dolor asociado a desgarros vaginales, que había empeorado en 10 días. La paciente no tenía fiebre, prurito o disuria. La exploración clínica identificó dos úlceras poco profundas, con enrojecimiento y secreción vaginal. No se encontraron adenopatías inguinales. Los CDC identificaron la muestra vírica obtenida de la lesión como la cepa de vacuna del virus de la vaccinia. La existencia del virus se confirmó mediante una modificación de la prueba de reacción en cadena de la polimerasa, que permite identificar los fragmentos del ADN característicos del genoma del virus de la vaccinia. Aunque la paciente suele emplear preservativo para mantener relaciones sexuales, uno se rompió durante un coito con una nueva pareja. El varón era un militar estadounidense y había sido vacunado de viruela 3 días antes de comenzar la relación con esta mujer. Aunque la vacunación habitual para la viruela se interrumpió tras la eliminación del virus, cada vez más militares y otro personal están siendo vacunados para protegerlos frente al uso de este virus como arma. Esta vacunación aumenta el riesgo de transmisión involuntaria del virus de la vaccinia. Otros casos de infección por el virus de la vaccinia relacionados con la vacunación se producen en los lactantes e individuos con dermatitis atópica, en los que las secuelas pueden ser más graves.

seguridad como precaución ante una posible utilización del virus de la viruela en acciones de terrorismo biológico.

Los fármacos antivirales con actividad frente al virus de la viruela y otros poxvirus se han convertido de nuevo en objeto de interés. El cidofovir, un análogo de nucleótidos capaz de inhibir la polimerasa vírica de ADN, dispone de eficacia frente a estos patógenos y se ha autorizado su uso como tratamiento de las infecciones por poxvirus.

**Virus de la vaccinia y enfermedad relacionada con la vacuna (caso clínico 52-1)**

El virus de la vaccinia es el empleado para la vacuna de la viruela. Aunque se consideraba originado en la viruela de la vaca, puede ser un híbrido u otro poxvirus. El proceso de vacunación consistía en raspar la piel del paciente con el virus de la vaccinia vivo, y después observar la aparición de vesículas y pústulas para confirmar si «había penetrado». Sin embargo, a medida que descendía la incidencia de la viruela, se hizo evidente que había más complicaciones relacionadas con la vacuna que casos de viruela. Algunas de estas complicaciones eran graves e incluso mortales. Entre ellas se incluía la encefalitis y la infección progresiva (*vaccinia necrosum*), y esta última aparecía ocasionalmente en pacientes inmunodeprimidos que se vacunaban de forma inadvertida. Se han descrito casos recientes de enfermedad asociada a la vacuna en familiares de militares vacunados. Estos individuos se tratan con inmunoglobulina frente a la vacuna y fármacos antivirales.

**Orf, viruela vacuna y viruela del mono**

La infección del ser humano por el virus orf (poxvirus de la oveja y la cabra) o de la viruela vacuna suele constituir un



**Figura 52-6** Lesión por el virus orf en el dedo de un taxidermista. (Cortesía del Dr. Joe Meyers, Akron, Ohio.)

riesgo laboral asociado al contacto directo con las lesiones que porta el animal. Habitualmente se forma una única lesión nodular en el punto de contacto, como los dedos, la mano o el brazo, la cual presenta características hemorrágicas (viruela vacuna) o granulomatosas (orf o pseudoviruela vacuna) (fig. 52-6). Frecuentemente se desarrollan lesiones vesiculares que desaparecen después de un plazo comprendido entre 25 y 35 días, generalmente sin formar cicatriz. Las lesiones se pueden confundir con el carbunco. El virus puede cultivarse en cultivos u observarse directamente con microscopio electrónico, aunque habitualmente se diagnostica basándose en la sintomatología y la anamnesis del paciente.

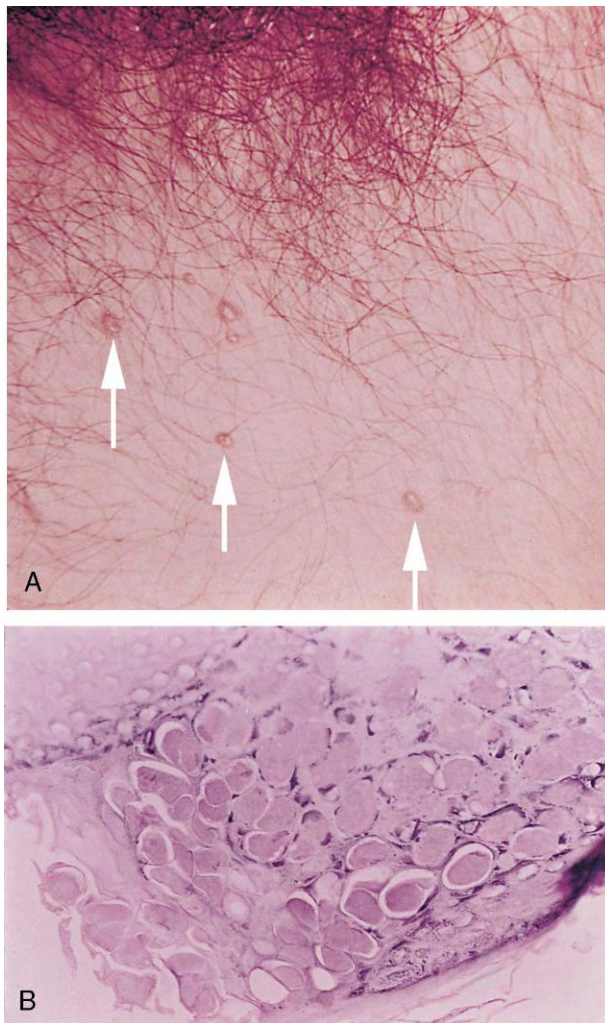
Más de 100 casos de una enfermedad similar a la viruela se han atribuido al virus de la viruela del mono. Con excepción de los brotes registrados en Illinois, Indiana y Wisconsin (EE.UU.) en el año 2003, las epidemias se han restringido a las regiones occidental y central de África, especialmente la República Democrática del Congo. La viruela del mono da lugar a una variante más leve de la viruela en la que también se forma un exantema vesicular.

**Molusco contagioso (cuadro 52-4)**

Las lesiones asociadas por el virus del molusco contagioso difieren significativamente de las lesiones de la viruela debido a su morfología nodular o verrugosa (fig. 52-7A). Su aspecto inicial es semejante al de una pápula, y posteriormente adquieren la forma de nódulos umbilicados semejantes a una perla de un diámetro comprendido entre 2 y 10 mm que presentan un tapón caseoso central que puede extraerse fácilmente («exprimirse»). Son más frecuentes en el tronco, los genitales y las zonas proximales de las extremidades, y

**CUADRO 52-4****Resúmenes clínicos**

*Molusco contagioso*: una niña de 5 años presenta un grupo de lesiones verrugosas en el brazo que liberan un material blanquecino al ser exprimidas.



**Figura 52-7** Molusco contagioso. **A**, Lesiones cutáneas. **B**, Microscopía óptica; la epidermis está ocupada por cuerpos de *Molluscum* (aumento  $\times 100$ ).

habitualmente aparecen en grupos de 5 a 20 nódulos. El período de incubación del virus del molusco contagioso es de 2 a 8 semanas; la enfermedad se contagia por contacto directo (p. ej., contactos sexuales, lucha) o fómites (p. ej., toallas). La enfermedad es más frecuente en niños que en adultos, aunque su incidencia tiende a incrementarse en los individuos sexualmente activos y en los pacientes inmunodeprimidos.

El diagnóstico de la infección por el virus del molusco contagioso se confirma histológicamente mediante la detección de las características inclusiones citoplásmicas eosinófilas de gran tamaño (cuerpos de *Molluscum*) en las células epiteliales (fig. 52-7B). Estos corpúsculos se pueden observar en las muestras de biopsia o el tapón caseoso extraído de un nódulo. El virus del molusco contagioso no puede cultivarse en cultivos tisulares ni en modelos animales.

Las lesiones asociadas a la infección por el virus del molusco contagioso desaparecen al cabo de 2 a 12 meses,

posiblemente como consecuencia de la respuesta inmunitaria. Los nódulos se pueden eliminar raspando con un raspador o bien mediante la aplicación de nitrógeno líquido o soluciones de yodo.

## PREGUNTAS

5. La estructura de los poxvirus es más compleja que la de la mayoría de los otros virus. ¿Qué problemas comporta esta complejidad para la replicación vírica?
6. Los poxvirus se replican en el citoplasma. ¿Qué implicaciones tiene esta característica para la replicación vírica?
7. ¿En qué se diferencian la respuesta inmunitaria a la infección de la viruela de un individuo inmunológicamente virgen y la de un individuo vacunado? ¿Cuándo aparecen los anticuerpos en cada caso? ¿Qué fase o fases de la diseminación vírica se inhiben en cada caso?
8. ¿Qué características de la viruela facilitaron su eliminación?
9. El virus de la vaccinia se utiliza como vector para el desarrollo de vacunas híbridas. ¿Por qué el virus de la vaccinia es adecuado para esta función? ¿Qué agentes infecciosos serían adecuados para una vacuna híbrida con el virus de la vaccinia, y por qué motivo?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

## BIBLIOGRAFÍA

- Breman JG, Henderson DA: Diagnosis and management of smallpox, *N Engl J Med* 346:1300-1308, 2002.
- Cann AJ: *Principles of molecular virology*, San Diego, 2005, Academic.
- Carter J, Saunders V: *Virology: principles and applications*, Chichester, England, 2007, Wiley.
- Cohen J, Powderly WG: *Infectious diseases*, ed 2, St Louis, 2004, Mosby.
- Collier L, Oxford J: *Human virology*, ed 3, Oxford, England, 2006, Oxford University Press.
- Fenner F: A successful eradication campaign: global eradication of smallpox, *Rev Infect Dis* 4:916-930, 1982.
- Flint SJ, et al: *Principles of virology: molecular biology, pathogenesis, and control of animal viruses*, ed 3, Washington, DC, 2009, American Society for Microbiology Press.
- Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR: *Infectious diseases*, ed 2, Philadelphia, 1997, WB Saunders.
- Knipe DM, et al: *Fields virology*, ed 5, Philadelphia, 2006, Lippincott Williams & Wilkins.
- Lee JJ, et al: *Vaccinia*, 2012. <http://emedicine.medscape.com/article/231773-overview>. Accessed June 5, 2012.
- Mandell GL, Bennet JE, Dolin R: *Principles and practice of infectious diseases*, ed 6, Philadelphia, 2004, Churchill Livingstone.
- Moyer RW, Turner PC: *Poxviruses*, *Curr Top Microbiol Immunol* vol 163, New York, 1990, Springer-Verlag.
- Piccini A, Paoletti E: Vaccinia: virus, vector, vaccine, *Adv Virus Res* 34:43-64, 1988.
- Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG: *Clinical virology*, ed 3, Washington, DC, 2009, American Society for Microbiology Press.
- Strauss JM, Strauss EG: *Viruses and human disease*, San Diego, 2002, Academic.
- Voyles BA: *Biology of viruses*, ed 2, Boston, 2002, McGraw-Hill.
- White DO, Fenner FJ: *Medical virology*, ed 4, New York, 1994, Academic.

## RESPUESTAS

1. El virus orf es un poxvirus con un genoma ADN de gran tamaño y un virión con una estructura compleja. Se replica en el citoplasma y causa una lesión vesicular. A diferencia de la viruela se trata de una zoonosis: se transmite por contacto y no se propaga desde el sitio de infección.

2. El virus orf es un poxvirus que afecta al ganado ovino y caprino.

3. Los poxvirus se replican en el citoplasma y como resultado deben ser capaces de transcribir su genoma en el citoplasma, lo que requiere codificar una ARN polimerasa dependiente de ADN y otras enzimas que están presentes en el núcleo del hospedador.

4. El virus de la viruela de tipo salvaje es un virus estrictamente humano (no existen reservorios animales) que siempre produce signos de enfermedad (lo que permite la identificación de los individuos infectados). Sólo existe un serotipo y se dispone de una vacuna eficaz. La inmunización con otros poxvirus, como el virus de la vaccinia, protege frente al virus de la viruela.

5. Los poxvirus poseen una estructura compleja, de gran tamaño, con varias membranas, cuerpos laterales y otras estructuras. La síntesis y el ensamblaje de las estructuras complejas son difíciles.

6. Los poxvirus son virus ADN. La replicación de un virus ADN en el citoplasma requiere que el virus aporte y codifique las enzimas necesarias para la síntesis del ARNm (p. ej., ARN polimerasa dependiente de ADN, enzimas que participan en la adición de caperuzas) y la síntesis del ADN (ADN polimerasa dependiente de ADN), enzimas que normalmente se encuentran presentes en el núcleo.

7. La inmunidad frente a la infección por la viruela se desarrolla a partir de las respuestas innatas locales, los anticuerpos sistémicos y las respuestas de los linfocitos T. Las respuestas inmunitarias no se desarrollan hasta 6-10 días después de la infección, demasiado tarde para detener la diseminación del virus. Como para entonces el virus ya se ha

extendido por el cuerpo y ha infectado muchos tejidos, la respuesta inmunitaria (especialmente la inmunidad mediada por células) puede producir un gran daño cuando intenta eliminar las células infectadas.

En una persona vacunada, los anticuerpos presentes en el torrente sanguíneo bloquean la diseminación del virus a través de viremia. Las respuestas de los linfocitos T se activan a los 2-4 días a partir de células de memoria, y estas respuestas pueden limitar y resolver la infección exitosamente.

8. La eliminación de la viruela fue posible gracias a una vacuna excelente que deja signos de la vacunación, a una campaña muy activa de la Organización Mundial de la Salud y a que el virus presenta las siguientes propiedades: el único hospedador es el ser humano (no existen vectores animales que controlar); posee un serotipo único compartido con virus animales, como el virus de la vaccinia y la presencia de síntomas en todos los individuos infectados, lo que facilita las medidas de cuarentena.

9. Del virus de la vaccinia se han logrado virus atenuados que no producen enfermedad en el ser humano (en hospedadores inmunocompetentes). El genoma contiene numerosos genes que no son necesarios para la replicación vírica y que pueden ser sustituidos por genes de otros virus o microbios. Si se incorpora el gen apropiado en un híbrido del virus de la vaccinia, la vacuna sería capaz de establecer una respuesta inmunitaria natural, incluida la respuesta de linfocitos T CD8 y células de memoria, que sería adecuada para los virus que precisan respuestas inmunitarias TH1 para el control inmunitario.

La vacuna híbrida con el virus de la vaccinia también sería apropiada para los virus que no pueden crecer fuera del ser humano, para los virus en los que la seguridad sería cuestionable debido a la posibilidad de reversión y para los virus con potencial oncogénico. Entre los virus apropiados se encuentran el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus del herpes simple (VHS), el citomegalovirus (CMV), el virus de Epstein-Barr (VEB) y otros virus.

# Parvovirus

Una niña de 6 años sufrió una infección respiratoria de origen vírico y posteriormente presentó un cuadro de palidez acusada, debilidad, cansancio y anemia grave debida a una crisis aplásica transitoria.

1. ¿Qué patología predisponente empeoró la enfermedad relativamente benigna de esta niña?
2. ¿Qué tipo celular es el hospedador para este virus y qué determina este tropismo?
3. ¿Qué signos de la enfermedad aparecen tras la infección de un adulto? ¿Y tras la infección de un feto?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

Parvoviridae son los virus de ácido desoxirribonucleico (ADN) de menor tamaño. Su pequeño tamaño y su limitada dotación genética hacen que para replicarse sean más dependientes de la célula hospedadora o necesiten de la presencia de otro virus adyuvante en mayor medida que ningún otro virus ADN. El parvovirus B19 y el bocavirus son los únicos parvovirus conocidos capaces de provocar enfermedades en el ser humano.

Normalmente, el B19 provoca el **eritema infeccioso o quinta enfermedad**, una enfermedad exantemática febril leve que afecta a los niños. Este último nombre lo recibe debido a que constituía el quinto de los exantemas de la infancia (los cuatro primeros eran varicela, rubéola, roséola y sarampión). El B19 también causa episodios de **crisis aplásica en pacientes con anemia hemolítica crónica** y provoca **poliartritis aguda** en los adultos. La infección intrauterina de un feto puede provocar abortos.

Los **bocavirus** son virus descubiertos recientemente que pueden producir enfermedad respiratoria aguda, que en los niños pequeños puede ser grave.

Otros parvovirus, como el RA-1 (aislado a partir de un sujeto aquejado de artritis reumatoide) y los parvovirus fecales no han demostrado ser capaces de provocar enfermedades en el ser humano. Los parvovirus felinos y caninos no afectan al ser humano, y en los animales se pueden prevenir mediante la vacunación.

Los **virus adenoasociados (VAA)** pertenecen al género *Dependovirus*. Por lo general suelen infectar al ser humano, pero se multiplican solamente con la ayuda de un segundo virus «adyuvante», normalmente un adenovirus. Los dependovirus no provocan enfermedades ni modifican la infección causada por los virus adyuvantes. Estas propiedades, junto con la tendencia de los VAA a integrarse en el cromosoma del hospedador, han convertido a los VAA genéticamente modificados en **candidatos para la terapia genética**. Hay un tercer género de la familia, *Densovirus*, que únicamente infecta a los insectos.

## ESTRUCTURA Y REPLICACIÓN

Los parvovirus son extremadamente pequeños (18 a 26 nm de diámetro) y poseen una cápside icosaédrica carente de envoltura (cuadro 53-1 y fig. 53-1). El genoma del virus B19 se compone de una molécula de ADN monocatenario lineal

con un peso molecular de 1,5 a  $1,8 \times 10^6$  Da (5.500 bases de longitud) (cuadro 53-2). Los viriones contienen cadenas de ADN positivas o negativas que son empaquetadas en ellos por separado. El genoma codifica tres proteínas estructurales y dos proteínas principales no estructurales. A diferencia de los virus ADN de mayor tamaño, los parvovirus deben infectar células activas mitóticamente ya que no codifican elementos para estimular el crecimiento celular o una polimerasa. Solamente se conoce la existencia de un serotipo de B19.

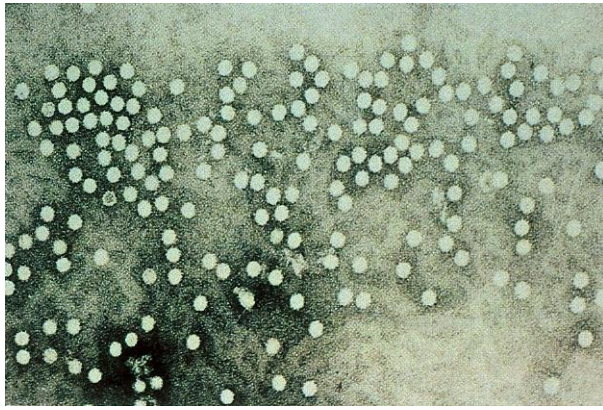
Los virus B19 se replican en células en mitosis activa, preferentemente de la estirpe eritroide, como células jóvenes de médula ósea humana, células eritroides de hígado fetal y células de leucemia eritroide (fig. 53-2). Tras su unión al antígeno eritrocitario del grupo sanguíneo P (globósido) y su internalización, la cápsula se desprende del virión y el genoma de ADN monocatenario se introduce en el núcleo. La síntesis de una cadena complementaria de ADN exige la presencia de factores que solamente existen durante la fase S del ciclo de crecimiento celular y de polimerasas celulares de ADN.

La transcripción y la replicación requieren la conversión del genoma de ADN monocatenario del virión en una molécula bicatenaria. Las secuencias con repeticiones invertidas de ADN localizadas en ambos extremos del genoma se doblan sobre sí mismas y se hibridan con el genoma para crear un cebador para la polimerasa celular de ADN. De este modo se genera una cadena complementaria y se replica el genoma del virión. Las dos proteínas principales no estructurales y las proteínas estructurales de la cápside VP1 y VP2 se sintetizan en el citoplasma y las proteínas estructurales vuelven al núcleo para el ensamblaje del virión. La proteína VP2 se degrada en una fase posterior para formar la proteína VP3. Las membranas nucleares y citoplásmicas degeneran y el virus se libera tras la lisis celular.

### CUADRO 53-1

#### Características propias de los parvovirus

- Son los virus ADN más pequeños
- Cápside icosaédrica desnuda
- Genoma (sentido + o -) de ADN monocatenario
- Necesitan células en crecimiento (B19) o un virus asistente (dependovirus) para su replicación



**Figura 53-1** Imagen de microscopio electrónico de un parvovirus. Los parvovirus son virus sin envoltura de pequeño tamaño (18 a 26 nm) que contienen ADN monocatenario. (Cortesía de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Atlanta).

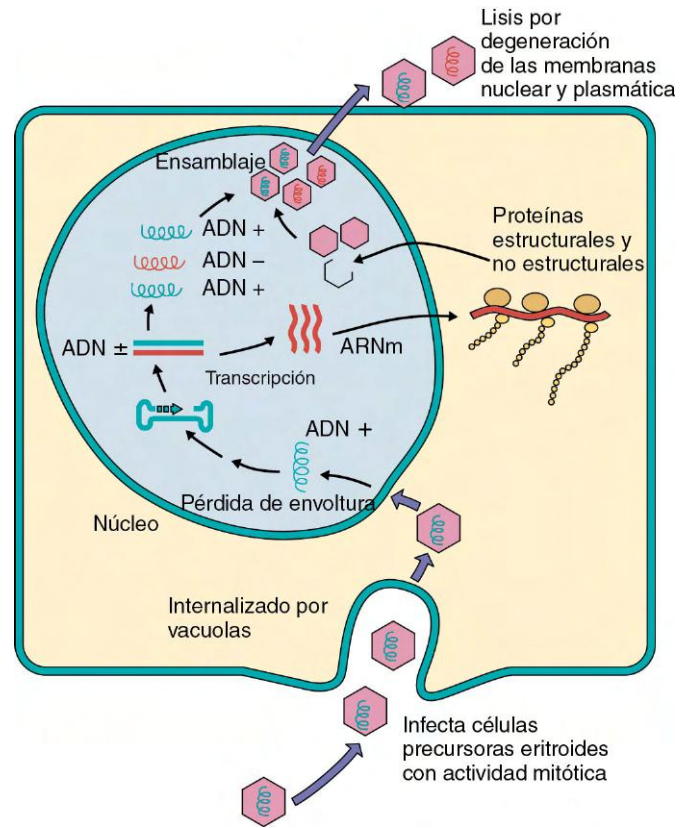
### PATOGENIA E INMUNIDAD

El B19 tiene como objetivo las células precursoras eritroides, para las cuales es citolítico (cuadro 53-3). La enfermedad asociada al B19 está condicionada por la destrucción directa de estas células y la respuesta inmunitaria subsiguiente a la infección (exantema y artralgia).

Algunos estudios realizados en voluntarios sugieren que el virus B19 empieza a replicarse en la nasofaringe y las vías respiratorias superiores, y después se extiende por viremia a la médula ósea y a cualquier otra localización, donde se multiplica y destruye las células precursoras eritroides (fig. 53-3). Los bocavirus también inician la infección en las vías respiratorias, donde se replican en el epitelio respiratorio y producen enfermedad.

La enfermedad por los virus B19 presenta una **evolución bifásica**. La fase febril inicial es la fase infecciosa. En esta etapa, la producción de eritrocitos se detiene aproximadamente durante 1 semana debido a la muerte de las células precursoras provocada por el virus. Transcurridos 8 días desde el comienzo de la infección se produce una abundante viremia acompañada de síntomas inespecíficos semejantes a los de la gripe. Con las secreciones orales y respiratorias se desprenden, igualmente, grandes cantidades de virus. Los anticuerpos detienen la viremia y son importantes para la resolución de la enfermedad, pero también participan en la aparición de los síntomas.

La segunda fase sintomática está mediada por el sistema inmunitario. El exantema y la artralgia observados en esta fase coinciden con la aparición de anticuerpos específicos para el



**Figura 53-2** Hipótesis de replicación de un parvovirus (B19) basada en la información obtenida de virus parecidos (virus minúsculo del ratón). El parvovirus internalizado transmite su genoma al núcleo, donde el ADN monocatenario (positivo o negativo) se convierte en ADN bicatenario mediante los factores del hospedador y polimerasas de ADN que solamente existen en las células en crecimiento. La transcripción, la replicación y el ensamblaje tienen lugar en el núcleo. El virus se libera por lisis celular.

**CUADRO 53-2**

**Genoma del parvovirus**

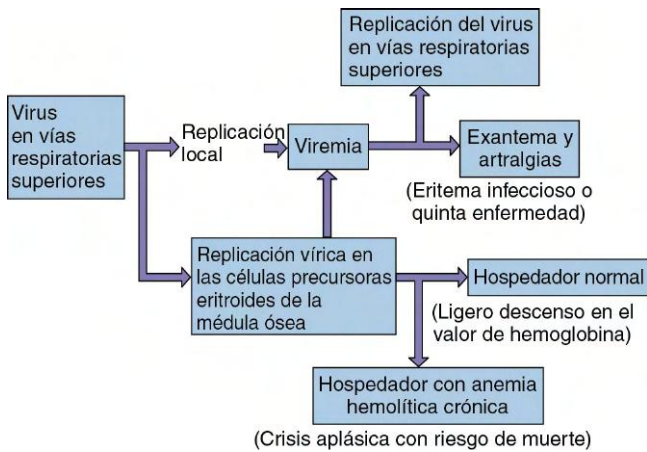
- Genoma lineal de ADN monocatenario
- Longitud aproximada 5,5 kilobases
- Cadenas positivas y negativas encapsuladas en viriones B19 distintos
- Los extremos del genoma poseen repeticiones invertidas que se hibridan para formar bucles en forma de horquilla y un cebador para la síntesis de ADN
- Regiones independientes que codifican para proteínas no estructurales (NE) y estructurales (PV)

**CUADRO 53-3**

**Mecanismos patogénicos del parvovirus B19**

- El virus se transmite por las secreciones **respiratorias y orales**.
- El virus **infecta a células precursoras eritroides** de la médula ósea con **actividad mitótica**, y provoca una infección lítica.
- El virus provoca una gran **viremia** y puede **atravesar la placenta**.
- Los **anticuerpos** son importantes para la curación y la profilaxis.
- El virus provoca una enfermedad bifásica:
  - La fase inicial está relacionada con la viremia: Síntomas similares a la gripe y diseminación del virus
  - La fase tardía está relacionada con la respuesta inmunitaria: Complejos inmunitarios de anticuerpos y viriones circulantes, que no fijan el complemento
  - Resultado: exantema maculopapuloso eritematoso, artralgia y artritis
- El agotamiento de las células precursoras eritroides y la desestabilización de los eritrocitos desencadenan una **crisis aplásica en los individuos con anemia crónica**.





**Figura 53-3** Mecanismo de diseminación del parvovirus en el interior del organismo.

virus, la desaparición de virus B19 detectable y la formación de complejos inmunitarios.

Los sujetos con anemia hemolítica crónica (p. ej., anemia drepanocítica) e infectados por el B19 corren el riesgo de padecer una reticulocitopenia potencialmente mortal que se denomina **crisis aplásica**. La reticulocitopenia es el resultado de la combinación de: 1) el agotamiento por parte del B19 de los precursores de los eritrocitos y 2) la disminución de la duración de la vida de los eritrocitos provocada por la anemia subyacente.

## EPIDEMIOLOGÍA

Alrededor de un 65% de la población adulta ha sufrido una infección por el B19 a la edad de 40 años (**cuadro 53-4**). El eritema infeccioso es más habitual en niños y adolescentes de 4 a 15 años, los cuales constituyen una fuente de contagio. En los adultos es más probable que aparezcan artritis y artralgias. Es muy probable que el virus se transmita a través de gotitas respiratorias y secreciones orales. La enfermedad suele darse a finales del invierno y en la primavera. También se ha descrito

### CUADRO 53-4

#### Epidemiología de la infección por parvovirus B19

##### Factores de la enfermedad/víricos

La cápside del virus es resistente a la inactivación  
Un período contagioso precede a los síntomas  
El virus atraviesa la placenta e infecta al feto

##### Transmisión

Transmisión a través de gotículas respiratorias

##### ¿Quién corre riesgos?

Niños, en especial en edad de escuela primaria: eritema infeccioso (quinta enfermedad)  
Padres de niños infectados por el B19  
Mujeres embarazadas: infección fetal y enfermedad  
Individuos con anemia crónica: crisis aplásica

##### Geografía/estación

El virus se encuentra por todo el mundo  
El eritema infeccioso es más habitual al final del invierno y en primavera

##### Métodos de control

No existen métodos de control

### CASO CLÍNICO 53-1

#### Infección por B19 en el receptor de un trasplante

En los individuos inmunodeprimidos se produce una anemia persistente, en lugar de transitoria, cuando se infectan por el parvovirus B19. Un caso de este tipo fue publicado por Pamidi y cols. (*Transplantation* 69:2666-2669, 2000). Tras 1 año de tratamiento inmunodepresor (micofenolato mofetil, prednisona y tacrolímús) en relación con un trasplante renal, un varón de 46 años desarrolló disnea, mareo y fatiga durante el ejercicio. Las pruebas de laboratorio confirmaron la anemia. El análisis de la médula ósea demostró una hiperplasia eritroide con predominio de eritroblastos inmaduros. Se pudieron encontrar proeritroblastos con un citoplasma muy basófilo e inclusiones intranucleares que fueron positivas en la inmunohistoquímica para el antígeno del B19. El paciente recibió 16 concentrados de eritrocitos en 6 semanas y la anemia persistió. La serología indicaba existencia de anticuerpos IgM (1:10) frente al B19, pero los anticuerpos IgG eran insignificantes. El tratamiento con IgG i.v. durante 5 días consiguió una mejoría importante. El tratamiento inmunodepresor en este paciente impidió la expansión y el cambio de clase a una respuesta de anticuerpos IgG por la ausencia de linfocitos T cooperadores. La resolución de la infección por este parvovirus encapsulado depende de que exista una enérgica respuesta de anticuerpos, y si ésta no se produce no se consigue resolver la anemia transitoria normal secundaria a la replicación vírica dentro de los precursores eritroides.

la transmisión parenteral del virus mediante concentrados de factores de coagulación de la sangre.

Los bocavirus presentan una distribución mundial y producen enfermedades en los niños menores de 2 años. Los virus se transmiten en las secreciones respiratorias pero también pueden aislarse en las heces.

## ENFERMEDADES CLÍNICAS (caso clínico 53-1)

El virus B19 es el agente etiológico del eritema infeccioso (quinta enfermedad) (**cuadro 53-5**). La enfermedad cursa con un período prodrómico inadvertido de 7 a 10 días durante el cual el paciente puede contagiar la enfermedad. La infección del hospedador normal puede finalizar sin que aparezca ningún síntoma manifiesto, pero también puede provocar fiebre y síntomas inespecíficos como faringodinia, escalofríos, malestar y mialgias, así como un ligero descenso de los valores

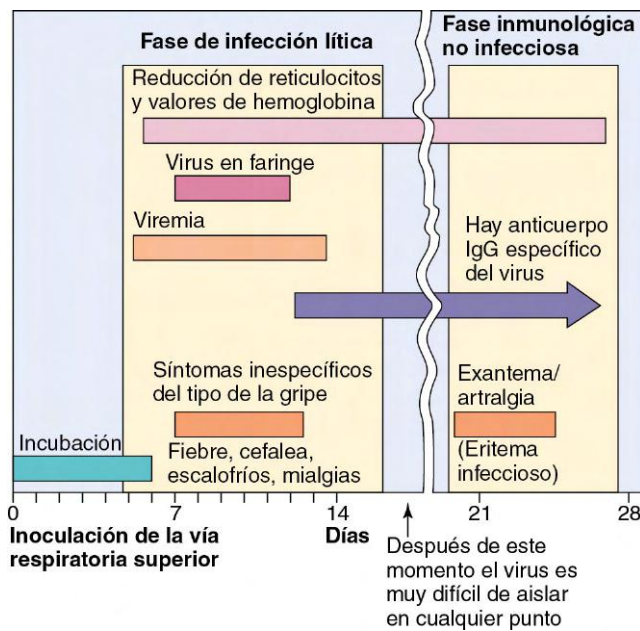
### CUADRO 53-5

#### Consecuencias clínicas de la infección por parvovirus (B19)

Enfermedad moderada similar a la gripe (fiebre, cefalea, escalofríos, mialgias, malestar)

##### Eritema infeccioso (quinta enfermedad)

Crisis aplásica en individuos con anemia crónica  
Artropatía (poliartritis: síntomas en varias articulaciones)  
Riesgo de pérdida del feto, porque el virus B19 atraviesa la placenta provocando una enfermedad del tipo de la anemia, pero no anomalías congénitas



**Figura 53-4** Evolución temporal de una infección por parvovirus (B19). El B19 provoca una enfermedad bifásica: en primer lugar, una fase inicial de infección lítica caracterizada por fiebre y síntomas parecidos a la gripe; posteriormente, una fase inmunológica no infecciosa caracterizada por exantema y artralgia.

de hemoglobina (fig. 53-4). Este período va seguido por un exantema característico de las mejillas, que parecen haber sido abofeteadas. El exantema suele extenderse en una fase posterior, especialmente a zonas de piel descubierta como brazos y piernas (fig. 53-5), y persiste durante 1 o 2 semanas. Es frecuente que haya recidivas del exantema.

La infección por B19 en los adultos provoca poliartrosis, acompañada o no de un exantema, que puede mantenerse durante varias semanas, meses o, incluso, un período más prolongado. Predominan las artritis de manos, muñecas, rodillas y tobillos. El exantema puede preceder a la artritis, aunque con frecuencia no sea así. La infección por B19 en pacientes inmunodeprimidos puede originar una enfermedad crónica.

La complicación más grave de la infección por parvovirus es la crisis aplásica que afecta a pacientes con anemia hemolítica crónica (p. ej., anemia drepanocítica). La infección



**Figura 53-5** El aspecto de «mejillas abofeteadas» es típico del exantema del eritema infeccioso. (De Hart CA, Broadhead RL: *A color atlas of pediatric infectious diseases*, Londres, 1992, Wolfe.)

## CUADRO 53-6

### Resumen clínico

Un paciente de 10 años acude a consulta con antecedentes de 5 días de duración de un proceso pseudogripal (cefalea, fiebre, mialgias, cansancio), y a continuación presenta un exantema de color rojo intenso sobre las mejillas y un exantema en «ronchas» sobre el tronco y las extremidades.

de estos sujetos provoca una reducción transitoria de la eritropoyesis en la médula ósea. La reducción da lugar a una reticulocitopenia transitoria que durará entre 7 y 10 días, y un descenso del valor de hemoglobina. La crisis aplásica se acompaña de fiebre y síntomas inespecíficos como malestar, mialgias, escalofríos y prurito. Igualmente, se puede observar un exantema maculopapular con artralgia y algunas inflamaciones articulares.

La infección por B19 de una madre seronegativa aumenta el riesgo de muerte fetal. El virus puede infectar al feto y destruir sus precursores eritrocitarios, lo que origina anemia e insuficiencia cardíaca congestiva (**hydrops fetalis**). Con frecuencia, la infección de una mujer embarazada seropositiva no tiene ningún efecto nocivo para el feto. No se ha demostrado que el B19 provoque anomalías congénitas (cuadro 53-6; v. cuadro 53-5).

Los bocavirus pueden producir enfermedades respiratorias agudas leves o graves. Los cuadros más graves se producen en los niños menores de 2 años, que pueden presentar bronquiolitis con sibilancias y con una viremia que se extiende durante un período prolongado pasada la enfermedad. Se ha descrito un caso mortal de bronquiolitis por bocavirus.

## DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

El diagnóstico del eritema infeccioso suele basarse en su presentación clínica. Sin embargo, el diagnóstico definitivo de la enfermedad provocada por el B19 requiere la detección de inmunoglobulina M (IgM) específica o ADN vírico (p. ej., para distinguir el exantema del B19 del de la rubéola en una mujer gestante). Se han comercializado análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas para la IgM y la IgG del B19. La reacción en cadena de la polimerasa constituye un método muy sensible para detectar el genoma del B19 y de los bocavirus en muestras clínicas. No se suele aislar el virus.

## TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

No existe ningún tratamiento antiviral concreto ni medios de control de la infección. Se han diseñado vacunas frente a la parvovirus del perro y del gato.

## CASO CLÍNICO Y PREGUNTAS

La señora Doe llevó a su hija al pediatra a causa de un exantema. La cara de la niña tenía un aspecto como si hubiera sido abofeteada, pero no presentaba fiebre ni ningún otro síntoma aparente. Cuando le preguntaron, la señora Doe dijo que su hija había tenido un cuadro catarral leve durante las últimas 2 semanas, y que a ella le dolían las articulaciones más de lo habitual y se encontraba muy cansada.

1. ¿Qué características de este caso indican una etiología por parvovirus B19?
2. En el momento de la presentación, ¿la niña era contagiosa? Si no es así, ¿cuándo había sido contagiosa?

3. ¿Qué provocó los síntomas?
4. ¿Existía alguna relación entre los síntomas de la madre y los de la hija?
5. ¿Qué posible cuadro subyacente habría constituido un mayor riesgo de enfermedad grave para la hija tras una infección por B19? ¿Y para la madre?
6. ¿Por qué la cuarentena es un método poco eficaz para limitar la difusión del parvovirus B19?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

## BIBLIOGRAFÍA

- Allander T: Human bocavirus, *J Clin Virol* 41:29-33, 2008.
- Anderson LJ: Human parvoviruses, *J Infect Dis* 161:603-608, 1990.
- Anderson MJ: Parvoviruses. In Belshe RB, editor: *Textbook of human virology*, ed 2, St Louis, 1991, Mosby.
- Berns KI: *The parvoviruses*, New York, 1994, Plenum.
- Berns KI: Parvovirus replication, *Microbiol Rev* 54:316-329, 1990.
- Brown KE: The expanding range of parvoviruses which infect humans, *Rev Med Virol* 20:231-244, 2010.
- Brown KE, Young NS: Parvovirus B19 in human disease, *Annu Rev Med* 48:59-67, 1997.
- Cann AJ: *Principles of molecular virology*, San Diego, 2005, Academic.
- Carter J, Saunders V: *Virology: principles and applications*, Chichester, England, 2007, Wiley.
- Cennimo DJ, et al: *Parvovirus B19 infection*, 2012. <http://emedicine.medscape.com/article/961063-overview>. Accessed June 5, 2012.
- Chorba T, et al: The role of parvovirus B19 in aplastic crisis and erythema infectiosum (fifth disease), *J Infect Dis* 154:383-393, 1986.
- Cohen J, Powderly WG: *Infectious diseases*, ed 2, St Louis, 2004, Mosby.
- Collier L, Oxford J: *Human virology*, ed 3, Oxford, England, 2006, Oxford University Press.
- Flint SJ, et al: *Principles of virology: molecular biology, pathogenesis and control of animal viruses*, ed 3, Washington, DC, 2009, American Society for Microbiology Press.
- Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR: *Infectious diseases*, ed 3, Philadelphia, 2004, WB Saunders.
- Knipe DM, et al: *Fields virology*, ed 5, Philadelphia, 2006, Lippincott Williams & Wilkins.
- Mandell GL, Bennet JE, Dolin R: *Principles and practice of infectious diseases*, ed 6, Philadelphia, 2005, Churchill Livingstone.
- Naides SJ, et al: Rheumatologic manifestations of human parvovirus B19 infection in adults, *Arthritis Rheum* 33:1297-1309, 1990.
- Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG: *Clinical virology*, ed 3, Washington, DC, 2009, American Society for Microbiology Press.
- Törk TJ: Parvovirus B19 and human disease, *Adv Intern Med* 37:431-455, 1992.
- Ursic T, et al: Human bocavirus as the cause of a life-threatening infection, *J Clin Microbiol* 49:1179-1181, 2011.
- Voyles BA: *The biology of viruses*, ed 2, Boston, 2002, McGraw-Hill.
- Ware RE: Parvovirus infections. In Katz SL, et al, editor: *Krugman's infectious diseases of children*, ed 10, St. Louis, 1998, Mosby.
- Young NS, Brown KE: Parvovirus B19, *N Engl J Med* 350:586-597, 2004.

## RESPUESTAS

1. La anemia hemolítica crónica, como la anemia drepanocítica, supone un riesgo para los pacientes debido a que se suma a la pérdida de la producción de eritrocitos debida a la infección vírica de los precursores eritroides.

2. Las células hospedadoras del virus son los precursores eritroides. El virus requiere una célula en fase de crecimiento para su replicación y se une al antígeno eritrocitario del grupo sanguíneo P (globósido).

3. La infección de un adulto puede resultar en poliartritis aguda debido a las reacciones inflamatorias mediadas por inmunocomplejos. La infección fetal puede dar lugar a un cuadro de hydrops fetal. El virus infecta a los precursores eritroides del feto, los destruye y da lugar a un cuadro de anemia e insuficiencia cardíaca congestiva.

## CASO CLÍNICO: RESPUESTAS

1. El carácter bifásico de la enfermedad y el exantema facial con aspecto de mejillas abofeteadas son síntomas importantes, pero no son exclusivos de la infección por B19. Los virus B19 también causan artralgias en los adultos debido a los inmunocomplejos. En la inducción del exantema súbito (roséola) por el virus herpes humano 6 puede observarse una enfermedad con una evolución similar, aunque la cronología puede ser diferente.

2. La niña es infecciosa durante los signos de la enfermedad inicial, que se parece a un cuadro catarral leve. El exantema depende de mecanismos inmunitarios.

3. Los signos inespecíficos iniciales de la enfermedad se deben al interferón y a otras respuestas innatas de la infección. El exantema se debe a respuestas inmunitarias, probablemente asociadas con anticuerpos e inmunocomplejos.

4. El exantema de la hija y la artralgia de la madre se deben a la presencia de anticuerpos, la formación de inmunocomplejos y a reacciones de hipersensibilidad de tipo 2 y 3.

5. Los pacientes con anemia hemolítica crónica (p. ej., anemia drepanocítica) presentan riesgo de sufrir enfermedades graves porque el virus B19 se replica en los precursores de los eritrocitos y evita el desarrollo de nuevos hematies o acorta su vida. Las mujeres embarazadas tienen riesgo de sufrir infección por el virus B19, que produce hydrops fetal y muerte fetal.

6. Las medidas de cuarentena no son eficaces porque el virus se propaga antes del comienzo de los signos clásicos del eritema infeccioso (quinta enfermedad).

Un lactante de 9 días de vida presenta un cuadro séptico febril que progresa a un síndrome orgánico multisistémico con hepatitis, meningoencefalitis, miocarditis y neumonía. El líquido cefalorraquídeo (LCR) presentaba una concentración de glucosa normal y no existían infiltrados de neutrófilos. Ante la sospecha de una infección congénita por el virus del herpes simple (VHS) se inició tratamiento con aciclovir. El análisis del genoma (mediante reacción en cadena de la polimerasa [PCR] y PCR-transcriptasa inversa o retrotranscriptasa [RT]) del LCR no detectó el VHS sino un enterovirus, que posteriormente fue identificado como un echovirus 11, y no un virus Coxsackie del grupo B. Varios días antes la madre había sufrido un cuadro febril y catarral.

1. ¿Cómo se infectó el lactante?
2. ¿Cómo facilita la estructura vírica la diseminación del virus en el organismo y la transmisión a otras personas?
3. ¿Qué tipo de inmunidad es protectora ante este virus? ¿Por qué el lactante no estaba protegido?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

La familia Picornaviridae constituye una de las familias más extensas de virus que contiene algunos de los virus humanos y animales más importantes (cuadro 54-1). Como su nombre indica, se trata de virus de **pequeño tamaño (pico) con ARN** (ácido ribonucleico) y una estructura de **cápside desnuda**. La familia engloba más de 230 miembros divididos en cinco géneros: *Enterovirus*, *Rinovirus*, *Hepatovirus* (cap. 63), *Cardiovirus* y *Aphthovirus*. Los enterovirus se distinguen de los rinovirus por la estabilidad de la cápside a pH 3, la temperatura idónea de crecimiento, la forma de transmisión y las enfermedades que provocan (cuadro 54-2).

Por lo menos existen 90 serotipos de enterovirus humanos, los cuales pertenecen a los poliovirus, los virus Coxsackie del grupo A o B o los echovirus. Un serotipo específico de enterovirus puede provocar diversos síndromes patológicos distintos. De igual modo, varios serotipos distintos pueden causar una misma enfermedad dependiendo de cuál sea el tejido diana afectado. El virus de la hepatitis A se incluyó en un principio dentro de este grupo, pero posteriormente se ha clasificado de nuevo como un *Hepatovirus* y se describe por separado en el capítulo 63.

#### CUADRO 54-1

##### Picornaviridae

|   |
|---|
| Enterovirus   |
| Poliovirus tipos 1, 2 y 3                             |
| Virus Coxsackie A tipos 1 a 22 y 24                   |
| Virus Coxsackie B tipos 1 a 6                         |
| Echovirus (virus ECHO) tipos 1 a 9, 11 a 27 y 29 a 34 |
| Enterovirus 68 a 71 y más                             |
| Rinovirus tipos 1 a 100 y más                         |
| Cardiovirus   |
| Aphthovirus   |
| Hepatovirus   |
| Virus de la hepatitis A                               |

Las cápsides de los enterovirus son *muy resistentes a las condiciones ambientales más adversas* (como los sistemas de tratamiento de aguas residuales) y a las imperantes en el tubo digestivo, lo que facilita su transmisión por la vía fecal-oral. Sin embargo, aunque pueden iniciar la infección en el tubo digestivo, los enterovirus rara vez provocan una enfermedad entérica. De hecho, casi todas las infecciones causadas por estos patógenos suelen ser asintomáticas. Los picornavirus más conocidos y mejor estudiados son los poliovirus, de los que existen tres serotipos.

Los virus Coxsackie se denominan así por el nombre de la ciudad de Coxsackie (Nueva York, EE.UU.), donde se aislaron por primera vez. Se dividen en dos grupos, A y B, basándose en ciertas diferencias biológicas y antigénicas; y se subdividen en serotipos numéricos debido a otras diferencias antigénicas adicionales.

El nombre de **echovirus** se deriva de *enteric cytopathic human orphan*, puesto que inicialmente se desconocía qué enfermedad se asociaba con estos patógenos. Los enterovirus aislados a partir del año 1967 se han distinguido mediante números.

Los rinovirus humanos abarcan por lo menos 100 serotipos y constituyen la causa principal del resfriado común. Son *sensibles al pH ácido y se replican con dificultad a temperaturas superiores a 33 °C*. Esta sensibilidad acostumbra a limitar a los rinovirus a infecciones de las vías respiratorias superiores.

## ESTRUCTURA

La cadena positiva de ARN de los picornavirus está rodeada de una **cápside icosaédrica** de aproximadamente 30 nm de diámetro. La cápside icosaédrica posee 12 vértices pentaméricos, cada uno de los cuales se compone de cinco unidades protoméricas de naturaleza proteica. Los protómeros constan de cuatro polipéptidos de virión (VP1 a VP4). Los polipéptidos VP2 y VP4 proceden de la escisión de un precursor, el VP0. El VP4 confiere solidez a la estructura del virión, pero no se genera hasta que el genoma se ha incorporado a la cápside. Esta proteína se desprende como consecuencia

## CUADRO 54-2

**Características propias de los picornavirus humanos**

El virión es una cápside **desnuda, pequeña** (25 a 30 nm) e **icosaédrica** que envuelve un genoma ARN positivo monocatenario.

Los enterovirus son resistentes a pH de 3 a 9, detergentes, tratamientos moderados de aguas residuales y calor.

Los rinovirus son lábiles a pH ácido; su temperatura idónea de crecimiento es 33 °C.

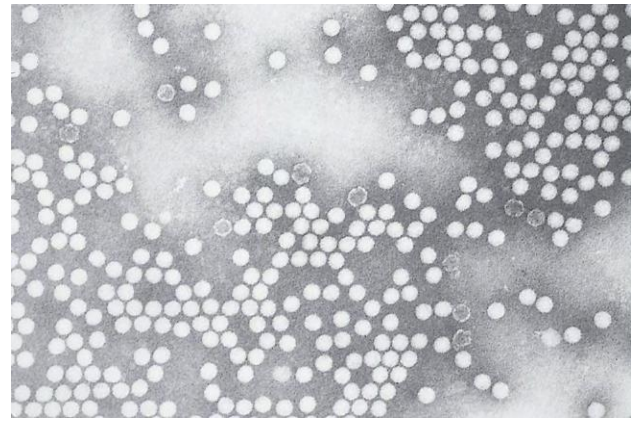
El **genoma es un ácido ribonucleico mensajero (ARNm)**.

El genoma desnudo basta para la infección.

El virus se replica en el citoplasma.

El ARN vírico se traduce en una **poliproteína** que después se escindirá en proteínas enzimáticas y estructurales.

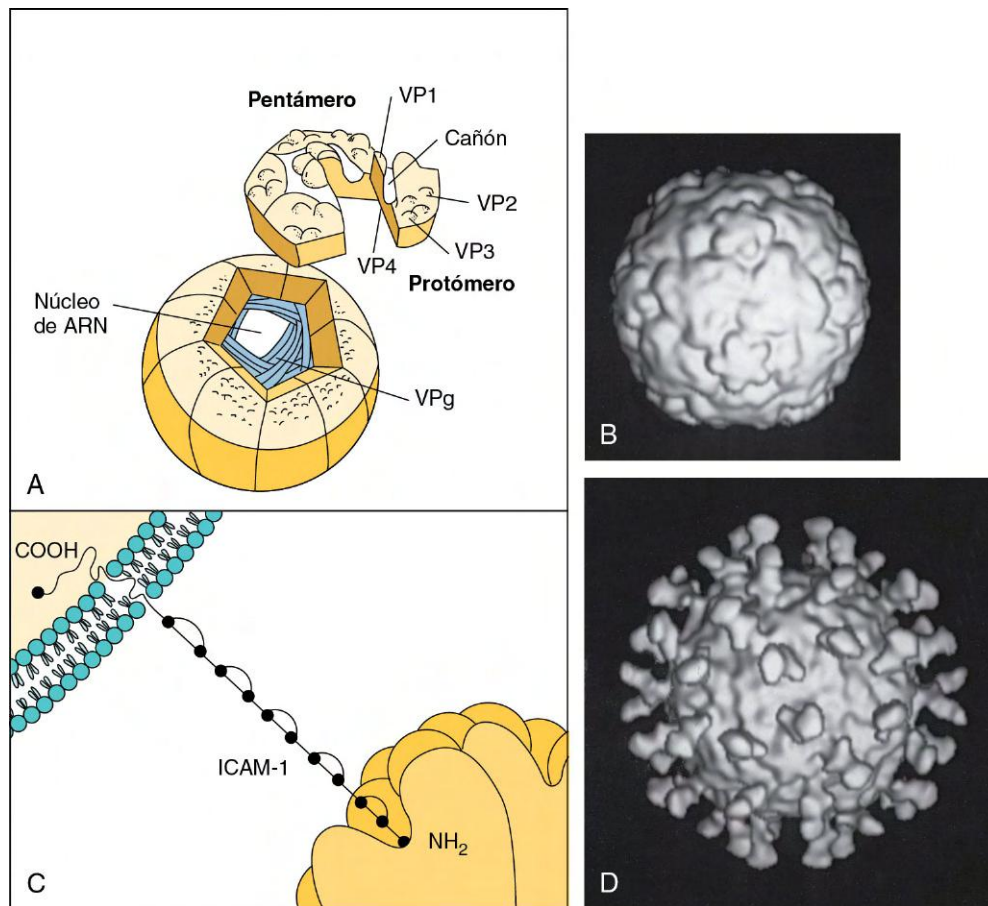
La mayoría de virus son **citolíticos**.



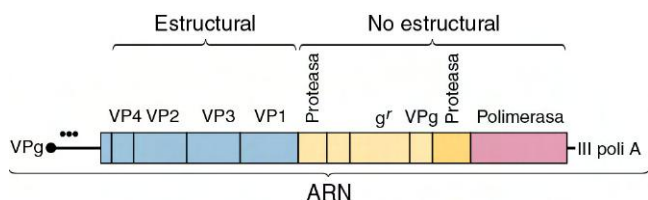
**Figura 54-1** Imagen de microscopio electrónico de un poliovirus. (Cortesía de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Atlanta.)

de la unión del virus al receptor celular. Las cápsides son estables en presencia de calor y detergentes, y salvo el caso de los rinovirus, también son estables en medio ácido. La estructura de la cápside es tan regular que con frecuencia se forman paracristales de viriones en las células infectadas (figs. 54-1 y 54-2).

El genoma de los picornavirus se parece al **ARN mensajero (ARNm)** (fig. 54-3). Se compone de una molécula monocatenaria de ARN positivo de aproximadamente 7.200 a 8.450 bases. Posee una secuencia poliA (poliadenosina) en el extremo 3' y una pequeña proteína, VPg (proteína vírica ligada al genoma; 22-24 aminoácidos), unida al extremo 5'. La



**Figura 54-2** **A**, Estructura del rinovirus humano y su interacción con la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) en la célula diana. **B**, Reconstrucción por ordenador de la imagen de microscopía crioelectrónica del rinovirus humano 16. **C**, La unión de la molécula ICAM-1 al interior del cañón del virión desencadena la apertura de la cápside para liberar el genoma en la célula. **D**, Reconstrucción por ordenador de la imagen de microscopía crioelectrónica de la interacción de una forma soluble de ICAM-1 con el rinovirus humano 16. Nota: Existe una molécula de ICAM-1 por cada capsómero. ARN, ácido ribonucleico; VP1, 2, 3, 4, proteína vírica 1, 2, 3, 4; VPg, proteína vírica ligada al genoma. (B y D, cortesía de Tim Baker, Purdue University, West Lafayette, Ind.)



**Figura 54-3** Estructura del genoma del picornavirus. El genoma (7.200 a 8.400 bases) se traduce en una proteína que es escindida por proteasas codificadas por el virus en proteínas independientes. \*\*\*, sitio de entrada ribosómica interna para el inicio de la síntesis de proteínas; *g'*, marcador de resistencia a la guanidina (un *locus* genético implicado en el inicio de la síntesis del ácido ribonucleico [ARN]); *poli A*, poliadenosina; *VP1*, 2, 3, 4, proteínas víricas 1, 2, 3, 4; *VPg*, proteína vírica ligada al genoma.

secuencia poliA potencia la infectividad del ARN, mientras que la VPg puede desempeñar una función clave en el empaquetamiento del genoma en la cápside y el inicio de la síntesis del ARN vírico. *El genoma desnudo del picornavirus basta para infectar una célula si es microinyectado en la misma.*

El genoma codifica una poliproteína que se escinde por proteólisis para producir las proteínas enzimáticas y estructurales del virus. Además de las proteínas de la cápside y la VPg, los picornavirus codifican por lo menos dos proteasas y una polimerasa de ARN dependiente de ARN.

## REPLICACIÓN

La especificidad de la interacción entre los picornavirus y los receptores celulares es el principal determinante de su tropismo tisular y la enfermedad asociada a este grupo de patógenos (v. cap. 44, fig. 44-13). Las proteínas VP1 situadas en los vértices del virión contienen una estructura en forma de cañón a la que se une el receptor. El punto de unión está protegido de la neutralización por anticuerpos. El plecoranil y otros compuestos antivirales similares contienen un grupo 3-metilisoxazol que se une a la base de este cañón y altera su conformación para impedir que el virus se desprenda de su cápside.

Los picornavirus se pueden clasificar en función de su especificidad de receptor de superficie celular. Los receptores de los poliovirus, algunos virus Coxsackie y los rinovirus pertenecen a la superfamilia proteica de las inmunoglobulinas. Por lo menos el 80% de los rinovirus y varios tipos de virus Coxsackie se unen a la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1), que se expresa en las células epiteliales, los fibroblastos y las células endoteliales. Algunos virus Coxsackie, echovirus y otros enterovirus se unen al factor de aceleración de descomposición (CD55) y los virus Coxsackie comparten un receptor con los adenovirus. Los poliovirus se unen a una molécula diferente (PVR/CD155) que remeda el receptor del VHS. Un gran número de tipos de células humanas poseen el receptor de los poliovirus, pero no todas estas células toleran la replicación de estos agentes.

Tras la unión al receptor, la proteína VP4 se desprende y el virión se debilita. A continuación se inyecta el genoma directamente a través de la membrana por un canal creado por la proteína VP1 en uno de los vértices del virión. El genoma se une directamente a los ribosomas a pesar de la ausencia de una estructura de cabeza en el extremo 5'. Los ribosomas reconocen un bucle interno exclusivo del ARN del genoma (sitio de entrada ribosómica interna [IRES, por sus siglas en inglés]), que también se encuentra presente en algunos ARNm celulares. Después de 10 o 15 minutos desde el comienzo de la infección, se sintetiza una poliproteína que contiene todas las secuencias proteicas del virus. Esta poliproteína es degradada por las proteasas víricas que codifica. La polimerasa vírica de

ARN dependiente de ARN crea un molde de ARN de cadena negativa a partir de la cual se pueden sintetizar nuevas moléculas de ARNm/genoma. La cantidad de ARNm vírico presente en el interior de la célula aumenta rápidamente y puede alcanzar 400.000 moléculas de ARN vírico por célula.

La mayoría de los picornavirus inhibe la síntesis del ARN y de proteínas celulares durante la infección. Por ejemplo, la escisión de la proteína de 200.000 Da de unión a la cabeza del extremo (EIF4-G) del ribosoma por parte de una proteasa codificada por los poliovirus impide la unión de casi todas las moléculas de ARNm celular a los ribosomas. La inhibición de algunos factores de transcripción comporta la disminución de la síntesis de ARNm celular, mientras que los cambios de permeabilidad inducidos por los picornavirus reducen la capacidad del ARNm celular de unirse al ribosoma. Además, el ARNm vírico puede competir y superar al ARNm celular en la captación de factores necesarios para la síntesis proteica. Estas actividades participan en el efecto citopatológico del virus en la célula diana.

A medida que se replica y transcribe el genoma vírico, las proteínas estructurales VP0, VP1 y VP3 se escinden de la poliproteína por acción de una proteasa codificada por el virus, y se ensamblan en subunidades. Cinco **subunidades** se agrupan en **pentámeros**, y 12 **pentámeros** se unen para formar una **procápside**. Tras la inserción del genoma, la VP0 se divide en VP2 y VP4 para completar la **cápside**. Se pueden producir hasta 100.000 viriones por célula, los cuales se liberan como consecuencia de la lisis celular. Todo el ciclo de replicación puede durar sólo 3-4 horas.

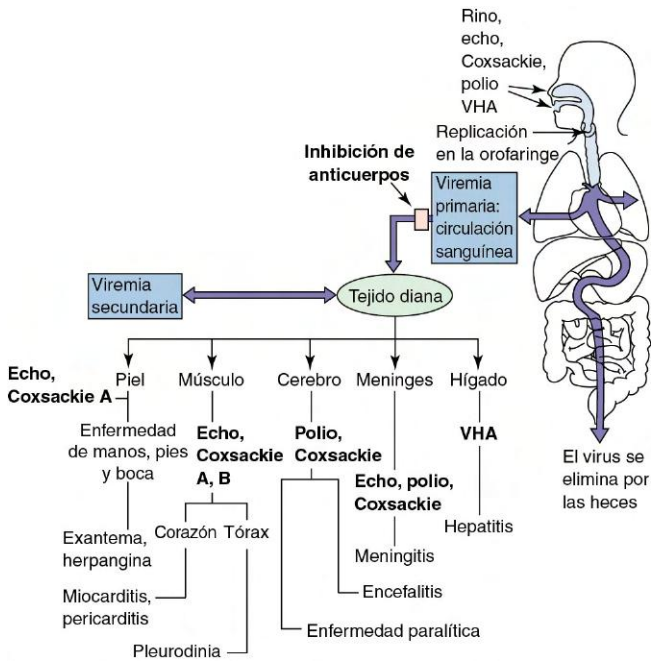
## ENTEROVIRUS

### Patogenia e inmunidad

En contra de lo que parece indicar su nombre, los enterovirus normalmente no provocan enfermedades entéricas, aunque se transmiten por vía fecal-oral. Las enfermedades que producen los enterovirus están determinadas principalmente por diferencias en su tropismo tisular, y por la capacidad citolítica de cada uno de ellos (fig. 54-4; cuadro 54-3). Las vías respiratorias superiores, la bucofaringe y el tubo digestivo son las vías de entrada de los enterovirus. Los viriones son insensibles al ácido del estómago, las proteasas y la bilis. El proceso de replicación vírica se inicia en la mucosa y el tejido linfóide de las amígdalas y la faringe, y posteriormente tiene lugar la infección de células M y los linfocitos de las placas de Peyer, así como los enterocitos de la mucosa intestinal. El virus se disemina por medio de una viremia inicial a los tejidos diana que contienen el receptor, como las células reticuloendoteliales de los ganglios linfáticos, el bazo y el hígado, para después iniciar una segunda fase de replicación vírica que provoca una viremia secundaria y la aparición de sintomatología.

La mayoría de los enterovirus son citolíticos, se multiplican con rapidez y provocan lesiones directamente en la célula diana. El virus de la hepatitis A constituye una excepción debido a su escasa capacidad citolítica. La cinética de la respuesta inmunitaria a la hepatitis A guarda relación con la aparición de los síntomas, lo que se considera indicativo de inmunopatogenia.

En el caso de los poliovirus, el virus logra acceder al cerebro tras haber infectado la musculatura esquelética y viajado a lo largo de los nervios que la inervan hasta alcanzar el cerebro, de forma semejante al virus de la rabia (v. cap. 58). El virus ejerce una acción citolítica en las neuronas motoras del asta anterior y el tronco encefálico. La localización y el número de células nerviosas destruidas por el virus determinan la extensión de la parálisis y también condicionan si otras neuronas pueden reinervar el



**Figura 54-4** Patogénesis de la infección por enterovirus. El tejido diana infectado por el enterovirus determina la enfermedad predominante que provocará. *Coxsackie*, virus Coxsackie; *echo*, echovirus; *polio*, poliovirus; *rino*, rinovirus; *VHA*, virus de la hepatitis A.

músculo y recuperar la actividad y en qué momento. La pérdida combinada de neuronas en relación con la poliomielitis y el envejecimiento puede provocar parálisis en una fase ulterior de la vida, lo que se conoce como **síndrome pospoliomielítico**.

La diseminación del virus desde la bucofaringe se puede detectar durante un breve período antes de que empiecen los

síntomas, mientras que la producción vírica y su eliminación desde el intestino puede durar 30 días o más, incluso en presencia de una respuesta inmunitaria humoral.

Los anticuerpos constituyen la respuesta inmunitaria principal frente a los enterovirus. La secreción de anticuerpos puede evitar el establecimiento inicial de la infección en la bucofaringe y el tubo digestivo, y los anticuerpos séricos impiden la diseminación vírica hasta el tejido diana y, por tanto, la enfermedad. La evolución temporal de la producción humoral tras una infección con una vacuna atenuada se describe en la **figura 54-10** (v. más adelante).

La inmunidad celular no suele conferir protección frente a esta infección, aunque puede participar en la resolución y la patogénesis. El virus de la hepatitis A constituye una excepción a esta afirmación, ya que los linfocitos T desempeñan un papel importante en la resolución de la enfermedad y representan un determinante clave de la patogénesis.

## Epidemiología

Los enterovirus son patógenos restringidos al ser humano (**cuadro 54-4**). Como su nombre indica, estos virus se transmiten principalmente por la vía **fecal-oral**. Puede producirse una **diseminación asintomática** durante un período máximo de un mes que comporta la difusión del virus al entorno. Una higiene deficiente y las condiciones de hacinamiento

### CUADRO 54-4

#### Epidemiología de la infección por enterovirus

##### Factores de la enfermedad/víricos

- La naturaleza de la enfermedad guarda relación con el tipo específico de enterovirus y la edad del individuo
- Frecuentemente la infección es asintomática con eliminación de virus
- El virión es resistente a las condiciones del entorno (detergentes, ácido, desecación, tratamientos moderados de aguas residuales y calor)

##### Transmisión

- Vía fecal-oral: higiene deficiente, pañales sucios (especialmente en guarderías)
- Ingestión de comida y agua contaminadas
- Contacto con manos y fómites infectados
- Inhalación de gotas de aerosoles infecciosas

##### ¿Quién corre riesgos?

- Niños pequeños: riesgo de poliomielitis (enfermedad asintomática o leve)
- Niños mayores y adultos: riesgo de poliomielitis (asintomática o enfermedad paralítica)
- Recién nacidos y neonatos: máximo riesgo de afección grave por virus Coxsackie y enterovirus

##### Geografía/estación

- Los virus tienen una distribución mundial; los poliovirus de tipo salvaje están prácticamente erradicados de los países desarrollados gracias a los programas de vacunación
- La enfermedad es más frecuente en verano

##### Métodos de control

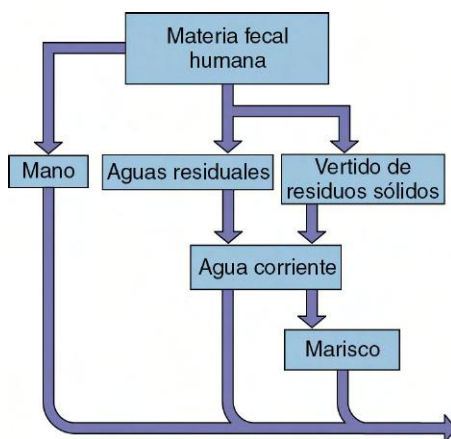
- Para la polio, se administra vacuna viva oral (VPO trivalente) o vacuna trivalente inactivada (VPI)
- Para los otros enterovirus no hay vacunas; una buena higiene limita su diseminación

### CUADRO 54-3

#### Mecanismos patogénicos de los picornavirus

- Los enterovirus entran por la bucofaringe, la mucosa intestinal o las vías respiratorias superiores, e infectan el tejido linfático subyacente; los rinovirus quedan restringidos a las vías respiratorias superiores.
- En ausencia de anticuerpos séricos, los enterovirus se extienden por viremia hasta las células de algún tejido diana que contenga los receptores.
- Los distintos picornavirus se unen a diferentes receptores, muchos de los cuales son miembros de la superfamilia de las inmunoglobulinas (es decir, la molécula de adhesión intercelular 1).
- El tejido diana infectado determina la enfermedad que aparecerá.
- Los efectos patológicos del virus son normalmente los responsables de la aparición de la enfermedad, más que los efectos inmunitarios.
- La respuesta de secreción de anticuerpos es transitoria, pero puede evitar el inicio de la infección.
- Los anticuerpos del suero bloquean la diseminación del virus hasta el tejido diana, impidiendo la enfermedad.
- El enterovirus se elimina con las heces durante períodos prolongados.
- Frecuentemente la infección es asintomática o provoca una enfermedad moderada del tipo gripal o de las vías respiratorias superiores.

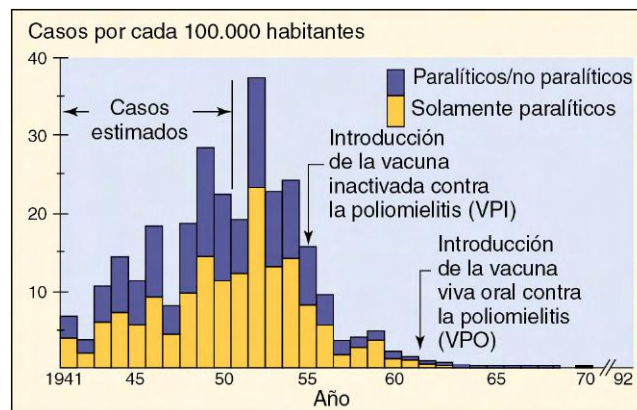




**Figura 54-5** Transmisión de los enterovirus. La estructura de la cápside es resistente a tratamientos moderados de aguas residuales, agua salada, detergentes y cambios de temperatura, lo que permite que estos virus se puedan transmitir por vía fecal-oral, así como a través de fómites y de las manos.

favorecen la diseminación del virus (fig. 54-5). La contaminación del agua corriente por aguas residuales puede ocasionar epidemias de enterovirus. Se han observado brotes de enfermedades enterovíricas en escuelas y guarderías infantiles, y el verano es la estación principal para la aparición de esta enfermedad. Los virus Coxsackie y los echovirus también se pueden transmitir a través de partículas aerosolizadas y causar infecciones de vías respiratorias.

Los satisfactorios resultados obtenidos con las vacunas frente a la poliomiелitis han logrado eliminar la cepa salvaje del virus de la poliomiелitis en el hemisferio occidental (fig. 54-6), pero no en todo el mundo. La poliomiелitis paralítica sigue siendo prevalente en Nigeria, Afganistán y Paquistán. La poliomiелitis puede propagarse desde estas regiones a zonas en las que no se cuenta con la vacuna y a comunidades que se oponen a la vacuna por motivos religiosos o de otro tipo. Se produce un número pequeño, aunque significativo, de casos de poliomiелitis asociados a la vacuna como resultado de mutaciones de alguna de las tres cepas del virus vivo vacunal, que recupera su neurovirulencia. Este proceso ha impulsado un cambio a favor del uso de la vacuna inactivada de la poliomiелitis. Los poliovirus se diseminan con una mayor frecuencia durante el verano y el otoño.



**Figura 54-6** Incidencia de la poliomiелitis en EE.UU. En 1955 se introdujo una vacuna de virus de la poliomiелitis inactivados (inactivada, VPI) y en 1961 y 1962 una vacuna basada en virus de la poliomiелitis vivos (oral, VPO). La poliomiелitis por virus de tipo salvaje se ha erradicado en EE.UU. (Cortesía de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades: *Immunization against disease: 1972*. Washington, DC, 1973, U.S. Government Printing Office.)

Hubo una época en que la poliomiелitis paralítica se consideró una enfermedad de la clase media debido a que las medidas higiénicas adecuadas retrasarían la exposición al virus hasta el final de la infancia, la adolescencia o la edad adulta, etapas en las que la infección producía los síntomas más graves. Generalmente, la infección al principio de la infancia provoca una enfermedad asintomática o muy leve.

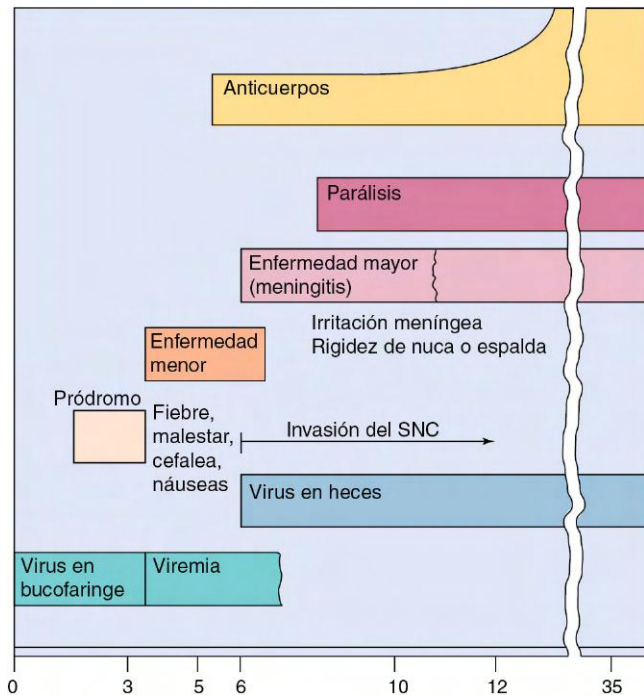
Al igual que la infección por poliovirus, la enfermedad por el virus Coxsackie A acostumbra a ser más grave en los adultos que en los niños. Sin embargo, el virus Coxsackie B y algunos echovirus (especialmente el echovirus 11) pueden ser muy perjudiciales para los lactantes.

### Enfermedades clínicas

Las enfermedades clínicas producidas por los enterovirus están determinadas por diversos factores, entre los que se incluyen: 1) el serotipo vírico; 2) la dosis infectante; 3) el tropismo tisular; 4) la vía de entrada; 5) la edad, el sexo y el estado de salud del paciente, y 6) el embarazo (tabla 54-1). El período de incubación de la enfermedad provocada por los enterovirus varía entre 1 y 35 días, dependiendo del virus, el tejido diana y la edad del individuo. Los virus que afectan a las

**Tabla 54-1** Resumen de las enfermedades clínicas provocadas por los principales grupos de enterovirus

| Síndrome                                | Aparición   | Poliovirus | Virus Coxsackie A | Virus Coxsackie B | Echovirus |
|---|-------------|------------|-------------------|-------------------|-----------|
| Afección paralítica                     | Esporádica  | +          | +                 | +                 | +         |
| Encefalitis, meningitis                 | Brotos      | +          | +                 | +                 | +         |
| Carditis                                | Esporádica  |            | +                 | +                 | +         |
| Enfermedad neonatal                     | Brotos      |            |                   | +                 | +         |
| Pleurodinia                             | Brotos      |            |                   | +                 |           |
| Herpangina                              | Frecuente   |            | +                 |                   |           |
| Enfermedad de manos, pies y boca        | Frecuente   |            | +                 |                   |           |
| Exantema                                | Frecuente   |            | +                 | +                 | +         |
| Conjuntivitis hemorrágica aguda         | Epidemias   |            | +                 |                   |           |
| Infecciones de las vías respiratorias   | Frecuente   | +          | +                 | +                 | +         |
| Fiebre indiferenciada                   | Frecuente   | +          | +                 | +                 | +         |
| Diarrea, afección gastrointestinal      | Infrecuente |            |                   |                   | +         |
| Diabetes, pancreatitis                  | Infrecuente |            |                   | +                 |           |
| Orquitis                                | Infrecuente |            |                   | +                 |           |
| Afección en pacientes inmunodeficientes | —           | +          | +                 | +                 | +         |
| Anomalías congénitas                    | Infrecuente |            | +                 | +                 |           |



**Figura 54-7** Evolución de la infección por poliovirus. La infección puede ser asintomática o bien progresar a una enfermedad importante o leve. *SNC*, sistema nervioso central.

regiones bucal y respiratoria son los que tienen los períodos de incubación más cortos.

### Infecciones por poliovirus

De los tres tipos de poliovirus, los poliovirus de tipo 1 son los agentes etiológicos del 85% de los casos de poliomiélitis paralítica. La transformación de los virus vacunales atenuados de los tipos 2 y 3 a virus virulentos puede dar lugar a una enfermedad asociada a la vacuna. Las infecciones por poliovirus salvajes son cada vez más infrecuentes gracias al éxito de las vacunas contra la poliomiélitis (v. fig. 54-6). Sin embargo, se han descrito algunos casos de poliomiélitis provocados por la vacuna, y todavía existen poblaciones sin vacunar que corren el riesgo de contraer una infección. Dependiendo de la evolución de la infección, los poliovirus pueden causar uno de los cuatro cuadros siguientes en los individuos no vacunados (fig. 54-7):

1. **Enfermedad asintomática**, que aparece cuando la infección vírica se limita a la bucofaringe y al intestino. Por lo menos el 90% de las infecciones por poliovirus se incluyen en esta categoría.
2. **Poliomiélitis abortiva, la enfermedad menor**, que constituye una enfermedad febril inespecífica que aparece aproximadamente en el 5% de los individuos infectados. En éstos aparece fiebre, cefalea, malestar, dolor de garganta y vómitos a los 3-4 días de la exposición.
3. **Poliomiélitis no paralítica o meningitis aséptica**, que afecta a una proporción comprendida entre el 1% y el 2% de los pacientes infectados por el poliovirus. En esta entidad, el virus progresa hasta el sistema nervioso central y las meninges provocando dolor de espalda y espasmos musculares, además de los síntomas de la enfermedad menor.
4. **Poliomiélitis paralítica, o enfermedad mayor**, que aparece en un 0,1-2% de los individuos infectados por poliovirus y representa el cuadro más grave. Aparece a lo largo de los 3 o 4 días posteriores a la resolución de la enfermedad menor, por lo que se trata de una

enfermedad bifásica. En esta enfermedad, el virus se disemina desde la sangre hasta las células del asta anterior de la médula espinal y la corteza motora cerebral. La gravedad de la parálisis estaría determinada por la magnitud de la infección neuronal y de la identidad de las neuronas afectadas. La parálisis espinal puede afectar a una o más extremidades, mientras que la parálisis bulbar (craneal) puede afectar a una combinación de nervios de pares craneales e, incluso, al centro respiratorio de la médula.

La **poliomiélitis paralítica** se caracteriza por una parálisis flácida asimétrica sin pérdida sensorial. El grado de parálisis es variable, y puede afectar solamente a un grupo de músculos (p. ej., una pierna) o bien provocar una parálisis flácida completa de las cuatro extremidades. La parálisis puede progresar durante los primeros días para después alcanzar una recuperación completa, una parálisis residual o la muerte. La mayoría de recuperaciones tiene lugar en el plazo de 6 meses, aunque a veces se llegan a necesitar hasta 2 años para una remisión completa.

La **poliomiélitis bulbar** puede ser más grave y puede afectar a los músculos de la faringe, cuerdas vocales y respiratorios, y puede causar la muerte del 75% de los pacientes. Durante los años cincuenta se utilizaron pulmones de acero, unas cámaras que proporcionaban una compresión respiratoria externa, para ayudar a respirar a los pacientes con estos cuadros de poliomiélitis. Con anterioridad a la introducción de los programas de vacunación, los pulmones de acero llenaban las salas de los hospitales infantiles.

El **síndrome pospoliomiéltico** es una secuela de la poliomiélitis que puede aparecer mucho más tarde en la vida del individuo (de 30 a 40 años más tarde), y afectar a un 20-80% de los pacientes infectados inicialmente. Las personas afectadas padecen un deterioro de los músculos afectados en el primer episodio. Los poliovirus ya no están presentes, por lo que se cree que el síndrome se debe a la pérdida de las neuronas de los nervios inicialmente afectados.

### Infecciones por virus Coxsackie y echovirus

Existen diversos síndromes clínicos que pueden ser provocados tanto por virus Coxsackie como por echovirus (p. ej., meningitis aséptica), aunque algunas enfermedades se asocian de manera específica a la infección por los primeros. Los virus Coxsackie del grupo A provocan enfermedades que van acompañadas de la aparición de lesiones vesiculares (p. ej., herpangina), mientras que los pertenecientes al grupo B (**B de body [cuerpo]**) son los que con una mayor frecuencia causan miocarditis y pleurodinia. Estos virus también pueden producir una enfermedad paralítica similar a la poliomiélitis (**caso clínico 54-1**). El resultado más habitual de la infección es la ausencia de síntomas o bien una enfermedad moderada de las vías respiratorias superiores semejante a la gripe.

La **herpangina** puede asociarse a la infección por diversos tipos de virus Coxsackie A y no guarda relación alguna con la infección por un herpesvirus. Este trastorno se caracteriza por fiebre, faringitis, dolor a la deglución, anorexia y vómitos. Los hallazgos clásicos son lesiones y úlceras vesiculares alrededor del paladar blando y la úvula (fig. 54-8). Con una menor frecuencia, las lesiones afectan al paladar duro. El virus se puede aislar a partir de las lesiones o de las heces. La enfermedad remite de manera espontánea y solamente requiere tratamiento sintomático.

La **enfermedad de manos, pies y boca** es un exantema vesicular provocado por el virus Coxsackie A16. Su nombre es descriptivo, ya que las principales características de esta infección corresponden a lesiones vesiculares de las manos,

## CASO CLÍNICO 54-1

**Enfermedad parecida a la poliomielitis por virus Coxsackie A**

En un caso publicado por Yoshimura y Kurashige (*Brain Dev* 20:540-542, 1988), un niño de 4 años desarrolló dolor abdominal, distensión abdominal, incapacidad para orinar e incapacidad para la deambulaci3n, lo que motiv3 su ingreso hospitalario. Faltaban todos los reflejos abdominales y se observ3 disfunci3n vesical y rectal. La sensibilidad al dolor y t3rmica eran normales. En el l3quido cefalorraqu3deo (LCR) se observ3 un aumento del recuento celular con 393 c3lulas/mm<sup>3</sup>, un 95% eran neutr3filos y un 5% linfocitos. Las prote3nas y la glucosa del LCR eran normales. Los estudios serol3gicos fueron negativos para poliovirus, echovirus (ECHO) y virus Coxsackie (A4, A7, A9, B1 y B5), que son los responsables de la enfermedad paral3tica parecida a la poliomielitis. Durante la fase aguda se identificaron anticuerpos frente al virus Coxsackie A10 (t3tulo = 32) y tambi3n a las 4 semanas (t3tulo = 128). A las 3 semanas del ingreso el paciente pudo caminar de nuevo, pero segu3a teniendo una disfunci3n leve del recto y la vejiga, incluso a los 3 meses del ingreso. Aunque la vacunaci3n generalizada frente a la poliomielitis ha conseguido eliminar la enfermedad natural en la mayor parte de las regiones del mundo, otros picornavirus y cepas de la polio relacionadas con la vacuna pueden seguir causando una enfermedad parecida a la poliomielitis.

los pies, la boca y la lengua (fig. 54-9). El paciente presenta febr3cula y la enfermedad remite despu3s de varios d3as.

La **pleurodinia (enfermedad de Bornholm)**, tambi3n conocida como **abrazo del diablo**, es una enfermedad aguda caracterizada por un ataque s3bito de fiebre y dolor tor3cico pleur3tico unilateral bajo que puede llegar a ser insoportable. Tambi3n puede aparecer dolor abdominal e, incluso, v3mitos, y los m3sculos del lado afectado pueden presentar dolor con la palpaci3n. La pleurodinia dura una media de 4 d3as, pero puede



**Figura 54-8** Herpangina. Se observan las vesículas discretas características en los pilares anteriores de las am3gdalas. (Cortes3a del Dr. GDW McKendrick; de Lambert HP y cols.: *Infectious diseases illustrated*, Londres, 1982, Gower.)



**Figura 54-9** Enfermedad de manos, pies y boca provocada por el virus Coxsackie A. Inicialmente las lesiones aparecen en la cavidad bucal y luego evolucionan tras 1 d3a hasta afectar las palmas de las manos y las plantas de los pies, como se observa en la imagen. (De Habif TP: *Clinical dermatology: a color guide to diagnosis and therapy*, 3.ª ed., St. Louis, 1996, Mosby.)

recidivar despu3s de permanecer asintom3tica durante varios d3as. El agente etiol3gico de esta entidad es el virus Coxsackie B.

Espor3dicamente se registran **infecciones mioc3rdicas y peric3rdicas** en ni3os mayores y adultos producidas por el virus Coxsackie B, pero son notablemente m3s graves en los reci3n nacidos. Los reci3n nacidos aquejados de estas infecciones presentan un cuadro febril y una insuficiencia card3aca de comienzo s3bito y origen desconocido. Se aprecia cianosis, taquicardia, cardiomegalia y hepatomegalia. En los pacientes con miocarditis se observan cambios en el electrocardiograma. La mortalidad de esta infecci3n es elevada y habitualmente la autopsia revela la afectaci3n de otros 3rganos, como el cerebro, el h3gado y el p3ncreas. En los adultos j3venes se describe, a menudo, una pericarditis benigna, aunque tambi3n puede aparecer en personas de m3s edad. Los s3ntomas son similares a los del infarto de miocardio con fiebre.

La **meningitis v3rica (as3ptica)** es una enfermedad febril aguda acompa3ada de cefalea y s3ntomas de irritaci3n men3ngea, incluida rigidez de la nuca. En los pacientes con meningitis enterov3rica pueden aparecer petequias o un exantema. Habitualmente se consigue la recuperaci3n sin complicaciones, a menos que la enfermedad vaya asociada a una encefalitis (meningoencefalitis) o afecte a ni3os de edad inferior a 1 a3o. Todos los a3os se producen brotes de meningitis por picornavirus (echovirus 11) durante los meses de verano y oto3o.

En los pacientes infectados por echovirus o virus Coxsackie aparece **fiebre, exantema y s3ntomas similares a los habituales en el resfriado com3n**. El exantema acostumbra a ser de tipo maculopapuloso, aunque ocasionalmente puede consistir en petequias o ves3culas. El exantema de tipo petequial se debe distinguir de la meningococemia. En los ni3os, la enfermedad por enterovirus suele ser menos grave que la meningococemia. Los virus Coxsackie A21 y A24 y los echovirus 11 y 20 pueden provocar s3ntomas similares a los de un resfriado de tipo rinov3rico.

**Otras enfermedades asociadas a los enterovirus**

El enterovirus 70 y una variante del virus Coxsackie A24 se han asociado a una infecci3n ocular extremadamente contagiosa, la **conjuntivitis hemorr3gica aguda**. La infecci3n provoca hemorragia subconjuntival y conjuntivitis. La enfermedad tiene un per3odo de incubaci3n de 24 horas y desaparece al cabo de 1 o 2 semanas. Algunas cepas del virus Coxsackie B

y echovirus se pueden transmitir por vía transplacentaria al feto. La infección del feto o de un lactante por esta vía puede producir una enfermedad diseminada grave. La infección de las células beta pancreáticas por el virus Coxsackie B puede causar una diabetes insulínica independiente como consecuencia de la destrucción de los islotes de Langerhans.

## Diagnóstico de laboratorio

### Analítica

El líquido cefalorraquídeo (LCR) de una meningitis aséptica provocada por enterovirus puede diferenciarse del de una meningitis bacteriana. El LCR carece de neutrófilos, y la glucorraquia acostumbra a ser normal o ligeramente reducida. La proteorraquia del LCR es normal o ligeramente elevada. Rara vez el LCR es positivo al virus.

### Cultivo

Los poliovirus se pueden aislar de la faringe del paciente durante los primeros días de la enfermedad, y de las heces hasta un período máximo de 30 días, pero sólo rara vez del LCR. El virus crece bien en cultivos tisulares de riñón de mono. Por lo general, los virus Coxsackie y los echovirus se pueden aislar de la faringe y de las heces durante la infección, y frecuentemente del LCR de pacientes aquejados de meningitis. Sin embargo, rara vez se consigue aislar el virus en pacientes con miocarditis, dado que los síntomas aparecen varias semanas después de la infección inicial. Los virus Coxsackie B pueden cultivarse en células primarias de mono o renales embrionarias humanas. Muchas cepas del virus Coxsackie A son incapaces de crecer en cultivos tisulares, pero pueden crecer en ratones lactantes.

### Estudios genómicos y serológicos

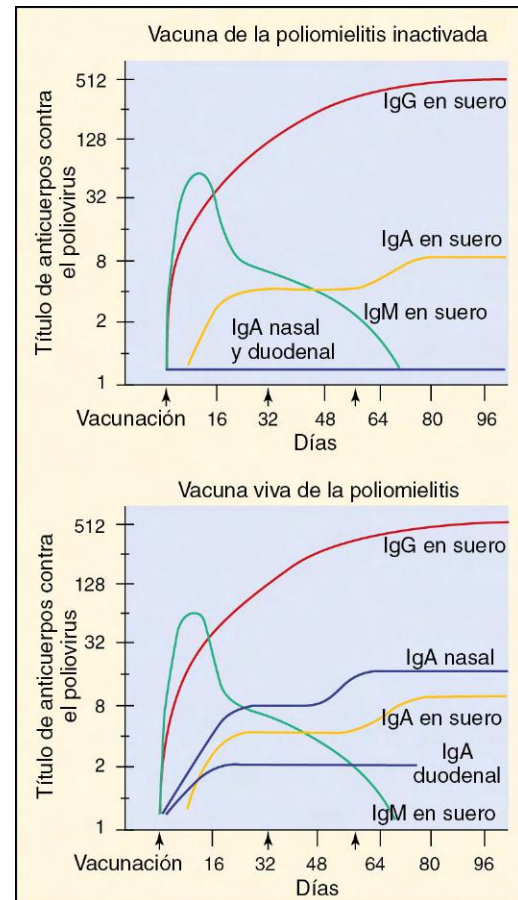
El tipo específico de enterovirus puede determinarse utilizando pruebas específicas de antígeno y anticuerpo (p. ej., neutralización, inmunofluorescencia, análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas) o la reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa (RT-PCR) para la detección de ARN vírico. La RT-PCR de muestras clínicas se ha convertido en un método rápido de rutina para detectar la presencia de enterovirus o para diferenciar un enterovirus específico, dependiendo de los cebadores utilizados. La RT-PCR se ha convertido en una prueba especialmente importante para la confirmación del diagnóstico de meningitis por el echovirus 11 en lactantes.

Para confirmar una infección por enterovirus se recurre a la serología, mediante la detección de la inmunoglobulina M (IgM) específica o un incremento del título de anticuerpos del cuádruple entre el momento de la enfermedad aguda y el período de convalecencia. Puede que este planteamiento no sea práctico para detectar los echovirus y los virus Coxsackie a causa de sus múltiples serotipos, a menos que se sospeche la implicación de un virus específico.

### Tratamiento, prevención y control

Existe un nuevo fármaco antiviral, plecoranil, de disponibilidad limitada. El fármaco inhibe la penetración de los picornavirus en la célula. Se debe administrar en la fase inicial de la infección.

La prevención de la poliomielitis parálitica es uno de los grandes triunfos de la medicina moderna. En 1979, en EE.UU. desaparecieron las infecciones por cepas salvajes del virus de la poliomielitis, y el número de casos de poliomielitis en la era previa a la vacuna (21.000/año) se redujo a 18 en 1977 en pacientes no vacunados. Igual que sucedió con la viruela, se ha planteado la erradicación de la poliomielitis.



**Figura 54-10** Respuesta de anticuerpos séricos y secretores frente a la inoculación intramuscular de una vacuna de la poliomielitis inactivada y frente a una vacuna oral del virus de la poliomielitis atenuado. Obsérvese la presencia de IgA secretora inducida por la vacuna viva de la poliomielitis. (Modificado de Ogra P, Fishaut M, Gallagher MR: Viral vaccination via the mucosal routes. *Rev Infect Dis* 2:352-369, 1980. Copyright 1980, University of Chicago Press.)

La provisión de asistencia sanitaria a los países en vías de desarrollo es más difícil, y por esta razón todavía existe la enfermedad asociada al virus de tipo salvaje en África, Oriente Medio y Asia. La falta de información y de comprensión de la enfermedad, así como el descontento de la población con las clases dirigentes en África y otras regiones del mundo, han limitado la aceptación de los programas de la vacunación contra la poliomielitis. Se han diseñado nuevos programas de vacunación mundial con el fin de alcanzar este objetivo.

Los dos tipos de vacuna contra la poliomielitis son: 1) **vacuna de la poliomielitis inactivada (VPI)** desarrollada por Jonas Salk, y 2) **vacuna de la poliomielitis atenuada oral (VPO)**, desarrollada por Albert Sabin. Ambas vacunas incorporan las tres cepas de polio, son estables y relativamente baratas, e inducen una respuesta humoral protectora (fig. 54-10). La VPI demostró su eficacia en 1955, pero la vacuna oral ha ocupado su lugar debido a su reducido coste, su fácil administración y su capacidad para generar una inmunidad en mucosas y para toda la vida (tabla 54-2).

La VPO se **atenuó** (es decir, se hizo menos virulenta) mediante pases por cultivos celulares humanos o de mono. La atenuación dio lugar a un virus que se puede multiplicar en la bucofaringe y el tubo digestivo pero que es incapaz de infectar las células nerviosas. Una de las ventajas de la cepa vacunal atenuada es que se elimina a través de las heces a lo largo de varias semanas y se puede transmitir a las perso-

**Tabla 54-2** Ventajas e inconvenientes de las vacunas contra la poliomielitis

| Vacuna                                 | Ventajas  | Inconvenientes   |
|--|---|--|
| Viva (vacuna de la poliomielitis oral) | Eficaz<br>Inmunidad para toda la vida<br>Induce una respuesta secretora de anticuerpos similar a la infección natural<br>La diseminación del virus atenuado a las personas próximas favorece la inmunización indirecta (inmunidad del grupo)<br>Poco costosa y fácil de administrar<br>No necesita vacunas repetidas de recuerdo<br>Confiere inmunidad al grupo | Riesgo de poliomielitis provocada por la vacuna en los receptores o en personas próximas: diseminación de la vacuna a personas próximas sin su consentimiento<br>No es segura para administrarla a pacientes inmunodeficientes   |
| Vacuna de la poliomielitis inactivada  | Eficaz<br>Buena estabilidad durante el transporte y almacenamiento<br>Administración segura en pacientes inmunodeficientes<br>No hay riesgo de enfermedad relacionada con la vacuna   | Falta de inducción de anticuerpos secretores<br>Se necesitan vacunas de recuerdo para una inmunidad para toda la vida<br>Requiere jeringuillas y agujas esterilizadas<br>La inyección es más dolorosa que la administración oral<br>Se necesitan valores de inmunización de la comunidad más elevados que con la vacuna viva |

nas del entorno. La diseminación de la cepa comportará la inmunización o reinmunización de estos sujetos, facilitando así la inmunización masiva. Los principales inconvenientes de la vacuna atenuada son que: 1) el virus vacunal puede infectar a personas con alteraciones inmunitarias y 2) existe la remota posibilidad de que el virus revierta a su forma virulenta y provoque el cuadro paralítico. La incidencia del cuadro paralítico se estima en 1 de cada 4 millones de dosis administradas (frente a 1 por cada 100 personas infectadas con el tipo salvaje de poliovirus).

En ausencia del poliovirus de tipo salvaje, las nuevas recomendaciones respaldan el uso de la VPI en los programas de vacunación rutinaria. La VPI se debe administrar a los niños a las edades de 2, 4 y 15 meses, y después a los 4 y 6 años de edad.

No existen vacunas contra los virus Coxsackie o echovirus. Es probable que la transmisión de estos virus se pudiera reducir mediante la mejora de las medidas higiénicas y las condiciones de vida. Los enterovirus son resistentes a la mayoría de los desinfectantes y detergentes, pero pueden inactivarse mediante el uso de formaldehído, hipoclorito y cloro.

## RINOVIRUS

Los rinovirus son la causa más importante del **resfriado común** y las infecciones de las vías respiratorias superiores. Sin embargo, estas infecciones remiten de manera espontánea y no provocan ningún cuadro grave. Se han identificado más de 100 serotipos de rinovirus. Al menos un 80% de las cepas de rinovirus comparte un receptor que también utilizan algunos virus Coxsackie. Este receptor se ha identificado como ICAM-1, un miembro de la superfamilia de las

inmunoglobulinas que se expresa en las células epiteliales, los fibroblastos y las células linfoblastoides B.

## Patogenia e inmunidad

A diferencia de los enterovirus, los rinovirus son **incapaces de replicarse en el tubo digestivo** (v. cuadro 54-3). Los rinovirus son **sensibles al pH ácido**. Asimismo su temperatura de **crecimiento idónea es 33 °C**, una característica que explica su preferencia por los entornos más frescos de la mucosa nasal. La infección puede ser iniciada por una única partícula vírica infectante. Durante la fase álgida de la enfermedad, las secreciones nasales pueden contener unas concentraciones de 500 a 1.000 viriones infecciosos por mililitro. El virus se introduce en el organismo a través de la nariz, la boca o los ojos, e inicia una infección de las vías respiratorias superiores, incluida la faringe. La mayor parte de la replicación vírica tiene lugar en la nariz, y el inicio y la gravedad de los síntomas guardan relación con el momento de la diseminación del virus y la cantidad de virus (título) diseminado. Las células infectadas segregan bradiquinina e histamina, que provocan un «catarro nasal».

El interferón, que se sintetiza como respuesta a la infección, puede limitar la progresión de ésta y contribuir a los síntomas. Es interesante destacar que la secreción de citocinas durante la inflamación puede facilitar la diseminación del virus al estimular la expresión de los receptores víricos ICAM-1.

La inmunidad contra los rinovirus es transitoria y es poco probable que permita prevenir una infección ulterior debido al gran número de serotipos distintos de estos virus. La infección primaria por rinovirus induce la secreción nasal de anticuerpos IgA y la producción sérica de anticuerpos IgG, los cuales se pueden detectar 1 semana después del comienzo de la infección. La respuesta secretora de IgA desaparece rápidamente y la inmunidad empieza a declinar aproximadamente 18 meses después de la infección. No es probable que la inmunidad celular desempeñe un papel importante en el control de las infecciones por rinovirus.

## Epidemiología

Los rinovirus están implicados en, al menos, la mitad de las infecciones de las vías respiratorias superiores (cuadro 54-5). Otros microorganismos que provocan síntomas de resfriado común son los enterovirus, los coronavirus, los adenovirus y los virus parainfluenza. Los rinovirus se pueden transmitir mediante dos mecanismos, con las gotas aerosolizadas o a través de fómites (p. ej., con las manos o sobre objetos inanimados contaminados). Las manos parecen ser el vector principal, y la forma predominante de diseminación es el contacto directo de una persona con otra. Estos virus sin envoltura son extraordinariamente estables y pueden sobrevivir sobre los objetos durante muchas horas.

Los rinovirus producen un cuadro clínico solamente en la mitad de los individuos infectados. Los individuos asintomáticos también son capaces de diseminar el virus, aunque lo produzcan en una menor cantidad.

Los «resfriados» por rinovirus afectan más a menudo a personas que viven en climas templados, con mayor frecuencia al principio del otoño y final de la primavera. Estos períodos de incidencia máxima pueden ser el reflejo de ciertos patrones sociales (p. ej., vuelta al colegio y a la guardería) en mayor medida que a modificaciones sufridas por las cepas víricas.

Las tasas de infección alcanzan su valor máximo en lactantes y niños. Los niños menores de 2 años «comparten» sus resfriados con la familia. Aproximadamente en el 50% de los miembros de la familia se producen infecciones secundarias, especialmente en los demás niños.

## CUADRO 54-5

**Epidemiología de las infecciones por rinovirus****Factores de la enfermedad/víricos**

El virión es resistente a la desecación y a los detergentes  
 La existencia de numerosos serotipos impide la inmunidad previa  
 La replicación se produce a una temperatura idónea de 33 °C e inferior

**Transmisión**

Contacto directo con manos y fómites infectados  
 Inhalación de gotículas infecciosas

**¿Quién corre riesgos?**

Personas de cualquier edad

**Geografía/estación**

El virus se encuentra por todo el mundo  
 La enfermedad es más frecuente a principios del otoño y final de la primavera

**Métodos de control**

Lavarse las manos y desinfectar los objetos contaminados puede ayudar a prevenir el contagio

En una comunidad concreta se pueden detectar numerosos serotipos distintos de rinovirus durante una temporada de resfriados específica, pero las cepas predominantes acostumbra a ser serotipos de nueva clasificación. Esta pauta indica la existencia de un flujo antigénico gradual (mutación) similar al que se observa en el virus de la gripe.

**Enfermedades clínicas (cuadro 54-6)**

Los síntomas del resfriado común provocado por los rinovirus no se pueden distinguir de los provocados por otros virus patógenos respiratorios (p. ej., enterovirus, paramixovirus, coronavirus). La infección de las vías respiratorias superiores suele manifestarse con estornudos que enseguida se suceden de rinorrea (catarro nasal). La rinorrea aumenta y se acompaña de síntomas de obstrucción nasal. También aparece un dolor moderado de faringe, junto a cefalea y malestar, pero en general sin fiebre. La enfermedad alcanza su punto álgido a los 3 o 4 días, aunque la tos y los síntomas nasales pueden persistir durante 7-10 días o más.

**Diagnóstico de laboratorio**

Normalmente, el síndrome clínico del resfriado común es tan característico que no precisa de un diagnóstico de laboratorio. Se puede obtener el virus en muestras de lavados nasales. Los rinovirus se cultivan en fibroblastos diploides humanos (p. ej., WI-38) a 33 °C. El virus se identifica por su efecto citopatológico típico y la demostración de su labilidad en medio ácido. Rara vez se necesita determinar su serotipo, aunque se puede realizar por medio de grupos de sueros neutralizantes específicos o mediante análisis del genoma mediante RT-PCR. No es práctico efectuar análisis serológicos para comprobar una infección por rinovirus.

**Tratamiento, prevención y control**

Existen muchos medicamentos de venta sin receta para el resfriado común. El uso de vasoconstrictores nasales puede proporcionar un cierto alivio, aunque su aplicación puede seguirse de una congestión por efecto rebote y un empeoramiento de los síntomas. La inhalación de aire caliente

## CUADRO 54-6

**Resúmenes clínicos**

*Poliomielitis*: una niña de 12 años procedente de Nigeria presentó cefalea, fiebre, náuseas y rigidez de nuca. La sintomatología mejoró y posteriormente reapareció algunos días después, junto a debilidad y parálisis de ambas piernas. No había recibido ninguna vacuna frente a la poliomieltitis.

**Virus Coxsackie A**

*Herpangina*: lesiones vesiculares en la lengua y el paladar en un niño de 7 años que presenta fiebre, irritación de garganta y odinofagia.

**Virus Coxsackie B (*B de body*, cuerpo en inglés)**

*Pleurodinia*: un niño de 13 años presenta fiebre y dolor torácico intenso acompañado de cefalea, fatiga y mialgias de 4 días de duración.

**Coxsackie o Echovirus**

*Meningitis aséptica*: un lactante de 7 meses con fiebre y un exantema parece apático y presenta rigidez de nuca. Una muestra de líquido cefalorraquídeo contiene linfocitos con concentraciones normales de glucosa y ausencia de bacterias. Registra una recuperación completa en el plazo de 1 semana.

**Resfriado común (rinovirus)**

Un joven de 25 años presenta rinorrea, tos leve y malestar acompañados de febrícula. Un compañero de trabajo ha tenido una sintomatología similar durante los últimos días.

humidificado e incluso el vapor de la sopa caliente pueden mejorar al paciente porque fomenta el drenaje de las secreciones nasales.

No existen fármacos antivirales eficaces. El pleconaril y los fármacos antivirales experimentales similares (como arildona, rodanina, disoxaril) contienen un grupo 3-metilisoxazol, que se inserta en la base de los cañones a los que se unen los receptores e inhibe la pérdida de cápsula del virus. La enviroxina inhibe la polimerasa vírica de ARN dependiente de ARN. Un polipéptido análogo del receptor basado en la estructura de la proteína ICAM-1 puede tener un cierto potencial como fármaco antiviral. La administración intranasal de interferón puede inhibir la infección durante un período corto o tras un contacto conocido, pero su uso a largo plazo (p. ej., durante la «temporada de los resfriados») puede provocar síntomas seudogripales que son al menos tan malos como los de la infección por rinovirus.

Los rinovirus no son buenos candidatos para un programa de vacunación. Los abundantes serotipos, la aparente variación antigénica de los antígenos rinovíricos, la necesidad de la producción de IgA secretora y la transitoriedad de la respuesta de anticuerpos constituyen los principales problemas para el desarrollo de vacunas. Además, el cociente de riesgo-beneficio sería muy bajo debido a que los rinovirus no provocan una enfermedad significativa.

La mejor forma de prevenir el contagio de los virus es lavarse las manos y desinfectar los objetos contaminados. El uso de pañuelos faciales virucidas impregnados con ácido cítrico también puede limitar la propagación de los rinovirus.

**CASO CLÍNICO Y PREGUNTAS**

A las 4:30 p.m. llevan a una niña de 6 años a la consulta del médico porque tiene dolor en la faringe, ha estado

inusualmente cansada y durmiendo demasiado durante la siesta. Su temperatura era de 39 °C. Presentaba garganta irritada, hipertrofia amigdalina y un leve exantema en la espalda. A las 10:30 p.m. la madre de la paciente indicó que la niña había vomitado tres veces, seguía durmiendo excesivamente y se quejó de dolor de cabeza al despertar. El médico examinó a la niña a las 11:30 p.m. y observó que estaba letárgica y solamente se levantaba cuando se le giraba la cabeza, quejándose de que le dolía la espalda. Su LCR no contenía eritrocitos, pero presentaba 28 leucocitos/mm<sup>3</sup>, la mitad neutrófilos polimorfonucleares y la mitad linfocitos. La concentración de glucosa y proteínas del LCR era normal y la tinción de Gram de un frotis de LCR no reveló bacterias.

1. ¿Cuáles eran los síntomas y signos clave de este caso?
2. ¿Cuál era el diagnóstico diferencial?
3. ¿Qué signos y síntomas sugerían una infección por enterovirus?
4. ¿Cómo se confirmaría el diagnóstico?
5. ¿Cuáles eran los orígenes más probables y los medios de contagio?
6. ¿Cuáles eran los tejidos diana y los mecanismos de patogenia?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

## BIBLIOGRAFÍA

- Ansardi D, et al: Poliovirus assembly and encapsidation of genomic RNA, *Adv Virus Res* 46:2-70, 1996.
- Buenz EJ, Howe CL: Picornaviruses and cell death, *Trends Microbiol* 14:28-38, 2006.
- Cann AJ: *Principles of molecular virology*, San Diego, 2005, Academic.
- Carter J, Saunders V: *Virology: principles and applications*, Chichester, England, 2007, Wiley.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Progress toward interruption of wild poliovirus transmission worldwide, January 2006-May 2007, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 56:682-685, 2007.
- Cohen J, Powderly WG: *Infectious diseases*, ed 2, St Louis, 2004, Mosby.
- Collier L, Oxford J: *Human virology*, ed 3, Oxford, England, 2006, Oxford University Press.
- Flint SJ, et al: *Principles of virology: molecular biology, pathogenesis and control of animal viruses*, ed 3, Washington, DC, 2009, American Society for Microbiology Press.
- Knipe DM, et al: *Fields virology*, ed 5, Philadelphia, 2006, Lippincott Williams & Wilkins.
- Levandowski RA: Rhinoviruses. In Belshe RB, editor: *Textbook of human virology*, ed 2, St Louis, 1991, Mosby.
- McKinlay MA, et al: Treatment of the picornavirus common cold by inhibitors of viral uncoating and attachment, *Ann Rev Microbiol* 46:635-654, 1992.
- Moore M, Morens DM: Enteroviruses including polioviruses. In Belshe RB, editor: *Textbook of human virology*, ed 2, St Louis, 1991, Mosby.
- Plotkin SA, Vidor E: Poliovirus vaccine—inactive. In Plotkin SA, Orenstein WA, editors: *Vaccines*, ed 4, Philadelphia, 2004, WB Saunders.
- Racaniello VR: One hundred years of poliovirus pathogenesis, *Virology* 344:9-16, 2006.
- Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG: *Clinical virology*, ed 3, Washington, DC, 2009, American Society for Microbiology Press.
- Robbins FC: The history of polio vaccine development. In Plotkin SA, Orenstein WA, editors: *Vaccines*, ed 4, Philadelphia, 2004, WB Saunders.
- Strauss JM, Strauss EG: *Viruses and human disease*, San Diego, 2002, Academic.
- Sutter RW, et al: Poliovirus vaccine—live, In Plotkin SA, Orenstein WA, editors: *Vaccines*, ed 4, Philadelphia, 2004, WB Saunders.
- Tracy S, Chapman NM, Mahy BWJ: Coxsackie B viruses, *Curr Top Microbiol Immunol* 223:153-167, 1997.
- Voyles BA: *The biology of viruses*, ed 2, Boston, 2002, McGraw-Hill.

## Páginas web

- Centers for Disease Control and Prevention: Progress toward interruption of wild poliovirus transmission worldwide, January 2011–March 2012, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 61:353-357, 2012. [www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6119a6.htm](http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6119a6.htm), . Accessed August 3, 2012.
- Lutwick LI, et al: *Picornavirus—overview*, 2009. [www.emedicine.com/med/topic1831.htm](http://www.emedicine.com/med/topic1831.htm). Accessed May 23, 2012.
- Nogués-Siuraneta S, et al: *Dermatologic manifestations of enteroviral infections*, 2010. [www.emedicine.com/derm/topic875.htm](http://www.emedicine.com/derm/topic875.htm). Accessed May 23, 2012.
- Picornaviridae online*. [www.picornaviridae.com](http://www.picornaviridae.com). Accessed May 23, 2012.
- Tolan RW Jr, et al: *Rhinovirus infection*, 2011. [www.emedicine.com/ped/topic2707.htm](http://www.emedicine.com/ped/topic2707.htm). Accessed May 23, 2012.

## RESPUESTAS

1. El lactante pudo haber sido infectado por contacto con materia fecal de la madre, pero igualmente probable es que pudiera haber sido por contacto con secreciones nasales o con un aerosol.

2. El virus posee una cápside desnuda que es resistente a los ácidos, los detergentes, el calor y la desecación. Puede resistir las duras condiciones del tubo digestivo e incluso el tratamiento inadecuado de las aguas residuales. Como resultado, el virus se transmite por la ruta fecal-oral pero también puede infectar las vías respiratorias superiores y producir síntomas parecidos al catarro común y transmitirse por contacto o aerosoles.

3. El echovirus 11 destruye la célula que infecta y a continuación se disemina a otras células. La respuesta inmunitaria más importante para la protección es la humoral. Los anticuerpos neutralizan los virus liberados para evitar su diseminación. Los anticuerpos séricos también evitan la propagación del virus a los tejidos diana, como las meninges y el encéfalo.

## CASO CLÍNICO: RESPUESTAS

1. Los signos y síntomas clave fueron el dolor de garganta, la fiebre, el exantema leve, el adormecimiento excesivo, el estado letárgico, la cefalea y el dolor al girar la cabeza (rigidez de nuca). La presencia de linfocitos en el LCR y las concentraciones normales de glucosa y proteínas excluyen el diagnóstico de una infección bacteriana.

2. El diagnóstico diferencial debe realizarse con la meningitis aséptica, que suele deberse a virus como los enterovirus o el VHS o a arbovirus causantes de encefalitis, como los togavirus, flavivirus o bunyavirus. Otras posibilidades son las infecciones por *Cryptococcus neoformans* (hongos), *Mycobacterium tuberculosis* y *Borrelia burgdorferi*. Sin embargo, la presencia de un exantema y de dolor de garganta antes de los signos de meningitis refuerza la probabilidad de una infección por virus Coxsackie A o echovirus. Hace más tiempo (unos 30 años) en el diagnóstico diferencial también debería considerarse la poliomielitis.

3. El exantema y el dolor de garganta en el período prodromico y la presencia de neutrófilos y linfocitos en el LCR distinguen la meningitis por enterovirus de otras etiologías microbianas.

4. El estudio mediante RT-PCR identificaría el enterovirus en el LCR y confirmaría el diagnóstico.

5. Los enterovirus se propagan mediante la ruta fecal-oral.

6. Los tejidos diana iniciales de los enterovirus son el epitelio de las mucosas, el tejido linfoide de las amígdalas y la faringe, y las placas de Peyer de la mucosa intestinal. El virus es citolítico.



## Coronavirus y norovirus

Un estudiante de 17 años presenta un catarro.

1. ¿Cuáles son las posibles etiologías?
2. ¿Qué propiedades del virus limitan que las causas más frecuentes del resfriado común produzcan este cuadro?
3. ¿Cómo se propaga y adquiere la enfermedad?

Un día después de comer burritos en un restaurante de comida rápida, varios estudiantes de medicina presentaron un cuadro de diarrea grave, náuseas, vómitos y febrícula durante 2 días. Otros clientes habituales también sufrieron un cuadro de gastroenteritis.

4. ¿Cuáles son las etiologías probables de la gastroenteritis? ¿Cómo ayuda el período de incubación de 24 horas a alcanzar el diagnóstico?
5. ¿Cómo produce diarrea este microorganismo?
6. ¿Cuál es el mejor método para detectar el microorganismo?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

### CORONAVIRUS

Los coronavirus reciben su nombre por el aspecto que presentan sus viriones, semejante a una corona solar (proyecciones de superficie), cuando se observan al microscopio electrónico (fig. 55-1). Los coronavirus son la segunda causa más frecuente del **resfriado común** (por detrás de los rinovirus). En el año 2002, un brote de **síndrome respiratorio agudo grave (SRAG)** en la provincia de Guangdong, en el sur de China, se extendió a Hong Kong y al resto del mundo. Se ha demostrado que fue producido por un coronavirus (**CoV-SRAG**). Los datos de microscopía electrónica también han ligado a los coronavirus a la gastroenteritis en niños y adultos.

#### Estructura y replicación

Los coronavirus son **viriones con envoltura** y poseen el genoma más largo de **ácido ribonucleico (ARN) de cadena positiva (+)**. Los viriones miden entre 80 y 160 nm de diámetro (cuadro 55-1). Las glucoproteínas de la superficie de la envoltura tienen el aspecto de proyecciones en forma de bastón que aparecen como un halo alrededor del virus. A diferencia de la mayoría de los virus con envoltura, la «corona» formada por las glucoproteínas le permite soportar las condiciones del tubo digestivo y diseminarse por vía fecal-oral.

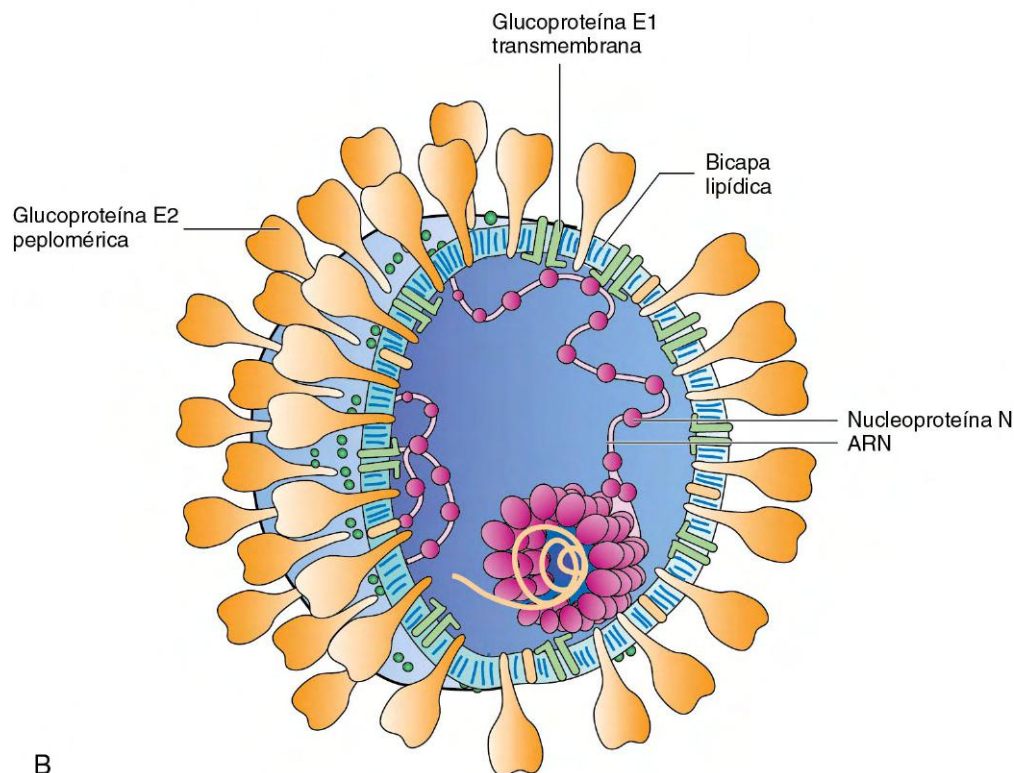
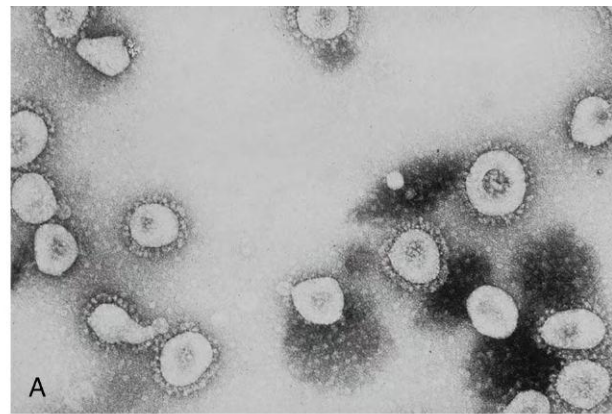
El gran genoma de ARN de cadena positiva (27.000 a 30.000 bases) se asocia a la proteína N para formar una nucleocápside helicoidal. La síntesis proteica se produce en dos fases semejantes a las de los togavirus. Durante la infección el genoma se traduce para producir una poliproteína que se hidroliza y origina una polimerasa de ARN dependiente de ARN (L [225.000 Da]). La polimerasa genera un molde de ARN de cadena negativa. A continuación, la proteína L utiliza este molde para replicar nuevos genomas y producir entre cinco y siete **moléculas individuales de ácido ribonucleico mensajero (ARNm)** que codifican cada una de las proteínas víricas. La fabricación de estas moléculas individuales también podría favorecer sucesos de recombinación entre los genomas víricas y, en consecuencia, la diversidad genética.

Los viriones contienen las glucoproteínas E1 (20.000 a 30.000 Da) y E2 (160.000 a 200.000 Da), así como una nucleoproteína vírica (N [47.000 a 55.000 Da]); asimismo, algunas cepas contienen una hemaglutina-neuraminidasa (E3 [120.000 a 140.000 Da]) (tabla 55-1). La glucoproteína E2 es clave para la adhesión vírica y la fusión de membrana, y constituye el objetivo de los anticuerpos neutralizantes. La glucoproteína E1 es una proteína transmembrana. La figura 55-2 muestra un diagrama de la replicación de los coronavirus.

#### Patogenia y enfermedades clínicas

Los coronavirus inoculados en las vías respiratorias de personas voluntarias infectan y alteran el funcionamiento de las células epiteliales ciliadas. La infección permanece localizada en las vías respiratorias superiores debido a que la *temperatura óptima para la proliferación vírica es de 33 °C a 35 °C* (cuadro 55-2). Lo más probable es que el virus se transmita en gotas aerosolizadas y en gotas de mayor tamaño (p. ej., las producidas durante un estornudo). La mayoría de los coronavirus humanos provocan una infección de las vías respiratorias superiores semejante a los resfriados producidos por los rinovirus, si bien el período de incubación es más prolongado (media, 3 días). La infección puede reagudizar un trastorno pulmonar crónico preexistente, como el asma o la bronquitis, y en raras ocasiones puede originar una neumonía.

Las infecciones afectan principalmente a lactantes y niños. La enfermedad producida por coronavirus aparece esporádicamente o bien en brotes durante los meses de invierno y primavera. Por lo general, en cada brote predomina una cepa. Los resultados de estudios serológicos han mostrado que los coronavirus provocan aproximadamente entre un 10% y 15% de las infecciones de las vías respiratorias superiores en el ser humano. La detección de anticuerpos frente a coronavirus es habitual en la edad adulta, aunque se suelen producir reinfecciones a pesar de su presencia en suero.



**Figura 55-1** **A**, Microfotografía electrónica del coronavirus respiratorio humano (aumento  $\times 90.000$ ). **B**, Modelo de un coronavirus. La nucleocápside vírica es una hélice flexible larga formada por el ARN genómico de cadena positiva y numerosas moléculas de la proteína N fosforilada de la nucleocápside. La envoltura vírica se compone de una bicapa lipídica derivada de las membranas intracelulares de la célula hospedadora y dos glucoproteínas víricas (*E1* y *E2*). (**A**, cortesía de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Atlanta; **B**, modificado de Fields BF, Knipe DM: *Virology*, Nueva York, 1985, Raven.)

También se han observado partículas semejantes a coronavirus en microfotografías electrónicas de muestras de heces procedentes de adultos y niños aquejados de diarrea y gastroenteritis, así como de lactantes con enterocolitis necrosante.

El SRAG es una forma de neumonía atípica caracterizada por fiebre elevada ( $>38^{\circ}\text{C}$ ), escalofríos, rigidez, cefaleas, mareos, malestar general, mialgias, tos o dificultades respiratorias, que da lugar a un síndrome de dificultad respiratoria aguda. El virus infecta y destruye el epitelio alveolar. Hasta un 20% de los pacientes también presentarán diarrea. Los pacientes con SRAG sufrieron la exposición en los 10 días anteriores. La mortalidad se acerca al 10% de los sujetos con indicios de SRAG. Aunque es muy probable que el virus CoV-SRAG se transmita en gotículas respiratorias, también se encuentra en el sudor, la orina y las heces.

Como se ha mencionado previamente, el brote de SRAG se inició en la provincia de Guangdong del sur de China en

noviembre de 2002, se extendió a Hong Kong a través de un médico que había colaborado en la epidemia inicial, y posteriormente se extendió a Vietnam, Toronto (Canadá) y otras ciudades a través de viajeros. La morfología vírica en el microscopio electrónico y los resultados de la reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa (RT-PCR) demostró la pertenencia del virus a los coronavirus. Aparentemente, el virus pasó al ser humano desde un animal (paguma, perro mapache y tejón chino) criado como alimento. Una alerta global de la Organización Mundial de la Salud (OMS) motivó la introducción de medidas de contención para controlar la diseminación del virus y limitar el brote a los 8.000 sujetos infectados conocidos pero con al menos 784 muertes. Las restricciones a los desplazamientos y la preocupación pública se tradujeron en pérdidas de cientos de millones de dólares en viajes y otros negocios.

## CUADRO 55-1

## Características propias de los coronavirus

El virión tiene un tamaño medio con un aspecto semejante a una corona solar.

El genoma de ARN monocatenario de sentido positivo está incluido en una envoltura que contiene la proteína de adhesión vírica E2, la proteína de matriz E1 y la proteína de nucleocápside N.

La traducción del genoma se ejecuta en dos fases:

- 1) la fase inicial produce una polimerasa de ARN (L) y
- 2) la fase tardía produce proteínas estructurales y no estructurales a partir de un molde de ARN de sentido negativo.

El virus se ensambla en el retículo endoplásmico rugoso.

El aislamiento y la detección del virus a partir de los cultivos celulares habituales son difíciles.

## Diagnóstico de laboratorio

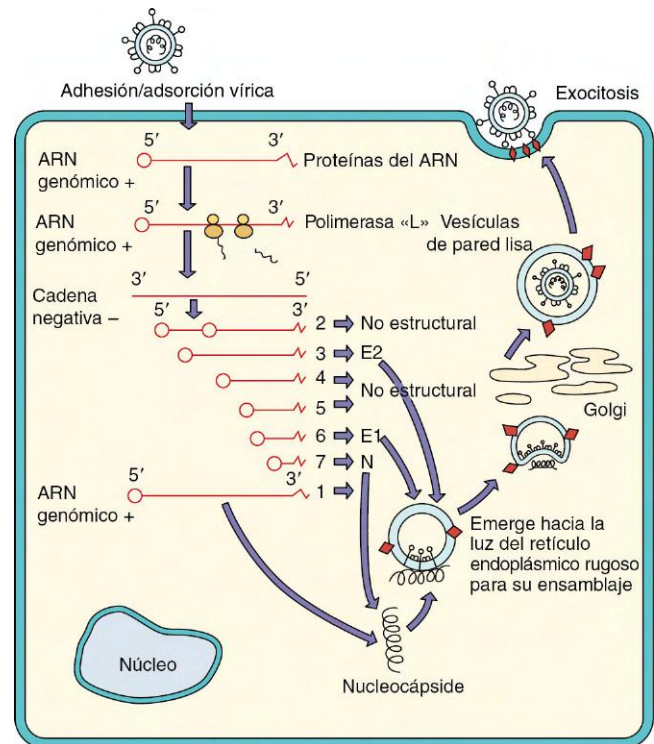
Habitualmente no se efectúan pruebas de laboratorio para diagnosticar las infecciones por coronavirus, con excepción del SRAG. El método de elección para la detección de los coronavirus, incluido el CoV-SRAG, es la detección del genoma vírico de ARN en muestras respiratorias y de heces mediante RT-PCR. El aislamiento de los coronavirus resulta complicado, y en el caso del CoV-SRAG requiere la utilización de un nivel 3 de seguridad biológica (BSL-3). El estudio de muestras procedentes de un paciente con sospecha de SRAG debe realizarse con precauciones de nivel 2 de seguridad biológica (BSL-2), lo cual es posible en muchos laboratorios de virología. La serología con análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas (ELISA) se utiliza para estudiar los sueros de las fases aguda y convaleciente. También se ha utilizado la microscopía electrónica para detectar partículas semejantes a los coronavirus en muestras de heces.

## Tratamiento, prevención y control

El control de la transmisión respiratoria del resfriado común causado por los coronavirus sería muy difícil, y probablemente no sea necesario debido a la moderación de la infección. La cuarentena de los sujetos infectados por el CoV-SRAG y el cribado de fiebre en los viajeros procedentes de una región afectada por un brote de esta entidad resulta necesario para restringir la diseminación del virus. No se dispone de ninguna vacuna ni tratamiento.

## NOROVIRUS

Los norovirus son miembros de la familia Caliciviridae, entre los que también se encuentran los astrovirus y otros virus entéricos pequeños redondos. El virus de Norwalk, el prototipo de norovirus, se descubrió en 1968 durante un brote de gastroenteritis aguda en Norwalk (Ohio, EE.UU.),



**Figura 55-2** Replicación de coronavirus humanos. La glucoproteína E2 interacciona con receptores de las células epiteliales, el virus se fusiona o entra en la célula por endocitosis y el genoma se libera en el citoplasma. La síntesis proteica se divide en una fase inicial y otra tardía semejantes a las de los togavirus. El genoma se une a los ribosomas y se traduce una polimerasa de ARN dependiente de ARN. Esta enzima genera un molde de ARN de sentido negativo y longitud completa que produce nuevos genomas víricos y seis ARNm diferentes para las restantes proteínas víricas. El genoma se asocia a las membranas del retículo endoplásmico rugoso modificadas por las proteínas víricas y emerge hacia la luz de esta estructura. Las vesículas que contienen virus migran hacia la membrana celular y los virus son liberados por exocitosis. (Modificado de Balows A y cols.: *Laboratory diagnosis of infectious diseases: principles and practice*, Nueva York, 1988, Springer-Verlag.)

al observar al microscopio electrónico muestras de heces de adultos. Muchos otros virus pertenecientes a esta familia también reciben el nombre de las localidades en las que se identificaron (cuadro 55-3).

## Estructura y replicación

Los norovirus remedan y presentan aproximadamente el mismo tamaño que los picornavirus. Su **genoma de ARN de cadena positiva** (formado por unas 7.500 bases) posee una proteína VPg (proteína vírica ligada al genoma) y una secuencia de poliadenilato en el extremo 3 terminal similar a la de los picornavirus. El genoma se encierra en una **cápside desnuda** de 27 nm formada por proteínas de 60.000 Da. Los viriones de Norwalk presentan una morfología redondeada con un perfil irregular, mientras que otros caliciviriones presentan

**Tabla 55-1** Principales proteínas de los coronavirus humanos

| Proteínas                      | Peso molecular (kDa) | Localización                             | Funciones   |
|--------------------------------|----------------------|--|---|
| E2 (glucoproteína peplomérica) | 160-200              | Proyecciones de la envoltura (peplómero) | Unión a las células hospedadoras; actividad de fusión |
| H1 (hemaglutinina)             | 60-66                | Peplómero                                | Hemaglutinación                                       |
| N (nucleoproteína)             | 47-55                | Centro vírico                            | Ribonucleoproteína                                    |
| E1 (glucoproteína de matriz)   | 20-30                | Envoltura                                | Proteína transmembrana                                |
| L (polimerasa)                 | 225                  | Célula infectada                         | Actividad de polimerasa                               |

Modificada de Balows A y cols. *Laboratory diagnosis of infectious diseases: principles and practice*, Nueva York, 1988, Springer-Verlag.

## CUADRO 55-2

**Mecanismos patogénicos de los coronavirus humanos**

- El virus infecta las células epiteliales de las vías respiratorias superiores.
- El virus se replica mejor a temperaturas comprendidas entre 33 y 35 °C; por tanto, prefiere las vías respiratorias superiores.
- Se producen reinfecciones en presencia de anticuerpos séricos.
- La «corona» glicoproteica favorece la supervivencia de estos virus con envoltura en el tubo digestivo.
- Las respuestas inflamatorias reagudizan el síndrome respiratorio agudo grave.

hendiduras caliciformes y forma de estrella de seis puntas. Los viriones de los astrovirus muestran una morfología de estrella de cinco o seis puntas en la superficie, pero carecen de hendiduras. Se pueden utilizar anticuerpos procedentes de personas seropositivas para diferenciar estos virus.

La mayoría de los calicivirus y los astrovirus se pueden cultivar en cultivos celulares, pero no los virus de Norwalk. La expresión de los genes que codifican proteínas estructurales de los distintos virus de Norwalk en células de cultivo de tejido origina partículas pseudovirales, las cuales se han utilizado para demostrar que estos virus se unen al carbohidrato del antígeno de grupo sanguíneo A, B o O en la superficie celular. Los norovirus entran y salen de las células de modo similar a los picornavirus, aunque transcriben un ARNm de expresión temprana y otro de expresión tardía de forma similar a los togavirus y los coronavirus. El ARNm de expresión temprana codifica una poliproteína que contiene una polimerasa de ARN y otras enzimas. El ARNm final codifica las proteínas de la cápside.

**Patogenia**

Las cepas de norovirus que infectan al ser humano no pueden infectar a otras especies. Sólo 10 viriones pueden iniciar la enfermedad en las personas. Las lesiones del borde en cepillo intestinal impiden la absorción adecuada del agua y los nutrientes y provocan una diarrea acuosa. A pesar de que la mucosa gástrica no sufre ninguna alteración histológica, el vaciado gástrico puede verse retrasado, lo que ocasiona vómitos. El examen de las muestras de biopsia del yeyuno de sujetos voluntarios infectados con norovirus ha puesto de

manifiesto la existencia de vellosidades atenuadas, vacuolización citoplásmica e infiltración por células mononucleares. La diseminación del virus puede continuar durante las 2 semanas posteriores a la desaparición de los síntomas. La inmunidad suele ser breve en el mejor de los casos y es posible que no confiera protección alguna. El gran número de cepas y la elevada tasa de mutaciones permiten la reinfección a pesar de la existencia de anticuerpos por una exposición previa.

**Epidemiología**

El virus de Norwalk y otros virus relacionados suelen provocar brotes de gastroenteritis que son el resultado de un foco de contaminación común (p. ej., agua, marisco, ensalada, frambuesas y servicios de comida). Los virus se transmiten principalmente por vía fecal-oral a partir de las heces y los vómitos. Los pacientes infectados eliminan gran cantidad de virus al inicio de los síntomas y hasta cuatro semanas después de la curación. Durante el punto álgido de eliminación de virus, se eliminan 100.000 millones de viriones por gramo de heces. Hasta el 30% de los pacientes infectados se encuentran asintomáticos, pero pueden propagar la infección.

En los países desarrollados, los brotes pueden aparecer en cualquier época del año y afectar a escuelas, centros turísticos, hospitales, residencias de ancianos, restaurantes y cruceros. Por lo general, se puede seguir la pista de los brotes con un origen común hasta identificar un manipulador de alimentos infectado y poco cuidadoso. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades estiman que aproximadamente un 50% (23 millones de casos anuales en EE.UU.) de los brotes de gastroenteritis puede atribuirse a los norovirus, lo cual pone de relieve la importancia de este patógeno. Hasta un 70% de los niños estadounidenses presenta anticuerpos frente a los norovirus cuando alcanza los 7 años de edad.

**Enfermedades clínicas**

(caso clínico 55-1; cuadro 55-4)

El virus de Norwalk y otros virus similares provocan síntomas semejantes a los que causan los rotavirus. La infección produce **diarrea** de inicio agudo, **náuseas**, **vómitos** y espasmos abdominales, especialmente en la población pediátrica (fig. 55-3). Las heces no presentan sangre. Hasta un tercio de los pacientes puede presentar fiebre. El período de incubación es de 12 a 48 horas, y la enfermedad suele remitir en un plazo de 1 a 3 días sin complicaciones, aunque puede durar hasta 6 días.

**Diagnóstico de laboratorio**

La aplicación de la RT-PCR a la detección del genoma del norovirus en muestras de heces o emesis ha potenciado la velocidad y la detección del virus en los brotes. Se puede recurrir a la microscopía inmunoelectrónica para concentrar e identificar los virus en las heces. La adición de un anticuerpo frente al posible virus patógeno comporta su agregación, lo que facilita su identificación. Se han desarrollado pruebas ELISA con el fin de detectar el virus, el antígeno vírico y los anticuerpos frente al virus. El diagnóstico se puede confirmar por medio de pruebas serológicas. La detección de anticuerpos frente a otros virus del tipo de los calicivirus entraña mayores dificultades.

**Tratamiento, prevención y control**

No existe ningún tratamiento específico contra la infección por calicivirus ni otros virus pequeños redondos de la gastroenteritis. El subsalicilato de bismuto puede reducir la gravedad de los síntomas gastrointestinales. Los brotes se

## CUADRO 55-3

**Características de los norovirus**

- Los virus poseen una **cápside pequeña**, cuya morfología permite distinguirlos.
- Los virus son resistentes a determinadas condiciones ambientales: detergentes, desecación y ácido.
- Los virus se transmiten por vía **fecal-oral** a través de agua y alimentos contaminados.
- Los virus provocan brotes de gastroenteritis.
- La enfermedad remite en un plazo de 48 horas sin consecuencias graves.

## CASO CLÍNICO 55-1

## Brote de virus de Norwalk

Brummer-Korvenkontio M y cols. (*Epidemiol Infect* 129:335-360, 2002) describieron un brote de gastroenteritis en niños que habían ido a un concierto; la infección se atribuyó a la contaminación de una zona concreta del patio de butacas, los aseos y otras zonas por un individuo. Un varón que fue al concierto se sentía enfermo antes de ir y vomitó cuatro veces en el teatro: en una papelera en el pasillo, en los aseos, en el suelo en la salida de incendios y en un pasillo enmoquetado. Los familiares de este paciente desarrollaron síntomas a las 24 horas. Al día siguiente se celebró en este teatro un concierto escolar para varios centros. Los niños que se sentaron en la misma zona del patio de butacas en la que había estado el caso incidente y los que pisaron por encima de la moqueta manchada fueron los que mostraron una incidencia de la enfermedad más elevada. Este cuadro determinó diarrea acuosa y vómitos durante unos 2 días. El análisis mediante RT-PCR de las muestras de heces de dos niños enfermos identificó ARN genómico del virus de Norwalk. Los vómitos infectados pueden contener hasta un millón de virus por mililitro y sólo se necesitan 10-100 virus para transmitir la enfermedad. El contacto con zapatos, manos, ropas o aerosoles contaminados puede haber sido el responsable de la infección infantil. La naturaleza encapsulada del virus de Norwalk determina que sea resistente a los limpiadores convencionales; para la desinfección se suelen emplear soluciones que contengan lejía preparadas de forma reciente y la limpieza con vapor.

pueden minimizar mediante la manipulación cuidadosa de los alimentos y el mantenimiento de la pureza del agua corriente. También es importante el lavado exhaustivo de las manos. El virus de Norwalk resiste el calor (60 °C), el pH 3, la acción de detergentes e, incluso, las concentraciones de cloro del agua potable, de modo que es más resistente a las condiciones ambientales adversas que los poliovirus o los rotavirus. Las superficies contaminadas pueden limpiarse con una dilución de lejía de uso doméstico de 1:50 a 1:10.

## CUADRO 55-4

## Resúmenes clínicos

## Coronavirus

*Resfriado común*: un joven de 25 años presenta rinorrea, tos leve y malestar acompañado de febrícula. Un compañero de trabajo ha presentado unos síntomas semejantes últimamente.

*SRAG*: un hombre de negocios de 45 años regresó de un viaje de 2 semanas de duración a China. Cinco días después de volver a EE.UU., presentó fiebre de 38,6 °C y tos. En la actualidad percibe que le cuesta más recobrar el aliento.

## Norovirus

*Virus de Norwalk*: el tercer día de un crucero (período de incubación de 24 a 60 horas), un grupo de 45 pasajeros presenta diarrea líquida, náuseas y vómitos que se mantienen durante un período comprendido entre 12 y 60 horas, dependiendo de cada sujeto.

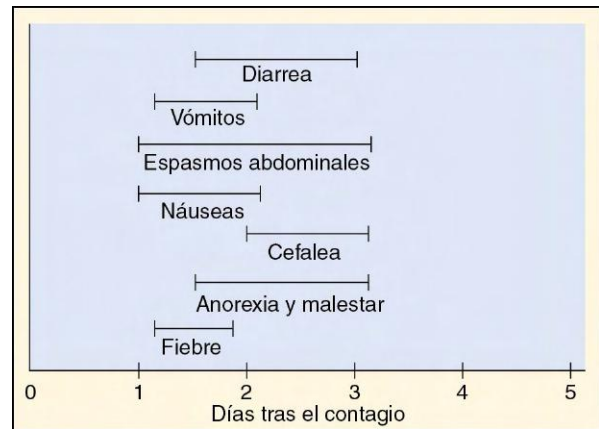


Figura 55-3 Respuesta tras la ingestión del virus de Norwalk. La gravedad de los síntomas es variable.

## CASO CLÍNICO Y PREGUNTAS

Varios adultos refirieron una diarrea intensa, náuseas, vómitos y febrícula 2 días después de visitar Le Café Grease. Los síntomas eran demasiado graves para atribuirlos a una intoxicación alimentaria o a una gastroenteritis rutinaria, aunque tan sólo duraron 24 horas.

1. ¿Qué características diferencian esta enfermedad de una infección por rotavirus?
2. ¿Cuál ha sido la vía más probable de transmisión?
3. ¿Qué características físicas del virus han posibilitado su transmisión por dicha vía?
4. ¿Qué medidas de salud pública se deberían tomar para evitar estos brotes?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

## BIBLIOGRAFÍA

- Balows A, et al: *Laboratory diagnosis of infectious diseases: principles and practice*, New York, 1988, Springer-Verlag.
- Blacklow NR, Greenberg HB: Viral gastroenteritis, *N Engl J Med* 325:252-264, 1991.
- Cann AJ: *Principles of molecular virology*, San Diego, 2005, Academic.
- Carter J, Saunders V: *Virology: principles and applications*, Chichester, England, 2007, Wiley.
- Christensen ML: Human viral gastroenteritis, *Clin Microbiol Rev* 2:51-89, 1989.
- Cohen J, Powderly WG: *Infectious diseases*, ed 2, St Louis, 2004, Mosby.
- Collier L, Oxford J: *Human virology*, ed 3, Oxford, England, 2006, Oxford University Press.
- Flint SJ, et al: *Principles of virology: molecular biology, pathogenesis and control of animal viruses*, ed 3, Washington, DC, 2009, American Society for Microbiology Press.
- Hall AJ, et al: Updated norovirus outbreak management and disease prevention guidelines, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 60:1-15, 2011.
- Knipe DM, et al: *Fields virology*, ed 5, Philadelphia, 2006, Lippincott Williams & Wilkins.
- Meulen V, Siddell S, Wege H: *Biochemistry and biology of coronaviruses*, New York, 1981, Plenum.
- Patel MM, Hall AJ, Vinjé J, et al: Noroviruses: a comprehensive review, *J Clin Virol* 44:1-8, 2009.
- Perlman S, Netland J: Coronaviruses post-SARS: update on replication and pathogenesis, *Nat Rev Microbiol* 7:439-450, 2009.

- Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG: *Clinical virology*, ed 3, Washington, DC, 2009, American Society for Microbiology Press.
- Strauss JM, Strauss EG: *Viruses and human disease*, ed 2, San Diego, 2007, Academic.
- Tan M, et al: Mutations within the P2 domain of norovirus capsid affect binding to human histo-blood group antigens: evidence for a binding pocket, *J Virol* 77:12562-12571, 2003.
- Voyles BA: *The biology of viruses*, ed 2, Boston, 2002, McGraw-Hill.
- Xi JN, et al: Norwalk virus genome cloning and characterization, *Science* 250:1580-1583, 1990.

#### **Páginas web**

- Centers for Disease Control and Prevention: *Norovirus*. [www.cdc.gov/ncidod/dvrd/revb/gastro/norovirus.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/revb/gastro/norovirus.htm). Accessed May 23, 2012.
- Kamps BS, Hoffmann C: *SARS reference*, 2003. [www.sarsreference.com/sarsref/preface.htm](http://www.sarsreference.com/sarsref/preface.htm). Accessed May 23, 2012.
- National Institute of Allergy and Infectious Diseases: *Severe acute respiratory syndrome*. [www.niaid.nih.gov/topics/sars/Pages/default.aspx](http://www.niaid.nih.gov/topics/sars/Pages/default.aspx). Accessed May 23, 2012.

## RESPUESTAS

1. Un resfriado común consiste en una infección de las vías respiratorias superiores y la etiología más probable es uno de los numerosos rinovirus o un coronavirus. Otros picornavirus (Coxsackie, echo), virus parainfluenza, virus respiratorio sincitial, metaneumovirus e incluso el virus de la gripe pueden producir síntomas de tipo catarral.

2. Los rinovirus y los coronavirus se replican poco o nada a 37 °C, por lo que se limitan al entorno más frío de la vía respiratoria superior.

3. Los virus se transmiten principalmente por contacto con manos, superficies o fómites contaminados, pero también pueden propagarse a través de aerosoles.

4. Existen múltiples etiologías microbianas de las gastroenteritis, y el tipo de deposición, la cronología del comienzo del cuadro y los antecedentes de exposición son pistas importantes para conocer la etiología de la enfermedad. Ante un cuadro con vómitos y diarrea se debe establecer el diagnóstico diferencial con las infecciones por *Bacillus cereus*, rotavirus y norovirus. El inicio de la infección producida por *B. cereus* tiene lugar en aproximadamente 4 horas, porque es el resultado de la intoxicación por la toxina preformada presente en los alimentos. Los norovirus precisan un tiempo suficiente para su replicación en un número suficiente de células y causar un daño suficiente que produzca la diarrea.

5. Los norovirus se unen a antígenos del grupo sanguíneo (ABO) de la superficie celular. La lesión de las vellosidades intestinales se pone de manifiesto por el ensanchamiento y el achatamiento; las células de las criptas también se ven afectadas y se inician procesos inflamatorios. Estos cambios causan la diarrea. El retraso del vaciamiento gástrico y la disminución de la motilidad gástrica causan las náuseas y los vómitos.

6. Los síntomas son el mejor método para diagnosticar la infección, pero también pueden emplearse la RT-PCR y la PCR cuantitativa en tiempo real. También pueden utilizarse pruebas de ELISA para la detección inmunológica.

## CASO CLÍNICO: RESPUESTAS

1. La gastroenteritis por rotavirus suele producirse en los lactantes y no en los adultos. Esta infección probablemente esté causada por un norovirus, como el virus de Norwalk.

2. La propagación de este virus tiene lugar mediante la ruta fecal-oral y probablemente a través de los alimentos.

3. Los norovirus son virus con cápside. Su cápside es resistente a los ácidos, los detergentes y la desecación.

4. El lavado de las manos tras utilizar el cuarto de baño es el mejor método para limitar la propagación de este virus.

# Paramixovirus

Un niño de 10 años presenta un cuadro de tos, conjuntivitis y rinitis con fiebre y linfadenopatía que progresó a un exantema que se extendió desde la línea del cabello a la cara y después al cuerpo. En 10 días la enfermedad parecía que comenzaba a remitir, pero una semana después de la aparición del exantema comenzó de forma aguda un cuadro de cefalea, vómitos y confusión que progresó a coma, lo que es compatible con el diagnóstico de encefalitis.

1. ¿Cómo se replica el virus del sarampión?
2. ¿Cuáles son los signos característicos del sarampión?
3. ¿Cómo se transmite?
4. ¿Por qué el niño era vulnerable al sarampión?
5. ¿Qué otras complicaciones se asocian con el sarampión?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

Los Paramixoviridae incluyen los siguientes géneros: *Morbillivirus*, *Paramyxovirus* y *Pneumovirus* (tabla 56-1). Entre los morbillivirus patógenos para el ser humano figura el virus del **sarampión**; entre los paramixovirus, los virus **parainfluenza** y de la **parotiditis**, y entre los neumovirus, el **virus respiratorio sincitial (VRS)** así como el recién descubierto, aunque relativamente frecuente, **metaneumovirus**. Sus viriones tienen morfologías y componentes proteicos similares, y comparten su capacidad para inducir una **fusión intercelular** (formación de sincitios y células grandes multinucleadas). En 1998, tras un brote de encefalitis grave en Malasia y Singapur, se identificó un nuevo grupo de paramixovirus de gran patogenicidad en el que se incluían dos virus causantes de zoonosis, el **virus Nipah** y el **virus Hendra**.

Estos patógenos producen algunas enfermedades importantes muy conocidas. El virus del sarampión provoca una infección generalizada potencialmente grave que se caracteriza por un exantema maculopapuloso (**rubéola**). Los virus parainfluenza causan infecciones de las vías respiratorias superiores e inferiores, principalmente en niños, como faringitis, laringotraqueobronquitis, bronquitis, bronquiolitis y neumonía. El virus de la parotiditis origina una infección sistémica cuya manifestación clínica más evidente es la parotiditis. El VRS ocasiona infecciones leves de las vías respiratorias superiores tanto en niños como en adultos, aunque en los recién nacidos puede provocar neumonías potencialmente mortales.

Los virus del sarampión y de la parotiditis solamente tienen un **serotipo**, por lo que una **vacuna atenuada** confiere una protección eficaz. En EE.UU. y otros países desarrollados, la aplicación con éxito de programas de vacunación basados en vacunas atenuadas frente al sarampión y la parotiditis las han convertido en enfermedades infrecuentes. En especial, estos programas han hecho posible la eliminación casi total de las secuelas graves del sarampión.

## ESTRUCTURA Y REPLICACIÓN

Los paramixovirus son virus relativamente grandes que poseen un genoma compuesto por una molécula de **ácido ribonucleico (ARN) monocatenario de sentido negativo**

(5 a  $8 \times 10^6$  Da) contenida en una nucleocápside helicoidal rodeada de una **envoltura** pleomórfica de aproximadamente 156 a 300 nm (fig. 56-1). En muchos aspectos son similares a los ortomixovirus, aunque su tamaño es mayor y carecen del genoma segmentado de los virus de la gripe (cuadro 56-1). A pesar de que existen parecidos entre los genomas de los paramixovirus, el orden de las regiones codificadoras de proteínas difiere en los distintos géneros. La tabla 56-2 ofrece una lista de los productos genéticos del virus del sarampión.

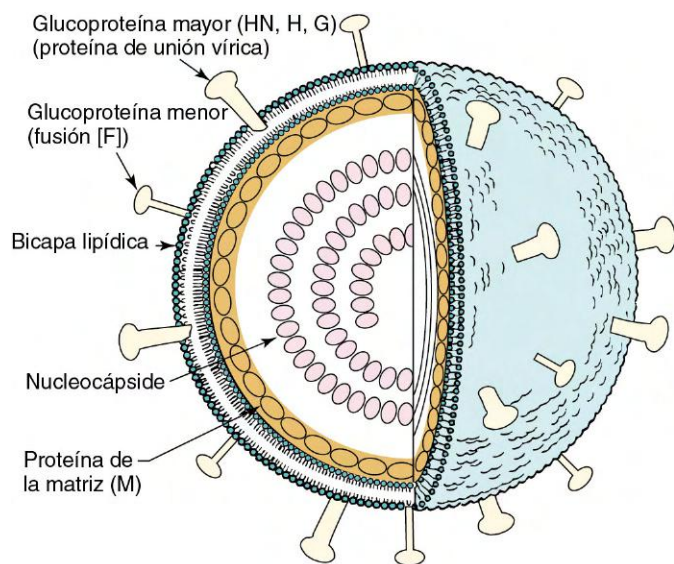
La nucleocápside está formada por ARN monocatenario de sentido negativo asociado a la nucleoproteína (**NP**), la fosfoproteína polimerasa (**P**) y una proteína de gran tamaño (**L**). La proteína L es la polimerasa de ARN, la proteína P facilita la síntesis del ARN, y la proteína NP colabora en el mantenimiento de la estructura del genoma. La nucleocápside se une a la proteína de la matriz (**M**) que tapiza el interior de la envoltura del virión. La envoltura contiene dos glucoproteínas, una proteína de fusión (**F**) que facilita la fusión de las membranas vírica y de la célula hospedadora, y una proteína de unión vírica (hemaglutinina-neuraminidasa [**HN**], hemaglutinina [**H**] o glucoproteína [**G**]) (v. cuadro 56-1). Para expresar la actividad de fusión de membrana, la proteína F se debe activar por un mecanismo de escisión proteolítica que genera los glucopéptidos  $F_1$  y  $F_2$ , que se mantienen unidos entre sí a través de un puente disulfuro.

La replicación de los paramixovirus se inicia con la unión de la proteína HN, H o G de la envoltura del virión al ácido siálico de los glucolípidos y las glucoproteínas de la superficie celular. El virus del sarampión se une a una proteína, la CD46 (proteína cofactor de membrana [**MCP**]), presente en la

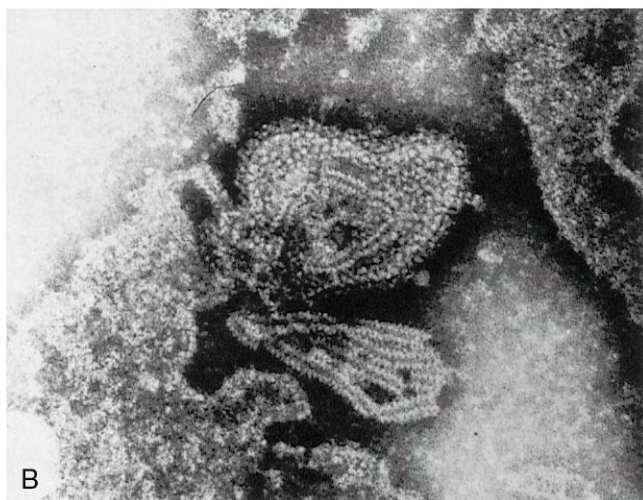
**Tabla 56-1** Paramyxoviridae

| Género               | Patógeno humano                                      |
|----------------------|--|
| <i>Morbillivirus</i> | Virus del sarampión                                  |
| <i>Paramyxovirus</i> | Virus parainfluenza 1 a 4<br>Virus de la parotiditis |
| <i>Pneumovirus</i>   | Virus sincitial respiratorio<br>Metaneumovirus       |





A



B

**Figura 56-1** **A**, Modelo de paramixovirus. La nucleocápside helicoidal (formada por un ARN monocatenario de sentido negativo y la proteína P, la nucleoproteína y la proteína mayor) se une a la proteína de la matriz (M) en la superficie de la membrana de la envoltura. La nucleocápside contiene actividad de transcriptasa de ARN. La envoltura contiene la glucoproteína de unión vírica (hemaglutinina-neuraminidasa [HN], hemaglutinina [H] o proteína G [G], dependiendo del virus) y la proteína de fusión (F). **B**, Microfotografía electrónica de un paramixovirus desorganizado en el que se observa la nucleocápside helicoidal. (**A**, modificado de Jawetz E, Melnick JL, Adelberg EA: *Review of medical microbiology*, 17.<sup>a</sup> ed., Norwalk, Conn, 1987, Appleton & Lange; **B**, cortesía de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Atlanta.)

mayor parte de los tipos celulares, y también a la CD150, una molécula de activación de la transmisión de señales en el linfocito (SLAM), que se expresa en los linfocitos T y B activados. La CD46 protege a la célula del complemento regulando la activación del mismo y también se comporta como receptor para el virus herpes humano 6 y algunas cepas de adenovirus. La SLAM regula las respuestas TH1 y TH2 y el virus del sarampión puede alterar esta regulación. La proteína F estimula la fusión de la envoltura a la membrana plasmática. Los paramixovirus también son capaces de inducir una fusión intercelular que da lugar a células gigantes multinucleadas (sincitios).

## CUADRO 56-1

## Características propias de Paramixoviridae

Virión grande constituido por un genoma de ARN de sentido negativo en una nucleocápside helicoidal rodeada por una envoltura que contiene una proteína de unión vírica (hemaglutinina-neuraminidasa [HN] en los virus parainfluenza y virus de la parotiditis; hemaglutinina [H], en el virus del sarampión, y glucoproteína [G], en el virus respiratorio sincitial [VRS]) y una glucoproteína de fusión (F).

Los tres géneros se pueden distinguir por las actividades de la proteína de unión vírica: la HN del virus parainfluenza y del virus de la parotiditis se une al ácido siálico y tiene actividad hemaglutinina y neuraminidasa, y la H del virus del sarampión se une a receptores de proteínas y también tiene actividad de hemaglutinina, pero la G del VRS se une pero carece de esta actividad.

El virus se multiplica en el citoplasma.

Los viriones entran en la célula por fusión con la membrana plasmática y salen emergiendo a través de la misma.

Los virus inducen una fusión entre células, generando células gigantes multinucleadas.

Paramixoviridae se transmiten por las gotas respiratorias, iniciando su infección en las vías respiratorias.

La inmunidad mediada por células es la responsable de la mayoría de los síntomas, pero es esencial para controlar la infección.

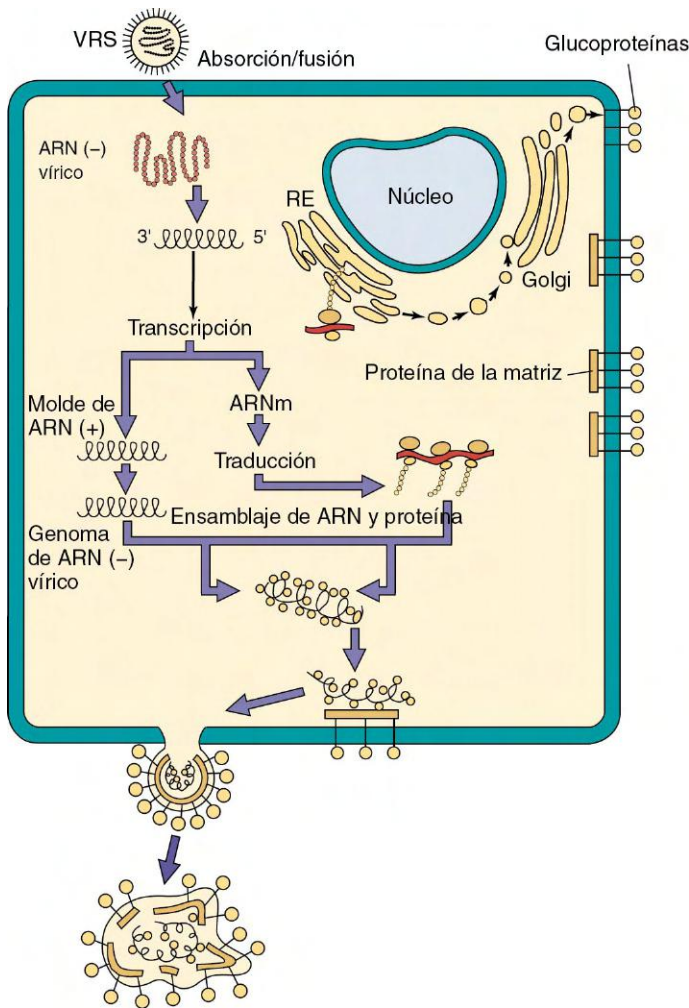
La replicación del genoma se produce de forma similar a la de otros virus ARN de cadena negativa (p. ej., rabdovirus). La polimerasa de ARN se introduce en la célula como un componente de la nucleocápside. La transcripción, la síntesis proteica y la replicación del genoma tienen lugar en el citoplasma de la célula hospedadora. El genoma se transcribe en ARN mensajeros (ARNm) individuales y un molde completo positivo de ARN. Los nuevos genomas se unen a proteínas L, N y NP para formar nucleocápsides helicoidales que se asocian a las proteínas M de las membranas plasmáticas modificadas con glucoproteína vírica. Las glucoproteínas se sintetizan y se procesan de manera semejante a las glucoproteínas celulares. Los viriones maduros atraviesan por

**Tabla 56-2** Proteínas codificadas por el virus del sarampión

| Productos genéticos          | Localización en el virión                     | Función  |
|------------------------------|---|--|
| Nucleoproteína (NP)          | Proteína mayor interna                        | Protección del ARN vírico  |
| Fosfoproteína polimerasa (P) | Asociación a nucleoproteína                   | Parte del complejo de transcripción  |
| Matriz (M)                   | Dentro de la envoltura del virión             | Ensamblaje de viriones   |
| Proteína de fusión (F)       | Glucoproteína de la envoltura transmembranosa | La proteína favorece la fusión de células, la hemólisis y la entrada del virus |
| Hemaglutinina (H)            | Glucoproteína de la envoltura transmembranosa | Proteínas de unión vírica  |
| Proteína mayor (L)           | Asociación a nucleoproteína                   | Polimerasa   |

Modificada de Fields BN: *Virology*, Nueva York, 1985, Raven.

\*En orden en el genoma.



**Figura 56-2** Replicación de los paramixovirus. El virus se une a glucolípidos o proteínas, y se fusiona a la superficie celular. A partir del genoma se transcriben ARN mensajeros (*ARNm*) individuales para cada proteína y un molde completo. La replicación tiene lugar en el citoplasma. Las proteínas se asocian con el genoma y la nucleocápside se une a la matriz y a la membrana plasmática modificada con glucoproteínas. El virus abandona la célula por gemación. (-), sentido negativo; (+), sentido positivo; *RE*, retículo endoplásmico; *VRS*, virus respiratorio sincitial. (Modificado de Balows A y cols.: *Laboratory diagnosis of infectious diseases: principles and practice*, Nueva York, 1988, Springer-Verlag.)

gemación la membrana plasmática de la célula hospedadora y la abandonan sin destruirla. En la **figura 56-2** se ilustra la replicación de los paramixovirus por medio del ciclo infeccioso del VRS.

### VIRUS DEL SARAPIÓN

El sarampión es uno de los cinco exantemas clásicos de la infancia, junto con la rubéola, la roséola, el eritema infeccioso y la varicela. Históricamente era una de las infecciones víricas más habituales y desagradables, con posibles secuelas. Con anterioridad al año 1960 el exantema con fiebre elevada, tos, conjuntivitis y rinitis afectaba a más del 90% de la población de edad inferior a 20 años. Desde que se introdujo la vacuna atenuada en 1993, en EE.UU. se han descrito menos de 1.000 casos. En el ámbito mundial, en las poblaciones sin vacunar el sarampión sigue siendo una de las causas más importantes de morbilidad (45 millones de casos al año) y mortalidad (1 a 2 millones al año).

### CUADRO 56-2

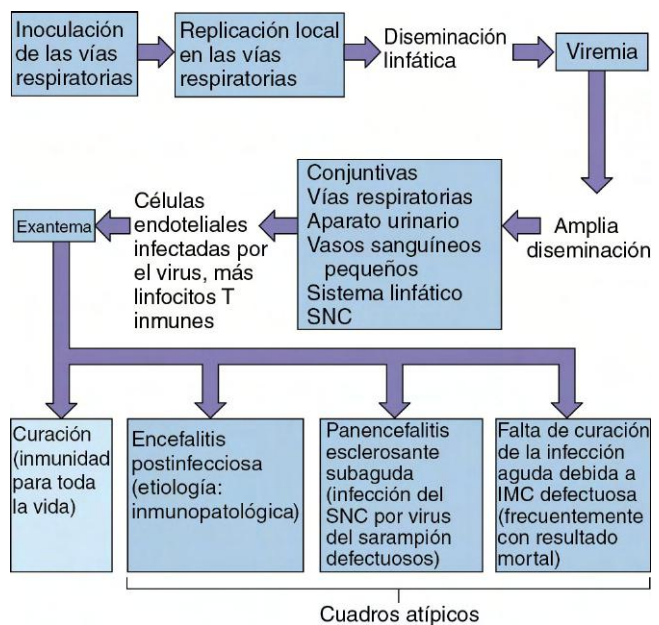
#### Mecanismos patogénicos del virus del sarampión

- El virus infecta las células epiteliales de las vías respiratorias.
- El virus experimenta una diseminación sistémica por los linfocitos y por **viremia**.
- El virus se replica en las células de la conjuntiva, las vías respiratorias, el aparato urinario, el sistema linfático, los vasos sanguíneos y el sistema nervioso central.
- El exantema está provocado por la respuesta de los linfocitos T a las células epiteliales infectadas por el virus que revisten los capilares.
- El virus provoca inmunodepresión.
- La **inmunidad mediada por células** es esencial para controlar la infección.
- Pueden producirse secuelas en el sistema nervioso central debidas a la inmunopatogenia (encefalitis postinfección del sarampión) o desarrollo de mutantes defectuosos (panencefalitis esclerosante subaguda).

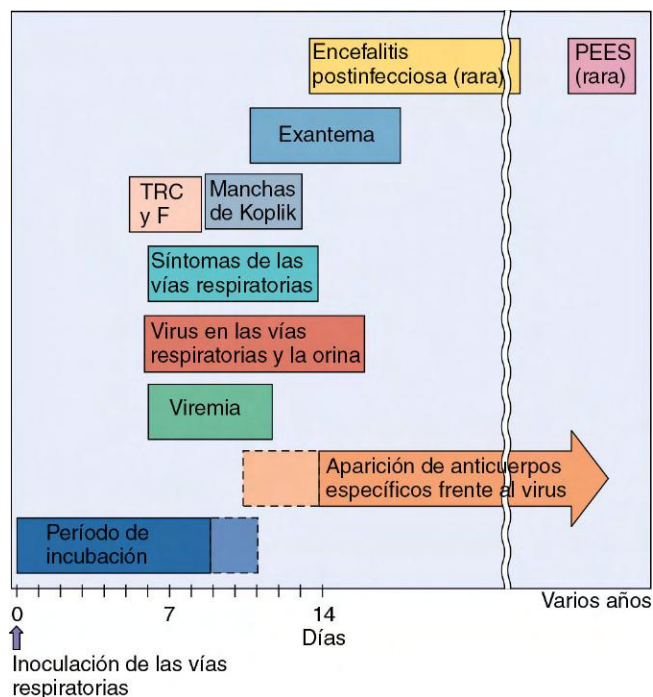
### Patogenia e inmunidad

El virus del sarampión es conocido por su facilidad para provocar la fusión celular, dando lugar a células gigantes (**cuadro 56-2**). Como resultado de ello, el virus puede pasar directamente de una célula a otra y eludir el control de la respuesta humoral. Las inclusiones aparecen sobre todo en el citoplasma y están compuestas de partículas víricas incompletas. La producción vírica tiene lugar cuando finalmente se produce la lisis celular. En determinados tipos de células (p. ej., células del cerebro humanas) pueden aparecer infecciones persistentes sin que tenga lugar ningún proceso de lisis.

El virus del sarampión es **sumamente contagioso** y se transmite de una persona a otra a través de **gotitas respiratorias** (**fig. 56-3**). Tras la replicación local del virus en las células epiteliales de las vías respiratorias, el virus infecta los monocitos



**Figura 56-3** Mecanismos de diseminación del virus del sarampión en el interior del organismo y patogenia del sarampión. *IMC*, inmunidad celular; *SNC*, sistema nervioso central.



**Figura 56-4** Evolución cronológica de la infección por el virus del sarampión. Los síntomas prodrómicos característicos son tos, rinitis, conjuntivitis y fotofobia (TRC y F), seguidos de la aparición de manchas de Koplik y exantema. PEES, panencefalitis esclerosante subaguda.

y los linfocitos y se disemina por el sistema linfático y mediante viremia asociada a células. La amplia diseminación del virus provoca una infección de la conjuntiva, las vías respiratorias, el aparato urinario, los pequeños vasos sanguíneos, el sistema linfático y el sistema nervioso central. El exantema típico maculopapuloso del sarampión es producido por la acción de los linfocitos T inmunes dirigidos frente a las células endoteliales infectadas por el virus del sarampión que revisten el interior de los pequeños vasos sanguíneos. La mayoría de los pacientes se recupera del exantema y conserva una **inmunidad** frente a este virus **durante toda la vida**. Los casos mortales pueden deberse a neumonía, diarrea o encefalitis. La **figura 56-4** muestra la evolución cronológica de la infección por el virus del sarampión.

El virus del sarampión puede provocar encefalitis a través de tres mecanismos: 1) infección directa de las neuronas, 2) encefalitis postinfecciosa, la cual podría contar con mediación inmunitaria, y 3) panencefalitis esclerosante subaguda (PEES) provocada por una variante defectuosa del virus del sarampión que se origina durante la fase aguda del cuadro. El virus de la PEES actúa como un virus lento y origina efectos citopatológicos en las neuronas y sintomatología muchos años después de la enfermedad aguda.

El virus del sarampión y otros paramixovirus son excelentes inductores de interferón  $\alpha$  y  $\beta$ , que activan las células citolíticas naturales (NK). La inmunidad celular es la responsable de la mayoría de los síntomas, aunque es esencial para el control de la infección por el virus del sarampión. Los niños con deficiencias en los linfocitos T infectados por este virus presentan un cuadro atípico de **neumonía de células gigantes sin exantema**. Los anticuerpos, incluidos los anticuerpos maternos y los debidos a la inmunización pasiva, pueden bloquear la diseminación vírica del virus y evitar o aminorar la enfermedad. La protección frente a la reinfección dura toda la vida.

Durante el período de incubación, el sarampión reduce el recuento de eosinófilos y linfocitos, incluidos los B y T, y

deprime su respuesta a la activación (mitógenos). El virus deprime la respuesta inmunitaria mediante 1) la infección directa de los monocitos y los linfocitos B y T y 2) la depresión de la producción de interleucina 12 (IL-12) y de las respuestas de los linfocitos T cooperadores de tipo TH1. La depresión de las respuestas inmunitarias mediadas por células y las respuestas de hipersensibilidad de tipo retardado (HTR) aumenta el riesgo de sufrir infecciones oportunistas y de otro tipo. Esta inmunodepresión dura semanas o meses después de la enfermedad.

## Epidemiología

El desarrollo de programas eficaces de vacunación ha convertido el sarampión en una enfermedad infrecuente en EE.UU. En las áreas que carecen de un programa de vacunación, las epidemias tienden a aparecer en ciclos de 1 a 3 años cuando se ha acumulado un número suficiente de personas vulnerables. Muchos de estos casos se producen en niños en edad preescolar que no se han vacunado y viven en grandes áreas urbanas. La incidencia de la infección alcanza un máximo en invierno y primavera. El sarampión sigue siendo habitual en las personas residentes en países en vías de desarrollo, especialmente en individuos que se niegan a ser vacunados o que no han recibido una dosis de recuerdo en la adolescencia. Los sujetos inmunodeprimidos y desnutridos aquejados de sarampión pueden ser incapaces de eliminar la infección, lo que provoca su muerte. Es la causa más significativa de muerte en niños de 1 a 5 años de edad en diversos países.

El sarampión, que se puede transmitir por las secreciones respiratorias antes y después de la aparición de los síntomas característicos, es una de las infecciones más contagiosas conocidas (**cuadro 56-3**). En un hogar, aproximadamente el

### CUADRO 56-3

#### Epidemiología del sarampión

##### Factores de la enfermedad/víricos

- El virus tiene un virión con envoltura grande que se inactiva fácilmente por desecación y en medio ácido
- El período de contagio precede a los síntomas
- El único hospedador es el ser humano
- Solamente existe un serotipo
- La inmunidad es para toda la vida

##### Transmisión

Inhalación de gotas respiratorias de gran tamaño

##### ¿Quién corre riesgos?

- Individuos sin vacunar
- Individuos con malnutrición, que presentan cuadros más graves
- Individuos inmunodeprimidos, que presentan cuadros más graves

##### Geografía/estación

- El virus se encuentra en todo el mundo
- El virus es endémico desde otoño hasta primavera, posiblemente debido a la aglomeración de gente en lugares cerrados

##### Métodos de control

- Se puede administrar una vacuna viva atenuada (variantes Schwartz o Moraten de la cepa B Edmonston)
- Tras la exposición se puede administrar una inmunoglobulina sérica

85% de los sujetos vulnerables expuestos se infecta, y el 95% de éstos desarrolla un cuadro clínico.

El virus del sarampión tan sólo posee un serotipo, únicamente infecta al ser humano y la infección acostumbra a manifestarse con síntomas. Estas propiedades facilitaron el desarrollo de programas de vacunación eficaces. Una vez se introdujo la vacunación, en EE.UU. la incidencia anual de sarampión descendió espectacularmente, de 300 a 1,3 por 100.000 (estadísticas estadounidenses de 1981 a 1988). Este cambio representa una reducción del 99,5% de la incidencia de la infección con respecto al período prevacunado de 1955 a 1962. La incidencia de casos de sarampión se debe notificar a los departamentos de salud federales y estatales.

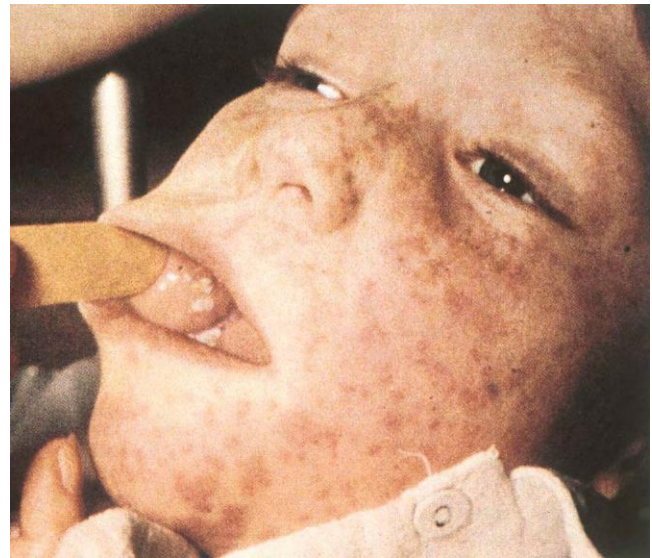
A pesar de la eficacia de los programas de vacunación, el mal cumplimiento y la existencia de una población no vacunada todavía (menores de 2 años) sigue condicionando que existan personas susceptibles. El virus puede reaparecer en una comunidad o bien puede llegar a ella a través de inmigrantes procedentes de regiones del planeta que carecen de programas de vacunación eficaces. Los brotes de sarampión son más frecuentes de nuevo en EE.UU., Francia e Inglaterra. En 2011, la mayoría de los casos notificados en EE.UU. fueron importados de otros países, y la mayoría de los pacientes no estaban vacunados. Se ha relacionado un brote de sarampión en una escuela infantil (10 niños de edad excesivamente corta como para haber recibido la vacuna y dos adultos) con un lactante originario de Filipinas.

### Enfermedades clínicas

El sarampión es una enfermedad febril grave (tabla 56-3). El período de incubación dura de 7 a 13 días y el pródromo empieza con fiebre elevada y «TRC y F» (tos, rinitis, conjuntivitis y fotofobia). La infectividad de la enfermedad es máxima a lo largo de este período.

Dos días después del período prodrómico aparecen las típicas lesiones de las membranas mucosas conocidas como **manchas de Koplik** (fig. 56-5). Casi siempre se localizan en la mucosa bucal junto a los molares, aunque también pueden encontrarse en otras membranas mucosas, como las conjuntivas y la mucosa vaginal. Estas lesiones vesiculares, que duran de 24 a 48 horas, suelen ser pequeñas (1 a 2 mm) y se describen como granos de sal rodeados de un halo rojizo. Su aparición en la cavidad bucal permite establecer el diagnóstico de certeza del sarampión.

A lo largo de las 12 a 24 horas siguientes a la aparición de las manchas de Koplik comienza a formarse el **exantema**



**Figura 56-5** Manchas de Koplik en la boca y exantema. Las manchas de Koplik acostumbran a preceder al exantema del sarampión, y se pueden observar durante los primeros 1 o 2 días tras la aparición del exantema. (Cortesía del Dr. JI Pugh, St Albans City Hospital, West Hertfordshire, Reino Unido; tomado de Emond RTD, Rowland HAK: *A color atlas of infectious diseases*, 3.ª ed., Londres, 1995, Mosby.)

del sarampión inmediatamente debajo de las orejas, el cual se extiende por todo cuerpo. El **exantema** es **maculopapuloso** y suele ser muy extenso, y las lesiones confluyen de manera frecuente. El exantema, que tarda de 1 a 2 días en cubrir todo el cuerpo, desaparece por el mismo orden con que apareció en el organismo. La fiebre es más elevada y el paciente se siente más débil el día de aparición del exantema (fig. 56-6).

La **neumonía**, que también puede ser una complicación grave, justifica el 60% de las muertes causadas por el sarampión. La mortalidad asociada a la neumonía, igual que la incidencia de las otras complicaciones relacionadas con el sarampión, es mayor en los sujetos desnutridos y en las edades extremas de la vida. En los pacientes con neumonía asociada al virus del sarampión es frecuente que aparezca una infección **bacteriana secundaria**.

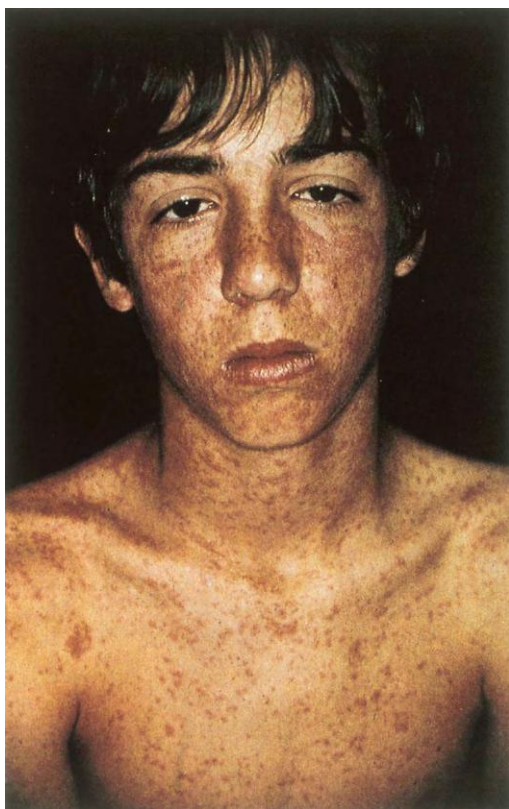
Una de las complicaciones más temidas del sarampión es la **encefalitis**, que puede llegar a afectar hasta al 0,5% de los infectados y ser mortal en el 15% de los casos. La encefalitis rara vez aparece durante la fase aguda de la enfermedad, sino que acostumbra a manifestarse entre 7 y 10 días después de su inicio. Esta **encefalitis postinfecciosa** se debe a reacciones inmunopatológicas, se asocia a un proceso de desmielinización de las neuronas y afecta con una mayor frecuencia a niños mayores y adultos.

En sujetos vacunados con la vacuna inactivada antigua y que posteriormente contrajeron una infección por el virus epidémico se produjeron casos de **sarampión atípico**. Rara vez puede suceder en los individuos vacunados con la vacuna basada en el virus atenuado. La sensibilización previa con protección insuficiente estimula la respuesta inmunopatológica como consecuencia de la exposición al virus del sarampión epidémico. La enfermedad se manifiesta de forma brusca y se caracteriza por unas manifestaciones más intensas del sarampión.

La **panencefalitis esclerosante subaguda** es una secuela neurológica muy tardía del sarampión de extraordinaria gravedad que afecta aproximadamente a 7 pacientes de cada millón. La incidencia de la PEES se ha reducido drásticamente

**Tabla 56-3** Consecuencias clínicas de la infección por el virus del sarampión

| Enfermedad                           | Síntomas  |
|--------------------------------------|---|
| Sarampión                            | Exantema maculopapuloso característico, tos, conjuntivitis, rinitis, fotofobia, manchas de Koplik.<br><i>Complicaciones:</i> otitis media, laringotraqueobronquitis, neumonía, ceguera, encefalitis |
| Sarampión atípico                    | Exantema más intenso (más marcado en zonas distales); posibles vesículas, petequias, púrpura o urticaria  |
| Encefalitis tras sarampión           | Inicio agudo de cefalea, confusión, vómitos, posible coma después de la desaparición del exantema   |
| Panencefalitis esclerosante subaguda | Síntomas del sistema nervioso central (p. ej., cambios de la personalidad, comportamiento y memoria; contracciones mioclónicas; espasticidad; ceguera)  |



**Figura 56-6** Exantema del sarampión. (De Habif TP: *Clinical dermatology: color guide to diagnosis and therapy*, St. Louis, 1985, Mosby.)

como consecuencia de la aplicación de los programas de vacunación frente al sarampión.

Esta enfermedad aparece cuando un virus defectuoso del sarampión sobrevive en el cerebro y actúa como un virus lento. El virus se puede multiplicar y diseminarse directamente de una célula a otra, pero no se libera. La PEES es más prevalente en niños que se infectaron por primera vez con anterioridad a los 2 años de edad, y se manifiesta aproximadamente 7 años después del sarampión clínico. El paciente presenta cambios de la personalidad, comportamiento y memoria, seguidos de contracciones mioclónicas, ceguera y espasmos. Los pacientes con PEES suelen presentar niveles elevados de anticuerpos frente al virus del sarampión en sangre y líquido cefalorraquídeo.

Los niños inmunodeprimidos y desnutridos presentan el riesgo más elevado de padecer cuadros graves de sarampión (caso clínico 56-1). En los niños que carecen de inmunidad mediada por los linfocitos T aparece una **neumonía de células gigantes sin exantema**. Mientras que la tasa de mortalidad del sarampión en EE.UU. es de tan sólo el 0,1%, en los niños con desnutrición las complicaciones, los casos de infección bacteriana secundaria grave y los casos que cursan con neumonía resultan en una mortalidad del 60%.

### Diagnóstico de laboratorio

Las manifestaciones clínicas del sarampión acostumbran a ser tan características que rara vez se necesitan pruebas de laboratorio para establecer el diagnóstico. El virus del sarampión es difícil de aislar y de cultivar, aunque puede hacerse en cultivos primarios de células humanas o de mono. Se recomienda intentarlo a partir de secreciones de las vías respiratorias, orina, sangre y tejido cerebral. Lo mejor es recoger muestras respiratorias y de sangre durante la fase prodrómica y hasta 1-2 días tras la aparición del exantema.

### CASO CLÍNICO 56-1

#### Sarampión en niños inmunodeprimidos

La ausencia de una respuesta inmunitaria celular permite que la infección por sarampión progrese en los pacientes inmunodeprimidos y tenga una mala evolución. En un caso publicado por Pullan y cols. (*Br Med J* 1:1562-1565, 1976), una niña que recibía quimioterapia por una leucemia linfoblástica aguda (LLA) fue tratada con inmunoglobulina de banco a los 3 días de haberse expuesto al sarampión. A pesar del tratamiento con IgG, a los 23 días de la exposición la paciente presentó un exantema de tipo sarampionoso extenso, que se hizo hemorrágico. Tuvo fiebre de 39,5 °C y bronconeumonía. Se cultivó el virus del sarampión en las secreciones nasofaríngeas y la inmunohistoquímica demostró células gigantes (sincitiales) que contenían el antígeno del sarampión en las secreciones. Se interrumpió la quimioterapia y recibió varias dosis masivas de inmunoglobulina. La paciente empezó a mejorar al mes de aparecerle el exantema.

En otro caso un niño que recibió tratamiento por una LLA durante 2,5 años sufrió infecciones graves por el virus del herpes simple en la boca y herpes zóster en el tronco. Durante el tercer año de tratamiento el paciente se expuso al sarampión a través de su hermana y recibió IgG de banco. A los 19 días sufrió síntomas respiratorios leves, sin exantema. A los 29 días el paciente se negó a acudir a la escuela y presentó comportamientos anormales. Esos cambios de conducta evolucionaron. A las 9 semanas presentó convulsiones motoras focales, obnubilación progresiva, habla farfullante y confusión, que evolucionaron al coma con fallecimiento a los 8 días de aparecer las convulsiones. La serología demostró ausencia de anticuerpos frente al sarampión. La autopsia demostró presencia de citomegalovirus en los pulmones, pero no de sarampión. El encéfalo mostró una degeneración extensa, pero no se aisló virus de las muestras. Los cortes del encéfalo mostraron cuerpos de inclusión intranucleares y citoplasmáticos grandes con estructuras tubulares, que se parecían a las nucleocápsides del sarampión en el citoplasma. La inmunofluorescencia con anticuerpo obtenido de individuos con panencefalitis esclerosante subaguda (PEES) o anticuerpos antisarampión indicaron que existía antígeno del sarampión. Estos casos ilustran la extensa patología que puede producir el sarampión en pacientes que no tienen una respuesta competente de los linfocitos T. La ausencia de control inmunitario permitió que el virus progresara hacia el encéfalo, donde él o una variante del mismo (PEES) determinaron las lesiones que cursaron con encefalitis.

El antígeno del virus del sarampión se puede detectar mediante técnicas de inmunofluorescencia en las células faríngeas o en muestras de sedimento urinario; el genoma de este virus se puede detectar a través de la reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa (RT-PCR) en cualquiera de las muestras enumeradas anteriormente. En células obtenidas de las vías respiratorias superiores y del sedimento urinario, teñidas con Giemsa, se pueden observar los efectos citopatológicos característicos, como la presencia de células gigantes multinucleadas con cuerpos de inclusión citoplasmáticos.

Cuando el exantema aún está presente se pueden detectar los anticuerpos, especialmente inmunoglobulina M (IgM). La infección por el virus del sarampión se puede confirmar por medio de la detección de la seroconversión o de un incremento al cuádruple del título de anticuerpos específicos

frente al virus entre el suero obtenido durante la fase aguda y el de la fase de convalecencia.

### Tratamiento, prevención y control

La vacuna atenuada frente al virus del sarampión, que se utiliza desde 1963, es la responsable de una reducción significativa de la incidencia del sarampión en EE.UU. Actualmente se utilizan las cepas Schwartz o Moraten de la vacuna inicial basada en la cepa Edmonston B. La vacuna atenuada se administra a todos los niños a los 2 años de edad en combinación con las vacunas frente a la parotiditis y la rubéola (**vacuna frente al sarampión, la parotiditis y la rubéola [SPR]**) y la vacuna frente a la varicela (**cuadro 56-4**). A pesar de que la inmunidad conferida es eficaz en más del 95% de los individuos vacunados en la primera infancia, en numerosos estados de EE.UU. se recomienda llevar a cabo una nueva vacunación en todos los niños antes de su acceso a la enseñanza secundaria o la universidad. La información incorrecta acerca de los riesgos de la inmunización hizo que muchos padres no vacunasen a sus hijos, exponiéndoles al riesgo de sufrir la infección y la enfermedad. Debido al carácter contagioso del sarampión, la disminución de la población inmunizada al 93% supone un riesgo de que se produzca un brote de sarampión.

Tal como se ha descrito previamente, una vacuna basada en el virus inactivado del sarampión que se introdujo en 1963 no confería una protección adecuada, de modo que se interrumpió su administración debido a que sus receptores presentaban un riesgo mayor de padecer sarampión atípico grave en caso de contraer la infección. Aunque el sarampión constituye un virus que podría ser erradicado por medio de medidas apropiadas, ya que se trata de un virus restringido al ser humano que contiene un único serotipo, las dificultades que implica la distribución de la vacuna a regiones carentes de dispositivos de refrigeración adecuados (como sucede en África) y las redes de distribución han impedido su eliminación.

Los hospitales de las áreas que padecen epidemias de sarampión pueden verse obligados a vacunar o comprobar el estado inmunitario de sus empleados con el fin de reducir el riesgo de transmisión nosocomial. La vacuna frente a SPR no debe administrarse a mujeres embarazadas, pacientes inmunodeprimidos, individuos alérgicos a gelatina o neomicina (componentes de la vacuna). Los individuos inmunodeprimidos vulnerables expuestos al virus han de recibir una inmunoglobulina para reducir el riesgo y la gravedad de la enfermedad clínica. Este producto es más eficaz cuando se administra a lo largo de los 6 días siguientes a la exposición. El

tratamiento con dosis elevadas de vitamina A reduce el riesgo de mortalidad por sarampión y es una pauta recomendada por la Organización Mundial de la Salud. No existe ningún tratamiento antiviral específico frente al sarampión.

## VIRUS PARAINFLUENZA

Los virus parainfluenza, que se descubrieron a finales de los años cincuenta, son virus respiratorios que acostumbran a provocar **síntomas moderados similares a los del resfriado**, aunque también pueden provocar **afecciones graves de las vías respiratorias**. Dentro del género parainfluenza existen cuatro tipos serológicos patógenos para el ser humano. Los tipos 1, 2 y 3 sólo son comparables al VRS como causas importantes de infecciones graves de las vías respiratorias inferiores en lactantes y niños pequeños. Suelen provocar sobre todo **laringotraqueobronquitis (crup)**. El tipo 4 solamente origina una infección moderada de las vías respiratorias superiores en niños y adultos.

### Patogenia e inmunidad

Los virus parainfluenza infectan las células epiteliales de las vías respiratorias superiores (**cuadro 56-5**). El virus se replica con mayor rapidez que los virus del sarampión y la parotiditis, y puede dar lugar a la formación de células gigantes y lisis celular. A diferencia de los virus del sarampión y la parotiditis, los virus parainfluenza rara vez provocan viremia. Generalmente los virus permanecen en las vías respiratorias superiores y tan sólo causan síntomas de resfriado. Aproximadamente en el 25% de los casos el virus se disemina hacia las vías respiratorias inferiores, y la enfermedad puede evolucionar a una laringotraqueítis grave en un 2% o un 3% de los pacientes.

La respuesta de inmunidad celular ocasiona lesiones celulares a la vez que confiere protección. Las respuestas de IgA son protectoras, pero de corta duración. Los virus parainfluenza manipulan la inmunidad celular para limitar el desarrollo de memoria inmunitaria. Los múltiples serotipos y la corta duración de la inmunidad tras la infección natural hacen que las reinfecciones sean habituales, aunque provocan un cuadro más leve, lo que sugiere una inmunidad por lo menos parcial.

### Epidemiología

Los virus parainfluenza son ubicuos y su infección es habitual (**cuadro 56-6**). El virus se transmite por contacto de una persona con otra, así como a través de las gotitas respiratorias. En lactantes y niños menores de 5 años suele producirse una infección primaria. Se producen reinfecciones a lo largo de

#### CUADRO 56-4

##### Vacuna de sarampión-parotiditis-rubéola

Composición: virus vivos atenuados  
 Sarampión: subcepas Schwartz o Moraten de la cepa Edmonston B  
 Parotiditis: cepa Jeryl Lynn  
 Rubéola: cepa RA/27-3  
 Programa de vacunación: a los 15-24 meses, y a los 4-6 años o antes de entrar en la escuela secundaria (12 años)  
 Eficacia: 95% de inmunidad para toda la vida con una única dosis

Datos de la actualización de la inmunización de adultos. Recomendaciones del Immunization Practices Advisory Committee (ACIP), *MMWR Recomm Rep* 40(RR-12):1-94, 1991.

#### CUADRO 56-5

##### Mecanismos patogénicos de los virus parainfluenza

Existen cuatro serotipos de virus.  
 La infección está **limitada a las vías respiratorias**; lo más frecuente es una afección de las vías respiratorias superiores, pero pueden producirse cuadros graves con las infecciones de las vías respiratorias inferiores.  
 Los virus parainfluenza *no* causan viremia ni producen una enfermedad sistémica.  
 Entre los cuadros se incluyen síntomas **parecidos al resfriado, bronquitis** (inflamación de los bronquios) y **crup** (laringotraqueobronquitis).  
 La infección provoca una inmunidad protectora de corta duración.

## CUADRO 56-6

**Epidemiología de las infecciones por el virus parainfluenza****Factores de la enfermedad/víricos**

El virus tiene un gran virión con envoltura que se inactiva fácilmente con la desecación y el medio ácido

El período de contagio es anterior a los síntomas y puede suceder en ausencia de éstos

El único hospedador es el ser humano

Al cabo de un cierto tiempo puede producirse una reinfección

**Transmisión**

Inhalación de gotas respiratorias de gran tamaño

**¿Quién corre riesgos?**

Niños: riesgo de enfermedad moderada o laringotraqueobronquitis

Adultos: riesgo de reinfección con síntomas más leves

**Geografía/estación**

El virus es ubicuo en todo el mundo

La incidencia es estacional

**Métodos de control**

No existen métodos de control

toda la vida, lo que indica que la inmunidad es breve. Las infecciones por los virus parainfluenza de tipos 1 y 2, las causas principales de laringotraqueobronquitis, suelen aparecer en otoño, mientras que las infecciones por los virus parainfluenza de tipo 3 se producen durante todo el año. Todos estos virus se extienden rápidamente en los hospitales y pueden provocar brotes epidémicos en los servicios de neonatología y pediatría.

**Enfermedades clínicas**

Los virus parainfluenza 1, 2 y 3 pueden provocar síndromes de las vías respiratorias que comprenden desde una **infección leve de las vías respiratorias superiores** similar a un resfriado (rinitis, faringitis, bronquitis leve, sibilancias y fiebre) hasta **bronquiolitis y neumonía**. Los niños de más edad y los adultos suelen experimentar infecciones más leves que las que se observan en los niños pequeños, aunque los ancianos pueden padecer neumonías.

Una infección por el virus parainfluenza en los lactantes puede ser más grave que las infecciones de los adultos, provocando bronquiolitis, neumonía y, especialmente, **laringotraqueobronquitis (crup)**. La **laringotraqueobronquitis** provoca una inflamación subglótica que puede obstruir las vías respiratorias. Los pacientes infectados presentan ronquera, tos seca, taquipnea, taquicardia y retracción supraesternal tras un período de incubación de 2 a 6 días. La mayoría de los niños se recupera después de 48 horas. El principal diagnóstico diferencial es la epiglotitis provocada por *Haemophilus influenzae*.

**Diagnóstico de laboratorio**

El virus parainfluenza se aísla en muestras de lavados nasales y secreciones respiratorias, y crece bien en células primarias de riñón de mono. Al igual que otros paramixovirus, los viriones son frágiles durante el transporte al laboratorio. La presencia de células infectadas por el virus en aspirados, o en cultivos celulares, se relaciona con el hallazgo de sincitios y se identifica mediante técnicas de inmunofluorescencia. De manera semejante a la hemaglutinina de los virus de la

gripe, la hemaglutinina de los virus parainfluenza estimula la hemadsorción y la hemaglutinación. El serotipo del virus se puede determinar utilizando un anticuerpo específico que inhiba la hemadsorción o la hemaglutinación (inhibición de la hemaglutinación). Las técnicas rápidas de RT-PCR se están convirtiendo en el método de elección para detectar e identificar los virus parainfluenza en las secreciones respiratorias.

**Tratamiento, prevención y control**

El tratamiento de la laringotraqueobronquitis consiste en la administración de vahos fríos o calientes y un cuidadoso control de las vías aéreas superiores. Rara vez será necesaria la intubación. No se dispone de compuestos antivirales específicos.

La vacunación con virus inactivados es ineficaz, posiblemente debido a su incapacidad de inducir la secreción de anticuerpos locales ni una inmunidad celular adecuada. No existen vacunas atenuadas.

**VIRUS DE LA PAROTIDITIS**

El virus de la parotiditis es el agente etiológico de una **parotiditis** aguda benigna vírica (tumefacción dolorosa de las glándulas salivales). Rara vez se observa parotiditis en los países que recomiendan el uso de la vacuna atenuada, la cual se administra junto a la del sarampión y de la rubéola.

El virus de la parotiditis se aisló en huevos embrionados en 1945, y en cultivos celulares en 1955. El virus está más relacionado con el virus parainfluenza de tipo 2, pero no existe inmunidad cruzada con los virus parainfluenza.

**Patogenia e inmunidad**

El virus de la parotiditis, del cual solamente se conoce un serotipo, provoca una infección citolítica (**cuadro 56-7**). El virus inicia la infección en las células epiteliales de las vías respiratorias superiores e infecta la glándula parótida, bien a través del conducto de Stensen o por viremia. El virus se disemina por viremia por todo el organismo hasta los testículos, los ovarios, el páncreas, la glándula tiroidea y otros órganos. La infección del sistema nervioso central, especialmente de las meninges, se da hasta en el 50% de los infectados (**fig. 56-7**). Las respuestas inflamatorias son las principales responsables de la aparición de síntomas. La **figura 56-8** muestra la evolución cronológica de la infección en el ser humano. La inmunidad se mantiene a lo largo de toda la vida.

## CUADRO 56-7

**Mecanismos patogénicos del virus de la parotiditis**

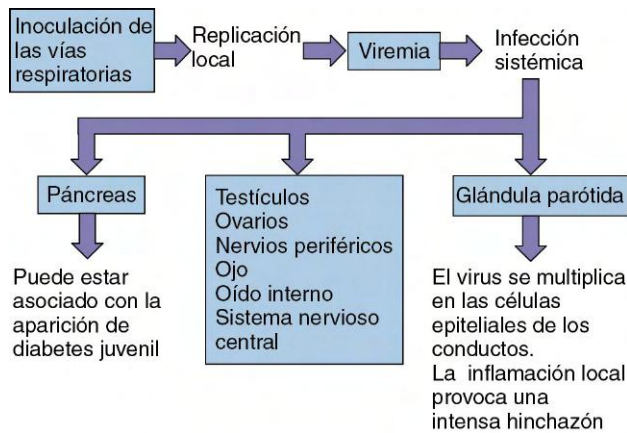
El virus infecta las células epiteliales de las vías respiratorias.

El virus experimenta una diseminación sistémica por viremia.

Se produce una infección de las glándulas parótidas, los testículos y el sistema nervioso central.

El síntoma principal es la hinchazón de las glándulas parótidas provocada por la inflamación.

La inmunidad mediada por células es esencial para controlar la infección, y es la responsable de provocar algunos de los síntomas. Los anticuerpos no son suficientes debido a la capacidad del virus para extenderse de una célula a otra.



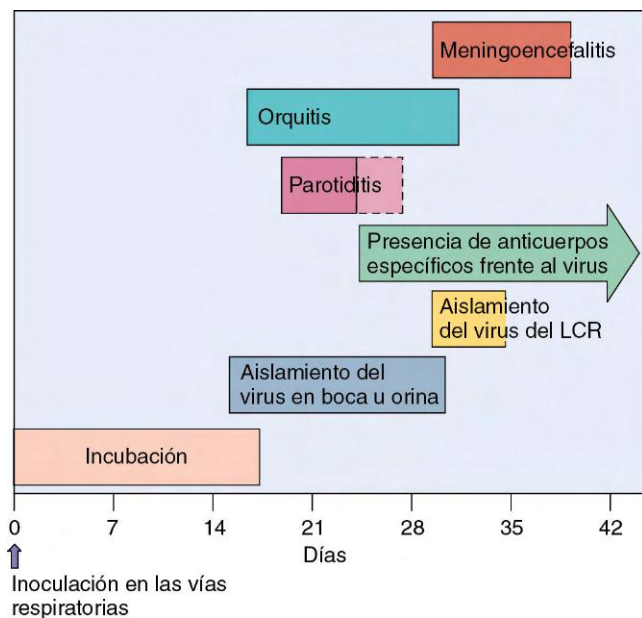
**Figura 56-7** Mecanismo de diseminación del virus de la parotiditis en el interior del organismo.

## Epidemiología

La parotiditis, como el sarampión, es una enfermedad muy contagiosa con un único serotipo y solamente afecta al ser humano (cuadro 56-8). En las regiones carentes de programas de vacunación, la infección afecta al 90% de los individuos antes de los 15 años. El virus se contagia por contacto directo de una persona a otra y a través de gotitas respiratorias. El virus se libera en las secreciones respiratorias de pacientes asintomáticos y a lo largo del período de 7 días anterior a la manifestación de la enfermedad clínica, por lo que es casi imposible controlar su diseminación. La residencia o el desarrollo de la actividad laboral en barrios muy poblados facilitan la diseminación del virus, la cual presenta una incidencia máxima en invierno y primavera.

## Enfermedades clínicas

Frecuentemente la parotiditis es asintomática. El cuadro clínico se manifiesta en forma de parotiditis, casi siempre bilateral y acompañada de fiebre. Su aparición es súbita. La exploración de la cavidad bucal revela la presencia de eritemas y tumefacción de la desembocadura del conducto



**Figura 56-8** Evolución cronológica de la infección por el virus de la parotiditis. LCR, líquido cefalorraquídeo.

## CUADRO 56-8

### Epidemiología del virus de la parotiditis

#### Factores de la enfermedad/víricos

- El virus tiene un gran virión con envoltura que se inactiva fácilmente por la desecación y el medio ácido
- El período de contagio precede a los síntomas
- El virus puede producir eliminación asintomática
- El único hospedador es el ser humano
- Solamente existe un serotipo
- La inmunidad dura toda la vida

#### Transmisión

- Inhalación de aerosoles en forma de grandes gotas

#### ¿Quién corre riesgos?

- Individuos sin vacunar
- Individuos inmunodeprimidos, que presentan cuadros más graves

#### Geografía/estación

- El virus se encuentra en todo el mundo
- El virus es endémico al final del invierno y al principio de la primavera

#### Métodos de control

- La vacuna viva atenuada (cepa Jeryl Lynn), que forma parte de la vacuna del sarampión-parotiditis-rubéola

de Stensen (parótida). Pocos días después del inicio de la infección vírica puede aparecer una tumefacción en otras glándulas (epidídimo-orquitis, ooforitis, mastitis, pancreatitis y tiroiditis) y meningoencefalitis, aunque también puede hacerlo en ausencia de parotiditis. La inflamación resultante de la orquitis causada por el virus de la parotiditis puede provocar esterilidad. El virus de la parotiditis afecta al sistema nervioso central aproximadamente en el 50% de los pacientes, y el 10% de los afectados puede presentar meningitis leve con 5 por 1.000 casos de encefalitis.

## Diagnóstico de laboratorio

El virus se puede aislar a partir de saliva, orina, faringe, secreciones del conducto de Stensen y líquido cefalorraquídeo. El virus está presente en la saliva aproximadamente durante 5 días tras el inicio de los síntomas, y en la orina hasta 2 semanas. El virus de la parotiditis crece bien en cultivos de células de riñón de mono, en los que provoca la formación de células gigantes multinucleadas. Las células infectadas por el virus también producen hemadsorción de los eritrocitos de cobaya a través de las moléculas de hemaglutinina vírica.

El diagnóstico clínico se puede confirmar mediante análisis serológicos. Un incremento al cuádruple del valor de anticuerpos específicos del virus o la detección del anticuerpo IgM específico de la parotiditis indica una infección reciente. Se pueden utilizar también las pruebas de inmunoadsorción ligada a enzimas, de inmunofluorescencia y de inhibición de la hemaglutinación para la detección del virus, los antígenos o los anticuerpos de la parotiditis.

## Tratamiento, prevención y control

Las vacunas constituyen el único medio eficaz para impedir la diseminación del virus de la parotiditis. Desde la introducción de la vacuna atenuada (vacuna de Jeryl Lynn) en el año 1967 en EE.UU., y su administración como integrante de la vacuna SPR, la incidencia anual de la infección ha descendido de 76



## CUADRO 56-9

**Mecanismos patogénicos del virus respiratorio sincitial**

- El virus provoca una infección localizada de las vías respiratorias.
- El virus no provoca viremia ni diseminación sistémica.
- La diseminación citopatológica del virus (incluidos los sincitios) provoca neumonía.
- La bronquiolitis casi siempre está mediada por la respuesta inmunitaria del hospedador.
- Las vías respiratorias estrechas de los niños pequeños se obstruyen fácilmente por los efectos patológicos inducidos por el virus.
- Los anticuerpos maternos no protegen al recién nacido de la infección.
- La infección natural no impide la reinfección.

casos a 2 casos por 100.000 habitantes. No se dispone de agentes antivirales frente a este patógeno.

**VIRUS RESPIRATORIO SINCITAL**

El virus respiratorio sincitial (VRS), que se aisló por primera vez de un chimpancé en 1956, es un miembro del género *Pneumovirus*. A diferencia de los restantes paramixovirus, el VRS carece de la actividad de hemaglutinina y no se une al ácido siálico, por lo que no necesita ni posee neuraminidasa. Es la causa más habitual de **infección aguda y mortal de las vías respiratorias** en lactantes y niños pequeños. Infecta prácticamente a casi todos los sujetos con anterioridad a los 2 años de edad, y durante toda la vida se producen reinfecciones, incluso entre los ancianos.

**Patogenia e inmunidad**

El VRS produce una infección que se localiza en las vías respiratorias (cuadro 56-9). Como su nombre indica, el VRS induce la formación de sincitios. El efecto patológico del VRS se debe principalmente a la invasión vírica directa del epitelio respiratorio, lo que va seguido de lesiones celulares producidas por algún mecanismo inmunitario. La necrosis de los bronquios y los bronquiolos provoca la formación de «tapones» de mucosidad, fibrina y material necrótico en las vías aéreas menores. Las pequeñas vías aéreas de los lactantes se obstruyen rápidamente a causa de estos tapones. La infección natural no impide la reinfección, y la vacunación con virus inactivados parece incrementar la gravedad de la enfermedad ulterior.

**Epidemiología**

El VRS es muy prevalente en niños pequeños; casi todos los niños han contraído esta infección hacia los 2 años de edad (cuadro 56-10); las tasas globales de infección anual alcanzan los 64 millones y la mortalidad es de 160.000. Una proporción de hasta un 25% a un 33% de estos casos presenta afectación de las vías respiratorias inferiores, y el 1% es lo suficientemente grave como para requerir la hospitalización del paciente (lo que sucede hasta en 95.000 niños estadounidenses cada año).

Las infecciones por el VRS casi siempre se producen en invierno. A diferencia de la gripe, que ocasionalmente puede saltarse un año, las epidemias de VRS se producen todos los años.

## CUADRO 56-10

**Epidemiología del virus respiratorio sincitial****Factores de la enfermedad/víricos**

- El virus consta de un virión grande con envoltura que se inactiva fácilmente por la desecación y el medio ácido
- El período de contagio precede a los síntomas y puede producirse en ausencia de éstos
- El único hospedador es el ser humano

**Transmisión**

Inhalación de gotas respiratorias grandes

**¿Quién corre riesgos?**

- Lactantes: infección de las vías respiratorias inferiores (bronquiolitis y neumonía)
- Niños: diversos cuadros, desde leves hasta neumonía
- Adultos: reinfección con síntomas más leves

**Geografía/estación**

- El virus es ubicuo y se encuentra en todo el mundo
- La incidencia es estacional

**Métodos de control**

- Existe inmunoglobulina para lactantes de alto riesgo
- Existe ribavirina en aerosol para lactantes con un cuadro grave

El virus es muy contagioso y su período de incubación comprende de 4 a 5 días. La introducción del virus en una sala de lactantes, especialmente en cuidados intensivos pediátricos, puede ser devastadora. Prácticamente todos los niños se infectan y la infección provoca una morbilidad considerable y, en ocasiones, la muerte. El virus se transmite a través de aerosoles pero también a través de las manos y los fómites.

Como ya se ha explicado, prácticamente todos los niños han sufrido una infección por el VRS cuando llegan a los 4 años de edad, especialmente en centros urbanos. Los brotes también pueden aparecer entre los ancianos (p. ej., en residencias). El virus se elimina en varios días a través de las secreciones respiratorias, en especial en los niños.

**Enfermedades clínicas (cuadro 56-11)**

El VRS puede provocar cualquier enfermedad de las vías respiratorias, desde un **resfriado común** hasta una **neumonía** (tabla 56-4). Lo más habitual en niños de más edad y adultos es una infección de las vías respiratorias superiores con una rinorrea abundante (catarro nasal). En los lactantes puede aparecer un cuadro más grave de las vías respiratorias inferiores, la **bronquiolitis**. La inflamación en los bronquiolos provoca una retención aérea y una reducción de la ventilación. Desde el punto de vista clínico, el paciente suele presentar fiebre moderada, taquipnea, taquicardia y roncus expiratorios en todo el pulmón. La bronquiolitis suele desaparecer de manera espontánea, aunque también puede constituir una enfermedad temible en un niño. Puede ser mortal en lactantes prematuros, individuos con alguna enfermedad pulmonar de base y pacientes inmunodeprimidos.

**Diagnóstico de laboratorio**

El VRS es difícil de aislar en los cultivos celulares. La presencia del genoma vírico en las células infectadas y los lavados nasales se detecta a través de técnicas de RT-PCR y se han comercializado algunas pruebas de inmunofluorescencia y

## CUADRO 56-11

## Resúmenes clínicos

**Sarampión:** una mujer de 18 años llevaba en casa 10 días después de un viaje a Haití cuando presentó fiebre, tos, rinorrea, un ligero enrojecimiento ocular, y actualmente muestra un exantema rojizo ligeramente elevado en la cara, el tronco y las extremidades. En el interior de la cavidad bucal se pueden observar varias lesiones blanquecinas de 1 mm. Nunca ha recibido vacunas frente al sarampión debido a una «alergia al huevo» poco valorable.

**Parotiditis:** un hombre de 30 años que regresaba de un viaje a Rusia presentó cefalea durante un período de 1 a 2 días y una pérdida de apetito seguidos de inflamación de ambos lados de la mandíbula. La inflamación se extendía desde la parte inferior de la mandíbula hasta delante de la oreja. Cinco días después de la aparición de esta inflamación, el paciente refirió náuseas y dolor en el abdomen inferior y los testículos.

**Crup:** un niño pequeño malhumorado de 2 años con poco apetito presenta irritación de garganta, fiebre, ronquera y tos con sonido de estridor laríngeo. Al inhalar se escuchaba un sonido agudo (estridor). El ensanchamiento de las narinas indicaba dificultad respiratoria.

**Tabla 56-4** Consecuencias clínicas de la infección por el virus respiratorio sincitial

| Enfermedad                  | Grupo de edad afectado                                   |
|-----------------------------|--|
| Bronquiolitis y/o neumonía  | Fiebre, tos, disnea y cianosis en niños menores de 1 año |
| Rinitis febril y faringitis | Niños  |
| Resfriado común             | Niños mayores y adultos                                  |

enzimoinmunoanálisis para la detección del antígeno vírico. El hallazgo de seroconversión o un incremento al cuádruple o más del título de anticuerpos permite confirmar el diagnóstico con fines epidemiológicos.

### Tratamiento, prevención y control

En los niños por lo demás sanos, el tratamiento es complementario y consiste en la administración de oxígeno, líquidos intravenosos y vahos nebulizados fríos. Se ha autorizado la administración de **ribavirina**, un análogo de la guanosina, en el tratamiento de pacientes predispuestos a padecer cuadros más graves (p. ej., lactantes prematuros o inmunodeprimidos). Se administra por inhalación (nebulización).

Se puede realizar una **inmunización pasiva** con inmunoglobulina anti-VRS en lactantes prematuros. Los niños infectados se deben aislar. Se necesitan medidas de control para el personal hospitalario que atiende a los niños infectados con el propósito de evitar la transmisión del virus a los pacientes no infectados. Estas medidas consisten en lavados de manos y el uso de bata, gafas y mascarilla.

Actualmente no existe ninguna vacuna para la profilaxis del VRS. Una vacuna anterior que contenía VRS inactivado provocaba una enfermedad por el VRS de mayor gravedad en los receptores que posteriormente se exponían al virus vivo. Se cree que esto era debido a una respuesta inmunitaria muy exacerbada ante el virus salvaje.

## METANEUMOVIRUS HUMANO

El metaneumovirus humano es un miembro reconocido recientemente de la subfamilia Pneumovirinae. La utilización de técnicas de RT-PCR ha sido y continúa siendo el método empleado para detectar y distinguir los metaneumovirus de otros virus patógenos respiratorios. Su identidad se ha desconocido hasta hace poco tiempo como consecuencia de las dificultades inherentes a su crecimiento en cultivos celulares. El virus es ubicuo y prácticamente todos los niños de 5 años han contraído una infección por este patógeno y son seropositivos.

Las infecciones por metaneumovirus humano, de forma semejante a las de su pariente el VRS, pueden ser asintomáticas, originar un cuadro semejante al resfriado común o bien dar lugar a una bronquitis grave y neumonía. Los niños seronegativos, los ancianos y los sujetos inmunodeprimidos presentan un riesgo de padecer la enfermedad. Es probable que el metaneumovirus humano cause un 15% de los resfriados comunes en niños, en especial en los aquejados de otitis media. Entre los signos de la enfermedad suelen figurar la tos, la irritación de garganta, la rinorrea y la fiebre elevada. Alrededor de un 10% de los pacientes afectados por una infección por este virus presenta estertores, disnea, neumonía, bronquitis o bronquiolitis. Como sucede en otros patógenos implicados en el resfriado común, por lo general no se efectúa una identificación en el laboratorio del virus, aunque se puede llevar a cabo a través de la RT-PCR. Las medidas complementarias constituyen el único tratamiento disponible frente a estas infecciones.

## VIRUS NIPAH Y HENDRA

En los pacientes de un brote de encefalitis grave que se produjo en Malasia y Singapur en 1998, se aisló un paramixovirus nuevo, el virus Nipah. El virus Nipah guarda una relación más estrecha con el virus Hendra, descubierto en Australia en 1994, que con otros paramixovirus. Ambos virus tienen un amplio espectro de hospedadores, como el cerdo, el ser humano, el perro, el caballo, el gato y otros mamíferos. El reservorio del virus Nipah es un murciélago de la fruta (zorro volador). El virus se puede obtener a partir de muestras de fruta contaminada por murciélagos infectados o bien se puede multiplicar en cerdos y transmitirse al ser humano. El ser humano es un hospedador accidental para estos virus, aunque el resultado de la infección es grave. Entre los signos patológicos figuran síntomas seudogripales, convulsiones y coma. De los 269 casos que se registraron en 1999, 108 fueron mortales. Otra epidemia que tuvo lugar en Bangladesh en el año 2004 presentó una tasa de mortalidad más elevada.

## CASOS CLÍNICOS Y PREGUNTAS

Un estudiante universitario de primer año de 18 años refirió tos, rinorrea y conjuntivitis. El médico del campus universitario observó la presencia de unas pequeñas lesiones blancas en el interior de la cavidad bucal del paciente. Al día siguiente, un exantema rojo confluyente le cubría la cara y el cuello.

1. ¿Qué características clínicas de este caso eran diagnósticas del sarampión?
2. ¿Existen pruebas de laboratorio fácilmente disponibles para confirmar el diagnóstico? En caso afirmativo, ¿cuáles son?
3. ¿Existe algún tratamiento para este paciente?
4. ¿Cuándo fue contagioso este paciente?

5. ¿Por qué no es habitual esta enfermedad en EE.UU.?
6. Indique algunas posibles razones por las que este paciente era vulnerable al sarampión a los 18 años de edad.

Un niño de 13 meses presentó rinorrea, tos leve y fiebre moderada durante varios días. La tos empeoró y empezó a sonar como un «ladrido». El niño emitía unos estertores cuando estaba agitado. El niño tenía buen aspecto salvo por la tos. Una radiografía lateral del cuello mostró un estrechamiento subglótico.

7. ¿Cuáles son el nombre específico y el común de estos síntomas?
8. ¿Qué otros microorganismos podrían provocar un cuadro clínico similar (diagnóstico diferencial)?
9. ¿Existen pruebas de laboratorio fácilmente disponibles para confirmar este diagnóstico? Si es así, ¿cuáles son?
10. ¿Existe algún tratamiento posible para este niño?
11. ¿Cuándo fue contagioso este niño y cómo se transmitió el virus?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

#### BIBLIOGRAFÍA

- Cann AJ: *Principles of molecular virology*, San Diego, 2005, Academic.
- Carter J, Saunders V: *Virology: principles and applications*, Chichester, England, 2007, Wiley.
- Centers for Disease Control and Prevention: Public-sector vaccination efforts in response to the resurgence of measles among preschool-aged children: United States, 1989-1991, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 41:522-525, 1992.

- Cohen J, Powderly WG: *Infectious diseases*, ed 2, St Louis, 2004, Mosby.
- Collier L, Oxford J: *Human virology*, ed 3, Oxford, England, 2006, Oxford University Press.
- Flint SJ, et al: *Principles of virology: molecular biology, pathogenesis and control of animal viruses*, ed 3, Washington, DC, 2009, American Society for Microbiology Press.
- Galinski MS: Paramyxoviridae: transcription and replication, *Adv Virus Res* 40:129-163, 1991.
- Gershon AA, et al: *Krugman's infectious diseases of children*, ed 11, St Louis, 2004, Mosby.
- Griffin DE, Oldstone MBA, editors: *Measles: pathogenesis and control*, vol 330, Heidelberg, Germany, 2009, Springer-Verlag.
- Hart CA, Broadhead RL: *Color atlas of pediatric infectious diseases*, St Louis, 1992, Mosby.
- Hinman AR: Potential candidates for eradication, *Rev Infect Dis* 4:933-939, 1982.
- Knipe DM, Howley PM: *Fields virology*, ed 4, New York, 2001, Lippincott Williams & Wilkins.
- Lennette EH: *Laboratory diagnosis of viral infections*, ed 3, New York, 1999, Marcel Dekker.
- Meulen V, Billeter MA: Measles virus, *Curr Top Microbiol Immunol* vol 191, Berlin, 1995, Springer-Verlag, pp 1-196.
- Moss WJ, Griffen DE: Measles, *Lancet* 379:153-164, 2012.
- Strauss JM, Strauss EG: *Viruses and human disease*, ed 2, San Diego, 2007, Academic.
- Voyles BA: *The biology of viruses*, ed 2, Boston, 2002, McGraw-Hill.

#### Páginas web

- Chen SSP: *Measles*, 2011. <http://emedicine.medscape.com/article/966220>. Accessed May 23, 2012.
- Defendi GL, et al: *Mumps*, 2012. <http://emedicine.medscape.com/article/966678-overview>. Accessed May 23, 2012.
- Krilov LR, et al: *Respiratory syncytial virus (RSV) infection*, 2011. <http://emedicine.medscape.com/article/971488-overview>. Accessed May 23, 2012.

## RESPUESTAS

1. El sarampión se une al ácido siálico de las glucoproteínas y los glucolípidos, une su membrana con la membrana celular e introduce en el citoplasma su genoma de cadena negativa y la polimerasa de ARN dependiente de ARN. En el citoplasma se generan ARNm individuales; se sintetiza una copia de longitud completa del genoma (patrón de sentido positivo) y se transcriben nuevos genomas a partir del patrón. Las proteínas del virus, incluidas las glucoproteínas, son traducidas en el retículo endoplásmico rugoso. Las glucoproteínas son procesadas de modo similar a las glucoproteínas celulares y a continuación son integradas en la membrana plasmática. La proteína de la matriz se asocia con estas proteínas y la nucleocápside (genoma más componentes de la polimerasa) se asocia con la proteína de la matriz, lo que favorece la gemación del virión a través de la membrana y su liberación de la célula infectada. El virus no debe destruir la célula para abandonarla.

2. TRCK: Tos, rinitis, conjuntivitis y manchas de Koplik. También la fotofobia y el exantema.

3. El sarampión se transmite por medio de aerosoles.

4. Puede ser que el niño no hubiera sido vacunado nunca o bien no recibió la dosis de recuerdo para asegurar que la protección inmunitaria era la adecuada.

5. La **neumonía**, que también puede ser una complicación grave, representa el 60% de las muertes debidas al sarampión. La **sobreinfección bacteriana** es frecuente en los pacientes con neumonía causada por el virus del sarampión. La **encefalitis** causada por el virus suele comenzar 7-10 días después del inicio de la enfermedad, pero la infección puede inducir **encefalitis postinfecciosa** debido a reacciones inmunopatológicas. La **panencefalitis esclerosante subaguda** es una secuela neurológica muy tardía del sarampión que se debe a un mutante del virus del sarampión que se replica lentamente en las neuronas hasta que una cierta concentración induce un cuadro inflamatorio.

## CASOS CLÍNICOS: RESPUESTAS

1. Los signos característicos del sarampión son la tos, la conjuntivitis y la rinitis, así como el exantema y las manchas de Koplik (lesiones blancas en la cavidad bucal). También puede aparecer fotofobia.

2. El diagnóstico suele realizarse generalmente por los signos de la enfermedad. Las pruebas de laboratorio que pueden confirmar el diagnóstico son el análisis de ARN mediante RT-PCR para detectar el genoma vírico o mediante inmunofluorescencia para detectar los antígenos víricos en las células presentes en las secreciones de las vías respiratorias, la orina o la sangre.

3. No se dispone de fármacos antivirales contra el sarampión, pero la inmunoglobulina puede limitar la gravedad de la enfermedad.

4. El paciente fue contagioso durante aproximadamente 7 días antes y de 3 a 4 días después del comienzo de los signos de la enfermedad.

5. La incidencia de la enfermedad es rara debido a los programas de inmunización efectivos.

6. El paciente presentaba una respuesta inmunitaria insuficiente (lo más probable es que se tratara de una respuesta humoral) para evitar la propagación vírica del virus del sarampión y el comienzo de la enfermedad. Esto podría ocurrir si el paciente no estuviera inmunizado o no hubiese recibido una dosis de recuerdo al inicio de la adolescencia. Si no se padece la enfermedad natural, nuestras respuestas inmunitarias (incluidas las logradas mediante la inmunización) no reciben un refuerzo natural y pueden disminuir por debajo del umbral protector.

7. Esta enfermedad se denomina *laringotraqueobronquitis* (crup) y es causada por virus parainfluenza.

8. *Haemophilus parainfluenzae* puede producir una epiglotitis, que cursaría con signos parecidos. El VSR, los metaneumovirus y el virus de la gripe pueden producir cuadros parecidos al crup.

9. Los lavados nasales pueden cultivarse en cultivos celulares en los que se observará fusión de las células en células gigantes multinucleadas (sincitios). La RT-PCR puede utilizarse para detectar e identificar el virus en los lavados nasales.

10. No se dispone de fármacos antivirales para tratar esta enfermedad, pero la nebulización de vapor frío o caliente puede ayudar a abrir las vías respiratorias.

11. El niño es contagioso durante el período sintomático. El virus se transmite por la ruta respiratoria.

# Ortomixovirus

El 15 de abril de 2009 una mujer de 33 años embarazada de 35 semanas refiere a su ginecólogo que desde hace 1 día presenta mialgias, tos seca y febrícula. La paciente no había viajado recientemente a México. Las pruebas diagnósticas rápidas para la gripe realizadas en la consulta del médico fueron positivas. El 19 de abril acudió a un servicio de urgencias local por empeoramiento de la dificultad respiratoria, fiebre y tos productiva. Sufrió un cuadro de dificultad respiratoria grave por lo que fue intubada y conectada a un sistema de ventilación mecánica. Se realizó una cesárea urgente y el resultado fue un bebé sano de sexo femenino. El 21 de abril la paciente sufrió un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). La paciente inició tratamiento con oseltamivir el 28 de abril junto con antibióticos de amplio espectro, pero falleció el 4 de mayo\*.

1. ¿Cómo adquirió la paciente la infección?
2. ¿Cuál es la presentación normal de la gripe? ¿Qué es anormal en la presentación de este caso?
3. ¿Qué aumentó el riesgo de la paciente? ¿Por qué?
4. ¿Cómo evolucionó esta cepa del virus de la gripe?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

Los virus de la gripe A, B y C son los únicos miembros de la familia de los Ortomixoviridae, y solamente los virus de la gripe A y B provocan una enfermedad significativa en el ser humano. Los ortomixovirus tienen **envoltura** y un **genoma de ácido ribonucleico (ARN) segmentado de sentido negativo**. El genoma segmentado de estos virus facilita el desarrollo de nuevas cepas por mutación y reorganización de los segmentos genéticos entre las distintas cepas humanas y animales (gripe A) del virus. Esta inestabilidad genética es la responsable de las **epidemias anuales (mutación: *shift* o deriva antigénica)** y en el caso de la gripe A, las **pandemias periódicas (reorganización: *drift* o salto antigénico)** de la infección de la gripe a nivel mundial.

La gripe es una de las infecciones víricas más prevalentes y significativas. Probablemente la **pandemia (a nivel mundial)** de gripe más famosa es la gripe española, la cual asoló a la población mundial entre 1918 y 1919, y ocasionó el fallecimiento de entre 20 y 40 millones de personas. De hecho, murieron más personas debido a la gripe durante este período que en la Primera Guerra Mundial. En los años 1918, 1947, 1957, 1968, 1977 y 2009 se produjeron pandemias debidas a nuevos virus de la gripe. El brote de gripe aviar observado por primera vez en Hong Kong en 1997, así como la pandemia de 2009 causaron cuadros de enfermedad en el ser humano y casos mortales. Afortunadamente, hoy en día la población en riesgo de padecer cuadros graves dispone de una profilaxis en forma de vacunas y fármacos antivirales.

Los virus de la gripe son virus respiratorios que provocan sintomatología respiratoria y los clásicos síntomas gripales de fiebre, malestar, cefalea y mialgias (dolor por todo el cuerpo). Sin embargo, el término «**gripe**» se ha aplicado erróneamente

a muchas otras infecciones respiratorias y víricas (p. ej., «gripe intestinal»).

## ESTRUCTURA Y REPLICACIÓN

Los viriones de la gripe son pleomorfos, esféricos o tubulares (**cuadro 57-1** y **fig. 57-1**), con un diámetro variable de 80 a 120 nm. La envoltura contiene dos glucoproteínas, **hemaglutinina (HA)** y **neuraminidasa (NA)**, la **proteína de membrana (M<sub>2</sub>)** y su cara interna se reviste de la **proteína de la matriz (M<sub>1</sub>)**. El genoma de los virus de la gripe A y B está formado por **ocho segmentos de nucleocápside helicoidal diferentes**, en cada uno de los cuales hay un ARN de sentido negativo unido a la **nucleoproteína (NP)** y la **transcriptasa (componentes de la ARN polimerasa: PB1, PB2, PA)** (**tabla 57-1**). El virus de la gripe C solamente posee siete segmentos genómicos.

Los segmentos genómicos del virus de la gripe A contienen entre 890 y 2.340 bases. Todas las proteínas están codificadas en segmentos distintos, con excepción de las proteínas no estructurales (NS<sub>1</sub> y NS<sub>2</sub>) y las proteínas M<sub>1</sub> y M<sub>2</sub>, cada una de las cuales se transcribe a partir de un segmento.

La **HA** forma un trímero en forma de punta; cada unidad es activada por una proteasa y se divide en dos subunidades que se mantienen unidas por un puente disulfuro (v. **cap. 44, fig. 44-8**). La HA tiene diversas funciones: es la proteína de unión vírica que se une al ácido siálico de los receptores de la superficie celular epitelial; estimula la fusión de la envoltura a la membrana celular a pH ácido; hemaglutina (une y agrega) eritrocitos humanos, de pollo y de cobaya, y desencadena la respuesta protectora de anticuerpos neutralizantes. Los cambios que sufre la estructura de la HA como consecuencia de procesos de mutación son los responsables de los cambios menores («*deriva*») y mayores («*salto*») de la antigenicidad. *Las variaciones se restringen al virus de la gripe A, y las distintas HA se denominan H1, H2...H16.*

\*Adaptado de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC): Novel influenza A (H1N1) virus infections in three pregnant women—United States, April–May 2009, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 58:497–500. [www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm58d0512a1.htm](http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm58d0512a1.htm).

## CUADRO 57-1

**Características propias de los virus de la gripe A y B**

El virión con envoltura tiene un genoma de ocho segmentos únicos de nucleocápside de ARN de sentido negativo.

La glucoproteína hemaglutinina es la proteína de adhesión vírica y fusión, y desencadena las respuestas de neutralización y de anticuerpos protectores.

Los virus de la gripe transcriben y replican su genoma en los núcleos de las células diana, pero se ensamblan y salen por generación a través de la membrana citoplásmica.

Los fármacos antivirales **amantadina** y **rimantadina** inhiben el paso de pérdida de la envoltura y se dirigen *exclusivamente* a la proteína M<sub>2</sub> (membrana) de los virus de la gripe A.

Los fármacos antivirales **zanamivir** y **oseltamivir** inhiben la proteína neuraminidasa de los virus de la gripe A y B.

El genoma segmentado favorece la **diversidad genética** provocada por la **mutación** y **reorganización** de los segmentos cuando se produce una infección con dos cepas diferentes.

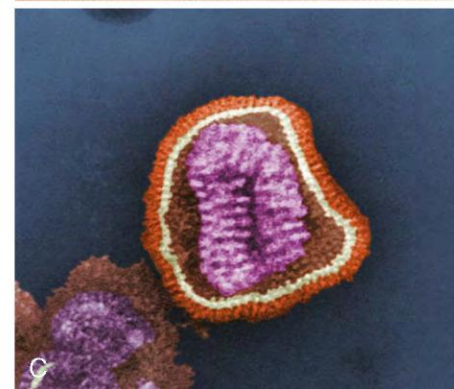
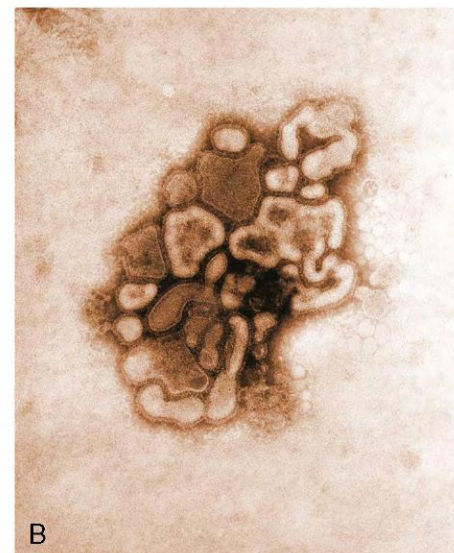
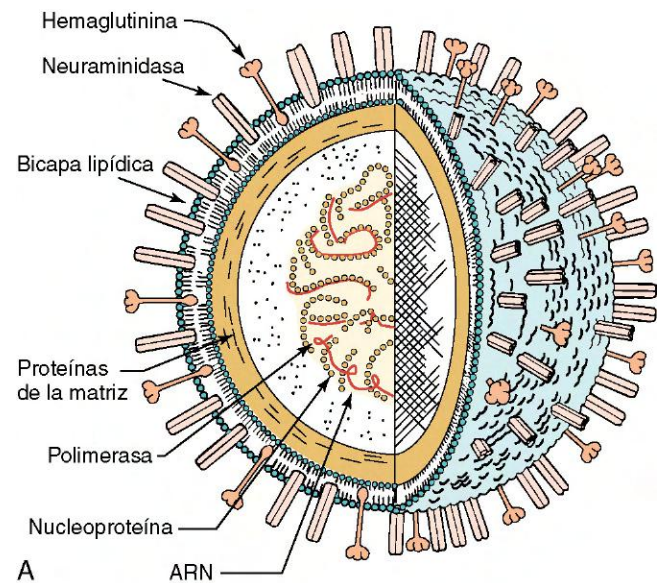
El virus de la gripe A infecta al ser humano, mamíferos y aves (zoonosis).

La glucoproteína NA forma un tetrámero y tiene actividad enzimática. La NA escinde el ácido siálico de las glucoproteínas, incluido el receptor celular. La escisión del ácido siálico de las proteínas del virión impide el agrupamiento y facilita la liberación del virus de las células infectadas, hasta tal punto que la NA es el objetivo de dos fármacos antivirales, el **zanamivir** y el **oseltamivir**. La NA del virus de la gripe A también experimenta cambios antigénicos, y sus principales variantes reciben las denominaciones N1, N2...N9.

Las proteínas M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub> y NP son específicas de tipo y, por tanto, se utilizan para distinguir los virus de la gripe A, B y C. Las proteínas M<sub>1</sub> revisten el interior del virión y estimulan su ensamblaje. La proteína M<sub>2</sub> forma un canal de protones en las membranas y estimula la pérdida de la envoltura y la liberación del virus. La proteína M<sub>2</sub> del virus de la gripe A es un objetivo de los fármacos antivirales **amantadina** y **rimantadina**.

La replicación vírica empieza con la unión de la HA al ácido siálico de las glucoproteínas de la superficie celular (fig. 57-2). Las diferentes HA (HA<sub>1-16</sub>) se unen a diferentes estructuras del ácido siálico. A continuación, el virus es internalizado en una vesícula recubierta y se transfiere a un endosoma. La acidificación del endosoma hace que la HA se pliegue sobre sí misma y exponga las zonas hidrófobas de la proteína que facilitan la fusión. Como consecuencia de ello, la envoltura vírica se fusiona a la membrana endosómica. El canal de protones creado por la proteína M<sub>2</sub> favorece la acidificación del contenido de la envoltura e interrumpe la interacción entre la proteína M<sub>1</sub> y la NP, para permitir la pérdida de envoltura y la transmisión de la nucleocápside al citoplasma.

A diferencia de lo que sucede en la mayor parte de los virus ARN, la nucleocápside del virus de la gripe viaja hasta el núcleo donde se transcribe en ARN mensajero (ARNm). La transcriptasa del virus de la gripe (PA, PB1, PB2) utiliza moléculas de ARNm de la célula hospedadora como cebador para la síntesis de ARNm vírico. Para ello se apropia de la región del extremo metilado del ARN, secuencia que necesita para una unión eficaz a los ribosomas. Todos los segmentos del



**Figura 57-1** A, Modelo del virus de la gripe A. B y C, Imágenes de microscopio electrónico del virus de la gripe A. ARN, ácido ribonucleico. (A, de Kaplan MM, Webster RG: The epidemiology of influenza, *Sci Am* 237:88-106, 1977; B, de Balows A y cols.: *Laboratory diagnosis of infectious diseases: principles and practice*, vol. 2, Nueva York, 1988, Springer-Verlag)

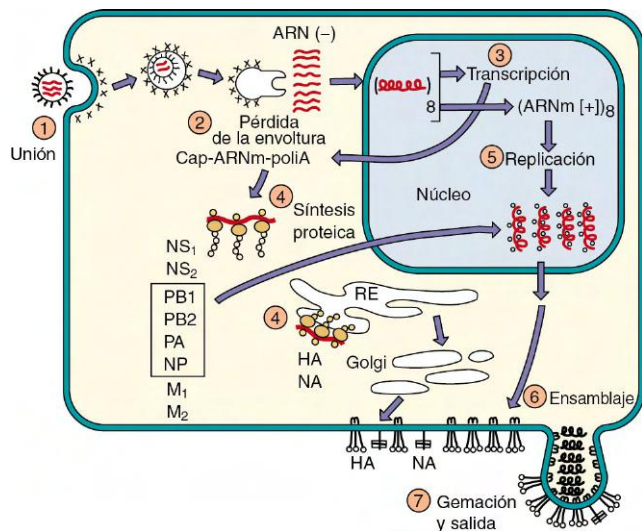
**Tabla 57-1** Productos de los segmentos genéticos del virus de la gripe

| Segmento       | Proteína        | Función   |
|----------------|-----------------|---|
| 1              | PB2             | Componente de la polimerasa   |
| 2              | PB1             | Componente de la polimerasa   |
| 3              | PA              | Componente de la polimerasa   |
| 4              | HA              | Hemaglutinina, proteína de adhesión vírica, proteína de fusión, objetivo del anticuerpo neutralizante   |
| 5              | NP              | Nucleocápside   |
| 6              | NA              | Neuraminidasa (escinde el ácido siálico y facilita la liberación del virus)   |
| 7 <sup>†</sup> | M <sub>1</sub>  | Proteína de la matriz: proteína estructural vírica (interacciona con la nucleocápside y la envoltura, estimula el ensamblaje)                 |
|                | M <sub>2</sub>  | Proteína de membrana (forma el canal de la membrana, es el objetivo de la amantadina, facilita la pérdida de envoltura y la producción de HA) |
| 8 <sup>‡</sup> | NS <sub>1</sub> | Proteína no estructural (inhibe la traducción del ARN mensajero celular)  |
|                | NS <sub>2</sub> | Proteína no estructural (promueve la salida de la nucleocápside del núcleo)   |

\*Enumerado por orden decreciente de tamaño.

†Codifican dos ARN mensajeros.

genoma se transcriben en ARNm con cabezas en sus extremos 5' y una cola de poliadenilo (poliA) en el extremo 3' de cada una de las proteínas individuales, excepto los segmentos de las proteínas M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub> y NS<sub>1</sub>, NS<sub>2</sub> que se escinden de distinta forma (utilizando enzimas celulares) para producir dos ARNm diferentes. Los ARNm se traducen en proteínas en el citoplasma. Las glucoproteínas HA y NA son procesadas por el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi. La proteína M<sub>2</sub> se inserta en las membranas celulares. Su canal de protones impide la



**Figura 57-2** Replicación del virus de la gripe A. Después de unirse (1) a receptores que contienen ácido siálico, el virus de la gripe es fagocitado y se funde (2) con la membrana de la vesícula. A diferencia de la mayoría de virus con ácido ribonucleico (ARN), la transcripción (3) y la replicación (5) del genoma se producen en el núcleo. Se sintetizan proteínas víricas (4), los segmentos de nucleocápsides helicoidales se forman y se unen (6) a membranas revestidas de proteínas M<sub>1</sub> que contienen M<sub>2</sub> y a las glucoproteínas hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA). El virus abandona la célula por gemación (7) y termina por destruir la célula. (-), sentido negativo; (+), sentido positivo; NP, nucleocápside; NS<sub>1</sub>, NS<sub>2</sub>, proteínas estructurales 1 y 2; PA, PB1, PB2, polimerasa A, B1 y B2; poliA, poliadenilato; RE, retículo endoplásmico.

acidificación de Golgi y otras vesículas, evitando así el plegado inducido por el ácido y la inactivación de la HA dentro de la célula. La HA y la NA se transportan hacia la superficie celular.

Se fabrica un molde de sentido positivo para cada segmento de ARN, y el genoma de ARN de sentido negativo se replica en el núcleo. Los segmentos del genoma se unen a la polimerasa y las proteínas NP para formar nucleocápsides, y la proteína NS<sub>2</sub> facilita el transporte de las ribonucleocápsides al interior del citoplasma donde interaccionan con la proteína M<sub>1</sub> que reviste las secciones de la membrana plasmática que contienen M<sub>2</sub>, HA y NA. El virus abandona la célula por gemación de manera selectiva desde la superficie (vía aérea) apical como consecuencia de una inserción preferencial de la HA en esta membrana. El virus se libera aproximadamente 8 horas después de la infección.

## PATOGENIA E INMUNIDAD

Inicialmente el virus de la gripe establece una infección local de las vías respiratorias superiores (cuadro 57-2). Para hacer esto, en primer lugar el virus se une y destruye las células secretoras de mucosidad, las células ciliadas y otras células epiteliales, eliminando de esta manera el principal sistema defensivo. La NA facilita el desarrollo de la infección escindiendo residuos de ácido siálico (ácido neuramínico) de la mucosidad para poder acceder al tejido. La liberación preferente del virus en la superficie apical de las células epiteliales y en el pulmón facilita su diseminación intercelular y a otros hospedadores. Si el virus se extiende hasta las vías respiratorias inferiores, la infección puede provocar una descamación grave del epitelio bronquial o alveolar hasta dejar una única capa basal de células o alcanzar la membrana basal.

Además de alterar las defensas mucociliares de las vías respiratorias, la infección de la gripe facilita la adhesión bacteriana a las células epiteliales. Es decir, la neumonía puede ser el resultado de la patogenia vírica o de una infección bacteriana secundaria. El virus de la gripe también puede provocar una

### CUADRO 57-2

#### Mecanismos patogénicos de los virus de la gripe A y B

El virus puede provocar una infección de las vías respiratorias superiores e inferiores.

Los síntomas sistémicos se deben a la respuesta del interferón y de las citocinas al virus. Los síntomas locales se deben a los daños causados en las células epiteliales, incluidas las células ciliadas y secretoras de mucosidad.

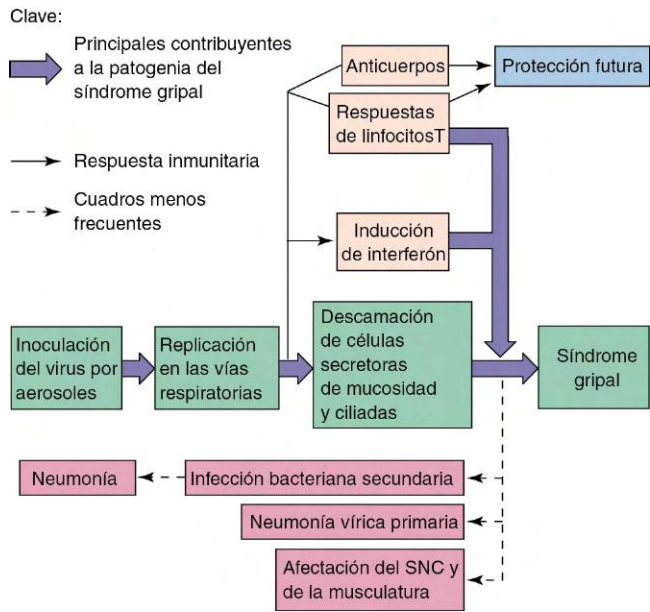
El interferón y las respuestas inmunitarias mediadas por células (linfocitos citolíticos naturales y linfocitos T) son importantes para la resolución inmunitaria y la inmunopatogenia.

Las personas infectadas están predispuestas a una infección bacteriana secundaria debido a la pérdida de las barreras naturales y a la puesta al descubierto de los puntos de unión de las células epiteliales.

Los anticuerpos son importantes para la futura protección contra la infección, y son específicos para epítopos concretos de las proteínas hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA).

La HA y la NA del virus de la gripe A pueden experimentar cambios antigénicos mayores (reorganización: salto antigénico) y menores (mutación: deriva antigénica), para garantizar la presencia de personas inmunológicamente desprotegidas y susceptibles.

El virus de la gripe B solamente experimenta cambios antigénicos menores.



**Figura 57-3** Patogénesis del virus de la gripe A. Los síntomas de la gripe están causados por los efectos patológicos e inmunopatológicos, pero la infección puede facilitar una infección bacteriana secundaria. SNC, sistema nervioso central.

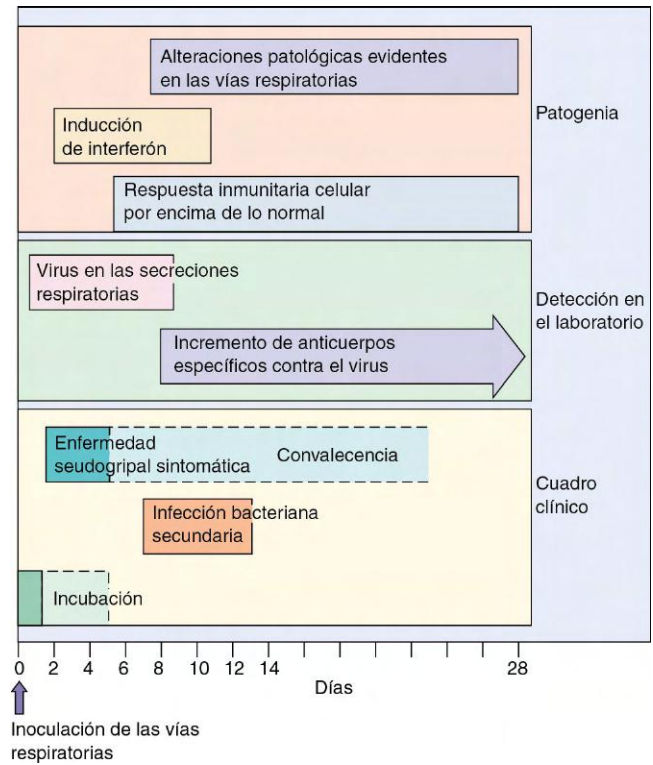
viremia transitoria o muy leve, pero rara vez afecta a otros tejidos distintos del pulmón.

La infección por virus de la gripe provoca una respuesta inflamatoria en las células de las membranas mucosas en la que participan principalmente monocitos, linfocitos y un reducido número de neutrófilos. Hay edema submucoso. El tejido pulmonar puede presentar una afección de las membranas hialinas, enfisema alveolar y necrosis de los tabiques alveolares (fig. 57-3).

Las respuestas de interferón y citocinas, que alcanzan su máxima intensidad casi al mismo tiempo que la infección en las secreciones nasales, pueden ser suficientes para controlar la infección y son responsables de los síntomas «seudogripales» sistémicos. Las respuestas mediadas por los linfocitos T son importantes para la curación y la inmunopatogénesis, aunque los anticuerpos, incluidos los inducidos por la vacunación, pueden prevenir la enfermedad. Al igual que ocurre con el sarampión, la infección por el virus de la gripe reduce la función de los macrófagos y los linfocitos T obstaculizando la resolución inmunitaria del cuadro. Es interesante destacar que la curación suele preceder a la detección de anticuerpos en el suero o las secreciones.

La protección frente a las reinfecciones depende principalmente de la elaboración de anticuerpos frente a HA, aunque los anticuerpos frente a NA también confieren protección. La respuesta humoral es específica para cada cepa de virus de la gripe, aunque la respuesta inmunitaria celular es más general y capaz de reaccionar ante cepas del virus de la gripe del mismo tipo (virus de la gripe A o B). Entre los objetivos antigénicos de las respuestas de los linfocitos T figuran algunos péptidos de la HA, así como las proteínas de la nucleocápside (NP, PB2) y la proteína M<sub>1</sub>. Las proteínas NP, PB2 y M<sub>1</sub> difieren considerablemente entre los virus de la gripe A y B, pero mínimamente entre las distintas cepas de estos virus; por consiguiente, la memoria inmunitaria residente en los linfocitos T puede conferir una protección frente a una futura infección por cepas diferentes del virus de la gripe A o B.

Los síntomas y la evolución cronológica del cuadro están determinados por la magnitud de la destrucción del tejido



**Figura 57-4** Evolución cronológica de la infección por el virus de la gripe A. El clásico «síndrome gripal» aparece en una fase precoz. Después puede producirse una neumonía como consecuencia de una patogénesis bacteriana, patogénesis vírica o inmunopatogénesis.

epitelial por acción del virus y de mecanismos inmunitarios y por la acción de las citocinas. Normalmente la gripe es una enfermedad de resolución espontánea que rara vez afecta a otros órganos distintos del pulmón. *Muchos de los síntomas clásicos de la «gripe» (p. ej., fiebre, malestar, cefalea y mialgias) son inducidos por el interferón y las citocinas.* La reparación del tejido dañado se inicia en el plazo de 3 a 5 días desde la aparición de los síntomas, aunque puede durar hasta 1 mes o más, en especial en los ancianos. La evolución cronológica de la infección por el virus de la gripe se ilustra en la figura 57-4.

## EPIDEMIOLOGÍA

Las cepas de virus de la gripe A se clasifican en función de las cuatro características siguientes:

1. Tipo (A).
2. Lugar del primer aislamiento.
3. Fecha del primer aislamiento.
4. Antígeno (HA y NA).

Por ejemplo, una cepa actual de virus de la gripe se puede denominar A/Bangkok/1/79 (H3N2), lo que significa que se trata de un virus de la gripe A que se aisló por primera vez en Bangkok en enero de 1979 y contiene antígenos HA (H3) y NA (N2).

Las cepas del virus de la gripe B se designan en función de: 1) el tipo, 2) el origen geográfico y 3) la fecha de aislamiento (p. ej., B/Singapur/3/64), pero sin hacer ninguna mención específica a los antígenos HA o NA debido a que este virus no experimenta cambios antigénicos ni pandemias como el virus de la gripe A.

Los cambios antigénicos menores resultantes de la mutación de los genes HA y NA se denominan **deriva antigénica**. Este proceso sucede cada 2 o 3 años y provoca brotes locales



de infecciones por los virus de la gripe A y B. Los cambios antigénicos mayores (salto antigénico) se deben a la reorganización de los genomas de distintas cepas, incluidas cepas animales. Este proceso solamente sucede con el virus de la gripe A. Con frecuencia, estos cambios aparecen relacionados con la aparición de pandemias. Al contrario que el virus de la gripe A, el virus de la gripe B es predominantemente un virus humano y no sufre cambios antigénicos.

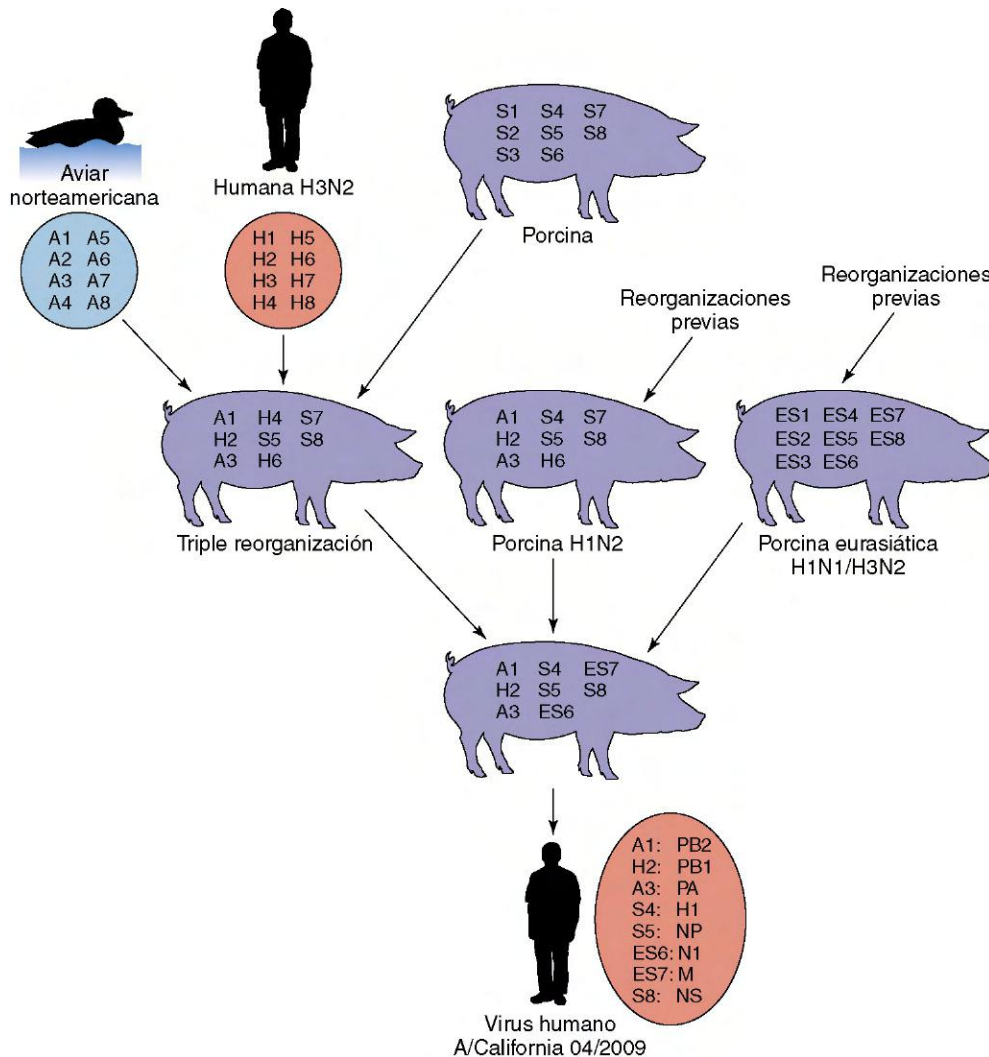
Los saltos antigénicos son infrecuentes, pero sus consecuencias pueden ser devastadoras (tabla 57-2). Por ejemplo, un virus de la gripe A frecuente en 1947 era el subtipo H1N1. En 1957 se produjo un cambio en ambos antígenos que dio lugar a un subtipo H2N2. En 1968 apareció el H3N2, y en 1977 reapareció el H1N1. La reaparición del H1N1 puso en peligro de padecer la enfermedad a los sujetos de edad inferior a 30 años. La exposición previa y una respuesta de anticuerpos de memoria confirieron protección a los miembros de la población de más de 30 años.

La diversidad genética de este virus se basa en su estructura de genomas segmentados y su capacidad para infectar y replicarse en el ser humano y muchas especies animales (zoonosis), como aves y cerdos. También se producen virus

**Tabla 57-2** Pandemias de gripe resultantes de saltos antigénicos

| Año de la pandemia | Subtipo de gripe A               |
|--------------------|----------------------------------|
| 1918               | H1N1                             |
| 1947               | H1N1                             |
| 1957               | H2N2; cepa de gripe asiática     |
| 1968               | H3N2; cepa de gripe de Hong Kong |
| 1977               | H1N1; Rusia                      |
| 1997, 2003         | H5N1: China, aviar               |
| 2009               | H1N1, gripe porcina              |

híbridos por coinfección de una misma célula con diferentes cepas de virus de la gripe A, lo que permite que los segmentos del genoma se reagrupen al azar en nuevos viriones. El intercambio de las glucoproteínas HA puede generar nuevos virus que pueden infectar a las poblaciones humanas inmunológicamente desprotegidas. En la figura 57-5 se expone el origen de la pandemia por el virus A/California/04/2009/H1N1, debida a múltiples reorganizaciones entre virus de la



**Figura 57-5** Generación de la gripe porcina pandémica A/CALIFORNIA/04/2009(H1N1) por la reorganización de segmentos genómicos del virus de la gripe A. El virus pandémico H1N1 se originó de la mezcla de la triple reorganización de los virus de la gripe aviar, humana y porcina con otros dos virus porcinos, cada uno de los cuales también fueron generados por la reorganización entre los virus de la gripe porcina, humana y de otro tipo. Este nuevo virus apareció en la primavera de 2009 (fuera de temporada) en México, pero fue identificado por primera vez en California.

gripe humana, aviar y porcina, que resultó en un virus capaz de infectar al ser humano.

En la primavera de 2009, se detectó en California en un niño de 10 años un nuevo virus H1N1 reorganizado resistente a rimantadina y amantadina que terminó por causar una pandemia. Como se indica en la [figura 57-5](#), el virus era una reorganización triple-triple de múltiples virus de la gripe humana, aviar y porcina. El virus se originó en México y se propagó con rapidez, ya que muchos casos pasaron desapercibidos debido a que el brote se produjo fuera de la estación de la gripe. En todo el mundo se produjeron hasta 25.000 muertes, principalmente en pacientes de edades comprendidas entre los 22 meses y los 57 años. Los pacientes con enfermedades crónicas, especialmente las mujeres embarazadas, presentaron más riesgo de sufrir complicaciones, pero a diferencia de otros brotes, el virus presentaba tendencia a afectar a individuos sanos y más jóvenes. Resulta interesante que numerosos individuos de más de 60 años presentaban anticuerpos que producían reacciones cruzadas debido a la exposición previa al virus de la gripe H1N1. Se disponía de inhibidores de la neuraminidasa para su uso como profilaxis, pero la detección de cepas resistentes supuso un problema. En septiembre se desarrolló una vacuna, que fue aprobada, fabricada y puesta a disposición en función de las prioridades, que posteriormente fue administrada con la vacuna de la gripe estacional. El fin de la pandemia se declaró en agosto de 2010, y el virus H1N1 se unió al virus H3N2 y al virus de la gripe B como virus estacional.

A causa de la elevada densidad de población y la proximidad entre personas, cerdos, pollos y patos, se cree que China constituye el caldo de cultivo de los nuevos virus reorganizados y el origen de muchas de las cepas pandémicas del virus de la gripe. En 1997 se aisló una cepa de un virus de gripe aviar (H5N1) muy patógeno en, al menos, 18 personas que provocó la muerte a seis de ellas en Hong Kong (v. [caso clínico 57-1](#)). El virus fue diseminado por aves salvajes y domésticas a través de sus heces, y directamente de las aves al ser humano, produciendo infecciones por todo el mundo. Este virus aviar H5N1 es peculiar debido a que no procedía de una reorganización, aunque puede infectar y destruir células de las bases pulmonares del ser humano. Para ello es preciso inhalar grandes concentraciones del virus (compartir el mismo entorno doméstico). Los brotes de gripe aviar exigen la destrucción de todos los animales posiblemente infectados, como los 1,6 millones de pollos en Hong Kong, con el fin de eliminar el posible origen del virus.

La naturaleza antigénica cambiante del virus de la gripe garantiza el mantenimiento de una gran proporción de personas inmunológicamente desprotegidas y vulnerables (especialmente niños) en la población ([cuadro 57-3](#)). El brote de gripe se puede identificar rápidamente por un elevado absentismo escolar y laboral, y por el número de visitas a urgencias. En los climas templados se producen brotes anuales de gripe durante el invierno. Afortunadamente el virus de la gripe sólo suele permanecer en una comunidad durante períodos breves (4-6 semanas).

La infección de la gripe se extiende rápidamente a través de las pequeñas gotitas respiratorias expulsadas al hablar, respirar y toser. La humedad baja y las temperaturas frescas estabilizan el virus, y la proximidad cercana durante los meses de invierno favorece la propagación del virus. El virus también puede sobrevivir en las superficies inertes incluso durante un día.

La población más vulnerable son los niños, y los que están en edad escolar son los que tienen más probabilidades de extenderla. La fase infecciosa precede a la aparición de los síntomas y dura mucho tiempo, especialmente en niños. Los niños, las personas inmunodeprimidas (entre ellas, mujeres

## CASO CLÍNICO 57-1

### Gripe aviar H5N1

El primer caso de gripe aviar H5N1 en un ser humano fue descrito por Ku y Chan (*J Paediatr Child Health* 35:207-208, 1999). Un niño de origen chino de 3 años desarrolló fiebre de 40 °C y dolor abdominal, por lo que recibió tratamiento con antibióticos y ácido acetilsalicílico. Al tercer día fue ingresado en el hospital con dolor de garganta, y la radiografía de tórax demostró inflamación bronquial. Los estudios en sangre demostraron una desviación izquierda con el 9% de cayados. Al sexto día el niño seguía con fiebre y estaba consciente, pero al séptimo día la fiebre aumentó, el niño estaba hiperventilando y la concentración de oxígeno en sangre disminuyó. La radiografía de tórax mostraba una neumonía grave. El paciente fue intubado. Al octavo día se le diagnosticó una sepsis fulminante con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). El tratamiento del SDRA y otras medidas para mejorar la captación de oxígeno no tuvieron buenos resultados y el niño recibió tratamiento empírico para la sepsis, para la infección por virus del herpes simple (aciclovir), para *Staphylococcus aureus* resistente a metilina (vancomicina) e infecciones fúngicas (anfotericina B). La situación del paciente empeoró todavía más y sufrió una coagulación intravascular diseminada (CID) con insuficiencia hepática y renal. Falleció al undécimo día. Los resultados de laboratorio demostraron un aumento de los anticuerpos frente al virus de la gripe A al octavo día y se aisló este virus en un aspirado traqueal recogido el día 9. Esta muestra aislada se envió a los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades y a otro centro y allí la tipificaron como gripe aviar H5N1 y la denominaron *A/Hong Kong/156/97 (H5N1)*. Este niño pudo contraer la infección vírica mientras jugaba con los patos y pollos en la guardería. Aunque el virus H5N1 sigue teniendo dificultades para infectar a las personas, este caso demuestra la velocidad y gravedad de las manifestaciones respiratorias y sistémicas de la enfermedad por gripe aviar H5N1.

embarazadas), los ancianos y los individuos con problemas cardíacos y pulmonares (como los fumadores) son los que corren un mayor riesgo de padecer un cuadro grave, neumonía u otras complicaciones de la infección. Más del 90% de las muertes se dan en pacientes mayores de 65 años.

Se lleva a cabo un control exhaustivo de los brotes de gripe A y B con el propósito de identificar las cepas nuevas que se deberían incluir en las nuevas vacunas. La prevalencia de una cepa concreta de los virus de la gripe A y B varía cada año y refleja la desprotección inmunológica concreta de una población en ese momento. La vigilancia también se extiende a las poblaciones animales a causa de la posible presencia de cepas animales recombinantes de virus de la gripe A que pueden provocar pandemias humanas.

## ENFERMEDADES CLÍNICAS (cuadro 57-4)

Dependiendo del grado de inmunidad a la cepa del virus infectante y de otros factores, la infección puede ser desde asintomática hasta grave. Los pacientes con alguna enfermedad cardíaca respiratoria subyacente, los individuos con alguna deficiencia inmunitaria (incluso la asociada a la gestación), los pacientes de edad avanzada y los fumadores son más propensos a padecer un cuadro grave.

CUADRO 57-3

**Epidemiología de los virus de la gripe A y B****Factores de la enfermedad/víricos**

- El virus posee un gran virión con envoltura que se inactiva con facilidad por la sequedad, el pH ácido y los detergentes
- El genoma segmentado facilita los cambios genéticos mayores, especialmente en las proteínas hemaglutinina y neuraminidasa
- El virus de la gripe A infecta a muchas especies de vertebrados, incluidos otros mamíferos y aves
- La coinfección con cepas animales y humanas de virus de la gripe puede generar cepas víricas muy diferentes por reordenación genética
- La transmisión del virus acostumbra a preceder a los síntomas

**Transmisión**

- El virus se contagia por inhalación de pequeñas gotas respiratorias expulsadas al hablar, respirar y toser
- El virus se desarrolla bien en atmósferas frescas y poco húmedas (p. ej., temporada de calefacción en invierno)
- Los niños en edad escolar lo difunden ampliamente

**¿Quién corre riesgos?**

- Individuos seronegativos
- Adultos: síndrome gripal clásico
- Niños: infecciones asintomáticas a graves de las vías respiratorias
- Grupos de alto riesgo: ancianos e individuos inmunocomprometidos, individuos que habitan en residencias o individuos que padecen problemas respiratorios o cardíacos (incluidos asmáticos y fumadores)

**Geografía/estación**

- Aparece en todo el mundo: las epidemias son locales; las pandemias son mundiales
- La enfermedad es más frecuente en invierno

**Métodos de control**

- La amantadina, la rimantadina, el zanamivir y el oseltamivir están aprobados para la profilaxis o el tratamiento precoz
- Las vacunas vivas o muertas contienen las cepas del virus de la gripe A y B previstas para el año

Tras un período de incubación de 1 a 4 días, el «síndrome gripal» empieza con un breve pródrómo de malestar y cefalea que dura unas horas. El pródrómo va seguido por la aparición súbita de fiebre, escalofríos, mialgias intensas, pérdida de apetito y habitualmente una tos no productiva. La fiebre se mantiene a lo largo de un período comprendido entre 3

**Tabla 57-3** Enfermedades asociadas con la infección por el virus de la gripe

| Enfermedad   | Síntomas  |
|--|---|
| Infección aguda gripal en adultos                    | Aparición rápida de fiebre, malestar, mialgias, faringitis y tos no productiva  |
| Infección aguda gripal en niños                      | Enfermedad aguda similar a la de los adultos pero con fiebre elevada, síntomas en el aparato digestivo (dolor abdominal, vómitos), otitis media, miositis y más frecuentemente laringotraqueobronquitis   |
| Complicaciones de la infección por virus de la gripe | Neumonía vírica primaria<br>Neumonía bacteriana secundaria<br>Miositis y afectación cardíaca<br>Síndromes neurológicos:<br>Síndrome de Guillain-Barré<br>Encefalopatía<br>Encefalitis<br>Síndrome de Reye |

y 8 días, y a menos que se produzca alguna complicación, la recuperación se completa en el plazo de 7 a 10 días. La gripe en niños pequeños (menores de 3 años) se parece a otras infecciones graves de las vías respiratorias y provoca bronquiolitis, laringotraqueobronquitis, otitis media, vómitos y dolor abdominal en los niños menores de 3 años y con una frecuencia menor, convulsiones febriles (tabla 57-3). Entre las complicaciones de la gripe se encuentra la neumonía bacteriana, la miositis y el síndrome de Reye. El sistema nervioso central también puede estar afectado. La enfermedad provocada por el virus de la gripe B es parecida a la enfermedad asociada al virus de la gripe A.

El virus de la gripe puede causar directamente una neumonía, aunque es más frecuente que favorezca una infección bacteriana secundaria que provoca bronquitis o neumonía. Los daños tisulares provocados por una infección progresiva de virus de la gripe en los alvéolos pueden ser extensos, lo que acaba provocando hipoxia y neumonía bilateral. Las infecciones bilaterales secundarias acostumbran a deberse a *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* o *Staphylococcus aureus*. Normalmente estas infecciones generan esputo que suele tornarse purulento.

A pesar de que generalmente la infección se limita al pulmón, algunas cepas de virus de la gripe pueden diseminarse a otros órganos en ciertos individuos. Por ejemplo, en los niños puede aparecer miositis (inflamación del músculo). La encefalopatía, aunque es rara, puede acompañar a un cuadro de gripe y puede ser mortal. La encefalitis posgripal aparece 2 o 3 semanas después de la resolución de la gripe. Se cree que estas enfermedades desencadenadas por la gripe son de origen autoinmunitario.

El síndrome de Reye es una encefalitis aguda que afecta a los niños y aparece con posterioridad a diversas infecciones víricas febriles agudas, como la varicela y los cuadros provocados por los virus de la gripe A y B. Los niños tratados con salicilatos (ácido acetilsalicílico) corren un riesgo mayor de padecer este síndrome. Además de la encefalopatía, hay una disfunción hepática. La tasa de mortalidad puede llegar a alcanzar el 40%.

**DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO**

El diagnóstico de la gripe suele basarse en los síntomas característicos, la estación y la presencia del virus en la comunidad. Las pruebas de laboratorio que distinguen el virus de la gripe de otros virus respiratorios e identifican subtipo y cepa confirman el diagnóstico (tabla 57-4).

CUADRO 57-4

**Resumen clínico**

**Gripe A:** una mujer de 70 años presenta fiebre de inicio rápido acompañada de cefalea, mialgias, irritación de garganta y tos no productiva. La enfermedad progresa a neumonía con participación bacteriana. La paciente no ha recibido recientemente ninguna vacuna frente al virus de la gripe A. Se administra amantadina o un inhibidor de la neuraminidasa al esposo de la anciana.

**Tabla 57-4** Diagnóstico de laboratorio de la infección por el virus de la gripe A

| Prueba  | Detección  |
|---|--|
| Cultivo celular en células primarias de riñón de mono o células Madin-Darby de riñón canino                                     | Presencia del virus; efectos citopatológicos limitados                               |
| Hemadsorción sobre las células infectadas   | Presencia de proteína hemaglutinina sobre la superficie celular                      |
| Hemaglutinación   | Presencia del virus en las secreciones   |
| Inhibición de la hemaglutinación  | Tipo y cepa del virus de la gripe o especificidad de los anticuerpos                 |
| Inhibición de la hemadsorción con anticuerpos   | Identificación del tipo y la cepa del virus de la gripe                              |
| Inmunofluorescencia, ELISA  | Antígenos del virus de la gripe en las secreciones respiratorias o cultivo de tejido |
| Serología: inhibición de la hemaglutinación, inhibición de la hemadsorción, ELISA, inmunofluorescencia, fijación de complemento | Seroepidemiología  |
| Genómicas: RT-PCR   | Identificación del tipo y la cepa del virus de la gripe                              |

ELISA, análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas; RT-PCR, reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa.

Los virus de la gripe se obtienen de secreciones respiratorias obtenidas en las fases iniciales de la enfermedad. Generalmente el virus se aísla en cultivos celulares primarios de riñón de mono o en la estirpe celular de riñón canino Madin-Darby. A menudo, resulta difícil distinguir los efectos citopatológicos inespecíficos, aunque ya se pueden detectar a los 2 días (media de 4 días). Antes de que aparezcan los efectos citopatológicos, la adición de eritrocitos de cobaya puede poner de manifiesto la **hemadsorción** (la adhesión de estos eritrocitos a células infectadas que expresan HA) (v. cap. 47, fig. 47-5). La adición de medios que contienen virus de la gripe a eritrocitos estimula la formación de un agregado gelatinoso debido a la **hemaglutinación**. La hemaglutinación y la hemadsorción no son específicas de los virus de la gripe, ya que los virus parainfluenza y otros también presentan esta capacidad.

Las técnicas más rápidas son capaces de detectar e identificar el genoma o los antígenos del virus de la gripe. Las pruebas antigénicas rápidas pueden detectar y distinguir el virus de la gripe A del B en un plazo inferior a 30 minutos. La reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa (RT-PCR) que utiliza cebadores genéricos de estos virus, se emplea para detectar y diferenciar ambos virus, y los cebadores dotados de una mayor especificidad se pueden aplicar para distinguir las distintas cepas, como H5N1. Los enzimoanálisis o los métodos de inmunofluorescencia se usan para detectar la presencia de antígeno vírico en células exfoliadas, secreciones respiratorias o cultivos celulares, y poseen una mayor sensibilidad. La inmunofluorescencia o la inhibición de la hemadsorción o hemaglutinación (inhibición de la hemaglutinación) con anticuerpos específicos (v. cap. 47, fig. 47-6) también son capaces de detectar y diferenciar las distintas cepas del virus de la gripe. Los estudios de laboratorio se emplean fundamentalmente con fines epidemiológicos.

## TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

Se gastan cientos de millones de dólares en paracetamol, antihistamínicos y otros fármacos similares para aliviar los síntomas de la gripe. El fármaco antiviral **amantadina** y su

análogo **rimantadina** inhiben una fase del proceso de pérdida de la envoltura del virus de la gripe A, pero no afectan a los virus de la gripe B ni C. El objetivo de su actividad es la proteína M<sub>2</sub>. Tanto el **zanamivir** como el **oseltamivir** inhiben a los virus de la gripe A y B como inhibidores enzimáticos de la neuraminidasa. En ausencia de esta enzima, la hemaglutinina del virus se une al ácido siálico de otras glucoproteínas y partículas víricas para formar grumos, impidiendo así la liberación del virus. El zanamivir se inhala, mientras que el oseltamivir se administra por vía oral en forma de comprimido. Estos fármacos son eficaces para la profilaxis y el tratamiento durante las primeras 24-48 horas tras el inicio de la infección por el virus de la gripe A. El tratamiento no puede impedir las posteriores fases inmunopatógenas de la enfermedad inducidas por el hospedador. La utilización de profilaxis antiviral se acompaña de la aparición de cepas mutantes o resistentes de modo natural.

La transmisión aérea del virus de la gripe es casi imposible de limitar. Sin embargo, la mejor forma de controlar el virus consiste en la vacunación. La inmunización natural es el resultado de una exposición previa y confiere una protección de duración prolongada. La administración de una vacuna de virus muertos que contenga las «cepas del año» y la profilaxis con fármacos antivirales también pueden impedir la infección.

La vacuna de la gripe es una mezcla de extractos o proteínas HA y NA purificadas de tres cepas distintas del virus. Las vacunas se preparan a partir de virus cultivados en huevos embrionados y posteriormente inactivadas por mecanismos químicos. También se han empleado preparados de viriones muertos (inactivados con formol). Se están investigando vacunas en cultivos de células de tejidos o desarrolladas mediante ingeniería genética. Las vacunas deberían incorporar en condiciones ideales antígenos de las cepas de gripe A y B, que serán más prevalentes en la comunidad al invierno siguiente. Por ejemplo, la vacuna de la gripe trivalente empleada en el hemisferio norte para la campaña 2010-2011 incluyó un virus parecido al A/California/7/2009 (H1N1), un virus parecido al A/Perth/16/2009 (H3N2) y un virus parecido al B/Brisbane/60/2008. En la vacuna se incluyó la cepa H1N1 que causó la pandemia en 2009. Se recomienda la vacunación rutinaria de toda la población, y especialmente de las personas mayores de 50 años, los profesionales sanitarios, las embarazadas que estarán en el segundo o tercer trimestre durante la temporada de gripe, las personas que viven en residencias y las que sufren enfermedades pulmonares o cardíacas crónicas y otras personas de riesgo. Desde 2008 también se debería vacunar a todos los niños de 5-18 años. Los pacientes con alergia al huevo no deberían ser vacunados.

Asimismo, se ha comercializado una vacuna viva que se administra en forma de «pulverizador nasal» en vez de inyectable. La vacuna trivalente se compone de la reorganización de los segmentos génicos HA y NA de distintas cepas del virus de la gripe con un virus donante maestro que se ha adaptado a un crecimiento óptimo a 25 °C. Esta vacuna provoca una protección más natural que comprende respuestas celulares, humorales y de IgA secretora mucosa. En la actualidad, se recomienda la administración de esta vacuna en sujetos de edades comprendidas entre 2 y 50 años.

## CASO CLÍNICO Y PREGUNTAS

A finales de diciembre, un joven de 22 años experimentó súbitamente cefalea, mialgias, malestar, tos seca y fiebre. En pocas palabras, se encontraba «fatal». Al cabo de un par de días tenía irritación de garganta, la tos había empeorado

y empezaba a padecer náuseas y vómitos. Algunos otros miembros de su familia habían tenido síntomas similares durante las 2 semanas anteriores.

1. Además del virus de la gripe, ¿qué otros agentes podrían provocar síntomas similares (diagnóstico diferencial)?
2. ¿Cómo se confirmaría el diagnóstico de gripe?
3. La amantadina es eficaz frente a la gripe. ¿Cuál es su mecanismo de acción? ¿Sería eficaz para este paciente? ¿Y para los miembros de la familia o contactos no infectados?
4. ¿Cuándo era contagioso este paciente, y cómo se transmitió el virus?
5. ¿Qué miembros de la familia corrían mayor riesgo de padecer una enfermedad grave, y por qué?
6. ¿Por qué es tan difícil de controlar el virus de la gripe, incluso cuando existe un programa nacional de vacunación?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

## BIBLIOGRAFÍA

- Cann AJ: *Principles of molecular virology*, San Diego, 2005, Academic.
- Carr CM, Chaudhry C, Kim PS: Influenza hemagglutinin is spring-loaded by a metastable native conformation, *Proc Natl Acad Sci U S A* 94:14306-14313, 1997.
- Carter J, Saunders V: *Virology: principles and applications*, Chichester, England, 2007, Wiley.
- Cohen J, Powderly WG: *Infectious diseases*, ed 2, St Louis, 2004, Mosby.
- Collier L, Oxford J: *Human virology*, ed 3, Oxford, England, 2006, Oxford University Press.
- Cox NJ, Subbarao K: Global epidemiology of influenza: past and present, *Annu Rev Med* 51:407-421, 2000.
- Das K, et al: Structures of influenza A proteins and insights into antiviral drug targets, *Nat Struct Mol Biol* 17:530-538, 2010.
- Flint SJ, et al: *Principles of virology: molecular biology, pathogenesis and control of animal viruses*, ed 3, Washington, DC, 2009, American Society for Microbiology Press.
- Helenius A: Unpacking the incoming influenza virus, *Cell* 69:577-578, 1992.
- Knipe DM, et al: *Fields virology*, ed 5, Philadelphia, 2006, Lippincott Williams & Wilkins.
- Laver WG, Bischofberger N, Webster RG: Disarming flu viruses, *Sci Am* 280:78-87, 1999.
- Laver WG, Bischofberger N, Webster RG: The origin and control of pandemic influenza, *Perspect Biol Med* 43:173-192, 2000.
- Poland GA, Jacobson RM, Targonski PV: Avian and pandemic influenza: an overview, *Vaccine* 25:3057-3061, 2007.
- Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG: *Clinical virology*, ed 3, Washington, DC, 2009, American Society for Microbiology Press.
- Salomon R, Webster RG: The influenza virus enigma, *Cell* 136:402-410, 2009.
- Strauss JM, Strauss EG: *Viruses and human disease*, ed 2, San Diego, 2007, Academic.
- Webster RG, Govorkova EA: H5N1 Influenza, continuing evolution and spread, *N Engl J Med* 355:2174-2177, 2006.
- Voyles BA: *The biology of viruses*, ed 2, Boston, 2002, McGraw-Hill.

## Páginas web

- Centers for Disease Control and Prevention: *The 2009 H1N1 pandemic: summary highlights, April 2009-2010*, 2010. [www.cdc.gov/h1n1flu/cdcresponse.htm](http://www.cdc.gov/h1n1flu/cdcresponse.htm). Accessed May 23, 2012.
- Centers for Disease Control and Prevention: *Seasonal influenza (flu)*. [www.cdc.gov/flu/](http://www.cdc.gov/flu/). Accessed May 23, 2012.
- Derlet R, et al: *Influenza*, 2012. <http://emedicine.medscape.com/article/219557-overview>. Accessed May 23, 2012.
- International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations: *IFPMA influenza vaccine supply international task force*. [www.ifpma.org/resources/influenza-vaccines/ifpma-influenza-task-force/about-the-influenza-task-force/article/about-the-influenza-task-force.html](http://www.ifpma.org/resources/influenza-vaccines/ifpma-influenza-task-force/about-the-influenza-task-force/article/about-the-influenza-task-force.html). Accessed August 6, 2012.
- National Institute of Allergy and Infectious Disease: *Flu (influenza): 2009 H1N1, seasonal, avian (bird), pandemic*. [www.niaid.nih.gov/topics/Flu/Pages/default.aspx](http://www.niaid.nih.gov/topics/Flu/Pages/default.aspx). Accessed May 23, 2012.
- Webster RG: *Influenza: an emerging disease*, 1998. [www.nc.cdc.gov/eid/article/4/3/98-0325\\_article.htm](http://www.nc.cdc.gov/eid/article/4/3/98-0325_article.htm). Accessed May 23, 2012.

## RESPUESTAS

1. La infección se adquiere al respirar aerosoles contaminados.
2. Normalmente, aparece de forma aguda fiebre, escalofríos, mialgias graves, pérdida de apetito, debilidad, fatiga, dolor de garganta y, por lo general, tos no productiva. La fiebre persiste durante 3-8 días, y si no se producen complicaciones, la recuperación es completa en 7-10 días. Esta paciente sufrió un SDRA.
3. La inmunidad mediada por células se encuentra suprimida en las mujeres embarazadas. Esta situación permitió una mayor replicación y diseminación del virus y favoreció la patogenicidad de la infección.
4. Esta cepa H1N1 es una cepa reorganizada de cepas víricas del ser humano, los cerdos y los patos generadas por infecciones de cerdos con virus de patos y posteriormente con virus del ser humano y otros virus de cerdos. Como resultado apareció un virus H1N1 único.

## CASO CLÍNICO: RESPUESTAS

1. Estos síntomas pueden ser causados por el virus parainfluenza, los metaneumovirus, el paramixovirus sincitial respiratorio o adenovirus.
2. El diagnóstico puede confirmarse mediante la detección de la actividad de la hemaglutinina en los lavados nasales y la confirmación mediante inhibición de la hemaglutinación con anticuerpos específicos de virus o mediante análisis del genoma del virus de la gripe mediante RT-PCR.
3. La amantadina y la rimantadina inhiben la pérdida de envoltura del virus al bloquear el canal derivado de la proteína vírica M<sub>2</sub> que es introducida en la vesícula de captación endosómica. De este modo se inhibe el flujo de protones a través del canal y la posterior disociación de la nucleocápside. El tratamiento antigripal con amantadina o inhibidores de la neuraminidasa es eficaz en las primeras 48 horas tras la infección, cuando tiene lugar la replicación del virus, pero antes de que haya producido un daño tisular extenso y de que la respuesta inmunitaria del hospedador produzca efectos inmunopatogénicos. Otros individuos pueden iniciar el tratamiento con amantadina con fines profilácticos.
4. El paciente fue contagioso aproximadamente 1 día antes y hasta 5 días después del inicio de los signos de la enfermedad. El virus se transmite por la ruta respiratoria.
5. Los individuos con mayor riesgo son los miembros de la familia más jóvenes y los más ancianos. Los jóvenes son inmunológicamente vírgenes y los pacientes de edad avanzada pueden encontrarse inmunodeprimidos o pueden no haber sido expuestos al virus y, por tanto, no presentan defensas a la cepa actual del virus de la gripe. Los pacientes de edad avanzada también presentan dificultad para reparar las lesiones causadas por el virus de la gripe o las sobreinfecciones bacterianas pulmonares (neumonía) que a menudo acompañan a la infección gripal.
6. El virus de la gripe sufre mutaciones (deriva antigénica) con facilidad que dan lugar a nuevas cepas víricas. El virus de la gripe A puede sufrir recombinación de segmentos de su genoma con virus de la gripe animal (especialmente aviares), dando lugar a nuevos virus (salto antigénico). Tanto las variaciones como los cambios crean nuevos serotipos del virus. La composición de la vacuna antigripal se reevalúa anualmente en un intento de predecir los cambios que sufrirá el virus de la gripe en la naturaleza.

Una niña de 15 años cogió un murciélago que le mordió en la mano. Un mes después presentó un cuadro de diplopía, náuseas y vómitos. En los siguientes cuatro días el cuadro neurológico evolucionó y presentó fiebre de 38,9° C. Se sospechó un cuadro de rabia y tanto en el suero como en el líquido cefalorraquídeo de la paciente se detectaron anticuerpos específicos frente a la rabia (título 1:32). La paciente fue sometida a un coma inducido farmacológicamente con soporte ventilatorio y fue tratada con ribavirina intravenosa durante 7 días, cuando los títulos de anticuerpos en el líquido cefalorraquídeo se elevaron a 1:2.048. A los 3 meses ya era capaz de caminar con ayuda; hacer ejercicio en una bicicleta estática durante 8 minutos y comer ella sola una dieta sólida blanda; resolver problemas de matemáticas; utilizar lenguaje de signos y estaba recuperando la capacidad de hablar. Éste es el *único* caso de un paciente que ha sobrevivido sin haber recibido la inmunización contra la rabia tras la exposición según la pauta recomendada\*.

1. ¿Cómo se confirma la infección por el virus de la rabia?
2. ¿Cuál es la progresión habitual de la enfermedad tras la mordedura de un animal con rabia?
3. ¿Cuándo se detectan los anticuerpos antirrábicos en una presentación normal de un cuadro de rabia?
4. ¿Cómo se realiza la inmunización tras la exposición a la rabia? ¿Por qué funciona?
5. ¿Cómo inhibe la ribavirina la replicación del virus de la rabia y otros virus?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

## RHABDOVIRUS

Los miembros de la familia Rhabdoviridae (de la palabra griega *rhabdos*, que significa «bastón») contienen patógenos para gran diversidad de mamíferos, peces, aves y plantas. La familia incluye *Vesiculovirus* (virus de la estomatitis vesicular), *Lyssavirus* (del griego «locura») (virus de la rabia y seudorrabia), un género sin denominar que constituye el grupo de los rhabdovirus vegetales y otros rhabdovirus sin agrupar que afectan a mamíferos, aves, peces y artrópodos.

El **virus de la rabia** es el patógeno más significativo de los rhabdovirus. Hasta que Louis Pasteur desarrolló la vacuna inactivada de la rabia, la mordedura de un perro «rabioso» siempre provocaba los síntomas característicos de la **hidrofobia** y una muerte segura.

### Fisiología, estructura y replicación

Los rhabdovirus son virus simples que solamente codifican cinco proteínas en un **virión con envoltura en forma de bala**, de un diámetro de 50 a 95 nm y una longitud de 130 a 380 nm (cuadro 58-1; fig. 58-1). Una serie de puntas compuestas por un trímero de una glucoproteína (G) recubre la superficie del virus. La proteína de adhesión vírica, la proteína G, provoca la aparición de anticuerpos neutralizantes. La proteína G del virus de la estomatitis vesicular es una glucoproteína sencilla a la que se une un glucano por medio de un enlace N. Esta proteína G se ha utilizado como prototipo para el estudio del procesamiento de las glucoproteínas eucariotas.

Dentro de la envoltura, la **nucleocápside helicoidal** está enrollada de manera simétrica en una estructura cilíndrica, lo que le confiere un aspecto estriado (v. fig. 58-1). La nucleocápside se compone de una molécula de **ARN (ácido ribonucleico) monocatenario de sentido negativo** de aproximadamente 12.000 bases, la nucleoproteína (N) y las proteínas grande (L) y no estructural (NS). La proteína de la matriz (M) se encuentra entre la envoltura y la nucleocápside. La proteína N es la principal proteína estructural del virus. Protege al ARN frente a la digestión por la ribonucleasa y mantiene la molécula de ARN en una configuración aceptable para la transcripción. Las proteínas L y NS constituyen la ARN polimerasa dependiente de ARN.

El ciclo de replicación del virus de la estomatitis vesicular es el prototipo de los rhabdovirus y otros virus ARN de cadena negativa (v. cap. 44, fig. 44-14). La proteína vírica G se une a la célula hospedadora y se internaliza por endocitosis. El virus de la rabia se une al receptor de acetilcolina de tipo nicotínico (AChR), a la molécula de adhesión de células neurales (NCAM) o a otras moléculas. La envoltura vírica se une a la membrana del endosoma tras la acidificación de la vesícula. Este proceso de pérdida de envoltura libera la nucleocápside en el citoplasma, donde tiene lugar el proceso de replicación. Las vesículas endosómicas pueden transportar viriones de la rabia completos a lo largo del axón hasta los cuerpos celulares neuronales, donde tiene lugar su replicación.

La ARN polimerasa dependiente de ARN unida a la nucleocápside transcribe el ARN del genoma vírico, produciendo cinco ARN mensajeros individuales (ARNm). En el caso del virus de la rabia este proceso tiene lugar en los corpúsculos de Negri. Estos ARNm se traducen en cinco proteínas víricas. El ARN del genoma vírico también se transcribe en un molde de ARN de longitud completa y sentido positivo, que se utiliza

\*Adaptado de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC): Recovery of a patient from clinical rabies—Wisconsin, 2004, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 53:1171–1173, 2004.

## CUADRO 58-1

**Características propias de los rhabdovirus**

Virus en forma de proyectil, con envoltura, con ARN monocatenario negativo que codifica cinco proteínas  
 Prototipo de la replicación de los virus de cadena negativa con envoltura  
 Replicación en el citoplasma

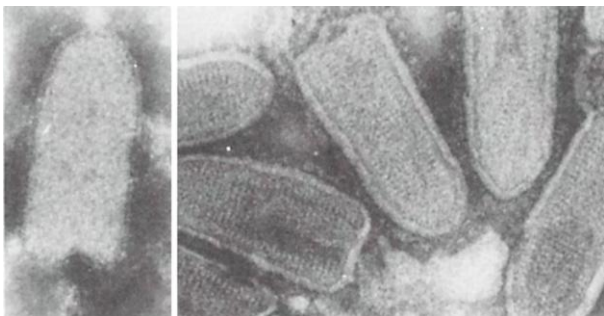
para dar lugar a nuevos genomas. La proteína G es sintetizada por ribosomas unidos a la membrana y posteriormente es procesada por el aparato de Golgi y alcanza la superficie celular al ser transportada en vesículas de membrana. La proteína M se asocia a las membranas modificadas por la proteína G.

El ensamblaje del virión se realiza en dos fases: 1) ensamblaje de la nucleocápside en el citoplasma y 2) envoltura y liberación a través de la membrana plasmática celular. El genoma se une a la proteína N y después con las proteínas polimerasas L y NS para formar la nucleocápside. La asociación de la nucleocápside a la proteína M en la membrana plasmática hace que se enrolle para adquirir su forma condensada. A continuación, el virus abandona la célula por gemación a través de la membrana plasmática y se desprende cuando la nucleocápside ha adquirido su envoltura completa. En la mayoría de los rhabdovirus, tras la infección tienen lugar procesos de muerte y lisis celulares, con la importante excepción del virus de la rabia, que produce poco daño celular apreciable.

**Patogenia e inmunidad**

Sólo se describirá la patogenia de la infección por el virus de la rabia (cuadro 58-2). La infección por el virus de la rabia suele ser consecuencia de la mordedura de un animal rabioso. En el animal, la infección por el virus de la rabia provoca la secreción del virus a través de su saliva y un comportamiento agresivo (perro «rabioso»), lo que a su vez facilita la transmisión del virus. También se puede transmitir por inhalación de virus suspendido en el aire (como puede ocurrir en las cuevas), en tejidos trasplantados infectados (p. ej., córnea) y por inoculación a través de membranas mucosas intactas.

El virus se replica lentamente en el punto de inoculación durante días o meses (fig. 58-2), antes de progresar hasta alcanzar el sistema nervioso central (SNC). El virus de la rabia progresa por transporte axoplásmico retrógrado hacia los ganglios raquídeos dorsales y la médula espinal. Cuando el virus logra acceder a la médula espinal, el cerebro se infecta con rapidez. Las áreas afectadas son el hipocampo, el tronco



**Figura 58-1** Rhabdovirus observables al microscopio electrónico: virus de la rabia (izquierda) y virus de la estomatitis vesicular (derecha). (De Fields BN: *Virology*, Nueva York, 1985, Raven.)

## CUADRO 58-2

**Mecanismos patogénicos del virus de la rabia**

La rabia suele transmitirse con la saliva y se adquiere por mordedura de un animal rabioso.  
 El virus de la rabia **no es muy citolítico** y parece permanecer unido a la célula.  
 El virus se multiplica en la musculatura en el sitio de la mordedura, con una sintomatología mínima o inexistente (**fase de incubación**).  
 La duración de la fase de incubación está determinada por la dosis infecciosa y la proximidad del lugar de la infección al sistema nervioso central (SNC) y al cerebro.  
 Al cabo de semanas o meses, el virus infecta los nervios periféricos y asciende por el SNC hasta alcanzar el cerebro (**fase prodrómica**).  
 La infección del cerebro provoca unos síntomas característicos, coma y muerte (**fase neurológica**).  
 Durante la fase neurológica el virus se extiende hasta las glándulas, la piel y otras partes del organismo, incluidas las glándulas salivales, desde donde se transmite.  
 La infección de la rabia no provoca respuesta humoral hasta las fases finales de la enfermedad, cuando el virus ya se ha diseminado desde el SNC hacia otras partes.  
 La administración de anticuerpos puede inhibir la progresión del virus y la enfermedad si se administran precozmente.  
 El período de incubación prolongado permite una vacunación activa como tratamiento poscontagio.

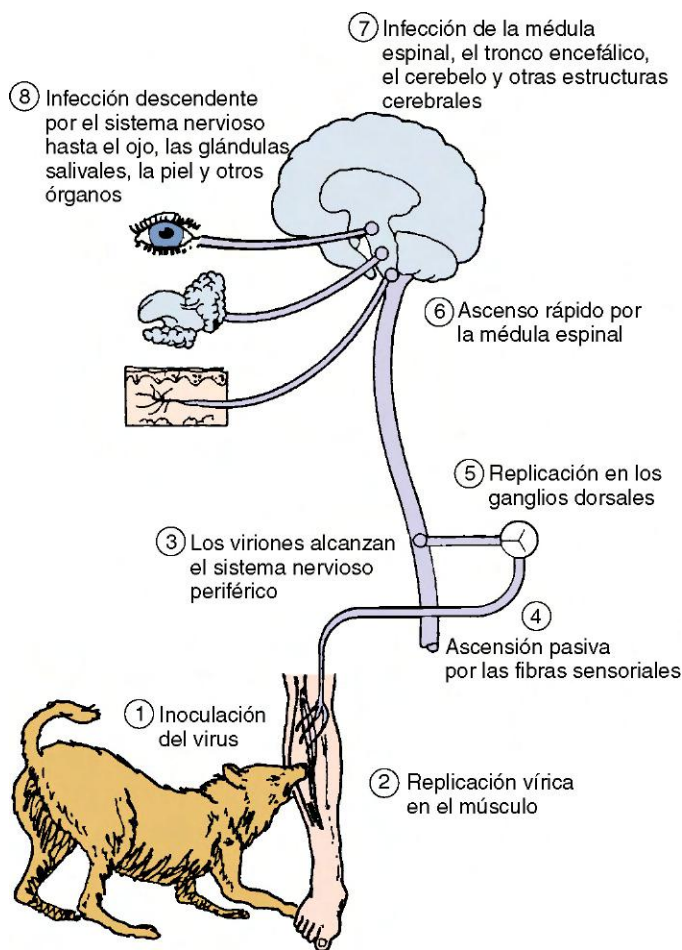
encefálico, las células ganglionares de los núcleos de la protuberancia y las células de Purkinje del cerebelo. A continuación, el virus se disemina desde el SNC a través de las neuronas aferentes hacia lugares intensamente inervados, como la piel del cuello y la cabeza, las **glándulas salivales**, la retina, la córnea, la mucosa nasal, la médula suprarrenal, el parénquima renal y las células acinares pancreáticas. Después de que el virus haya invadido el cerebro y la médula espinal se produce una encefalitis y degeneración neuronal. A pesar de la intensa afectación del SNC y los trastornos de su funcionamiento, se pueden observar muy pocos cambios histológicos en el tejido afectado, con excepción de la presencia de corpúsculos de inclusión de Negri (v. apartado «Diagnóstico de laboratorio»).

Una vez que ha aparecido el cuadro clínico, la rabia es mortal. La duración del período de incubación está determinada por 1) la concentración del virus en el inóculo, 2) la proximidad de la herida al cerebro, 3) la gravedad de la herida, 4) la edad del hospedador y 5) el estado de su sistema inmunitario.

Al contrario que otros síndromes de encefalitis víricas, la rabia es mínimamente citolítica y rara vez origina lesiones inflamatorias. Las proteínas víricas inhiben la apoptosis y algunas acciones del interferón. Los anticuerpos neutralizantes no aparecen hasta que el cuadro clínico ya está bien establecido. Se libera una cantidad muy pequeña de antígeno y es probable que la infección se mantenga oculta a la respuesta inmunitaria. La inmunidad celular parece desempeñar una función minoritaria o nula en la protección frente a la infección por el virus de la rabia.

Los anticuerpos pueden impedir la diseminación del virus hacia el SNC y el cerebro cuando se administran o se generan durante el período de incubación. Habitualmente el período de incubación es lo suficientemente largo para permitir la generación de una respuesta protectora y terapéutica de





**Figura 58-2** Patogénesis de la infección por el virus de la rabia. Las fases numeradas describen la secuencia de los acontecimientos. (Modificado de Belshe RB: *Textbook of human virology*, 2.ª ed., St. Louis, 1991, Mosby.)

anticuerpos si se aplica una inmunización activa con la vacuna inactivada de la rabia.

## Epidemiología

La rabia es una **zoonosis clásica**, transmitida de los animales al ser humano (**cuadro 58-3**). Es endémica en diversos animales de todo el mundo, excepto en Australia. La rabia se mantiene y se transmite de dos formas: la rabia urbana, en la que el principal transmisor es el perro, y la rabia salvaje (de los bosques), transmitida principalmente por varios animales salvajes. En EE.UU., la rabia es más frecuente en los gatos porque no están vacunados. Las partículas transportadas por el aire que contienen virus, las mordeduras y los arañazos provocados por murciélagos infectados también contribuyen a la diseminación de la enfermedad. Sin embargo, el principal reservorio de la rabia en todo el mundo es el perro. En Sudamérica y en Asia esta característica es un problema debido a la existencia de una población abundante de perros callejeros no vacunados y la ausencia de programas de control frente a la rabia. Estos dos factores son los responsables de miles de casos anuales de rabia en perros en esos países. Aunque son poco frecuentes, se describen casos de transmisión del virus de la rabia por trasplantes corneales o de órganos.

Gracias al excelente programa de vacunación introducido en EE.UU., en este país la mayoría de casos de rabia corresponde a la rabia salvaje. Las estadísticas de rabia en los animales son recogidas por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, que en 1999 registraron más de 8.000 casos documentados de rabia en mapaches, mofetas, murciélagos y

## CUADRO 58-3

### Epidemiología del virus de la rabia

#### Factores de la enfermedad/víricos

El virus provoca un comportamiento agresivo en los animales, lo que facilita su diseminación. La enfermedad tiene un período de incubación asintomático prolongado.

#### Transmisión

Zoonosis:

Reservorio: animales salvajes

Vectores: animales salvajes y perros y gatos sin vacunar

Fuente del virus:

Principal: saliva en la mordedura de un animal rabioso

Secundaria: suspensión en el aire en cuevas en las que hay murciélagos rabiosos

#### ¿Quién corre riesgos?

Veterinarios y cuidadores de animales

Personas mordidas por un animal rabioso

Habitantes de países sin programas de vacunación de animales domésticos

#### Geografía/estación

El virus se encuentra en todo el mundo excepto en ciertas islas

No hay incidencia estacional

#### Métodos de control

Existe un programa de vacunación disponible para animales domésticos

Existen vacunas para la población de riesgo

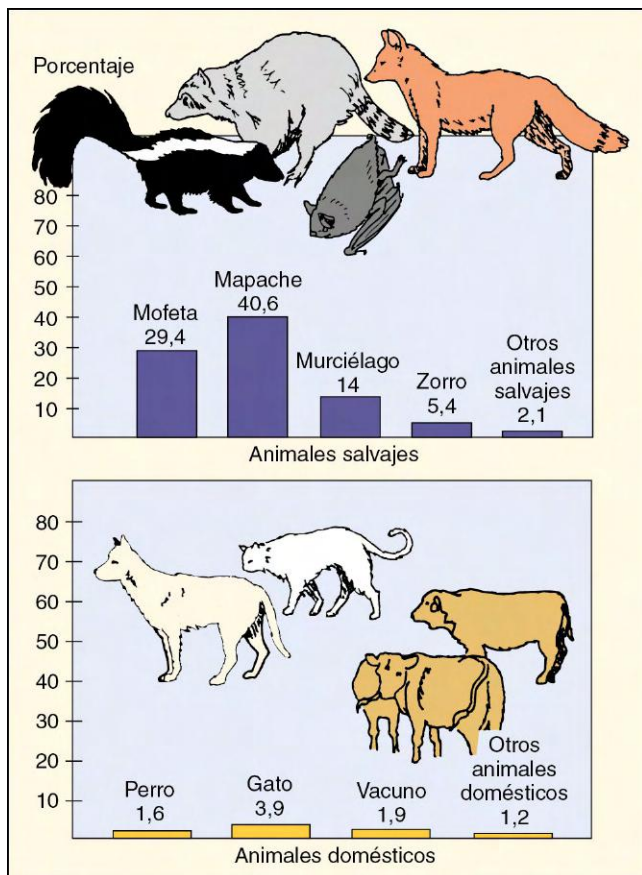
Se han realizado programas de vacunación para controlar la rabia en mamíferos de bosque

animales de granja, además de perros y gatos (**fig. 58-3**). Los tejones y los zorros también son importantes transmisores de la rabia en Europa Occidental. En Sudamérica, los murciélagos vampiros transmiten la rabia al ganado vacuno, lo que provoca pérdidas de millones de dólares cada año.

Aunque no todos los casos son notificados, se estima que en todo el planeta la rabia ocasiona 70.000 muertes anuales, principalmente en niños, y al menos 25.000 de ellas se producen en India, donde el virus se transmite a través de perros infectados en el 96% de los casos. En Sudamérica, los casos de rabia humana son principalmente el resultado del contacto con perros rabiosos de zonas urbanas. En Indonesia, un brote de más de 200 casos de rabia humana registrado en el año 1999 obligó a sacrificar más de 40.000 perros en las islas. La incidencia de la rabia humana en EE.UU. es aproximadamente de un caso al año gracias a la eficacia de los programas de vacunación de los perros y al limitado contacto del ser humano con mofetas, mapaches y murciélagos. Desde 1990, los casos de rabia en el ser humano en dicho país se han producido a través de murciélagos infectados por el virus. La Organización Mundial de la Salud estima que alrededor de 10 millones de personas reciben cada año un tratamiento tras la exposición a animales sospechosos de infección por este patógeno.

#### Enfermedades clínicas (**cuadro 58-4**)

La rabia es casi siempre mortal a menos que se trate mediante vacunas. Tras un período de incubación largo, aunque sumamente variable, sigue una fase prodrómica de rabia



**Figura 58-3** Distribución de la rabia animal en EE.UU., 1999. Los porcentajes se refieren al número total de casos de rabia animal. (Datos de Krebs JW, Rupprecht CE, Childs JE: Rabies surveillance in the United States during 1999, *J Am Vet Med Assoc* 217:1799-1811, 2000.)

(tabla 58-1). El paciente presenta síntomas como fiebre, malestar, cefalea, dolor o parestesia (picores) en el lugar de la mordedura, síntomas gastrointestinales, fatiga y anorexia. El pródromo acostumbra a durar de 2 a 10 días, después de los cuales aparecen los síntomas neurológicos específicos de la rabia. El síntoma más característico de la rabia, la **hidrofobia** (miedo al agua), aparece en una proporción comprendida entre el 20% y el 50% de los pacientes. Está provocado por el dolor que se asocia a los intentos del paciente para tragar agua. Durante esta fase neurológica también son frecuentes las convulsiones generalizadas, la desorientación y las alucinaciones. Entre un 15% y un 60% de los pacientes presentan

**Tabla 58-1** Progresión de la enfermedad de la rabia

| Fase de la enfermedad | Síntomas  | Tiempo (días)                 | Estado vírico                                      | Estado inmunológico                    |
|-----------------------|---|-------------------------------|--|--|
| Fase de incubación    | Asintomática  | 60-365 días tras la mordedura | Título bajo, virus en el músculo                   | —                                      |
| Fase prodrómica       | Fiebre, náuseas, vómitos, pérdida de apetito, cefalea, letargia, dolor en el lugar de la mordedura                                      | 2-10                          | Título bajo, virus en el SNC y el cerebro          | —                                      |
| Fase neurológica      | Hidrofobia, espasmos faríngeos, hiperactividad, ansiedad, depresión<br>Síntomas del SNC: descoordinación, parálisis, confusión, delirio | 2-7                           | Título elevado, virus en el cerebro y otros puntos | Anticuerpos detectables en suero y SNC |
| Coma                  | Coma, hipotensión, hipoventilación, infecciones secundarias, paro cardíaco  | 0-14                          | Título elevado, virus en el cerebro y otros puntos | —                                      |
| Muerte                | —   | —                             | —  | —                                      |

SNC, sistema nervioso central.

#### CUADRO 58-4

##### Resumen clínico

**Rabia:** se encontró un murciélago volando en el dormitorio de una niña de 3 años. Aparentemente, el murciélago había permanecido en la habitación durante toda la noche. No se observó ningún indicio de herida por mordedura ni de contacto, de modo que se capturó y liberó al animal. Tres semanas después, la niña presentó un cambio de comportamiento y se mostró irritada y agitada. En poco tiempo se mostró confusa e incontrolable, revolcándose y siendo incapaz de controlar sus secreciones. Finalmente entró en estado comatoso y falleció debido a una parada cardiorrespiratoria.

parálisis como único síntoma de rabia. La parálisis puede originar insuficiencia respiratoria.

El paciente entra en coma tras la fase neurológica, la cual se prolonga a lo largo de 2 a 10 días. Esta fase prácticamente siempre provoca la muerte como consecuencia de las complicaciones neurológicas y pulmonares.

##### Diagnóstico de laboratorio

La aparición de síntomas neurológicos en un individuo que ha sido mordido por un animal acostumbra a confirmar el diagnóstico de rabia. Desafortunadamente, *los indicios de la infección, incluidos los síntomas y la detección de los anticuerpos, no aparecen hasta que es demasiado tarde para intervenir*. Normalmente se efectúan análisis de laboratorio para confirmar el diagnóstico y determinar si un sujeto o animal sospechoso presenta rabia (*post mórtem*).

El diagnóstico de la rabia se realiza mediante la detección del antígeno vírico en el SNC o la piel, el aislamiento del virus, la detección del genoma y los resultados serológicos. El hallazgo diagnóstico distintivo han sido cuerpos de inclusión intracitoplásmicos consistentes en agregados de nucleocápsides víricas (**corpúsculos de Negri**) en las neuronas afectadas (v. cap. 47, fig. 47-3). A pesar de que su detección confirma el diagnóstico de infección por el virus de la rabia, los corpúsculos de Negri solamente se observan en el 70-90% del tejido cerebral de individuos infectados.

La detección del antígeno utilizando técnicas de inmunofluorescencia directa o la detección del genoma mediante la reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa (RT-PCR) es una prueba relativamente rápida y sensible y constituyen en la actualidad los métodos de elección para el diagnóstico de la rabia. Las muestras de saliva, suero, líquido raquídeo, material de biopsia cutánea de la nuca, material de

biopsia cerebral o de autopsia y frotis de impresión de células epiteliales corneales son las muestras que suelen examinarse.

El virus de la rabia también se puede cultivar en cultivos celulares o en ratones lactantes, en los que se inocula en el cerebro. Los cultivos celulares o tejidos cerebrales inoculados se examinan posteriormente por inmunofluorescencia directa.

Los títulos de anticuerpos de rabia en el suero y en el líquido cefalorraquídeo se determinan habitualmente mediante un análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas (ELISA) o un análisis rápido de inhibición de la fluorescencia. Sin embargo, normalmente no se detectan anticuerpos hasta una fase avanzada de la enfermedad.

### Tratamiento y profilaxis

La rabia clínica casi siempre es mortal a menos que se trate mediante inmunización tras el contagio. Una vez que han aparecido los síntomas, aparte de un tratamiento de apoyo poco más se puede hacer. Sólo existe un caso de interrupción exitosa de la progresión de la enfermedad tras la administración de tratamiento con ribavirina tras la exposición (v. caso clínico al inicio del capítulo).

La profilaxis posterior a la exposición es la única medida posible para evitar un cuadro clínico manifiesto en el individuo afectado. A pesar de que los casos de rabia humana son infrecuentes, sólo en EE.UU. aproximadamente 20.000 individuos reciben cada año profilaxis antirrábica. Esta profilaxis se debe iniciar en cualquier individuo que se haya expuesto, por mordedura o por contaminación de una herida abierta o membrana mucosa, a la saliva o el tejido cerebral de un animal sospechoso de estar infectado con el virus, a menos que se analice al animal y se demuestre que no presenta la infección.

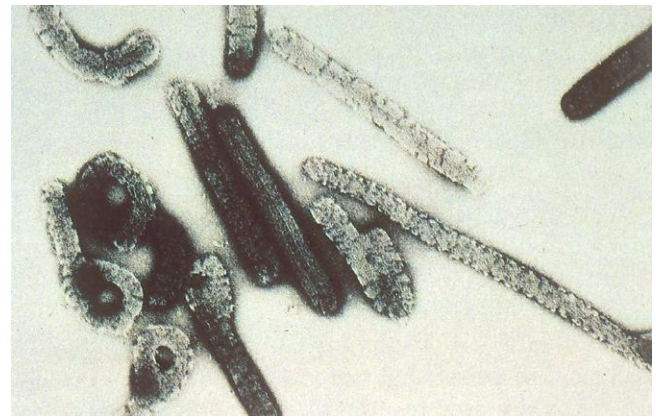
La primera medida protectora es el tratamiento local de la herida. La herida se debe lavar inmediatamente con agua y jabón o cualquier otra sustancia que inactive al virus. El comité de expertos sobre la rabia de la Organización Mundial de la Salud también recomienda instilar suero antirrábico alrededor de la herida.

A continuación se recomienda la inmunización mediante la administración de la vacuna, combinada con la administración de una dosis de inmunoglobulina antirrábica humana (IGARH) o suero antirrábico equino. La inmunización pasiva con IGARH solamente proporciona anticuerpos hasta que el paciente produce sus propios anticuerpos como respuesta a la vacuna. A continuación se administra una serie de cinco vacunas en el transcurso de un mes. El curso lento de la rabia permite que se origine una inmunidad activa a tiempo para proporcionar la protección necesaria.

La vacuna de la rabia contiene virus muertos y se prepara por inactivación química de tejido de células diploides humanas infectadas por el virus de la rabia (VCDH) o células pulmonares fetales de macaco de la India. Estas vacunas provocan menos reacciones negativas que las antiguas vacunas (Semple y Fermi), las cuales se preparaban a partir de cerebro de animales adultos o lactantes. La VCDH se administra por vía intramuscular el día del contacto y después los días 3, 7, 14 y 28, o bien por vía intradérmica con una dosis menor de la vacuna en varias localizaciones los días 0, 3, 7, 28 y 90.

En los individuos que trabajan con animales o en laboratorios donde se manejan tejidos potencialmente infectados y los individuos que viajan a zonas donde hay rabia endémica, se debe aplicar una vacuna de manera previa a la exposición. Se recomienda la administración de la VCDH por vía intramuscular o intradérmica en tres dosis, lo que confiere protección a lo largo de un período de 2 años.

En definitiva, la prevención de la rabia humana depende del control eficaz de la rabia en los animales domésticos y



**Figura 58-4** Imagen de microscopio electrónico del virus Ébola. (Cortesía de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Atlanta.)

salvajes. El control de los animales domésticos depende de la desaparición de los animales callejeros y abandonados, y de la vacunación de todos los perros y gatos. También se han utilizado con éxito diversas vacunas orales atenuadas para inmunizar a los zorros. En EE.UU. se está utilizando una vacuna con virus de la vaccinia recombinante vivo que expresa la proteína G del virus de la rabia. Esta vacuna se inyecta en un cebo y se lanza en paracaídas en zonas boscosas, lo que permite vacunar a mapaches, zorros y otros animales. La inyección accidental de una mujer con esta vacuna híbrida frente al virus de la rabia y el virus vacunal consiguió inmunizarla frente a la viruela y la rabia (v. bibliografía).

### FILOVIRUS

Inicialmente los virus de **Marburg** y **Ébola** (fig. 58-4) se clasificaron como miembros de la familia Rhabdoviridae, pero después se han clasificado de nuevo como **filovirus** (Filoviridae). Éstos son **virus filamentosos de ARN de cadena negativa** y dotados de **envoltura**. Estos microorganismos provocan **fiebres hemorrágicas graves o mortales**, y son **endémicos de África**. La notoriedad del virus Ébola aumentó en 1995 tras un brote de la enfermedad en la República Democrática del Congo (antiguo Zaire), y en 1996 en Gabón, así como tras el estreno de la película *Estallido*, basada en un libro de Robin Cook, y la publicación del libro *Zona caliente*, de Richard Preston.

### Estructura y replicación

Los filovirus poseen un genoma de ARN monocatenario ( $4,5 \times 10^6$  Da) que codifica siete proteínas. Los viriones forman filamentos con envoltura de un diámetro de 80 nm, aunque también pueden adoptar otras formas. Su longitud puede variar desde 80 nm hasta 1.400 nm. La nucleocápside es helicoidal y se halla en el interior de una envoltura que contiene una glucoproteína. El virus Ébola se une a la proteína Niemann-Pick C1 (NPC1), penetra en la célula y se replica en el citoplasma, de manera semejante a los rhabdovirus.

### Patogenia

Los filovirus se multiplican con eficiencia, produciendo gran cantidad de virus en los monocitos, los macrófagos, las células dendríticas y otras células. La replicación en los monocitos induce una tormenta de citocinas proinflamatorias parecida a la tormenta de citocinas inducida por un superantígeno. La citopatogenia vírica origina una extensa necrosis tisular en las células parenquimatosas del hígado, el bazo, los ganglios

linfáticos y los pulmones. La rotura de las células endoteliales que provoca una lesión vascular se puede atribuir a la glucoproteína Ébola. Las cepas con mutaciones en esta proteína carecen del componente hemorrágico de la enfermedad. La extensa hemorragia que se produce en los pacientes afectados provoca edema y shock hipovolémico. Los virus pueden escapar también de las respuestas innatas e inmunitarias del hospedador. Se libera una pequeña glucoproteína soluble, puede inhibir la activación de los neutrófilos y bloquear la acción de los anticuerpos. Las proteínas víricas también pueden inhibir la producción y acción del interferón.

## Epidemiología

La infección por el virus de Marburg se detectó por primera vez entre empleados de un laboratorio de Marburg, Alemania, que habían estado en contacto con tejidos de monos verdes africanos aparentemente sanos. Se han observado casos raros de infección por el virus de Marburg en Zimbabue y Kenia.

El virus Ébola recibió su nombre del río de la República Democrática del Congo en que se descubrió. Se han producido brotes de la enfermedad por el virus Ébola en la República Democrática del Congo y en Sudán. Durante estos brotes, el virus Ébola presenta tal virulencia que elimina la población vulnerable antes de lograr diseminarse en grandes extensiones. Desde 1976, cuando el virus fue descubierto, se han producido aproximadamente 1.850 casos y más de 1.200 muertes. Sin embargo, hasta el 18% de la población de las zonas rurales de África Central presenta anticuerpos frente a este virus, lo que indica que también se producen infecciones subclínicas.

Estos virus pueden ser endémicos en los monos salvajes y pueden transmitirse de los monos al ser humano y entre individuos. El contacto con el animal que actúa como reservorio o el contacto directo con sangre o secreciones infectadas pueden diseminar la enfermedad. Estos virus se han transmitido a través de inyecciones accidentales y el uso de jeringas contaminadas. Los profesionales sanitarios que atienden a los pacientes y los manipuladores de los monos son los que presentan un riesgo mayor de contraer la infección.

## Enfermedades clínicas

Los virus de Marburg y Ébola son las causas más graves de las fiebres hemorrágicas ([caso clínico 58-1](#)). La enfermedad suele manifestarse con síntomas de tipo gripal como cefalea y mialgias. Al cabo de pocos días aparecen náuseas, vómitos y diarreas; también puede formarse un exantema. Posteriormente se observan hemorragias en múltiples puntos, especialmente en el tubo digestivo, y hasta el 90% de los pacientes con un cuadro clínico manifiesto fallece. El brote registrado en Kikwit, República Democrática del Congo, en el año 1995 ocasionó la muerte de 245 personas.

## Diagnóstico de laboratorio

Todas las muestras procedentes de pacientes en los que se sospeche una infección por filovirus se deben manipular con extremo cuidado con el fin de evitar una infección accidental. La manipulación de estos virus exige un **nivel 4 de aislamiento**, del que no se dispone con frecuencia. El virus de Marburg puede crecer rápidamente en cultivos tisulares (células Vero), mientras que el aislamiento del virus Ébola exige la inoculación de animales (p. ej., cobaya).

Las células infectadas tienen grandes corpúsculos eosinofílicos de inclusión citoplásmica. Los antígenos víricos se pueden detectar en los tejidos mediante análisis de inmunofluorescencia directa, y en líquidos mediante técnica ELISA. Se puede recurrir a la amplificación RT-PCR, del genoma

## CASO CLÍNICO 58-1

### Ébola

Emond y cols. describieron el siguiente caso de infección por Ébola (*Br Med J* 2:541-544, 1977). A los 6 días de pincharse con una aguja mientras manejaba material procedente de un animal infectado por virus Ébola, un científico presentó dolor abdominal y náuseas. Fue trasladado a una unidad de enfermedades infecciosas de alta seguridad e ingresado en una habitación de aislamiento.

El día del ingreso (día 1) presentó anorexia, fatiga, náuseas, dolor abdominal y fiebre de 38 °C. Se le administró interferón dos veces al día y pareció mejorar, pero al día siguiente por la mañana reapareció la fiebre (39 °C).

Se le administró suero convaleciente inactivado con calor sin efectos inmediatos. Al cuarto día presentó una sudoración profusa y la temperatura se normalizó, pero desarrolló un exantema en el tórax. A mediados del día 4 desarrolló una tiritona súbita y violenta, con fiebre de 40 °C, náuseas, vómitos y diarrea. Estos síntomas persistieron durante 3 días y el exantema se extendió por todo el cuerpo.

Al sexto día, se le administró más suero de convalecientes y rehidratación. El paciente se fue recuperando de forma lenta en 10 semanas. Se reconocieron virus mediante microscopía electrónica e inoculación en cobayas en la sangre obtenida durante el primer día sintomático. (Actualmente los análisis se realizarían mediante reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa, con un menor riesgo para el personal de laboratorio.) Los títulos de virus se redujeron 1.000 veces tras el tratamiento con interferón y eran indetectables a partir del noveno día. El tratamiento del paciente y el manejo de las muestras se realizaron bajo las condiciones de aislamiento más estrictas existentes en aquel momento. Aunque el científico adoptó todas las precauciones y se lavó las manos en lejía en cuanto pudo, su destino estaba ya marcado. Por suerte, se disponía de suero de convalecientes y de interferón para limitar la progresión de la enfermedad, porque sin ellos hubiera fallecido por una enfermedad hemorrágica de progresión rápida.

vírico en las secreciones, con el fin de confirmar el diagnóstico y minimizar la manipulación de las muestras.

La inmunoglobulina G (IgG) y los anticuerpos IgM frente a los antígenos se pueden detectar por inmunofluorescencia o ELISA.

## Tratamiento, prevención y control

En pacientes con infecciones por filovirus se ha estudiado la administración de sueros que contenían anticuerpos y de interferón. Los pacientes infectados se deben someter a cuarentena, y los animales contaminados se deben sacrificar. La manipulación de los virus o material contaminado requiere procedimientos de aislamiento muy estrictos (nivel 4).

## VIRUS DE LA ENFERMEDAD DE BORNA

El virus de la enfermedad de Borna (VB) constituye el único representante de una familia de virus de ARN de cadena negativa con envoltura. El VB se asoció inicialmente a la infección de caballos en Alemania. Ha sido objeto de una considerable atención en los últimos años debido a su relación con ciertas enfermedades neuropsiquiátricas, como la esquizofrenia.

## Estructura y replicación

El genoma de 8.910 nucleótidos de longitud del VB codifica cinco proteínas detectables, entre las que figura una polimerasa

sa (L), una nucleoproteína (N), una fosfoproteína (P), una proteína de matriz (M) y una glucoproteína de la envoltura (G). A diferencia de la mayoría de los virus de cadena negativa, la replicación del VB tiene lugar en el núcleo celular. Este rasgo lo acerca a los orthomixovirus, si bien el VB se diferencia de los miembros de este grupo en que su genoma no se encuentra segmentado. Otra característica poco frecuente en un virus de ARN es que una de las cadenas positivas de ARN transcritas a partir del genoma se somete a un proceso de procesamiento con el fin de eliminar los intrones y generar tres moléculas de ARNm que codifican tres proteínas diferentes.

## Patogenia

El VB es un virus muy neurótrofo capaz de diseminarse a través del SNC. También infecta las células parenquimatosas de distintos órganos y las células mononucleares de sangre periférica. La citotoxicidad del virus no es significativa y se establece una infección persistente en el hospedador infectado. Las respuestas inmunitarias mediadas por los linfocitos T son importantes en el control de las infecciones por este patógeno, aunque también pueden participar en el daño tisular que origina enfermedad.

## Enfermedades clínicas

A pesar de los limitados datos relativos a la enfermedad por VB en el ser humano, la infección en animales puede originar pérdidas sutiles de la capacidad de aprendizaje y la memoria, así como una meningoencefalitis mortal de origen inmunitario. Muchos de los desenlaces de la infección por VB en animales de laboratorio remedian enfermedades neuropsiquiátricas descritas en el ser humano, como la depresión, el trastorno bipolar, la esquizofrenia y el autismo. Los títulos de anticuerpos frente al virus y/o la concentración de células mononucleares de sangre periférica infectadas son más elevados de lo normal en los pacientes aquejados de esquizofrenia, autismo y otros trastornos neuropsiquiátricos, lo que indica que el VB causa o reagudiza estas enfermedades mentales.

## Epidemiología

La enfermedad provocada por el VB es una zoonosis capaz de infectar a un amplio abanico de especies de mamífero, como caballos, ovejas y el ser humano. La mayoría de los brotes de este virus se han localizado en Europa Central, aunque el virus se ha detectado igualmente en Norteamérica y Asia. Se desconoce cuáles son el reservorio y el mecanismo de transmisión de este patógeno vírico. Los brotes en caballos se han relacionado con un mayor nivel de la infección en el ser humano.

## Diagnóstico de laboratorio

La infección se puede detectar mediante el análisis directo del genoma y ARNm víricos en células mononucleares de sangre periférica por RT-PCR. Los estudios serológicos de anticuerpos frente a proteínas víricas continúan empleándose en la actualidad con el propósito de identificar una asociación del VB con la enfermedad del ser humano.

## Tratamiento

Al igual que en el caso de muchos otros virus de ARN, el VB es sensible al tratamiento con ribavirina. Este tratamiento podría constituir un abordaje adecuado frente a algunos trastornos neuropsiquiátricos si se lograra demostrar la participación del VB como cofactor.

## CASO CLÍNICO Y PREGUNTAS

Un niño de 11 años es trasladado a un hospital de California por una caída; se trataron sus erosiones y se le dio de alta. Al

día siguiente no quiso beber agua con la medicina y se volvió más inquieto. Esa noche empezó a estar muy irritable y sufrir alucinaciones. También producía gran cantidad de saliva y tenía dificultades para respirar. Dos días después presentaba fiebre de 40,8 °C, y sufrió dos episodios de paro cardíaco. A pesar de que se sospechó un caso de rabia, una tomografía computarizada del cerebro no reveló nada especial, como tampoco un análisis del líquido cefalorraquídeo. La biopsia cutánea de la nuca dio negativo al antígeno vírico el día 3, pero luego fue positivo para la rabia el día 7. La situación del paciente siguió deteriorándose y murió 11 días después. Cuando se les preguntó a los padres, se supo que durante un viaje a la India realizado 6 meses antes, el niño había sufrido una mordedura por un perro en un dedo.

1. ¿Qué características clínicas de este caso sugirieron la rabia?
2. ¿Por qué tiene la rabia un período de incubación tan largo?
3. ¿Qué tratamiento se debería haber administrado inmediatamente después de la mordedura del perro? ¿Y en cuanto se sospechó el diagnóstico?
4. ¿En qué se diferencian los aspectos clínicos de la rabia de los de otras enfermedades víricas neurológicas?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en

[www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

## BIBLIOGRAFÍA

- Anderson LJ, et al: Human rabies in the United States, 1960-1979: epidemiology, diagnosis, and prevention, *Ann Intern Med* 100: 728-735, 1984.
- Centers for Disease Control and Prevention: Rabies vaccine, absorbed: a new rabies vaccine for use in humans, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 37:217-223, 1988.
- Cohen J, Powderly WG: *Infectious diseases*, ed 2, St Louis, 2004, Mosby.
- Fishbein DB: Rabies, *Infect Dis Clin North Am* 5:53-71, 1991.
- Flint SJ, et al: *Principles of virology: molecular biology, pathogenesis and control of animal viruses*, ed 3, Washington, DC, 2009, American Society for Microbiology Press.
- Knipe DM, et al: *Fields virology*, ed 5, Philadelphia, 2006, Lippincott Williams & Wilkins.
- Plotkin SA: Rabies: state of the art clinical article, *Clin Infect Dis* 30: 4-12, 2000.
- Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG: *Clinical virology*, ed 3, Washington, DC, 2009, American Society for Microbiology Press.
- Rupprecht CE: Human infection due to recombinant vaccinia-rabies glycoprotein virus, *N Engl J Med* 345:582-586, 2001.
- Schnell MJ, et al: The cell biology of rabies virus: using stealth to reach the brain, *Nat Rev Microbiol* 8:51-61, 2010.
- Steele JH: Rabies in the Americas and remarks on the global aspects, *Rev Infect Dis* 10(Suppl 4):S585-S597, 1988.
- Strauss JM, Strauss EG: *Viruses and human disease*, ed 2, San Diego, 2007, Academic.
- Warrell DA, Warrell MJ: Human rabies and its prevention: an overview, *Rev Infect Dis* 10(Suppl 4):S726-S731, 1988.
- Winkler WG, Bogel K: Control of rabies in wildlife, *Sci Am* 266:86-92, 1992.
- Wunner WH, et al: The molecular biology of rabies viruses, *Rev Infect Dis* 10(Suppl 4):S771-S784, 1988.
- Filovirus**
- Groseth A, Feldmann H, Strong JE: The ecology of Ebola virus, *Trends Microbiol* 15:408-416, 2007.
- King JW: Ebola, 2010 (website). <http://emedicine.medscape.com/article/216288-overview>. Accessed May 23, 2012.
- Klenk HD: Marburg and Ebola viruses, *Curr Top Microbiol Immunol* vol 235, Berlin, New York, 1999, Springer-Verlag.
- Mohamadzadeh M, Chen L, Schmaljon AL: How Ebola and Marburg viruses battle the immune system, *Nat Rev Immunol* 7:556-567, 2007.
- Preston R: *The hot zone*, New York, 1994, Random House.
- Sodhi A: Ebola virus disease, *Postgrad Med* 99:75-76, 1996.

**Virus de Borna**

Jordan I, Lipkin WI: Borna disease virus, *Rev Med Virol* 11:37-57, 2001.

Richt JA, et al: Borna disease virus infection in animals and humans, *Emerg Infect Dis* 3:343-352, 1997, [www.cdc.gov/ncidod/eid/vol3no3/richt.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/eid/vol3no3/richt.htm).

**Páginas web**

Centers for Disease Control and Prevention: Ebola hemorrhagic fever. [www.cdc.gov/ncidod/dvrd/spb/mnpages/dispages/ebola.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/spb/mnpages/dispages/ebola.htm). Accessed May 23, 2012.

Centers for Disease Control and Prevention: Rabies. [www.cdc.gov/rabies/](http://www.cdc.gov/rabies/). Accessed May 23, 2012.

Gompf SJ, et al: *Rabies*, 2011, <http://emedicine.medscape.com/article/220967-overview>. Accessed May 23, 2012.

Hatalski CG, Lewis AJ, Lipkin WI: Borna disease, *Emerg Infect Dis* 3:129-135, 1997, [www.cdc.gov/ncidod/EID/vol3no2/hatalski.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol3no2/hatalski.htm).

King JW, Markanday A: *Ebola virus*, 2010, <http://emedicine.medscape.com/article/216288-overview>. Accessed May 23, 2012.

Merlin M, et al: Emergency treatment of rabies. <http://emedicine.medscape.com/article/785543-overview>. Accessed May 23, 2012.

Richt JA, et al: Borna disease virus infection in animals and humans, *Emerg Infect Dis* 3:129-135, 1997, [www.cdc.gov/ncidod/eid/vol3no3/richt.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/eid/vol3no3/richt.htm).

## RESPUESTAS

1. Los anticuerpos antirrábicos pueden detectarse en las fases tardías de la infección y para ello puede emplearse una prueba ELISA. El líquido cefalorraquídeo o la saliva pueden estudiarse mediante RT-PCR para detectar el genoma vírico. Las biopsias cerebrales pueden analizarse mediante inmunofluorescencia directa para detectar el antígeno del virus de la rabia.

2. Tras un período de incubación largo los síntomas iniciales consisten en fiebre, malestar general, cefalea, dolor o parestias (prurito) en la zona de la mordedura, síntomas gastrointestinales, cansancio y anorexia. La fase prodrómica suele durar de 2 a 10 días y posteriormente aparecen los síntomas neurológicos específicos de la rabia. La hidrofobia (miedo al agua), desencadenada por el dolor asociado con los intentos del paciente por beber agua, las convulsiones focales y generalizadas, la desorientación y las alucinaciones también son frecuentes durante la fase neurológica. La parálisis puede dar lugar a un cuadro de insuficiencia respiratoria. Tras la fase neurológica el paciente entra en una fase comatosa, que dura de 2 a 10 días. Esta fase casi siempre termina con la muerte del paciente debido a complicaciones neurológicas y pulmonares.

3. Los anticuerpos se detectan en las fases tardías de la evolución de la enfermedad, una vez que la infección ha progresado y dado lugar a síntomas neurológicos.

4. Después de haber recibido una mordedura por un animal sospechoso de padecer rabia, el área mordida debe ser lavada cuidadosamente y se debe instilar inmunoglobulina antirrábica. A continuación se debe administrar al paciente cuatro inmunizaciones con antígeno del virus de la rabia.

5. La ribavirina es un análogo de guanósina que favorece la hipermutación del genoma vírico, dando lugar a la producción de virus no infecciosos.

## CASO CLÍNICO: RESPUESTAS

1. La rabia se sospecha por la negativa del niño para beber (hidrofobia), las alucinaciones, la inquietud, la salivación, la dificultad respiratoria y la fiebre.

2. El virus de la rabia posee un período de incubación prolongado porque no es muy citolítico y una vez que accede a la neurona está relativamente oculto de las respuestas inmunitarias. Los signos característicos de la enfermedad ocurren únicamente cuando el virus ha alcanzado el cerebro y ha comenzado a replicarse y a causar daños.

3. Inmediatamente después de la mordedura del perro se debería haber inyectado al niño inmunoglobulina específica antirrábica tan cerca del sitio de la mordedura como fuese posible. También se debería haber comenzado con la pauta de inmunización con la vacuna antirrábica con virus inactivado tan pronto como hubiese sido posible.

4. A diferencia de otras enfermedades víricas neurológicas, la infección por el virus de la rabia es indetectable hasta que afecta el cerebro (demasiado tarde para instaurar el tratamiento), y posteriormente infecta las glándulas salivares, lo que dificulta la deglución y posibilita la infección de otros individuos.

En el mes de enero, un niño de 6 meses llega al servicio de urgencias tras 2 días de diarrea líquida persistente y vómitos acompañados de fiebre moderada y tos leve. El niño está deshidratado y necesita hospitalización. El paciente acudía a una guardería.

1. Además de los rotavirus, ¿qué otros agentes víricos se pueden considerar en el diagnóstico diferencial de la enfermedad de este lactante? ¿Qué agentes se deberían considerar si el paciente fuese un adolescente o un adulto?
2. ¿Cómo se habría confirmado el diagnóstico de rotavirus?
3. ¿Cómo se transmitió el virus? ¿Durante cuánto tiempo había sido contagioso el paciente?
4. ¿Quién presentaba riesgos de padecer una enfermedad grave?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

La familia **Reoviridae** está formada por los orthoreovirus, los rotavirus, los orbivirus y los coltivirus (tabla 59-1). El nombre de reovirus fue propuesto en 1959 por Albert Sabin para un grupo de virus respiratorios y entéricos que no estaban relacionados con ningún proceso patológico conocido (del inglés **respiratory, enteric, orphan**). Los reovirus son virus con cápsides proteicas de doble capa que contienen de 10 a 12 segmentos de ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) y carecen de envoltura. Estos virus son estables en detergentes, en amplios intervalos de temperatura y pH, y se transmiten a través de las gotas respiratorias. Los orbivirus y los coltivirus se transmiten a través de artrópodos y son arbovirus.

Los **orthoreovirus**, también denominados **reovirus de los mamíferos** o, simplemente, reovirus, se aislaron por primera vez en los años cincuenta a partir de las heces de niños. Son el prototipo de esta familia de virus, la base molecular de su patogenicidad se ha estudiado extensamente. En general, estos virus causan infecciones asintomáticas en el ser humano.

Los **rotavirus** provocan la **gastroenteritis infantil humana**, una enfermedad muy frecuente. De hecho, los rotavirus son los responsables de aproximadamente el 50% de los casos de diarrea en los niños que ingresan en un centro hospitalario debido a deshidratación (70.000 casos anuales en EE.UU.; 500.000-600.000 muertes anuales en todo el mundo). Los rotavirus constituyen un problema aún más relevante en los países en vías de desarrollo, en los que antes de la existencia de vacuna podían originar hasta 1 millón de muertes anuales debido a diarrea vírica incontrolada en niños desnutridos.

## ESTRUCTURA

Los rotavirus y los reovirus comparten muchas características estructurales, replicativas y patogénicas. Los reovirus y los rotavirus tienen una morfología icosaédrica con una cápside de doble capa (60 a 80 nm de diámetro) (fig. 59-1; cuadro 59-1) y un genoma bicatenario segmentado («doble:doble»). El nombre de **rotavirus** se deriva de la palabra latina **rota** que significa «rueda», en referencia al aspecto del virión en las

microfotografías electrónicas de tinción negativa (fig. 59-2). La destrucción proteolítica de la cápside externa (que sucede en el tubo digestivo) activa el virus para la infección y produce una **partícula subvírica intermedia/infecciosa (PSVI)**.

La cápside exterior está compuesta de proteínas estructurales (fig. 59-3) que rodean una nucleocápside central que contiene las enzimas implicadas en la síntesis del ARN y 10 (reo) u 11 (rota) segmentos genómicos distintos de ARN bicatenario. La cápside externa de los rotavirus posee dos capas, una capa intermedia compuesta por la proteína principal de la cápside (VP6) y una capa externa que contiene la proteína de adhesión vírica (VP4) y la glucoproteína (VP7). Al igual que ocurre con el virus de la gripe, se pueden producir **reordenaciones de segmentos genéticos** que dan lugar a virus híbridos.

Es interesante destacar que los rotavirus se parecen a los virus con envoltura, en el sentido de que 1) tienen glucoproteínas (VP7, NSP4), que se encuentran en la parte externa del virión; 2) adquieren una envoltura, pero luego la pierden en el ensamblaje, y 3) parecen tener una actividad de fusión proteica que estimula la perforación directa de la membrana de la célula diana.

Los segmentos de genoma de los rotavirus y los reovirus codifican tanto proteínas estructurales como no estructurales. Los segmentos del genoma de reovirus, las proteínas que codifican y sus funciones aparecen resumidos en la tabla 59-2; los datos correspondientes a los rotavirus se resumen en la tabla 59-3. Las proteínas del core poseen las actividades enzimáticas necesarias para la transcripción del ARN mensajero (ARNm). Entre ellas se encuentra la enzima que añade una cabeza de metil guanosina al extremo 5' del ARNm y una ARN polimerasa. Las proteínas  $\sigma 1$  (reo) y VP4 (rota) se localizan en los vértices de la cápside y se proyectan desde la superficie como puntas proteicas. Tienen diversas funciones, como la hemaglutinación y la adhesión vírica, y provocan la aparición de anticuerpos neutralizantes. La VP4 se activa por escisión mediada por una proteasa en las proteínas VP5 y VP8 y expone una estructura similar a la de las proteínas de fusión de los paramixovirus. Su escisión es necesaria para que el virus pueda entrar en las células.



**Tabla 59-1** Reoviridae responsables de enfermedades humanas

| Virus                | Enfermedad   |
|----------------------|--|
| Orthoreovirus*       | Afectación leve de las vías respiratorias superiores, del tubo digestivo, atresia biliar |
| Orbivirus/coltivirus | Afectación febril con cefalea y mialgia (zoonosis)                                       |
| Rotavirus            | Afectación del tubo digestivo, de las vías respiratorias (?)                             |

\*Reovirus es el nombre común de la familia Reoviridae y del género específico *Orthoreovirus*.

## REPLICACIÓN

La replicación de los reovirus y los rotavirus se inicia como consecuencia de la ingestión de los virus (fig. 59-4). La cápside externa del virión protege a la nucleocápside interna y el core del entorno, especialmente del entorno ácido del tubo digestivo. Luego el virión completo será parcialmente digerido en el tubo digestivo y activado debido a su escisión por una proteasa, la pérdida de las proteínas externas de la cápside ( $\sigma 3/VP7$ ) y la escisión de la proteína  $\sigma 1/VP4$  para producir la PSVI. La proteína  $\sigma 1/VP4$  de los vértices de la PSVI se une a las glucoproteínas que contienen ácido siálico de las células epiteliales y otros tipos celulares, entre las que se encuentran el receptor  $\beta$ -adrenérgico para los reovirus e integrinas para los rotavirus. La  $\sigma 1/VP4$  del rotavirus también facilita la penetración del virión en la célula. La endocitosis mediada por receptor permite captar viriones completos de reovirus y rotavirus.

La PSVI desprende su core en el citoplasma y las enzimas contenidas en el mismo inician la producción del ARNm. El ARNbc permanece siempre en el interior del core. La transcripción del genoma se produce en dos fases, inicial y tardía.

**CUADRO 59-1**

### Características propias de Reoviridae

Virión con cápside de doble capa (60 a 80 nm) de simetría icosaédrica que contiene de 10 a 12 (dependiendo del virus) segmentos de genoma bicatenario (*virus doble:doble*).

El virión es resistente a condiciones ambientales y gastrointestinales (p. ej., detergentes, pH ácido, desecación).

Los viriones de rotavirus y orthoreovirus se activan por proteólisis moderada para formar las partículas subvéricas intermedias/infecciosas que incrementan su infecciosidad.

La cápside interna contiene un sistema completo de transcripción, incluidas ARN polimerasa dependiente de ARN y enzimas para la adición de extremos 5' y poliadenilato.

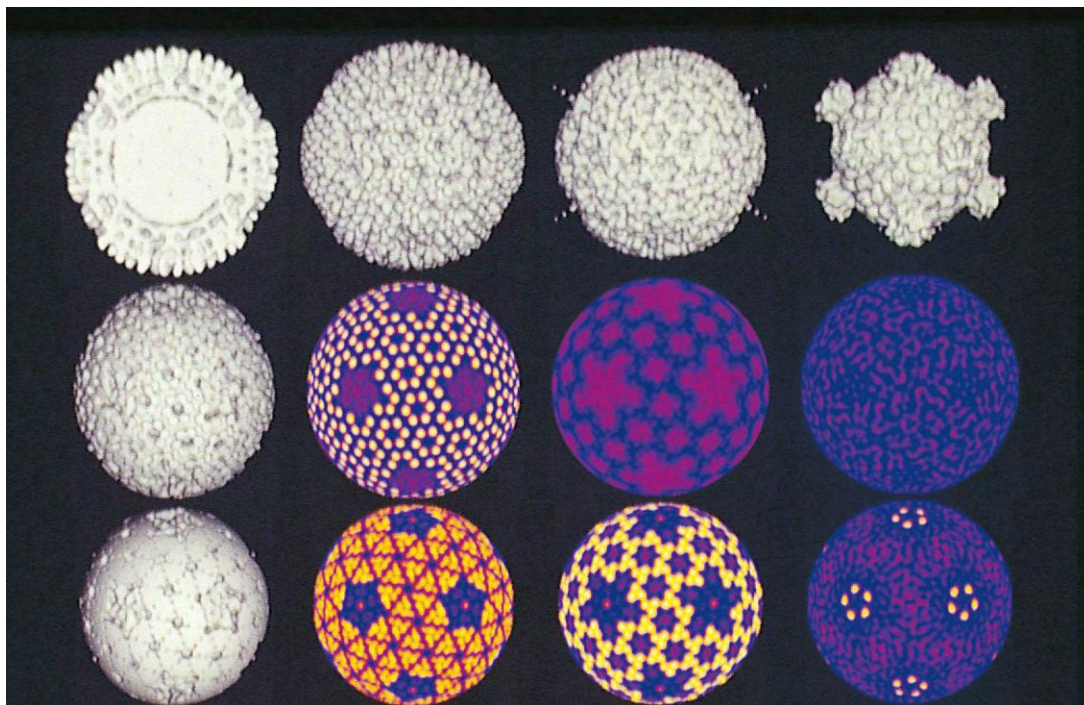
La replicación vírica se produce en el citoplasma. El ARN bicatenario permanece en el núcleo interno.

La cápside interna se agrega alrededor del ARN (+) y transcribe el ARN (-) en el citoplasma.

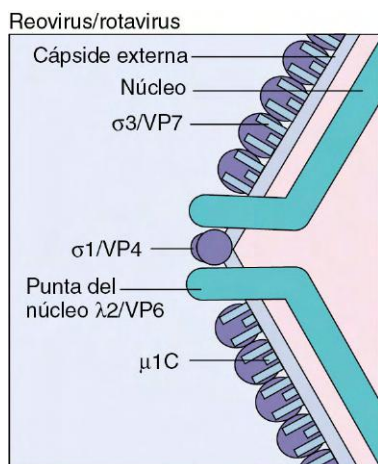
La cápside interna ocupada por el rotavirus entra por gemación a través del retículo endoplasmático, adquiriendo una cápside externa y una membrana que después se pierde.

El virus es liberado por lisis celular.

De manera semejante a los virus de ARN de cadena negativa, cada una de las cadenas de sentido negativo (-) de ARN se emplea como molde por las enzimas del núcleo del virión para sintetizar ARNm individuales. Las enzimas codificadas por el



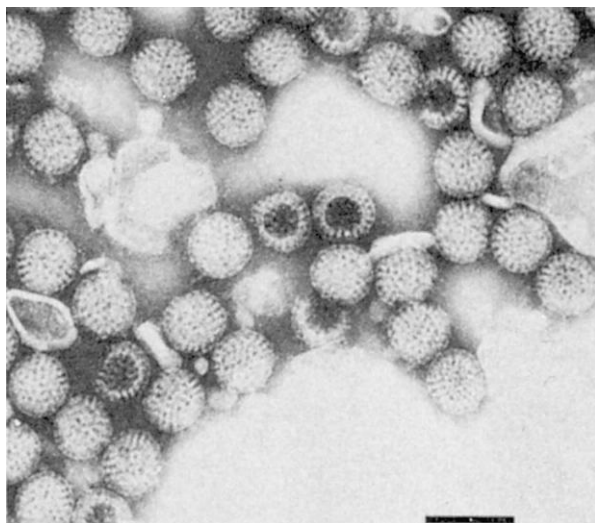
**Figura 59-1** Reconstrucción por ordenador de imágenes de microscopio crioelectrónico de un reovirus humano de tipo 1 (Lang). *Arriba, de izquierda a derecha:* sección transversal de un virión, partícula subvérica intermedia/infecciosa (PSVI) y core. La PSVI y los centros víricos se generan por proteólisis del virión y desempeñan papeles importantes en el ciclo de replicación. *Centro y abajo:* imágenes generadas por ordenador de los viriones de diferentes radios tras haber eliminado las capas externas. Los colores ayudan a visualizar las simetrías y las interacciones moleculares del interior de la cápside. (Cortesía de Tim Baker, Purdue University, West Lafayette, Ind.)



**Figura 59-2** Estructura de un núcleo de reovirus/rotavirus y proteínas externas.  $\sigma 1/VP4$ , proteína de adhesión vírica;  $\sigma 3/VP7$ , componente principal de la cápside;  $\lambda 2/VP6$ , proteína principal de la cápside interna;  $\mu 1C$ , proteína secundaria de la cápside externa. (Modificado de Sharpe AH, Fields BN: Pathogenesis of viral infections. Basic concepts derived from the reovirus model, *N Engl J Med* 312:486-497, 1985.)

virus presentes en el interior del core añaden una cabeza de 5'-metil guanosina y una cola de 3'-poliadenilato. La cabeza de 5'-metil guanosina fue descubierta por primera vez en el ARN de los reovirus y posteriormente se observó en el ARNm celular. A continuación, el ARNm abandona el núcleo y se traduce. Posteriormente, las proteínas del virión y los segmentos de sentido positivo (+) de ARN se unen en estructuras similares al core que se agregan para dar lugar a grandes inclusiones citoplásmicas. Los segmentos de ARN (+) se copian para producir ARN (-) en los nuevos centros víricos y replican el genoma bicatenario. Los nuevos centros víricos generan moléculas adicionales de ARN (+) o bien se ensamblan dentro de los viriones.

El proceso de ensamblaje de los reovirus y los rotavirus es distinto. En el ensamblaje de los reovirus, las proteínas externas de la cápside se asocian al core y el virión abandona la célula por lisis celular. El ensamblaje de los rotavirus se parece al de los virus con envoltura, en el sentido de que los centros víricos se asocian a la proteína vírica NSP4 en el exterior del retículo endoplasmático (RE) y adquieren su



**Figura 59-3** Imagen de microscopio electrónico del rotavirus. Barra: 100 nm. (De Fields BN y cols.: *Virology*, Nueva York, 1985, Raven.)

**Tabla 59-2** Funciones de los productos genéticos del reovirus

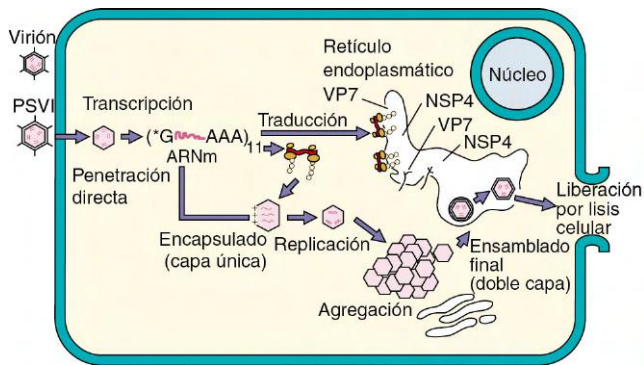
| Segmentos del genoma (peso molecular, Da)                | Proteína                      | Función (si se conoce)   |
|--|-------------------------------|--|
| <b>Segmentos grandes (<math>2,8 \times 10^6</math>)</b>  |                               |  |
| 1  | $\lambda 3$ (cápside interna) | Polimerasa   |
| 2  | $\lambda 2$ (cápside externa) | Enzima del extremo   |
| 3  | $\lambda 1$ (cápside interna) | Componente de la transcriptasa   |
| <b>Segmentos medianos (<math>1,4 \times 10^6</math>)</b> |                               |  |
| 1  | $\mu 2$ (cápside interna)     | —  |
| 2  | $\mu 1C$ (cápside externa)    | Escindida de $\mu 1$ , forma complejo con $\sigma 3$ , facilita la entrada             |
| 3  | $\mu NS$                      | Facilita el ensamblaje vírico*   |
| <b>Segmentos pequeños (<math>0,7 \times 10^6</math>)</b> |                               |  |
| 1  | $\sigma 1$ (cápside externa)  | Proteína de adhesión vírica, hemaglutinina, determina el tropismo tisular <sup>†</sup> |
| 2  | $\sigma 2$ (cápside interna)  | Facilita la síntesis del ARN vírico  |
| 3  | $\sigma NS$                   | Facilita la síntesis del ARN vírico  |
| 4  | $\sigma 3$ (cápside externa)  | Componente mayor de la cápside externa con $\mu 1C$                                    |

Modificada de Field BN y cols.: *Virology*, 3ª ed., Nueva York, 1996, Lippincott-Raven.  
 \*En el virión no se encuentran proteínas.  
<sup>†</sup>Diana para de los anticuerpos neutralizantes.

**Tabla 59-3** Funciones de los productos genéticos del rotavirus

| Segmento genético | Proteína (localización)   | Función   |
|-------------------|---|---|
| 1                 | VP1 (cápside interna)   | Polimerasa  |
| 2                 | VP2 (cápside interna)   | Componente de la transcriptasa  |
| 3                 | VP3 (cápside interna)   | Colocación de la cabeza en ARNm   |
| 4                 | VP4 (proteína de la punta de la cápside externa en los vértices del virión) | Activación por medio de la proteasa en VP5 y VP8 de la PSVI, hemaglutinina, proteína de adhesión vírica*  |
| 5                 | NSP1 (NS53)   | Unión a ARN   |
| 6                 | VP6 (cápside interna)   | Principal proteína estructural de la cápside interna, que se une a NSP4 en el RE para favorecer el ensamblaje de la cápside externa   |
| 7                 | NSP3 (NS34)   | Unión a ARN   |
| 8                 | NSP2 (NS35)   | Unión a ARN, importante para la replicación y el empaquetamiento del genoma   |
| 9                 | VP7 (cápside externa)   | Antígeno específico de tipo, principal componente de la cápside externa que es glucosilado en el RE y facilita la adhesión y entrada*   |
| 10                | NSP4 (NS28)   | Proteína glucosilada en el RE que estimula la unión de la cápside interna al RE, la envoltura transitoria y la adición de la cápside externa; actúa como enterotoxina para movilizar calcio y causa diarrea |
| 11                | NSP5 (NS26)   | Unión a ARN   |
| 11                | NSP6  | Se une a NSP5   |

ARNm, ácido ribonucleico mensajero; PSVI, partícula subvírica intermedia/ infecciosa; RE, retículo endoplasmático.  
 \*Diana para los anticuerpos neutralizantes.



**Figura 59-4** Replicación de rotavirus. Los viriones de rotavirus son activados por una proteasa (p. ej., en el tubo digestivo) para formar una partícula subviral intermedia/infecciosa (PSVI). El virión o la PSVI se une y penetra en la célula, y pierde su cápside externa. La cápside interna contiene las enzimas para la transcripción del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) utilizando la cadena (±) como molde. Algunos segmentos de ARNm se transcriben pronto; otros se transcriben más tarde. Las enzimas de los núcleos del virión unen una cabeza de guanosina metilada en el extremo 5' (\*G) y una cola de poliadenilato 3' (AAA) al ARNm. El ARN (+) es un ARNm y también se incluye en las cápsides internas como molde para copiar el genoma segmentado ±. VP7 y NSP4 se sintetizan como glucoproteínas y se expresan en el retículo endoplasmático. Las cápsides se agregan y «anclan» sobre la proteína NSP4 del retículo endoplasmático, adquiriendo VP7 y su cápside externa y una envoltura. El virus pierde la envoltura y abandona la célula por lisis celular.

proteína de la cápside externa VP7 después de penetrar por gemación al interior del RE. La membrana se pierde en el RE y el virus abandona la célula durante la lisis celular. Los reovirus inhiben la síntesis macromolecular celular durante las primeras 8 horas de la infección.

## ORTHOREOVIRUS (REOVIRUS DE LOS MAMÍFEROS)

Los orthoreovirus son ubicuos. Los viriones son muy estables y se han detectado en las aguas residuales y en las de los ríos. Los reovirus de los mamíferos presentan tres serotipos que se denominan **reovirus tipo 1, 2 y 3**; estos serotipos se basan en las pruebas de neutralización e inhibición de la hemaglutinación. Los tres serotipos comparten un antígeno fijador del complemento.

### Patogenia e inmunidad

Los orthoreovirus no provocan enfermedades significativas en el ser humano. Sin embargo, el estudio de las enfermedades asociadas a los reovirus en los ratones ha permitido profundizar en la comprensión de la patogenia de las infecciones víricas en el ser humano. Dependiendo de la cepa de reovirus, el virus puede ser neurótropo o viscerótropo en el ratón. Las funciones y las propiedades de virulencia de las proteínas del reovirus se identifican por comparación con las actividades de virus híbridos entre cepas que solamente diferían en un único segmento del genoma (que codifica una proteína). Con este planteamiento, cualquier actividad nueva se puede atribuir a un segmento genómico de la otra cepa vírica.

Tras la ingestión y la activación proteolítica de la PSVI, los orthoreovirus se unen a las células M del intestino delgado, que a continuación transfieren el virus al tejido linfático de las placas de Peyer que tapiza el intestino. A continuación los virus se multiplican e inician una viremia. A pesar de que el virus es citolítico *in vitro*, apenas causa ningún síntoma antes de pasar al torrente circulatorio y producir una infección

en un punto distante, si es que llega a causar alguno. En el modelo del ratón, la proteína de adhesión vírica ( $\delta 1$ ) facilita la diseminación vírica hacia los ganglios linfáticos mesentéricos y determina el neurotropismo del virus.

Los ratones, y presuntamente el ser humano, elaboran respuestas inmunitarias protectoras humorales y celulares frente a las proteínas de la cápside externa. A pesar de que los orthoreovirus normalmente son líticos, también pueden originar infecciones persistentes en cultivos celulares.

### Epidemiología

Tal como se ha mencionado, la distribución de los orthoreovirus es universal. La mayoría de los sujetos probablemente se infecta durante la infancia, dado que aproximadamente el 75% de los adultos posee anticuerpos. La mayoría de los animales, incluidos chimpancés y monos, contrae infecciones por reovirus relacionados desde el punto de vista serológico con el reovirus humano. No se conoce si los animales constituyen un reservorio de las infecciones en el ser humano.

### Enfermedades clínicas

Los orthoreovirus infectan a individuos de todas las edades, pero ha sido difícil relacionar estos agentes con enfermedades específicas. Se considera que la mayoría de infecciones son asintomáticas o de carácter tan leve que pasan inadvertidas. Hasta ahora estos virus se han relacionado con afecciones moderadas de las vías aéreas superiores semejantes a un resfriado (fiebre moderada, rinorrea, faringitis), afectación del tubo digestivo y atresia biliar.

### Diagnóstico de laboratorio

La infección por orthoreovirus humanos se puede detectar mediante análisis del antígeno vírico o el ARN en muestras clínicas, el aislamiento del virus o análisis serológicos de anticuerpos específicos del virus. Como sustrato se utilizan muestras de faringe, nasofaríngeas y de heces de pacientes de los que se sospecha una afectación de las vías aéreas superiores o diarrea. Los orthoreovirus humanos se pueden aislar utilizando líneas celulares L de fibroblastos de ratón, células primarias de riñón de mono y células HeLa. Se pueden hacer análisis serológicos con fines epidemiológicos.

### Tratamiento, prevención y control

La enfermedad asociada a los orthoreovirus es leve y de resolución espontánea. Por este motivo no ha sido necesario ningún tratamiento y no se han desarrollado medidas de prevención y control.

## ROTAVIRUS

Los rotavirus son agentes etiológicos habituales de la diarrea infantil en todo el mundo. Los rotavirus conforman un extenso grupo de virus causantes de gastroenteritis que afectan a muchos mamíferos y aves distintos.

Los viriones de los rotavirus son relativamente estables a condiciones ambientales adversas, como a los tratamientos con detergentes, pH extremos de 3,5 a 10, e incluso procesos de congelación y descongelación. Su infectividad se refuerza en el intestino por la acción de enzimas proteolíticas como la tripsina.

Los rotavirus humanos y animales se clasifican en serotipos, grupos y subgrupos. Los serotipos se distinguen fundamentalmente por las proteínas de la cápside externa VP7 (glucoproteína, G) y VP4 (proteína sensible a proteasa, P). Los grupos se determinan principalmente en función de la antigenicidad de VP6 y la movilidad electroforética de los

## CUADRO 59-2

**Mecanismos patogénicos del rotavirus**

- El virus se transmite por vía fecal-oral y posiblemente por vía respiratoria.
- La acción citolítica y tóxica sobre el epitelio intestinal provoca pérdida de electrólitos e impide la reabsorción de agua.
- La **enfermedad puede ser grave** en lactantes de menos de 24 meses, pero asintomática en adultos.
- Durante la fase de diarrea se liberan grandes cantidades de virus.

segmentos del genoma. Se han identificado siete grupos (A a G) de rotavirus humanos y animales dependiendo de la proteína de la cápside interna VP6. La enfermedad del ser humano está provocada por los rotavirus pertenecientes al grupo A, y ocasionalmente de los grupos B y C.

**Patogenia e inmunidad**

Los rotavirus son capaces de sobrevivir en el entorno ácido de un estómago taponado o en un estómago después de una comida, y son transformados en PSVI por la acción de proteasas (cuadro 59-2). La replicación vírica se produce tras la adsorción de las PSVI en las células epiteliales cilíndricas que recubren las vellosidades del intestino delgado. Aproximadamente 8 horas después del inicio de la infección se observan inclusiones citoplásmicas que contienen proteínas recién sintetizadas y ARN. Durante la enfermedad se pueden eliminar hasta  $10^{10}$  partículas víricas por gramo de heces. Los estudios del intestino delgado, ya sea en animales infectados experimentalmente o en muestras de biopsia de lactantes, revelan atrofia y aplanamiento de las microvellosidades e infiltración de células mononucleares en la lámina propia.

Al igual que el cólera, la infección por rotavirus impide la absorción de agua, lo que provoca una secreción neta de agua y la pérdida de iones y, en conjunto, da lugar a diarrea líquida. La **proteína NSP4** de los rotavirus puede actuar de **manera semejante a una toxina** para estimular la entrada del ión calcio en los eritrocitos, la liberación de activadores neuronales y provocar una alteración neuronal de la absorción de agua. La pérdida de líquidos y electrólitos puede originar una deshidratación grave e incluso la muerte cuando el tratamiento administrado no contemple el aporte de electrólitos. Es interesante que la diarrea también fomenta la diseminación y transmisión del virus.

La inmunidad frente a la infección requiere la presencia de anticuerpos, principalmente de inmunoglobulina A (IgA) en la luz del intestino. Los anticuerpos frente a VP7 y VP4 neutralizan el virus. Los anticuerpos adquiridos de manera activa o pasiva (como los anticuerpos del calostro y de la leche materna) pueden reducir la gravedad de la enfermedad, aunque no son capaces de impedir sistemáticamente la reinfección. En ausencia de anticuerpos, la inoculación incluso de pequeñas cantidades de virus provoca infección y diarrea. La infección en los lactantes y niños pequeños generalmente es sintomática, mientras que en los adultos suele ser asintomática.

**Epidemiología**

Los rotavirus son ubicuos en todo el mundo, y cerca del 95% de los niños están infectados cuando tienen de 3 a 5 años de edad (cuadro 59-3). Los rotavirus se transmiten de una persona a otra por **vía fecal-oral**. La diseminación máxima del virus tiene lugar entre 2 y 5 días después del inicio de la diarrea,

## CUADRO 59-3

**Epidemiología de los rotavirus****Factores de la enfermedad/víricos**

- La cápside del virus es resistente a las condiciones ambientales y gastrointestinales
- En la materia fecal se eliminan grandes cantidades de virus
- La infección asintomática puede cursar con liberación del virus

**Transmisión**

- El virus se transmite con las heces, especialmente en guarderías
- Es posible la transmisión respiratoria

**¿Quién corre riesgos?****Rotavirus tipo A**

- Lactantes de menos de 24 meses: riesgo de gastroenteritis infantil con posible deshidratación
- Niños mayores y adultos: riesgo de diarrea leve
- Individuos desnutridos en países subdesarrollados: riesgo de diarrea, deshidratación y muerte

**Rotavirus tipo B (rotavirus asociados a diarrea en adultos)**

- Lactantes, niños mayores y adultos en China: riesgo de gastroenteritis grave

**Geografía/estación**

- El virus se encuentra en todo el mundo
- La enfermedad es más frecuente en otoño, invierno y primavera

**Métodos de control**

- Las formas de control consisten en el lavado de manos y el aislamiento de los casos conocidos
- Las vacunas vivas utilizan rotavirus humanos atenuados o bovinos reorganizados

aunque es posible que no vaya acompañada de la aparición de sintomatología. El virus sobrevive bien en fómites (como los muebles y los juguetes) y en las manos, pues resiste la desecación. Aunque los animales domésticos (p. ej., las vacas) portan rotavirus serológicamente relacionados, no se cree que sean una fuente habitual de infección para el ser humano. Se producen brotes epidémicos en centros de educación preescolar, guarderías y en niños hospitalizados.

Los rotavirus son **una de las causas más habituales de diarrea grave en niños pequeños** a nivel mundial, afectan a más de 18 millones de lactantes y niños y causan alrededor de 1.600 muertes diarias por deshidratación. En Norteamérica se producen brotes anuales durante el otoño, el invierno y la primavera. El cuadro más grave aparece en niños con desnutrición grave. La diarrea por rotavirus es una enfermedad grave y muy contagiosa, con riesgo de muerte para los lactantes de los países en vías de desarrollo, y se registra durante todo el año. En China se han producido varios brotes relacionados con los rotavirus del tipo B que afectaron a millones de personas debido a la contaminación del agua suministrada.

**Enfermedades clínicas****(caso clínico 59-1; cuadro 59-4)**

Los rotavirus causan principalmente gastroenteritis. El período de incubación de la diarrea asociada a los rotavirus se estima en 48 horas. Los síntomas clínicos principales en los pacientes hospitalizados son **vómitos, diarrea, fiebre y**

## CASO CLÍNICO 59-1

**Infección por rotavirus en adultos**

Mikami y cols. (*J Med Virol* 73:460-464, 2004) describieron un brote de gastroenteritis aguda que se produjo durante un período de 5 días en 45 de 107 niños (de 11-12 años de edad) tras un viaje escolar de 3 días de duración. La persona origen del brote estaba enferma al principio del viaje. Un caso de gastroenteritis aguda por rotavirus se define como tres o más episodios de diarrea y/o dos o más episodios de vómitos diarios. Otros síntomas fueron fiebre, náuseas, fatiga, dolor abdominal y cefaleas. El rotavirus responsable del brote se identificó en las heces de varios pacientes como un rotavirus del grupo A con serotipo G2 comparando el patrón de emigración del ácido ribonucleico genómico mediante electroforesis, con reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa, y mediante análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas del virus obtenido en las muestras de heces. Aunque el rotavirus es la causa más frecuente de diarreas en lactantes, este virus, sobre todo su cepa G2, produce también gastroenteritis en adultos. Este artículo ilustra los distintos métodos de laboratorio disponibles para detectar el virus, que resulta difícil de cultivar en tejido.

**deshidratación.** En esta forma de diarrea no aparecen leucocitos ni sangre en heces. La gastroenteritis por rotavirus es una enfermedad de resolución espontánea, y su recuperación generalmente es completa y sin secuelas. Sin embargo, la infección puede llegar a ser mortal en lactantes que viven en países en vías de desarrollo y presentan desnutrición y deshidratación antes de contraer la infección.

**Diagnóstico de laboratorio**

Los síntomas clínicos en pacientes con infecciones por rotavirus se parecen a los de otras diarreas víricas (p. ej., virus de Norwalk). La mayoría de los afectados tienen grandes cantidades de virus en las heces, lo que convierte a la detección directa del antígeno vírico en el método de elección para el diagnóstico. El enzimoimmunoanálisis y la aglutinación de látex son métodos rápidos, fáciles y relativamente económicos para detectar la presencia de rotavirus en las heces. En las muestras también se pueden detectar de forma directa la presencia de partículas víricas mediante microscopía electrónica. La reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa resulta útil para detectar y diferenciar los genotipos de los rotavirus.

El cultivo celular de los rotavirus requiere el pretratamiento de los virus con tripsina para generar las PSVI y que pueda tener lugar la infección, pero no se utiliza con fines diagnósticos. Los estudios serológicos se utilizan principalmente en trabajos de investigación y epidemiológicos. Puesto que hay muchos individuos que tienen anticuerpos específicos frente a rotavirus, se necesita un incremento del título de anticuerpos hasta el cuádruple para establecer el diagnóstico de infección reciente o enfermedad activa.

## CUADRO 59-4

**Resumen clínico**

*Rotavirus:* un lactante de 1 año presenta diarrea líquida, vómitos y fiebre durante 4 días. Los análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas de muestras fecales confirman la infección por rotavirus. El niño presenta deshidratación grave.

**Tratamiento, prevención y control**

Los rotavirus se adquieren a edades muy jóvenes. Su naturaleza ubicua hace difícil limitar la diseminación y la infección por estos virus. De todos modos, los pacientes hospitalizados con un cuadro clínico se deben aislar con el fin de limitar la diseminación de la infección a otros pacientes vulnerables.

No existe ninguna terapia antiviral específica para la infección por rotavirus. La morbimortalidad asociada a la diarrea por rotavirus es consecuencia de la deshidratación y el desequilibrio electrolítico. El objetivo del tratamiento complementario es sustituir líquidos de manera que se pueda corregir el volumen sanguíneo y los desequilibrios electrolítico y acidobásico.

El desarrollo de una vacuna segura frente a los rotavirus constituyó un objetivo prioritario con el fin de conferir protección a los niños, especialmente los de países en vías de desarrollo, frente a una enfermedad potencialmente mortal. Los rotavirus animales, como el rotavirus del mono rhesus y el virus de la diarrea del ganado de Nebraska, comparten determinantes antigénicos con los rotavirus humanos y no producen enfermedad en las personas. Una vacuna recombinante de humano y mono rhesus se retiró del mercado en 1999 por la incidencia de intususcepción (invaginación de un segmento intestinal en la luz de otro segmento, debido a reacciones inflamatorias a la vacuna) en un pequeño número de lactantes. Se han desarrollado dos nuevas vacunas frente a rotavirus más seguras y que han sido aprobadas por la Food and Drug Administration (FDA) para su uso en EE.UU. y en otras partes del mundo. Una de ellas está constituida por cinco rotavirus bovinos recombinantes que contienen VP4 o VP7 de cinco rotavirus humanos distintos y la otra es un rotavirus humano atenuado de cadena única. Las vacunas se administran tan pronto como sea posible, a las edades de 2, 4 y 6 meses.

**COLTIVIRUS Y ORBIVIRUS**

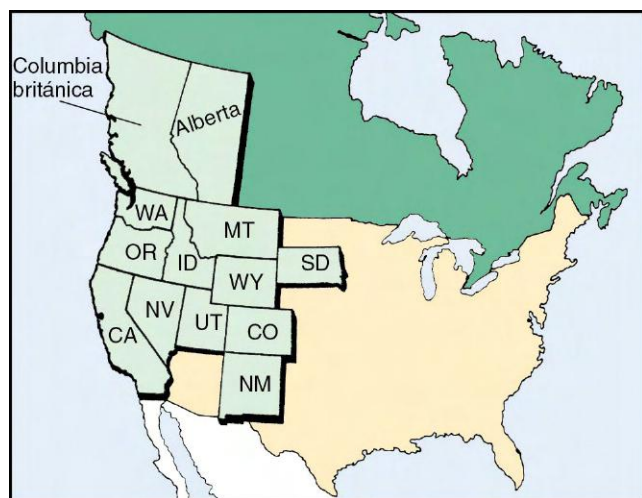
Los coltivirus y los orbivirus infectan a los vertebrados y a los invertebrados. Los coltivirus provocan la fiebre de las garrapatas de Colorado y enfermedades semejantes en el ser humano. Los orbivirus originan principalmente trastornos en los animales, como la enfermedad de la lengua azul de las ovejas, la peste equina africana y la enfermedad hemorrágica epizootica del ciervo.

La **fiebre de las garrapatas de Colorado** es una entidad aguda caracterizada por fiebre, cefalea y mialgias graves, descrita por primera vez en el siglo XIX y actualmente se considera que es una de las enfermedades víricas transmitidas por garrapatas más habituales de EE.UU. A pesar de que cada año se producen cientos de infecciones, se desconoce cuál es su incidencia exacta debido a que la fiebre de las garrapatas de Colorado no es una enfermedad de declaración obligatoria.

La estructura y la fisiología de los coltivirus y los orbivirus son similares a las de los otros reovirus, con las siguientes excepciones principales:

1. La cápside externa de los orbivirus no tiene una estructura capsomérica identificable, a pesar de poseer una cápside interna icosaédrica.
2. El virus provoca viremia, infecta a los precursores de los eritrocitos y permanece en los eritrocitos maduros protegido de la respuesta inmunitaria.
3. El ciclo vital del orbivirus incluye tanto a los vertebrados como a los invertebrados (insectos).

Los virus de la fiebre de las garrapatas de Colorado tienen 12 segmentos de genoma de ARN bicatenario, y los orbivirus tienen 10 segmentos.



**Figura 59-5** Distribución geográfica de la fiebre de las garrapatas de Colorado.

### Patogenia

El virus de la fiebre de las garrapatas de Colorado afecta a las células precursoras de los eritrocitos sin provocar ningún daño importante. El virus permanece en el interior de estas células incluso después de que maduren para formar eritrocitos; este factor protege al virus de su propia eliminación. La viremia resultante puede persistir durante semanas o meses, incluso tras desaparecer la sintomatología. Estos dos factores facilitan la transmisión del virus al vector garrapata.

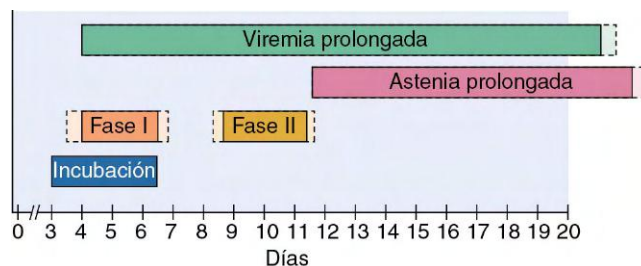
La infección del endotelio vascular, la musculatura lisa vascular y los pericitos puede ocasionar una enfermedad hemorrágica grave como consecuencia del debilitamiento de la estructura capilar. La debilidad provoca la pérdida de sangre y hemorragia, y potencialmente hipotensión y shock. La infección neuronal puede producir meningitis y encefalitis.

### Epidemiología

La fiebre de las garrapatas de Colorado es propia de las regiones del oeste y noroeste de EE.UU. y el oeste de Canadá, las cuales corresponden al área de distribución de la garrapata de la madera *Dermacentor andersoni* (a altitudes de 1.200 a 3.000 m) (fig. 59-5). Las garrapatas adquieren el virus cuando se alimentan de un hospedador virémico y después lo transmiten a través de su saliva al alimentarse de otro hospedador. Los hospedadores naturales de este virus son los mamíferos, como las ardillas, las ardillas voladoras, los conejos y los ciervos. Durante la primavera, el verano y el otoño se producen casos de enfermedad en el ser humano, pues son las estaciones en las que éste invade con mayor frecuencia el hábitat de la garrapata.

### Enfermedades clínicas

El virus de la fiebre de las garrapatas de Colorado suele provocar infección moderada o subclínica. Los síntomas de la enfermedad aguda se parecen a los del dengue. Tras un período de incubación comprendido entre 3 y 6 días, la infección sintomática se manifiesta con la aparición brusca de fiebre, escalofríos, cefalea, fotofobia, mialgias, atrofia y letargo (fig. 59-6). Entre las características de la infección destaca una fiebre bifásica y conjuntivitis, y posiblemente linfadenopatía, hepatoesplenomegalia y un exantema maculopapuloso o petequeal. Una característica destacada de la enfermedad es la leucopenia tanto de neutrófilos como de linfocitos. En algunos casos, los niños presentan una enfermedad hemorrágica más grave. La fiebre de las garrapatas de Colorado se debe distinguir de la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas,



**Figura 59-6** Evolución cronológica de la fiebre de las garrapatas de Colorado.

una infección provocada por rickettsias y transmitida por garrapatas caracterizada por un exantema, puesto que esta última requiere tratamiento antibiótico.

### Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico de la fiebre de las garrapatas de Colorado se puede establecer mediante la detección directa de los antígenos víricos, inoculación del virus o análisis serológicos. El método mejor y más rápido es la detección del antígeno vírico en las superficies de los eritrocitos en un frotis de sangre mediante inmunofluorescencia. Los departamentos de salud pública estatales o los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades proporcionan las pruebas de laboratorio.

La obtención de un diagnóstico serológico hace preciso comparar los títulos de anticuerpos de las fases aguda y convalescente, ya que pueden producirse infecciones subclínicas en las que los anticuerpos persisten durante toda la vida del sujeto. Aproximadamente 45 días después del inicio de la enfermedad aparecen IgM específicas, y su detección también es un posible indicio de infección aguda o muy reciente. La técnica más adecuada es la inmunofluorescencia, aunque para detectar los anticuerpos de la fiebre de las garrapatas de Colorado también se utilizan la fijación del complemento, las pruebas de neutralización y los enzimoanálisis.

### Tratamiento, prevención y control

No existe tratamiento específico para la fiebre de las garrapatas de Colorado. Generalmente la enfermedad es de resolución espontánea lo que indica que basta con un tratamiento complementario. La viremia se mantiene durante un período prolongado, lo que implica que los pacientes infectados no pueden donar sangre poco después de recuperarse. La prevención consiste en 1) evitar las zonas infestadas de garrapatas, 2) utilizar ropa protectora y repelentes de garrapatas y 3) eliminar las garrapatas antes de que se produzca la picadura. A diferencia de la enfermedad asociada a las rickettsias transmitidas por la garrapata, en la que la transmisión de la bacteria etiológica requiere un período prolongado de alimentación del insecto, los coltivirus presentes en la saliva de la garrapata pueden entrar en la circulación sanguínea muy rápidamente. Se ha desarrollado una vacuna inactivada con formol frente a la fiebre de las garrapatas de Colorado, pero su distribución a la población general no es necesaria debido a la levedad de la enfermedad.

### CASO CLÍNICO Y PREGUNTAS

Un lactante paquistaní de 10 meses presenta un cuadro de diarrea acuosa, vómitos y fiebre de 4 días de duración. El lactante sufre una deshidratación grave y fallece.

1. ¿Cómo puede confirmarse el diagnóstico de infección por rotavirus?

2. ¿Cómo produce diarrea este microorganismo?
3. ¿Cuál es el tratamiento?
4. ¿Cómo puede prevenirse esta enfermedad?
5. ¿Por qué era el riesgo de mortalidad tan elevado en este lactante?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

## BIBLIOGRAFÍA

- Bellamy AR, Both GW: Molecular biology of rotaviruses, *Adv Virol* 38:1-44, 1990.
- Blacklow NR, Greenberg HB: Viral gastroenteritis, *N Engl J Med* 325:252-264, 1991.
- Christensen ML: Human viral gastroenteritis, *Clin Microbiol Rev* 2:51-89, 1989.
- Cohen J, Powderly WG: *Infectious diseases*, ed 2, St Louis, 2004, Mosby.
- Feigin RD, et al: *Textbook of pediatric infectious disease*, ed 5, Philadelphia, 2004, WB Saunders.
- Flint SJ, et al: *Principles of virology: molecular biology, pathogenesis and control of animal viruses*, ed 3, Washington, DC, 2009, American Society for Microbiology Press.
- Gershon A, et al: *Krugman's infectious diseases of children*, ed 11, St Louis, 2004, Mosby.
- Glass RI: New hope for defeating rotavirus, *Sci Am* 294:47-55, 2006.
- Greenberg HB, Estes MK: Rotaviruses: from pathogenesis to vaccination, *Gastroenterology* 136:1939-1951, 2009.
- Joklik WK: *The reoviridae*, New York, 1983, Plenum.
- Knipe DM, et al: *Fields virology*, ed 5, Philadelphia, 2006, Lippincott Williams & Wilkins.
- Murray PR, et al: *Manual of clinical microbiology*, ed 9, Washington, DC, 2007, American Society for Microbiology Press.
- Nibert ML, et al: Mechanisms of viral pathogenesis: distinct forms of reovirus and their roles during replication in cells and host, *J Clin Invest* 88:727-734, 1991.
- Ramig RF: *Rotaviruses*, Curr Top Microbiol Immunol vol 185, Berlin, 1994, Springer-Verlag.
- Ramig RF: Systemic rotavirus infection, *Expert Rev Anti Infect Ther* 5:591-612, 2007.
- Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG: *Clinical virology*, ed 3, Washington, DC, 2009, American Society for Microbiology Press.
- Roy P: *Reoviruses: entry, assembly and morphogenesis*, Curr Top Microbiol Immunol vol 309, Heidelberg, Germany, 2006, Springer-Verlag.
- Sharpe AH, Fields BN: Pathogenesis of viral infections: basic concepts derived from the reovirus model, *N Engl J Med* 312:486-497, 1985.
- Strauss JM, Strauss EG: *Viruses and human disease*, ed 2, San Diego, 2007, Academic.
- Tyler KL, Oldstone MBA: *Reoviruses*, Curr Top Microbiol Immunol vol 233, Berlin, 1998, Springer-Verlag.

## Páginas web

- Centers for Disease Control and Prevention: Rotavirus. [www.cdc.gov/rotavirus/](http://www.cdc.gov/rotavirus/). Accessed June 1, 2012.
- Nguyen DD, et al. Rotavirus, 2012. <http://emedicine.medscape.com/article/803885-overview>. Accessed June 1, 2012.
- Rasouli G, et al. Reoviruses, 2011. <http://emedicine.medscape.com/article/227348-overview>. Accessed June 1, 2012.

## RESPUESTAS

---

1. Norovirus y adenovirus. Estos microorganismos también pueden producir diarrea en los adultos.
2. Los rotavirus pueden detectarse en las heces mediante análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas. También puede utilizarse la reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa.
3. El virus se transmite por la ruta fecal-oral. El paciente es contagioso durante 2-5 días después del comienzo de la diarrea.
4. Los lactantes tienen mayor riesgo de deshidratación debido a su tamaño pequeño.

## CASO CLÍNICO: RESPUESTAS

---

1. Los análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas disponibles comercialmente detectan los rotavirus en las heces.
2. La proteína NSP4 del rotavirus posee una actividad parecida a una toxina (p. ej., el cólera) que produce una diarrea secretora.
3. El tratamiento consiste en la reposición de fluidos.
4. Se dispone de dos vacunas que se administran durante el primer año de vida.
5. La deshidratación ocurre con rapidez en los lactantes debido a su pequeño tamaño y a que la pérdida de fluidos es rápida. El riesgo fue mayor en este lactante debido a la falta de acceso a la asistencia hospitalaria y a la imposibilidad de rehidratar con rapidez.



Una niña indonesia de 5 años falleció por un shock hemorrágico. La presencia en su sangre del serotipo 3 del virus del dengue fue confirmada mediante la reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa (RT-PCR).

1. ¿Cómo fue infectada la niña por el virus del dengue?
2. ¿Qué enfermedades produce el virus del dengue?
3. ¿Qué tipo de respuestas inmunitarias son protectoras o potencialmente dañinas?
4. ¿Dónde es prevalente el dengue? ¿Por qué?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

Los miembros de las familias Togaviridae y Flaviviridae son virus con ácido ribonucleico (ARN) monocatenario positivo dotados de envoltura (cuadro 60-1). Los *alfavirus* y los *flavivirus* se describen conjuntamente debido a las similitudes que presentan, tanto en cuanto a las enfermedades que provocan como en sus aspectos epidemiológicos. La mayoría se transmite a través de artrópodos y, por tanto, son arbovirus (**virus transmitidos por artrópodos**). Difieren en tamaño, morfología, secuencia genética y replicación.

Los Togaviridae (togavirus) se pueden clasificar en los siguientes géneros principales (tabla 60-1): *Alfavirus*, *Rubivirus* y *Arterivirus*. No se conoce ningún arterivirus que provoque enfermedades en el ser humano por lo que no se describe este género. El virus de la **rubéola** es el único representante del grupo de los *rubivirus*; sin embargo, puesto que tanto el cuadro clínico que provoca (**rubéola o sarampión alemán**) como su forma de diseminación son distintas de las de los otros alfavirus, se tratará por separado. Los Flaviviridae incluyen los flavivirus, los pestivirus y los hepacivirus (virus de las hepatitis C y G). Las hepatitis C y G se comentan en el capítulo 63.

## ALFAVIRUS Y FLAVIVIRUS

Los alfavirus y los flavivirus se clasifican como arbovirus pues suelen transmitirse a través de vectores artrópodos. No obstante, estos virus tienen un **amplio abanico de hospedadores**, como organismos vertebrados (p. ej., mamíferos, aves, anfibios, reptiles) e invertebrados (p. ej., mosquitos, garrapatas). Las enfermedades transmitidas por los animales o que tienen un reservorio animal se denominan **zoonosis**. En la tabla 60-2 se citan algunos ejemplos de alfavirus y flavivirus patógenos.

### Estructura y replicación de los alfavirus

Los alfavirus son similares a los picornavirus por la presencia de una **cápside icosaédrica** y un genoma de ARN monocatenario de sentido positivo que remeda el ARN mensajero (ARNm). Se distinguen de los picornavirus en su tamaño ligeramente mayor (45 a 75 nm de diámetro) y la presencia de una **envoltura** (del latín *toga*, «capa») que los recubre. Además, el genoma de los togavirus codifica **proteínas precoces** y **tardías**.

Los alfavirus tienen dos o tres glucoproteínas que se asocian para formar una única punta. El extremo carboxi (COOH) de las glucoproteínas está anclado en la cápside, lo que obliga a la envoltura a rodearla con fuerza («empaquetar en plástico») y adoptar la forma de la cápside (fig. 60-1). Las proteínas de la cápside de todos los alfavirus tienen una estructura similar, y presentan reacciones antigénicas cruzadas. Las glucoproteínas de la envoltura expresan determinantes antigénicos exclusivos que permiten distinguir a los distintos virus, y también expresan determinantes antigénicos compartidos por un grupo o «complejo» de virus.

Los alfavirus se unen a receptores específicos expresados en numerosos tipos distintos de células de muchas especies (fig. 60-2). El espectro de hospedadores de estos virus incluye vertebrados, como el ser humano, los monos, los caballos, las aves, los reptiles y los mamíferos, e invertebrados, como los mosquitos y las garrapatas. Sin embargo, cada virus tiene un tropismo tisular diferente, lo que hasta cierto punto justifica los distintos cuadros clínicos.

El virus penetra en la célula por endocitosis mediada por receptores (v. fig. 60-2). A continuación, la envoltura vírica se fusiona a la membrana del endosoma tras la acidificación de la vesícula con el fin de introducir la cápside y el genoma en el citoplasma celular.

Una vez liberados en el citoplasma, los genomas de los alfavirus se unen a los ribosomas para sintetizar ARNm. El genoma de los alfavirus se traduce en una fase precoz y una tardía. Los dos tercios iniciales del ARN de los alfavirus se traducen y dan lugar a una poliproteína que posteriormente será escindida por las proteasas en cuatro proteínas precoces no estructurales (NSP 1 a 4). La proteasa es parte de la poliproteína y precede al sitio de degradación. Cada una de estas proteínas es una porción de la ARN polimerasa dependiente de ARN. Se sintetiza un ARN de 42S de sentido negativo de longitud completa como molde para replicar el genoma, y se producen nuevas moléculas de ARNm de 42S de sentido positivo. Además, a partir del molde también se transcribe un ARNm de 26S, correspondiente a un tercio del genoma. El ARN 26S codifica las proteínas de la cápside (C) y de la envoltura (E1 a E3). Más adelante, durante el ciclo de replicación, el ARN vírico puede representar hasta el 90% del ARNm de la célula infectada. La abundancia de ARNm tardío hace posible la producción de una gran cantidad de las

CUADRO 60-1

**Características propias de los togavirus y los flavivirus**

Los virus tienen un ARN monocatenario con envoltura y de sentido positivo.

La replicación de los togavirus incluye la síntesis de proteínas precoces (no estructurales) y tardías (estructurales).

Los togavirus se replican en el citoplasma y salen por gemación de las membranas plasmáticas.

Los flavivirus se replican en el citoplasma y salen por gemación de las membranas intracelulares.

proteínas estructurales necesarias para el empaquetamiento del virus.

Las proteínas estructurales se forman como consecuencia de la escisión por una proteasa de la poliproteína tardía sintetizada a partir del ARNm de 26S. La proteína C se traduce en primer lugar y se separa de la poliproteína. A continuación se elabora una secuencia señalizadora que asocia el polipéptido en formación al retículo endoplasmático. Se traducen las glucoproteínas de la envoltura, las cuales son glucosiladas y separadas de la porción restante de la poliproteína para producir las puntas glucoproteicas E1, E2 y E3. La E3 se desprende de la mayoría de las puntas glucoproteicas de los alfavirus. Las glucoproteínas son procesadas por la maquinaria celular normal en el interior del retículo endoplasmático y el aparato de Golgi, y también se acetilan y alquilan con ácidos grasos de cadena larga. Finalmente, las glucoproteínas de los alfavirus se transfieren de forma eficiente a la membrana plasmática.

Las proteínas C se unen al ARN del genoma poco después de su síntesis para formar una cápside icosaédrica. Una vez se ha completado este paso, la cápside se une a fragmentos de la membrana que expresan las glucoproteínas víricas. La

Tabla 60-1 Togavirus y flavivirus

| Grupo de virus | Patógenos humanos       |
|----------------|-------------------------|
| Togavirus      |                         |
| Alfavirus      | Arbovirus               |
| Rubivirus      | Virus de la rubéola     |
| Arterivirus    | Ninguno                 |
| Flavivirus     | Arbovirus               |
| Hepaciviridae  | Virus de la hepatitis C |
| Pestivirus     | Ninguno                 |

cápside de los alfavirus posee puntos de unión para el extremo C-terminal de la punta glucoproteica que tensan fuertemente la envoltura alrededor de la cápside, como si se empaquetase en plástico (v. figs. 60-1 y 60-2). Después los alfavirus se liberan por gemación a través de la membrana plasmática.

Es interesante recordar que el virus de la encefalitis equina occidental (EEOc) se creó mediante la recombinación de dos alfavirus, el virus de la encefalitis equina oriental (EEO) y el virus Sindbis. El comienzo del genoma de EEOc es casi idéntico al de la EEO con glucoproteínas y genes de virulencia parecidos, mientras que el final recuerda al genoma de Sindbis.

**Estructura y replicación de los flavivirus**

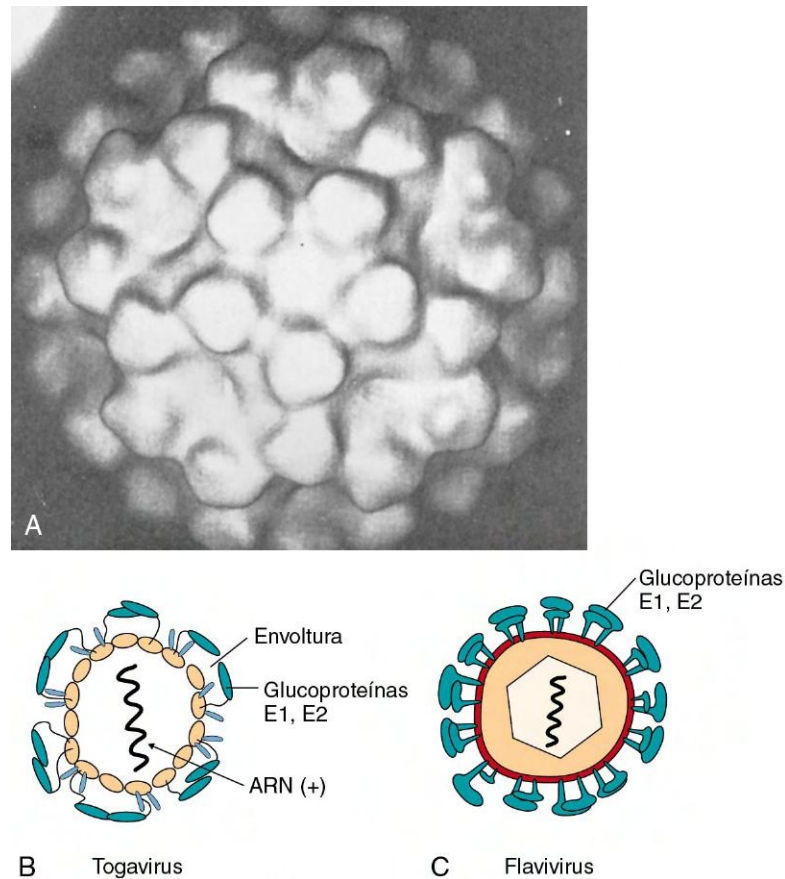
Los flavivirus tienen un genoma de ARN de cadena positiva, una cápside icosaédrica y una envoltura, pero son algo más pequeños que un alfavirus (40-65 nm de diámetro). La glucoproteína vírica E se pliega, se empareja con otra glucoproteína E y atraviesa la superficie del virión para formar una capa de proteínas externas (v. fig. 60-1). La mayoría de los flavivirus están serológicamente interrelacionados y los anticuerpos frente a un virus pueden neutralizar a otro.

La adhesión y penetración de los flavivirus se produce de la misma forma que se ha descrito para los alfavirus. Los flavivirus también penetran en los macrófagos, los monocitos y otras células que poseen receptores Fc cuando el virus está revestido con un anticuerpo. De hecho el anticuerpo

Tabla 60-2 Arbovirus

| Virus                                | Vector  | Hospedador         | Distribución                                    | Enfermedad   |
|--------------------------------------|---|--------------------|---|--|
| <b>Alfavirus</b>                     |   |                    |   |  |
| Sindbis*                             | <i>Aedes</i> y otros mosquitos                | Aves               | África, Australia, India                        | Subclínica   |
| Bosques de Semliki*                  | <i>Aedes</i> y otros mosquitos                | Aves               | África Oriental y Occidental                    | Subclínica   |
| Encefalitis equina de Venezuela      | <i>Aedes</i> , <i>Culex</i>                   | Roedores, caballos | América del Norte, del Sur y Central            | Sistémica moderada; encefalitis grave  |
| Encefalitis equina oriental          | <i>Aedes</i> , <i>Culiseta</i>                | Aves               | América del Norte y del Sur, Caribe             | Sistémica moderada; encefalitis  |
| Encefalitis equina occidental        | <i>Culex</i> , <i>Culiseta</i>                | Aves               | América del Norte y del Sur                     | Sistémica moderada; encefalitis  |
| Chikungunya                          | <i>Aedes</i>                                  | Ser humano, monos  | África, Asia                                    | Fiebre, artralgia, artritis  |
| <b>Flavivirus</b>                    |   |                    |   |  |
| Dengue*                              | <i>Aedes</i>                                  | Ser humano, monos  | Todo el mundo, especialmente los trópicos       | Sistémica moderada; fiebre rompeshuesos, fiebre hemorrágica del dengue y síndrome del shock del dengue |
| Fiebre amarilla*                     | <i>Aedes</i>                                  | Ser humano, monos  | África, América del Sur                         | Hepatitis, fiebre hemorrágica  |
| Encefalitis japonesa                 | <i>Culex</i>                                  | Cerdos, aves       | Asia  | Encefalitis  |
| Encefalitis del Nilo Occidental      | <i>Culex</i>                                  | Aves               | África, Europa, Asia Central, América del Norte | Fiebre, encefalitis, hepatitis   |
| Encefalitis de San Luis              | <i>Culex</i>                                  | Aves               | América del Norte                               | Encefalitis  |
| Encefalitis rusa de primavera-verano | Garrapatas <i>Ixodes</i> y <i>Dermacentor</i> | Aves               | Rusia   | Encefalitis  |
| Encefalitis de Powassan              | Garrapatas <i>Ixodes</i>                      | Pequeños mamíferos | América del Norte                               | Encefalitis  |

\*Virus prototipo.



**Figura 60-1** Morfología del alfavirus. **A**, Morfología del virión de alfavirus obtenido mediante microscopía crioelectrónica y procesamiento de imagen de las microfotografías para demostrar que la envoltura se mantiene de forma tensa y se adapta a la forma icosaédrica y la simetría de la cápside. **B**, Corte transversal de los alfa-togavirus. **C**, Corte transversal del flavivirus. La proteína de la envoltura rodea a la envoltura de la membrana, que incorpora una nucleocápside icosaédrica. *ARN*, ácido ribonucleico. (**A**, de Fuller SD: The T = 4 envelope of Sindbis virus is organized by interactions with a complementary T = 3 capsid, *Cell* 48:923-934, 1987.)

aumenta la infectividad de estos virus proporcionándoles nuevos receptores y estimulando la absorción del virus por parte de estas células diana.

Las principales diferencias entre los alfavirus y los flavivirus radican en la organización de sus genomas y sus mecanismos de síntesis proteica. Todo el genoma del flavivirus se traduce en una única poliproteína, en un proceso más parecido al de los picornavirus que al de los alfavirus (fig. 60-3). En consecuencia, no existe ninguna diferencia temporal en la traducción de las distintas proteínas víricas. La poliproteína producida por el genoma del virus de la fiebre amarilla contiene cinco proteínas no estructurales, entre las que cabe citar una proteasa y componentes de la ARN polimerasa dependiente de ARN, junto a proteínas estructurales de la cápside y de la envoltura.

A diferencia del genoma de los alfavirus, los genes estructurales se hallan en el extremo 5' del genoma del flavivirus. El resultado es que las porciones de las poliproteínas que contienen las proteínas estructurales (no las catalíticas) se sintetizan en primer lugar y con mayor eficacia. Esta disposición puede permitir la producción de un mayor número de proteínas estructurales, si bien reduce la eficacia de la síntesis de las proteínas no estructurales y el inicio de la replicación vírica. Esta característica de los flavivirus puede contribuir al retraso en la detección de su replicación.

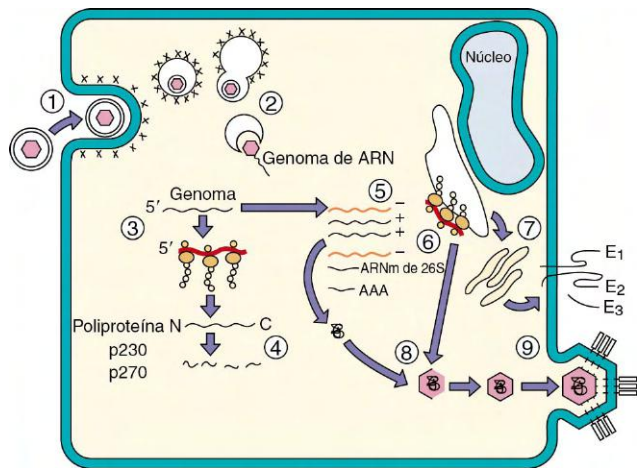
Toda la poliproteína de los flavivirus se asocia con la membrana del retículo endoplasmático y a continuación es escindida en sus componentes. A diferencia de los togavirus, los flavivirus adquieren su envoltura por gemación en el retículo

endoplasmático en lugar de en la superficie celular. Después el virus se libera por exocitosis o por mecanismos de lisis celular. Esta vía es menos eficaz y el virus puede quedar retenido dentro de la célula.

### Patogenia e inmunidad

Puesto que los arbovirus se adquieren por picadura de un artrópodo como un mosquito, la comprensión de las enfermedades hace necesario conocer la evolución de la infección tanto en el hospedador vertebrado como en el vector invertebrado. Estos virus pueden provocar infecciones líticas o persistentes tanto en vertebrados como en invertebrados (cuadro 60-2). Las infecciones de invertebrados acostumbra a ser persistentes con una continua producción de virus.

La destrucción de una célula infectada es el resultado de una combinación de agresiones inducidas por el virus. La gran cantidad de ARN vírico producido durante la replicación y transcripción del genoma comporta la inhibición del ARNm celular, lo que impide su unión a los ribosomas. El aumento de la permeabilidad de la membrana de la célula diana y los cambios en las concentraciones iónicas pueden alterar las actividades enzimáticas y favorecer la traducción del ARNm vírico antes que la del ARNm celular. El desplazamiento del ARNm celular de la infraestructura de síntesis proteica impide la reconstrucción y el mantenimiento de la célula, y es la causa principal de la muerte de las células infectadas por el virus. Algunos alfavirus, como el virus de la EEOc, elaboran una nucleótido-trifosfatasa que degrada los

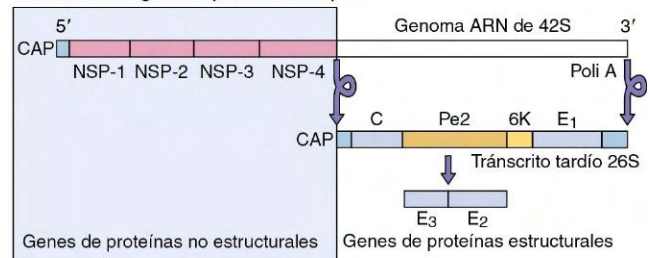


**Figura 60-2** Replicación de un togavirus. Virus del bosque de Semliki. 1, El virus del bosque de Semliki se une a los receptores celulares y es internalizado en una vacuola revestida. 2, Al acidificarse el endosoma, la envoltura vírica se fusiona a la membrana endosómica para liberar la nucleocápside en el citoplasma. 3, Los ribosomas se unen al genoma de ácido ribonucleico (ARN) de sentido positivo, y se sintetizan las poliproteínas precoces p230 y p270 (longitud total). 4, Las poliproteínas se dividen para producir proteínas no estructurales 1 a 4 (NSP1 a NSP4), entre las que se encuentra una polimerasa encargada de transcribir el genoma en un molde de ARN de sentido negativo. 5, El molde se utiliza para producir ARNm genómico de 42S de la longitud total de sentido positivo, y un ARNm tardío de 26S para las proteínas estructurales. 6, Lo primero que se traduce es la proteína de la cápside (C), la cual expone un punto de escisión para proteasas y, después, un péptido señalizador para la asociación con el retículo endoplasmático. 7, Luego se elaboran las glucoproteínas E, las cuales son glucosiladas, se procesan en el aparato de Golgi y se transfieren a la membrana plasmática. 8, Las proteínas de la cápside se ensamblan con el ARN del genoma de 42S y luego se asocian a las regiones de las membranas citoplásmica y plasmática que contienen las puntas proteínicas E1, E2 y E3. 9, El virus abandona la célula por gemación a través de la membrana plasmática. AAA, poliadenilato; ARNm, ácido ribonucleico mensajero.

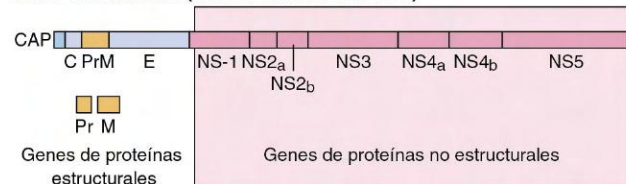
desoxirribonucleótidos, eliminando incluso el sustrato para la producción de ácido desoxirribonucleico (ADN).

Los mosquitos hembra adquieren los alfavirus y flavivirus al alimentarse de sangre de un **hospedador vertebrado virémico**. El hospedador vertebrado debe mantener una viremia

**Genoma del togavirus (virus Sindbis)**



**Genes del flavivirus (virus de la fiebre amarilla)**



**Figura 60-3** Comparación entre los genomas de los togavirus (alfavirus) y los flavivirus. *Alfavirus*: las actividades enzimáticas se traducen a partir del extremo 5' del genoma, favoreciendo su traducción rápida y precoz. Las proteínas estructurales se traducen después a partir de un ácido ribonucleico mensajero (ARNm) más pequeño transcrito de un molde de genoma. *Flavivirus*: los genes de las proteínas estructurales de los flavivirus están en el extremo 5' del ARNm del genoma, y solamente se produce un tipo de poliproteína que representa todo el genoma. *Poli A*, poliadenilato.

suficiente para permitir que el mosquito pueda ingerir el virus. A continuación, el virus infecta las células epiteliales del intestino medio del mosquito, atraviesa la lámina basal del intestino para alcanzar el torrente circulatorio y desde allí infecta las glándulas salivales. El virus establece una infección persistente y se multiplica en estas células hasta alcanzar títulos muy altos. Posteriormente, las glándulas salivales liberan el virus junto a la saliva. Sin embargo, no todas las especies de artrópodos toleran este tipo de infección. Por ejemplo, el vector normal del virus EEO es el mosquito *Culex tarsalis*, pero ciertas cepas de virus se limitan al intestino medio de este mosquito, no pueden infectar sus glándulas salivales y, por tanto, no se pueden transmitir al ser humano.

**CUADRO 60-2**

**Mecanismos patogénicos de los togavirus y los flavivirus**

- Los virus son citolíticos, excepto el de la rubéola y el de la hepatitis C.
- Los virus provocan una infección sistémica y viremia.
- Los virus son buenos inductores de interferón, lo que puede contribuir a los síntomas gripales durante los pródomos.
- Son arbovirus, excepto el virus de la rubéola y el de la hepatitis C.
- Los flavivirus pueden infectar células de la estirpe monocitos-macrófagos. Los anticuerpos no neutralizantes pueden favorecer la infección por flavivirus a través de receptores Fc en las células.

|                                 | Síndrome gripal | Encefalitis | Hepatitis | Hemorragia | Shock |
|---------------------------------|-----------------|-------------|-----------|------------|-------|
| Dengue                          | +               |             | +         | +          | +     |
| Fiebre amarilla                 | +               |             | +         | +          | +     |
| Encefalitis de San Luis         | +               | +           |           |            |       |
| Encefalitis del Nilo Occidental | +               | +           |           |            |       |
| Encefalitis de Venezuela        | +               | +           |           |            |       |
| Encefalitis equina occidental   | +               | +           |           |            |       |
| Encefalitis equina oriental     | +               | +           |           |            |       |
| Encefalitis japonesa            | +               | +           |           |            |       |

Cuando pica al hospedador, el mosquito hembra regurgita saliva que contiene virus en el torrente circulatorio de la víctima. El virus circula con libertad por el plasma del hospedador y entra en contacto con las células diana susceptibles, como las células endoteliales de los capilares, los monocitos, las células dendríticas y los macrófagos.

La naturaleza de la enfermedad provocada por los alfavirus y los flavivirus está determinada principalmente por 1) el tropismo celular específico de cada tipo de virus, 2) la concentración del virus infectante y 3) la respuesta individual a la infección. Estos virus suelen provocar una **enfermedad sistémica moderada, encefalitis, afectación artrogénica o enfermedad hemorrágica**.

La viremia inicial produce síntomas sistémicos como fiebre, escalofríos, cefalea, dolor de espalda y otros síntomas gripales a los 3-7 días del inicio de la infección. Algunos de estos síntomas se pueden atribuir a los efectos del interferón producido como respuesta a la viremia y la infección de las células del hospedador. La viremia se considera una enfermedad sistémica moderada, y la mayoría de infecciones víricas no progresa más allá de este punto. Una viremia puede generar una cantidad suficiente de virus para infectar órganos diana como el cerebro, el hígado, la piel y los vasos sanguíneos, dependiendo del tropismo tisular del virus (fig. 60-4). El virus accede al cerebro mediante la infección de las células endoteliales que revisten los pequeños vasos del cerebro o el plexo coroideo.

Las principales células diana de los flavivirus son las que derivan de la estirpe de monocitos-macrófagos. A pesar de que estas células se encuentran en todo el organismo y pueden tener distintas características, expresan receptores Fc para los anticuerpos y secretan citocinas tras la invasión. La infección por flavivirus se multiplica de 200 a 1.000 veces por efecto de los anticuerpos antivíricos no neutralizantes que estimulan la unión del virus a los receptores Fc y su introducción en la célula.

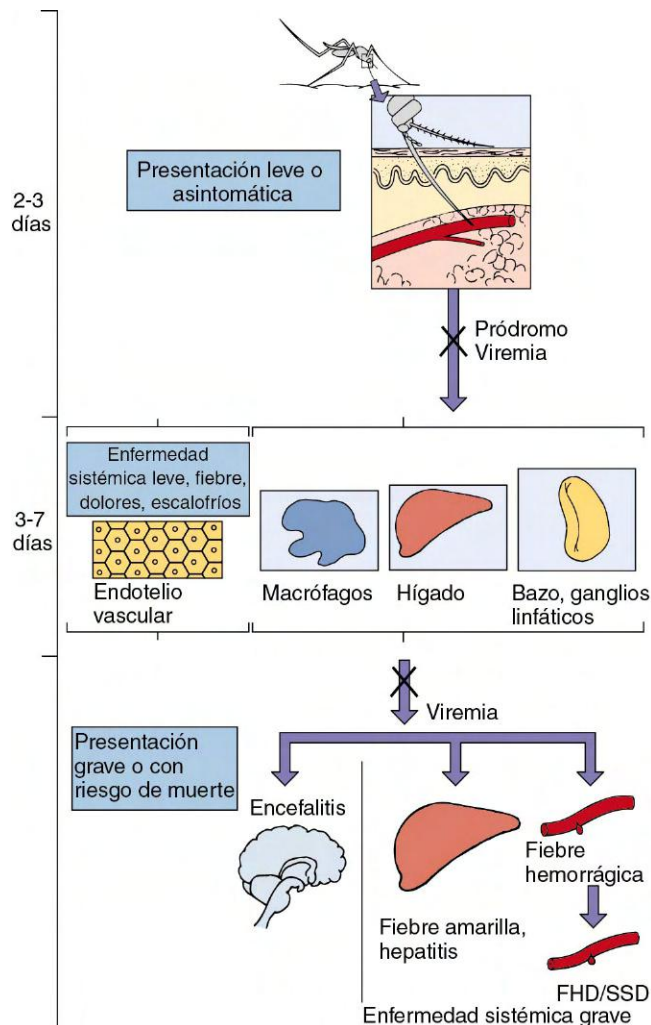
### Respuesta inmunitaria

Se desencadena tanto una respuesta inmunitaria humoral como celular, y ambas son importantes para el control de la infección primaria y la prevención de futuras infecciones por alfavirus y flavivirus.

La replicación de los alfavirus y los flavivirus produce una copia intermedia de ARN bicatenario que es un buen inductor del interferón  $\alpha$  y del  $\beta$ . Ambos tipos de interferón aparecen en el torrente circulatorio y limitan la replicación del virus; esto también estimula las respuestas innatas e inmunitarias, aunque a la vez provoca la aparición de síntomas gripales característicos de la enfermedad sistémica moderada.

La inmunoglobulina M (IgM) circulante se sintetiza a los 6 días del comienzo de la infección, seguida de la producción de IgG. Los anticuerpos bloquean la diseminación epidémica del virus y la infección subsiguiente de otros tejidos. La inmunidad frente a un flavivirus puede conferir un cierto grado de protección frente a la infección por otros flavivirus al reconocer los antígenos comunes de tipo expresados por todos los virus de la familia. La inmunidad celular también desempeña una notable función en el control de la infección primaria.

La inmunidad frente a estos virus es un arma de doble filo. La inflamación derivada de la respuesta inmunitaria celular puede destruir los tejidos y contribuir significativamente a la patogenia de la encefalitis. También pueden darse reacciones de hipersensibilidad, iniciadas por la formación de inmunocomplejos con viriones y antígenos víricos, y la activación del complemento. Pueden debilitar la vasculatura y provocar roturas en ella, lo que dará lugar a síntomas hemorrágicos. Un anticuerpo no neutralizante puede favorecer la entrada de los flavivirus en los macrófagos y otras células que expresan receptores Fc. Este tipo de anticuerpos se puede generar frente a una cepa relacionada



**Figura 60-4** Síndromes patológicos de los alfavirus y los flavivirus. La viremia primaria puede aparecer unida a una enfermedad sistémica leve. La mayoría de infecciones se limitan a esto. Si se produce una cantidad suficiente de virus durante la viremia secundaria para eludir la protección inmunitaria e innata y alcanzar los tejidos diana críticos, puede aparecer enfermedad sistémica grave o encefalitis. En caso de existir anticuerpos (X), la viremia es bloqueada. En el caso del virus del dengue, un nuevo contagio con otra cepa puede provocar la fiebre hemorrágica del dengue grave (FHD), que puede originar un síndrome de shock del dengue (SSD) debido a la pérdida de líquidos de la vasculatura.

de virus en la que el epítipo neutralizante no se exprese o sea diferente. Las respuestas inmunitarias frente a una cepa relacionada del virus del dengue que no detengan la infección pueden estimular la inmunopatogenia, provocando una fiebre hemorrágica del dengue o un síndrome de shock del dengue.

### Epidemiología

Los alfavirus y la mayoría de los flavivirus son arbovirus típicos (cuadro 60-3). Para ser un arbovirus, el virus ha de ser capaz de 1) infectar tanto a vertebrados como a invertebrados, 2) iniciar una viremia suficiente en un hospedador vertebrado durante un tiempo suficiente como para permitir que el vector invertebrado llegue a ingerir el virus y 3) iniciar una infección productiva persistente de las glándulas salivales del invertebrado que genere la cantidad de virus necesaria para infectar a otros hospedadores animales. **El ser humano acostumbra a ser un hospedador «terminal»,** puesto que no puede transmitir de nuevo el virus al vector al no mantener una viremia persistente. Si el virus no se encuentra en la sangre, el

## CUADRO 60-3

**Epidemiología de la infección por flavivirus y alfavirus****Factores de la enfermedad/víricos**

Virus con envoltura que deben permanecer en ambientes húmedos y que se pueden inactivar por desecación, jabón y detergentes

El virus puede infectar a mamíferos, aves, reptiles e insectos

Puede provocar infecciones asintomáticas o inespecíficas (fiebre pseudogripal o escalofríos), encefalitis, fiebre hemorrágica o artritis

**Transmisión**

Artrópodos específicos característicos de cada virus (zoonosis: arbovirus)

**¿Quién corre riesgos?**

Los individuos que entran en el nicho ecológico de los artrópodos infectados por arbovirus

**Geografía/estación**

Las regiones endémicas de cada arbovirus están determinadas por el hábitat del mosquito u otros vectores

El mosquito *Aedes*, portador del dengue y la fiebre amarilla, se encuentra en áreas urbanas y en zonas con agua estancada

El mosquito *Culex*, portador de los virus de la encefalitis de San Luis y la encefalitis del Nilo Occidental, aparece en zonas forestales y urbanas

La enfermedad es más frecuente en verano

**Métodos de control**

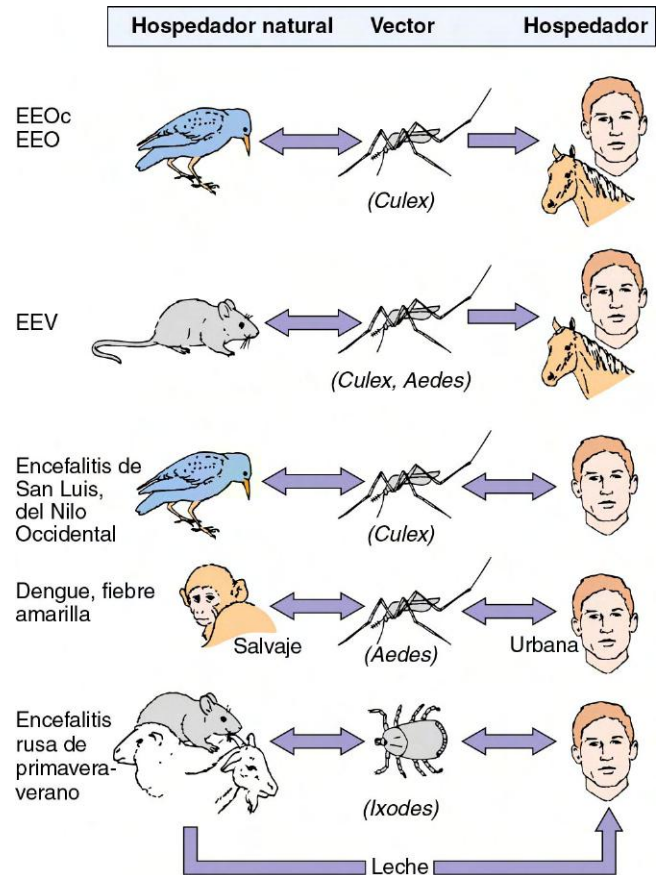
Se deben eliminar los mosquitos y los lugares donde se reproducen

Existen vacunas vivas atenuadas frente al virus de la fiebre amarilla y vacunas vivas inactivadas frente al virus de la encefalitis japonesa

*mosquito no puede obtenerlo*. Sin embargo, se puede producir un ciclo de infección completo cuando el vector artrópodo transmite el virus a un hospedador vulnerable inmunológicamente virgen (**reservorio**) en el que se multiplica, lo que permite la reinfección de otros artrópodos (fig. 60-5). En la tabla 60-2 se indican los vectores, los hospedadores naturales y la distribución geográfica de los alfavirus y los flavivirus más representativos.

Estos virus acostumbran a estar restringidos a un vector artrópodo específico, su hospedador vertebrado y su nicho ecológico. El vector más habitual es el mosquito, pero algunos arbovirus también se difunden a través de garrapatas y moscas de la arena. Incluso en una región tropical plagada de mosquitos, la diseminación de estos virus sigue estando restringida a un género específico de mosquitos. No todos los artrópodos pueden actuar como buenos vectores de todos los virus. Por ejemplo, *Culex quinquefasciatus* es resistente a la infección por el virus EEO (alfavirus) pero es un vector excelente del virus de la encefalitis de San Luis (flavivirus).

Las aves y los pequeños mamíferos son los reservorios habituales de los alfavirus y los flavivirus, aunque tanto los reptiles como los anfibios pueden actuar como hospedadores. Pueden aparecer grandes poblaciones de animales virémicos de estas especies que permiten continuar con el ciclo infeccioso del virus. En 1999 se produjo una epidemia de encefalitis vírica del Nilo Occidental (VNO) en la ciudad de Nueva York (EE.UU)



**Figura 60-5** Patrones de transmisión de los alfavirus y los flavivirus. Las aves y los mamíferos de pequeño tamaño actúan como hospedadores, de modo que mantienen y amplifican un arbovirus, el cual se disemina a través de un vector insecto tras alimentarse de su sangre. Las flechas dobles indican un ciclo de replicación en el hospedador (entre los que se encuentra el ser humano) y el vector. Las infecciones «terminales» sin transmisión retrógrada del virus hacia el vector están indicadas por una flecha sencilla. EEOc, encefalitis equina occidental; EEO, encefalitis equina oriental; EEV, encefalitis equina de Venezuela.

que se caracterizó por la muerte inusual de aves cautivas del zoo del Bronx. El análisis mediante reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa (RT-PCR) identificó el virus como VNO. Este virus es transmitido por el mosquito *Culex pipiens* y los cuervos, arrendajos y otros pájaros salvajes son el reservorio. Los virus se diseminaron por todo EE.UU. y en 2006 se han descrito casos humanos y presencia de virus en casi todos los estados. Este virus establece una viremia suficiente en el ser humano como para constituir un factor de riesgo de transmisión a través de transfusiones sanguíneas. La demostración de dos casos ha obligado a efectuar un cribado de la infección en los donantes de sangre y a rechazar a aquellos que presenten fiebre y cefalea durante la semana anterior a la donación.

Las enfermedades por arbovirus aparecen durante los meses de verano y las estaciones lluviosas, cuando los artrópodos se reproducen y los arbovirus realizan su ciclo vital en los reservorios (aves), un artrópodo (p. ej., mosquitos) y el hospedador humano. Este ciclo mantiene e incrementa la cantidad de virus presente en el entorno. En invierno no hay vectores para mantener el virus. El virus puede 1) persistir en las larvas o huevos del artrópodo, en los reptiles o en los anfibios locales, o 2) emigrar con las aves y volver durante el verano.

Cuando los individuos viajan al nicho ecológico del mosquito vector, corren el riesgo de infectarse con el virus. Las zonas de agua encharcada, las conducciones de alcantarillado

y los vertederos de basura de las ciudades también pueden constituir un lugar de proliferación de los mosquitos como *Aedes aegypti*, el vector de la fiebre amarilla, el dengue y el chikungunya. Por tanto, el aumento de la población de estos mosquitos hace que la población humana corra riesgo de infección. Los departamentos de salud de muchas zonas controlan las aves y los mosquitos que atrapan por si tienen arbovirus, y cuando es necesario aplican medidas de control, como pulverización de insecticidas.

Los brotes urbanos de infecciones por arbovirus se producen cuando los reservorios de los virus son personas o animales urbanos. El ser humano puede constituir un reservorio de los virus de la fiebre amarilla, el dengue y el chikungunya (v. fig. 60-5). Estos virus se mantienen en los mosquitos *Aedes* en un ciclo selvático, en el que los monos constituyen el hospedador natural, así como en un ciclo urbano, en el que el hospedador es el ser humano. *A. aegypti*, vector de todos estos virus, es un mosquito doméstico. Se reproduce en piscinas, zonas donde hay agua acumulada y alcantarillas abiertas. Cuando se producen numerosas infecciones asintomáticas en poblaciones muy densas, se consiguen suficientes hospedadores humanos para el virus para que estos se diseminen de manera continua. El virus de las encefalitis de San Luis y el VNO se mantienen en el entorno urbano debido a que sus vectores, los mosquitos *Culex*, se reproducen en aguas estancadas, incluidas charcas y cloacas, y entre el grupo de reservorios se incluyen aves típicas de las ciudades, como las cornejas.

### Enfermedades clínicas

El número de individuos infectados por alfavirus y flavivirus es más elevado que el de aquellos que presentan síntomas característicos significativos. La incidencia de la enfermedad por arbovirus es esporádica. La enfermedad provocada por los alfavirus suele caracterizarse por un cuadro leve y **síntomas de tipo gripal** (escalofríos, fiebre, exantema, dolores) que guardan relación con la infección sistémica durante la viremia inicial. La infección por los virus de la EEO, EEOc y de la encefalitis equina de Venezuela (EEV) puede progresar hasta una **encefalitis** en el ser humano. Los virus de la encefalitis equina suelen constituir un problema para los animales domésticos con una frecuencia mayor que para el ser humano. Un individuo afectado puede padecer fiebre, cefalea y alteración de la conciencia entre 3 y 10 días después de la infección. A diferencia de la encefalitis provocada por el virus del herpes simple, la enfermedad acostumbra a curarse sin dejar secuelas, aunque existe la posibilidad de padecer parálisis, discapacidad mental, convulsiones y muerte. El nombre de **chikungunya** (que en swahili significa «el que se dobla») hace referencia a la artritis paralizante que aparece en la enfermedad grave provocada por la infección por estos patógenos. A pesar de ser prevalente sobre todo en Sudamérica y desde África Occidental hasta el sur de Asia y Filipinas, esta enfermedad puede extenderse a EE.UU. debido al retorno de su vector, el mosquito *A. aegypti*.

La mayoría de infecciones por flavivirus son relativamente benignas, aunque pueden aparecer **meningitis aséptica** y una afectación de **encefalitis** o **enfermedad hemorrágica** graves. Los virus de la encefalitis son el virus de **San Luis**, el virus del **Nilo Occidental**, el virus de la encefalitis japonesa, el virus del valle de Murray y el virus de la encefalitis rusa de primavera-verano. Los síntomas y los cuadros son similares a los de las encefalitis provocadas por togavirus. Cada año en EE.UU. se detectan cientos o miles de casos de encefalitis de San Luis. Aproximadamente el 20% de los sujetos infectados por el VNO presentará fiebre del Nilo Occidental caracterizada por la presencia de fiebre, cefalea, cansancio y dolor corporal, en

ocasiones acompañada de un exantema cutáneo en el tronco del organismo y adenopatía de unos pocos días de duración (**caso clínico 60-1**). Alrededor del 1% de los sujetos infectados por este virus padecerá encefalitis, meningitis o meningoencefalitis, y este riesgo es superior en pacientes de mayor edad.

Los virus hemorrágicos son el del dengue y el de la fiebre amarilla. El **virus del dengue** es un problema mundial importante, puesto que cada año se producen hasta 100 millones de casos de fiebre del dengue y 300.000 casos de **fiebre hemorrágica del dengue (FHD)**. El virus y su vector están presentes en las regiones central y norte de Sudamérica y se han descrito casos en Puerto Rico, Texas y Florida. La incidencia de la FHD más grave se ha cuadruplicado desde 1985. La fiebre del dengue también se conoce como **fiebre rompehuesos**; los síntomas y signos consisten en fiebre elevada, cefalea, eritema y dolor de espalda y de huesos que duran de 6 a 7 días. Cuando se produce un nuevo contacto con alguna de las otras cuatro cepas relacionadas con él, el dengue también puede provocar FHD y **síndrome de shock del dengue (SSD)**. Los anticuerpos no neutralizantes estimulan la entrada de los virus en los macrófagos, lo que activa los linfocitos de memoria T, provoca la secreción de citocinas e inicia las reacciones inflamatorias. Estas reacciones provocan debilidad y rotura de los vasos sanguíneos, hemorragia interna y pérdida de plasma, lo que da lugar a síntomas de shock y hemorragia interna. En Cuba, en 1981, el virus dengue-2 infectó a una población que previamente se había contagiado con virus dengue-1 entre 1977 y 1980, lo que provocó una epidemia con más de 100.000 casos de FHD/SSD y 168 muertes.

Las infecciones de **fiebre amarilla** se caracterizan por una enfermedad sistémica grave con degeneración de hígado, riñones y corazón, así como hemorragias. La afectación hepática provoca ictericia de la que se deriva el nombre de la enfermedad, aunque también pueden producirse hemorragias gastrointestinales masivas («vómito negro»). La tasa de mortalidad asociada a la fiebre amarilla durante una epidemia puede llegar a ser hasta del 50%.

### Diagnóstico de laboratorio

Los alfavirus y flavivirus se pueden cultivar en estirpes celulares de vertebrados y de mosquito, pero la mayoría son difíciles de aislar. La infección se puede detectar por medio de estudios citopatológicos, inmunofluorescencia y hemadsorción de eritrocitos de ave. Para la detección y la caracterización se puede recurrir a la RT-PCR del ARN genómico o del ARN vírico en sangre u otro tipo de muestras. Tras el aislamiento, el ARN vírico también se puede distinguir identificando las «huellas» de ARN del genoma. Los anticuerpos monoclonales frente a cada tipo de virus se han convertido en una herramienta muy útil para distinguir cada una de las especies y cepas.

Se puede utilizar una gran variedad de métodos serológicos para diagnosticar las infecciones, incluyendo la inhibición de la hemaglutinación, análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas y aglutinación con látex. La presencia de IgM específica o un incremento del título al cuádruple entre el nivel del suero de la fase aguda y el de la fase convaleciente indican una infección reciente. En muchos casos la reactividad cruzada serológica entre los virus limita la posibilidad de distinción de la especie vírica causante de la infección.

### Tratamiento, prevención y control

Para las enfermedades provocadas por los arbovirus no existe otro tratamiento que no sea el complementario. *La forma más fácil de prevenir la diseminación de cualquier arbovirus*

## CASO CLÍNICO 60-1

**Virus de la encefalitis del Nilo Occidental (VNO)**

Hirsch y Warner (*N Engl J Med* 348:2239-2247, 2003) describieron el caso de una mujer de 38 años natural de Massachusetts, que consultó por una cefalea progresivamente más intensa, con fotofobia y fiebre. Como era agosto, la paciente estaba de vacaciones de verano y 10 días antes (-10) había viajado a San Luis, donde se quedó durante 8 días. Mientras estaba en esta ciudad, paseó por los bosques y visitó el zoológico. Un día antes de empezar con los síntomas (-1), pasó unos días de vacaciones en la costa del Atlántico y observó que le habían picado mosquitos y tuvo que quitar garrapatas a su perro. A los 4 días (+4) fue ingresada con fiebre (40 °C), escalofríos, taquicardia, confusión, mareo y obnubilación. Aunque parecía alerta y orientada y sólo parecía levemente enferma, mostraba rigidez de nuca y el signo de Kernig era positivo. Los signos de meningitis llevaron a realizar estudios del líquido cefalorraquídeo, en el que se reconoció inmunoglobulina M (IgM) frente al VNO y títulos bajos frente al virus de la encefalitis de San Luis (VESL). Los anticuerpos de la paciente neutralizaron el VNO, pero no el VESL en los cultivos celulares en tejido, lo que sugería que la actividad del VESL se debía a una reactividad cruzada entre los flavivirus. Las pruebas para detectar otros microorganismos fueron negativas. Recibió tratamiento empírico frente a la meningitis y para el virus del herpes simple (VHS) (aciclovir). Fue preciso administrar tratamiento frente a las bacterias y frente al VHS por la meningitis y la encefalitis hasta que se tuvieron los resultados del laboratorio. El quinto día del comienzo del cuadro, desarrolló una obnubilación más profunda con dificultad para responder a las preguntas. Una resonancia magnética (RM) indicaba cambios sutiles en el encéfalo. El sexto día no era capaz de distinguir la mano derecha de la izquierda, pero la cefalea había mejorado y podía responder a las órdenes. El séptimo día presentó temblor en el brazo derecho, pero el estado mental estaba mejorando y al octavo día estaba lúcida y alerta. La RM realizada el noveno día era normal, al décimo día estaba recuperada y al undécimo día recibió el alta hospitalaria. La estación del año, la exposición a insectos y los viajes de la paciente sugerían distintas enfermedades por arbovirus, además de la encefalitis del Nilo Occidental. Los virus que se deben incluir en el diagnóstico diferencial son la encefalitis equina oriental, la ESL, el virus de Powassan (flavivirus por picadura de garrapata), el VHS y el VNO. A diferencia de la encefalitis por VHS, la meningoencefalitis por flavivirus se suele resolver con secuelas limitadas.

consiste en la eliminación de sus vectores y sus zonas de reproducción. Desde 1900, cuando Walter Reed y cols. descubrieron que la fiebre amarilla se transmitía por *A. aegypti*, el número de casos se redujo de 1.400 a ninguno en el plazo de 2 años simplemente con el control de la población del mosquito. Muchos servicios de salud pública controlan las poblaciones de aves y de mosquitos de cualquier región en la que existan arbovirus, y periódicamente aplican pulverizadores para reducir la población de mosquitos. Una buena medida preventiva es evitar las zonas de reproducción del mosquito vector.

Existen vacunas atenuadas frente al virus de la fiebre amarilla, y vacunas inactivadas frente a EEO, EEOc y los virus de la encefalitis japonesa y de la encefalitis rusa de primavera-verano. En China se utiliza una vacuna atenuada

frente al virus de la encefalitis japonesa. Estas vacunas van dirigidas a las personas que trabajan con el virus o que tienen riesgo de entrar en contacto con él. Existe una vacuna atenuada frente al virus EEV, pero sólo para animales domésticos. Se están desarrollando vacunas que contienen las cuatro cepas del virus del dengue para asegurar que no se produce estimulación inmunitaria de la enfermedad tras una exposición ulterior.

La vacuna frente a la fiebre amarilla se prepara a partir de la cepa 17D aislada de un paciente en 1927 y cultivada durante períodos prolongados en cultivos tisulares de mono y mosquito, tejido embrionario y huevos embrionados. La vacuna se administra por vía intradérmica y genera una inmunidad para toda la vida frente a la fiebre amarilla, y posiblemente frente a otros flavivirus que presentan reacción cruzada.

**VIRUS DE LA RUBÉOLA**

El virus de la rubéola tiene las mismas propiedades estructurales y modo de replicación que los restantes togavirus. A diferencia de los otros togavirus, la rubéola es un **virus respiratorio** y **no provoca efectos citopatológicos identificables**.

La rubéola es uno de los cinco **exantemas clásicos de la infancia**, los otros cuatro son el sarampión, la roséola, el eritema infeccioso y la viruela. Los médicos alemanes fueron los primeros que distinguieron la rubéola, que en latín significa «rojo pequeño», del sarampión y otros exantemas; por eso el nombre común de la enfermedad es **sarampión alemán**. En 1941, un astuto oftalmólogo australiano, Norman McAlister Gregg, descubrió que la infección materna de la rubéola era la causa de las cataratas congénitas. Desde entonces la infección materna por rubéola se ha relacionado con otras **anomalías congénitas graves**. Este hallazgo estimuló el desarrollo de un programa único para vacunar a los niños e impedir la infección de las mujeres embarazadas y los recién nacidos.

**Patogenia e inmunidad**

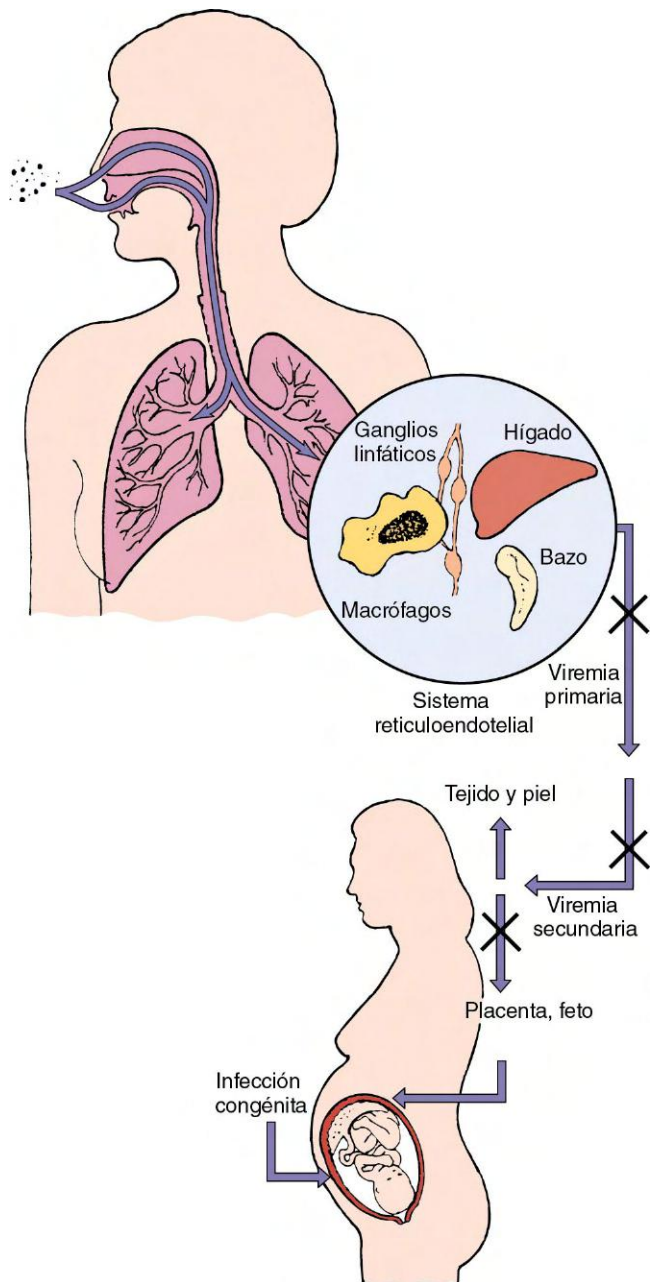
El virus de la rubéola no es citolítico, pero tiene efectos citopatológicos limitados en determinadas estirpes celulares, como las Vero y RK13. La replicación de la rubéola impide la replicación de picornavirus superinfectantes (en un proceso conocido como **interferencia heteróloga**). Esta propiedad permitió los primeros aislamientos del virus de la rubéola en 1962.

La rubéola infecta las vías respiratorias superiores y después se extiende hasta los ganglios linfáticos locales, lo que coincide con un período de linfadenopatía (fig. 60-6). Esta fase va seguida por el establecimiento de una viremia que disemina el virus por todo el cuerpo. El resultado es la infección de otros tejidos y un exantema moderado característico. El período prodrómico dura aproximadamente 2 semanas (fig. 60-7). La persona infectada puede transmitir el virus con las gotitas respiratorias durante el período prodrómico y hasta durante 2 semanas después del inicio del exantema.

**Respuesta inmunitaria**

Los anticuerpos se generan después de la viremia, y su formación está relacionada con la aparición de la erupción. Los anticuerpos limitan la diseminación virémica, pero la inmunidad mediada por células desempeña un importante papel para resolver la infección. Solamente existe un serotipo de rubéola, y la infección natural genera una inmunidad protectora durante toda la vida. Lo más importante es que los anticuerpos en el suero de la mujer embarazada impiden la diseminación del virus al feto. *Es muy probable que los inmunocomplejos provoquen la erupción y la artralgia que aparecen en la infección de la rubéola.*

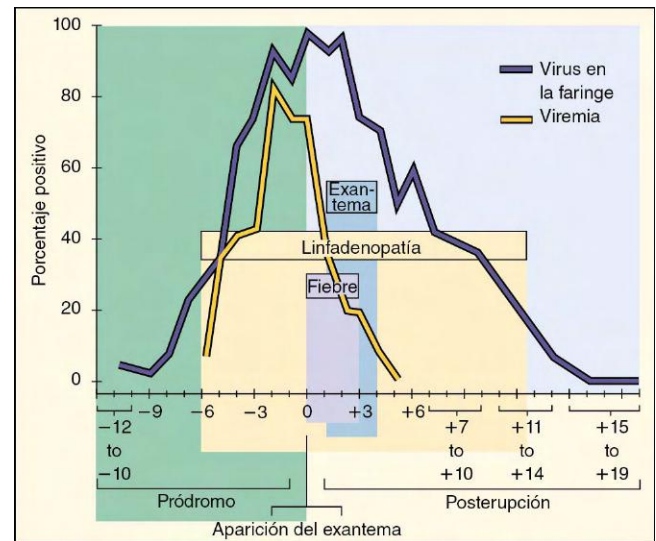




**Figura 60-6** Diseminación del virus de la rubéola en el interior del hospedador. La rubéola penetra e infecta la nasofaringe y los pulmones, y después se disemina a los ganglios linfáticos y al sistema monocito-macrófago. La viremia resultante extiende el virus a otros tejidos y a la piel. Los anticuerpos circulantes pueden inhibir la transmisión del virus en los puntos indicados (X). En una mujer embarazada inmunodeficiente, el virus puede infectar la placenta y pasar al feto.

### Infección congénita

La infección por rubéola en una mujer embarazada puede provocar anomalías congénitas graves en su hijo. Si la madre no tiene anticuerpos, el virus se puede replicar en la placenta y transmitirse a la sangre fetal y, por tanto, a todo el feto. La rubéola se puede replicar en la mayor parte de tejidos del feto. Aunque el virus no sea citolítico, la proliferación, mitosis y estructura cromosómica normales de las células del feto pueden alterarse como consecuencia de la infección. Las alteraciones pueden consistir en desarrollos inadecuados del feto, recién nacidos de pequeño tamaño y **efectos teratogénos**



**Figura 60-7** Evolución cronológica de la rubéola. La producción de virus de rubéola en la faringe precede a la aparición de los síntomas y continúa durante toda la evolución de la enfermedad. El inicio de la linfadenopatía coincide con la viremia. Después aparecen fiebre y exantema. El individuo puede infectar mientras se produce el virus en la faringe. (Modificado de Plotkin SA: Rubella vaccine. En Plotkin SA, Mortimer EA, editores: *Vaccines*, Filadelfia, 1988, WB Saunders.)

asociados a la rubéola congénita. La naturaleza de este trastorno está determinada por 1) el tejido afectado y 2) la fase de desarrollo interrumpida.

El virus puede persistir en ciertos tejidos como el cristalino del ojo, durante 3 o 4 años, y se puede difundir hasta 1 año después de nacer. La presencia del virus durante la maduración de la respuesta inmunitaria del recién nacido incluso puede tener un efecto de tolerancia sobre el sistema, impidiendo la eliminación eficaz del virus tras su nacimiento. En el recién nacido o lactante también pueden aparecer complejos inmunitarios que continúen provocando anomalías clínicas.

### Epidemiología

El ser humano es el único hospedador de la rubéola (**cuadro 60-4**). El virus se transmite con las secreciones respiratorias y generalmente se adquiere durante la infancia. La diseminación del virus antes de que aparezcan los síntomas o en ausencia de ellos en condiciones de elevada densidad de población, como las que se dan en las guarderías, facilitan el contagio.

Aproximadamente el 20% de las mujeres en edad reproductora escapan a la infección durante la infancia y son susceptibles de padecerla a menos que se vacunen. En muchos estados de EE.UU. se hacen análisis a las futuras madres para comprobar si tienen anticuerpos frente a la rubéola.

Antes del desarrollo y la aplicación de la vacuna de la rubéola, cada primavera se informaba de casos de rubéola en niños en edad escolar, y a intervalos regulares de 6-9 años se producían grandes epidemias. La gravedad de la epidemia de 1964 a 1965 en EE.UU. aparece claramente descrita en la **tabla 60-3**. Durante esa epidemia se produjeron casos de rubéola congénita hasta en el 1% de todos los niños nacidos en ciudades como Filadelfia. El programa de inmunización ha tenido éxito para eliminar la infección endémica por el virus de la rubéola en Estados Unidos.

### Enfermedades clínicas

Normalmente la rubéola es una enfermedad benigna en los niños. Tras un período de incubación de 14 a 21 días, los

## CUADRO 60-4

**Epidemiología del virus de la rubéola****Factores de la enfermedad/víricos**

La rubéola solamente infecta al ser humano  
El virus puede producir una enfermedad asintomática  
Solamente existe un serotipo

**Transmisión**

Vía respiratoria

**¿Quién corre riesgos?**

Niños: enfermedad exantemática moderada  
Adultos: enfermedad más grave con artritis o artralgia  
Recién nacidos de menos de 20 semanas: anomalías congénitas

**Métodos de control**

Una vacuna viva atenuada que se administra como parte de la vacuna de sarampión, parotiditis y rubéola

síntomas que aparecen en los niños consisten en 3 días con un **exantema maculopapuloso** o **maculoso** con adenopatías (fig. 60-8). Sin embargo, en los adultos la enfermedad puede ser más grave con problemas como dolor óseo y articular (artralgia y artritis) y (raramente) trombocitopenia o encefalopatía postinfección. Los efectos inmunopatológicos resultantes de la inmunidad mediada por células y las reacciones de hipersensibilidad pueden ser la causa principal de las formas más graves de rubéola en los adultos.

La **enfermedad congénita** es el cuadro más grave de la infección de la rubéola. El feto corre un riesgo máximo hasta la vigésima semana de embarazo. La inmunidad materna frente al virus resultante de la exposición previa o de la vacunación impide la transmisión del virus al feto. Las manifestaciones más habituales de la infección congénita por rubéola son cataratas, retraso mental, alteraciones cardíacas y sordera (cuadros 60-5 y 60-6; v. tabla 60-3). En los niños afectados la mortalidad intraútero y durante el primer año tras el nacimiento es elevada.

**Tabla 60-3** Morbilidad estimada relacionada con la epidemia de rubéola de EE.UU. de 1964-1965

| Cuadros clínicos                                | Número de afectados |
|---|---------------------|
| Casos de rubéola                                | 12.500.000          |
| Artritis-artralgia                              | 159.375             |
| Encefalitis                                     | 2.084               |
| Muertes   |                     |
| Muertes adicionales de neonatos                 | 2.100               |
| Otras muertes                                   | 60                  |
| MUERTES TOTALES                                 | 2.160               |
| Muertes fetales adicionales                     | 6.250               |
| Síndrome de rubéola congénita                   |                     |
| Niños sordos                                    | 8.055               |
| Niños sordos y ciegos                           | 3.580               |
| Niños con retraso mental                        | 1.790               |
| Otros síntomas de síndrome de rubéola congénita | 6.575               |
| TOTAL SÍNDROME RUBÉOLA CONGÉNITA                | 20.000              |
| Abortos terapéuticos                            | 5.000               |

Del National Communicable Disease Center: Rubella surveillance, Report N°. 1, Washington, DC, junio de 1969, U.S. Department of Health, Education and Welfare.



**Figura 60-8** Imagen detallada del exantema de la rubéola. Se observan pequeñas máculas eritematosas. (De Hart CA, Broadwell RL: *A color atlas of pediatric infectious disease*, Londres, 1992, Wolfe.)

**Diagnóstico de laboratorio**

El aislamiento del virus de la rubéola es difícil y raramente se intenta. La presencia del virus se determina mediante la detección por RT-PCR del ARN vírico. Habitualmente el diagnóstico se confirma por la presencia de IgM específica antirrubéola. También se utiliza un incremento del cuádruple del título de anticuerpos IgG entre los sueros de la fase aguda y de la fase convaleciente para detectar una infección reciente. Los anticuerpos frente a la rubéola se analizan al comienzo de la gestación para determinar el estado inmunitario de la mujer; en muchos estados este análisis es obligatorio.

Cuando es necesario el aislamiento del virus, acostumbra a obtenerse en la orina y se detecta mediante interferencia con la replicación del echovirus 11 en cultivos celulares primarios de riñón de mono verde africano.

**Tratamiento, prevención y control**

No se dispone de ningún tratamiento para la rubéola. La mejor forma de prevenirla es la vacunación con la cepa atenuada RA27/3 del virus, adaptada al frío (fig. 60-9). Normalmente la vacuna atenuada de la rubéola se administra junto a las vacunas de sarampión y parotiditis (**vacuna SPR**) a los 24 meses de edad. Esta vacuna triple se incluye en los programas de atención sanitaria sistemática de los lactantes. La vacunación estimula tanto la inmunidad humoral como la celular.

El objetivo principal del programa de vacunación de rubéola es la prevención de la infección congénita reduciendo el número de personas sensibles en la población, especialmente niños; en consecuencia, existen menos madres seronegativas y menos probabilidades de que se expongan al virus por contacto con los niños. Puesto que solamente existe

## CUADRO 60-5

**Síntomas clínicos más prominentes del síndrome de rubéola congénita**

Cataratas y otros defectos oculares  
Lesiones cardíacas  
Sordera  
Retraso del crecimiento intrauterino  
Falta de maduración  
Mortalidad en el primer año  
Microcefalia  
Retraso mental

## CUADRO 60-6

## Resúmenes clínicos

**Encefalitis del Nilo Occidental:** durante el mes de agosto, un hombre de 70 años procedente de un área pantanosa de Luisiana (EE.UU.) presentó fiebre, cefalea, debilidad muscular, náuseas y vómitos. Tenía dificultades para responder preguntas. Evolucionó a un estado de coma. Los resultados de la resonancia magnética no revelaron ninguna localización específica de lesiones (a diferencia de la encefalitis asociada al virus del herpes simple). El cuadro evolucionó a insuficiencia respiratoria y muerte. Su sobrina de 25 años, que vivía en la casa de al lado, refirió la aparición súbita de fiebre (39 °C), cefalea y mialgias, con náuseas y vómitos de 4 días de duración. (Véase la página web: [www.postgradmed.com/issues/2003/07\\_03\\_gelfand.shtml](http://www.postgradmed.com/issues/2003/07_03_gelfand.shtml).)

**Fiebre amarilla:** un hombre de 42 años presentó fiebre (39,4 °C), cefalea, vómitos y lumbalgia. Los síntomas se iniciaron 3 días después de su regreso de un viaje a Sudamérica. Se encontró bien durante un breve período, pero pronto sus encías comenzaron a sangrar y presentó hematuria, hemoptisis, petequias, ictericia y una ralentización y debilitación del pulso. La sintomatología comenzó a mejorar 10 días después de la aparición del cuadro.

**Rubéola:** una niña de 6 años de Rumania presentó un leve exantema en la cara que se acompañó de fiebre leve y linfadenopatía. A lo largo de los 3 días siguientes, el exantema se extendió a otras regiones corporales. Carecía de antecedentes de vacunación frente a la rubéola.

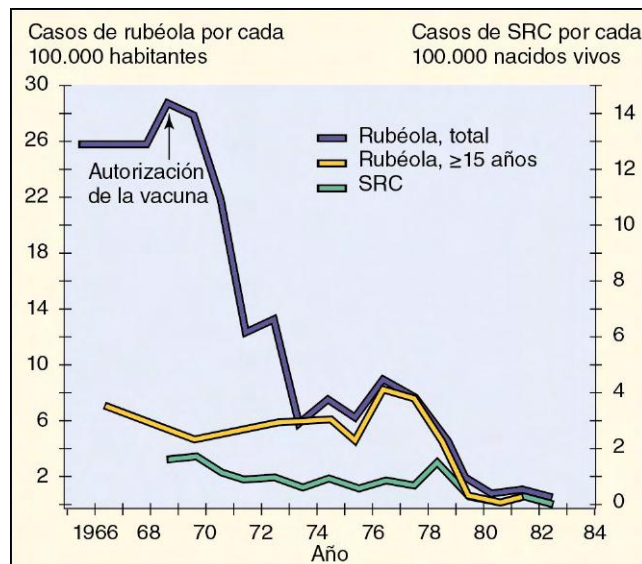
un serotipo de rubéola y el ser humano es el único reservorio, la vacunación de una gran proporción de la población puede reducir significativamente la probabilidad de exposición al virus.

## CASOS CLÍNICOS Y PREGUNTAS

Un hombre de negocios de 27 años presentó un cuadro de fiebre elevada, cefalea retroorbitaria grave e intenso dolor articular y de espalda 5 días después de regresar con su familia de un viaje a Malasia. Los síntomas duraron 4 días y después le salió un exantema en las palmas de las manos y las plantas de los pies que duró 2 días. Al mismo tiempo, su hijo de 5 años presentó síntomas gripales moderados y después sufrió un colapso a los 2-5 días. El niño tenía las manos frías y húmedas, la cara roja y el cuerpo caliente. Tenía petequias en la frente y equimosis por todo el cuerpo. Se le hacían cardenales con mucha facilidad. Presentaba taquipnea y el pulso era rápido y débil. Después se recuperó rápidamente a las 24 horas.

1. ¿Qué características de estos casos apuntan al diagnóstico de infección por virus del dengue?
2. ¿Qué importancia tenía el viaje a Malasia?
3. ¿Cuál fue el origen de la infección del padre y del hijo?
4. ¿Cuál era la importancia y la base patógena de las petequias y las equimosis del niño?

Dos semanas después de volver de un viaje a México, un hombre de 25 años presentó artralgia (dolores articulares) y un leve exantema que empezó en la cara y se extendió por todo el cuerpo. Comentó que unos días antes de la aparición del exantema se había sentido como si tuviera gripe. El exantema desapareció a los 4 días.



**Figura 60-9** Efecto de la vacuna frente al virus de la rubéola sobre la incidencia de la rubéola y el síndrome de la rubéola congénita (SRC). (Modificado de Williams MN, Preblud SR: Current trends: Rubella and congenital rubella—United States, 1983, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 33:237-247, 1984.)

5. ¿Qué características de este caso apuntan al diagnóstico de infección por rubéola?
6. ¿Qué importancia tiene que los síntomas empezaran después de un viaje fuera de EE.UU.?
7. ¿Qué precauciones podía haber tomado este hombre para prevenir esta infección?
8. ¿Cómo se transmitió esta infección?
9. ¿Quién corría el riesgo de padecer un cuadro grave con esta infección?
10. Si esta enfermedad normalmente es leve en los niños, ¿por qué es tan importante su inmunización?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

## BIBLIOGRAFÍA

- Chambers TJ, Monath TP: The flaviviruses: detection, diagnosis, and vaccine development, vol 61; The flaviviruses: pathogenesis and immunity, vol 60. In *Adv Virus Res*, San Diego, 2003, Elsevier Academic, Cohen J, Powderly WG: *Infectious diseases*, ed 2, St Louis, 2004, Mosby.
- Fernandez-Garcia M-D, et al: Pathogenesis of flavivirus infections: using and abusing the host cell, *Cell Host Microbe* 5:318-328, 2009.
- Flint SJ, et al: *Principles of virology: molecular biology, pathogenesis and control of animal viruses*, ed 3, Washington, DC, 2009, American Society for Microbiology Press.
- Gelfand MS: West Nile virus infection. What you need to know about this emerging threat, *Postgrad Med* 114:31-38, 2003.
- Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR: *Infectious diseases*, ed 3, Philadelphia, 2004, WB Saunders.
- Gould EA, Solomon T: Pathogenic flaviviruses, *Lancet* 371:500-509, 2008.
- Hahn CS, et al: Flavivirus genome organization, expression, and replication, *Annu Rev Microbiol* 44:663-688, 1990.
- Johnson RT: *Viral infections of the nervous system*, Philadelphia, 1998, Lippincott-Raven.
- Knipe DM, et al: *Fields virology*, ed 5, Philadelphia, 2006, Lippincott Williams & Wilkins.
- Koblet H: The "merry-go-round": alphaviruses between vertebrate and invertebrate cells, *Adv Virus Res* 38:343-403, 1990.
- Kuhn RJ, et al: Structure of dengue virus: implications for flavivirus organization, maturation, and fusion, *Cell* 108:717-725, 2002.
- Mackenzie JS, Barrett ADT, Deubel V: Japanese encephalitis and West Nile viruses, *Curr Top Microbiol Immunol* vol 267, Berlin, 2002, Springer-Verlag.

Monath TP: Yellow fever vaccine. In Plotkin SA, Orenstein WA, editors: *Vaccines*, ed 4, Philadelphia, 2004, WB Saunders.

Mukhopadhyay S, et al: Structure of West Nile virus, *Science* 302:248, 2003.

Nash D, et al: The outbreak of West Nile virus infection in the New York City area in 1999, *N Engl J Med* 344:1807-1814, 2001.

Plotkin SA, Reef S: Rubella vaccine. In Plotkin SA, Orenstein WA, editors: *Vaccines*, ed 4, Philadelphia, 2004, WB Saunders.

Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG: *Clinical virology*, ed 3, Washington, DC, 2009, American Society for Microbiology Press.

Strauss JM, Strauss EG: *Viruses and human disease*, ed 2, San Diego, 2007, Academic.

Tsai TF: Arboviral infections in the United States, *Infect Dis Clin North Am* 5:73-102, 1991.

#### **Páginas web**

Centers for Disease Control and Prevention: Arbovirus encephalitides. [www.cdc.gov/ncidod/dvbid/arbtor/index.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/arbtor/index.htm). Accessed June 1, 2012.

Centers for Disease Control and Prevention: Dengue. [www.cdc.gov/dengue/](http://www.cdc.gov/dengue/). Accessed June 1, 2012.

Centers for Disease Control and Prevention: West Nile virus. [www.cdc.gov/ncidod/dvbid/westnile/index.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/westnile/index.htm). Accessed June 1, 2012.

Dengue map. [www.healthmap.org/dengue/index.php](http://www.healthmap.org/dengue/index.php). Accessed June 1, 2012.

## RESPUESTAS

1. El dengue es un virus transmitido por mosquitos.
2. La fiebre hemorrágica del dengue y el síndrome de shock del dengue.
3. Los anticuerpos neutralizantes son protectores, pero los anticuerpos no neutralizantes pueden facilitar la captación por los macrófagos, a través de los cuales el virus se replica y se disemina a lo largo del organismo.
4. El dengue es prevalente en las regiones en las que es prevalente el mosquito vector *Aedes*, en las regiones tropicales del mundo.

## CASOS CLÍNICOS: RESPUESTAS

1. El diagnóstico de infección por el virus del dengue se sospecha por los signos de la enfermedad, como la fiebre elevada, la cefalea grave, las artralgias y la lumbalgia. El viaje a Malasia habría aumentado el riesgo de exposición al mosquito *Aedes*, el portador del virus.
2. El mosquito *Aedes* es endémico en Malasia y es portador del virus del dengue, que es prevalente en Malasia.
3. El virus fue transmitido al padre y al hijo de modo independiente, por diferentes mosquitos.
4. Las petequias y las equimosis son signos de enfermedad hemorrágica.
5. El diagnóstico de la infección por rubéola se sospecha por las artralgias y especialmente por el exantema leve. Estas respuestas mediadas por mecanismos inmunitarios tienen lugar tras la replicación del virus y la diseminación virémica, que inducen la producción de interferón, causante del síndrome seudogripal.
6. La exposición a la rubéola es poco probable en Estados Unidos debido al programa de vacunación efectivo existente en dicho país.
7. Si el hombre hubiese sido inmunizado con la vacuna frente al sarampión-parotiditis-rubéola y recibido la dosis de recuerdo a los 15 años de edad, habría estado protegido frente a la enfermedad por el virus de la rubéola.
8. La rubéola es el único togavirus transmitido por aerosoles, como un virus respiratorio.
9. Todos los individuos no inmunizados presentan riesgo de sufrir esta infección. Sin embargo, la enfermedad es más grave en los fetos de mujeres que sufren la infección antes de la semana 20 de gestación. La rubéola produce defectos congénitos graves.
10. La inmunización de la población (especialmente los niños) frente a la rubéola evita los defectos congénitos en los bebés.

## Bunyaviridae y Arenaviridae

Un varón de 50 años estaba visitando a su familia en Liberia y se alojó en una casa plagada de roedores. Sufrió un cuadro de síntomas pseudogripales graves, dolor de garganta y enrojecimiento ocular y fue tratado con amoxicilina y cloroquina. Su situación empeoró, elevándose la fiebre y apareciendo cefalea intensa, inflamación de los ganglios linfáticos, las amígdalas y el bazo. El paciente comenzó a presentar hemoptisis, posteriormente entró en shock y falleció.

1. ¿Cómo fue infectado este individuo por el virus de la fiebre de Lassa?
2. ¿Cuáles son las características únicas de los arenavirus?
3. ¿En qué se parecen a los bunyavirus y en qué se diferencian?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

Las familias Bunyaviridae y Arenaviridae comparten diversas similitudes. Los virus pertenecientes a estas familias son virus de ácido ribonucleico (ARN) de cadena negativa, dotados de envoltura y con mecanismos semejantes de replicación. Producen zoonosis y casi todos los Bunyaviridae, pero no los Arenaviridae, son arbovirus. Muchos de los patógenos incluidos en estas familias originan encefalitis o enfermedad hemorrágica.

### BUNYAVIRIDAE

Los Bunyaviridae constituyen un «supergrupo» que engloba, al menos, **200 virus de ARN segmentado y de cadena negativa dotados de una envoltura**. El supergrupo se divide, a su vez, en los siguientes cuatro géneros, basándose en características estructurales y bioquímicas: *Bunyavirus*, *Phlebovirus*, *Nairovirus* y *Hantavirus* (tabla 61-1). La mayoría de los virus de la familia Bunyaviridae son **arbovirus** (transmitidos a través de artrópodos) que se diseminan por mosquitos, garrapatas o moscas, y son endémicos en el entorno del vector. Los **hantavirus** son una excepción a esta afirmación, ya que se transmiten a través de **roedores**. Todavía se siguen descubriendo nuevos virus, como el virus del síndrome de trombocitopenia con fiebre elevada, transmitido por garrapatas y descubierto en China en 2011.

#### Estructura

Los virus de la familia Bunyaviridae son partículas prácticamente esféricas de 90 a 120 nm de diámetro (cuadro 61-1). La envoltura del virus contiene dos glucoproteínas (G1 y G2), e incluye tres moléculas de ARN de cadena negativa, los ARN grande (**L**), medio (**M**) y pequeño (**S**) que van asociados a proteínas para formar las nucleocápsides (tabla 61-2). Los segmentos del genoma de los virus de La Crosse y relacionados con la encefalitis de California son circulares. Las nucleocápsides incluyen una ARN polimerasa dependiente de ARN (proteína L) y dos proteínas no estructurales (NS<sub>s</sub>, NS<sub>m</sub>) (fig. 61-1). A diferencia de otros virus de ARN de cadena negativa, los Bunyaviridae **no poseen ninguna proteína de matriz**. Los géneros de Bunyaviridae se distinguen por diferencias en 1) el número y tamaño de las

proteínas del virión; 2) la longitud de las cadenas de genoma L, M y S, y 3) su transcripción.

#### Replicación

Los Bunyaviridae se replican de la misma forma que otros virus ARN de cadena negativa con envoltura. En la mayor parte de los miembros de esta familia, la glucoproteína G1 interacciona con  $\beta$ -integrinas de la superficie celular y el virus se internaliza por medio de un proceso de endocitosis. La fusión de la envoltura con las membranas endosómicas como consecuencia de la acidificación de la vesícula comporta la liberación de la nucleocápside en el citoplasma y el comienzo de la síntesis del ARN mensajero (ARNm) y de proteínas. Al igual que el virus de la gripe, los bunyavirus toman la porción con cabeza del extremo 5' del ARNm para iniciar la síntesis de los ARNm víricos; sin embargo, a diferencia de aquél, este proceso tiene lugar en el citoplasma celular.

La cadena M codifica la proteína no estructural NS<sub>m</sub> y las proteínas G1 (de adhesión vírica) y G2; la cadena L codifica la proteína L (polimerasa) (v. tabla 61-2). La cadena S del ARN codifica dos proteínas no estructurales, N y NS<sub>s</sub>. En el grupo *Phlebovirus* la cadena S es de doble sentido, de modo que una proteína se traduce a partir de la cadena positiva (+) y la otra lo hace a partir del molde de ARN de cadena negativa (-).

La replicación del genoma realizada por la proteína L también genera nuevos moldes para la transcripción, aumentando de esta forma la tasa de síntesis de ARNm. Las glucoproteínas se sintetizan y se glucosilan en el retículo endoplásmico, tras lo cual se transfieren al aparato de Golgi pero no se traslocan hacia la membrana plasmática. Los viriones se ensamblan introduciéndose en el aparato de Golgi para después ser liberados por lisis celular o exocitosis.

#### Patogenia

La mayoría de los Bunyaviridae son arbovirus y muchos de los mecanismos patogénicos que poseen son iguales a los de los togavirus y los flavivirus (cuadro 61-2). Por ejemplo, el virus se transmite a través de un vector artrópodo y es inyectado en la sangre iniciando una viremia. Pasada esta fase, la progresión hasta una viremia secundaria y la posterior

**Tabla 61-1** Géneros destacados de Bunyaviridae\*

| Género             | Miembros   | Insecto vector | Cuadros patológicos  | Hospedadores vertebrados                                  |
|--------------------|--|----------------|--|---|
| <i>Bunyavirus</i>  | Virus Bunyamwera, virus de la encefalitis de California, virus de La Crosse, virus Oropouche; 150 miembros | Mosquito       | Enfermedad febril, encefalitis, exantema   | Roedores, pequeños mamíferos, primates, marsupiales, aves |
| <i>Phlebovirus</i> | Virus de la fiebre del Valle del Rift, virus de la fiebre de la mosca de la arena; 36 miembros             | Mosca          | Fiebre de la mosca de la arena, fiebre hemorrágica, encefalitis, conjuntivitis, miositis | Oveja, ganado vacuno, animales domésticos                 |
| <i>Nairovirus</i>  | Virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo; 6 miembros   | Garrapata      | Fiebre hemorrágica   | Liebres, ganado vacuno, cabras, aves marinas              |
| <i>Uukuvirus</i>   | Virus Uukuniemi; 7 miembros  | Garrapata      | —  | Aves  |
| <i>Hantavirus</i>  | Virus Hantaan  | Ninguno        | Fiebre hemorrágica con síndrome renal, síndrome de dificultad respiratoria del adulto    | Roedores  |
|                    | Sin Nombre   | Ninguno        | Síndrome pulmonar de hantavirus, shock, edema pulmonar                                   | Ratón de campo  |

\*Existen otros virus con varias propiedades en común con los Bunyaviridae, pero todavía no se han clasificado.

diseminación del virus puede hacer que éste alcance los sitios que habitualmente son afectados por esa enfermedad vírica en concreto, como el sistema nervioso central, el hígado, el riñón y el endotelio vascular.

Muchos virus pertenecientes a la familia Bunyaviridae provocan lesiones neuronales y gliales y edema cerebral, lo que produce encefalitis. En determinadas infecciones víricas (p. ej., fiebre del Valle del Rift) puede aparecer necrosis hepática. En otras (como la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo y la enfermedad hemorrágica de Hantaan), la lesión principal consiste en la extravasación de plasma y eritrocitos a través del endotelio vascular. En esta última infección, estos cambios son más evidentes en el riñón y se acompañan de una necrosis hemorrágica renal. Como los togavirus, los flavivirus y los arenavirus, los bunyavirus son buenos inductores del interferón I. La enfermedad por bunyavirus se debe a la combinación de la patogenia inmunitaria y la vírica.

A diferencia de los restantes bunyavirus, los roedores constituyen el reservorio y el vector de los hantavirus, y el ser humano adquiere el virus al respirar gotas transportadas por el aire contaminadas por la orina infectada. El virus inicia la infección y permanece en el pulmón, donde provoca destrucción tisular hemorrágica y una enfermedad pulmonar letal.

## Epidemiología

La mayoría de bunyavirus son transmitidos a los roedores, las aves y los animales superiores a través de mosquitos, garrapatas o moscas *Phlebotomus* infectados (cuadro 61-3). De este modo, los animales se transforman en reservorios del virus y perpetúan el ciclo infeccioso. Las personas se infectan al entrar en contacto con el entorno del insecto vector (fig. 61-2) pero en general son hospedadores finales. La transmisión se produce durante el verano, pero a diferencia de casi todos los

arbovirus restantes, muchos virus de la familia Bunyaviridae pueden sobrevivir durante el invierno en los huevos del mosquito y permanecer en la zona.

Muchos de los representantes de esta familia se encuentran en Sudamérica, el sudeste de Europa, el sudeste Asiático y África, y llevan los exóticos nombres de sus nichos ecológicos. Los virus del grupo de la encefalitis de California (p. ej., virus de La Crosse) se transmiten a través de mosquitos que habitan en los bosques de Norteamérica (fig. 61-3). En EE.UU. se registran cada verano hasta 150 casos de encefalitis, aunque la mayoría de las infecciones son asintomáticas. Estos virus se transmiten principalmente a través de los vectores *Aedes triseriatus*, que se alimentan vorazmente durante el día y se reproducen en el agua de los agujeros de los árboles y en los neumáticos abandonados.

Los hantavirus no tienen un vector artrópodo sino que se transmiten a través de una especie concreta de roedor específica para cada virus. El ser humano se infecta por contacto directo con los roedores o por la inhalación de orina de roedor pulverizada. En mayo de 1993 apareció un brote de **síndrome pulmonar mortal por hantavirus** en la región de Four Corners de Nuevo México (EE.UU.). El brote se atribuyó a un mayor contacto con el vector, un ratón silvestre, durante una época en la que las lluvias fueron excepcionalmente abundantes, hubo mayores cantidades de alimentos disponibles y un aumento de la población de estos roedores. Se aislaron cepas de la subfamilia Sin Nombre tanto de los afectados como de los roedores. A partir de este incidente, algunos virus pertenecientes a esta subfamilia se han asociado a otros brotes de enfermedad de las vías respiratorias en los estados orientales y occidentales de EE.UU. y en América Central y Sudamérica.

## Enfermedades clínicas (caso clínico 61-1)

Los miembros de la familia Bunyaviridae son virus transmitidos a través de mosquitos que acostumbran a provocar un

### CUADRO 61-1

#### Características propias de los bunyavirus

Constituyen por lo menos 200 virus relacionados en cinco géneros que comparten una morfología común y componentes básicos.

Es un virión que se rodea de 3 (L, M, S) nucleocápsides de ARN negativo, pero sin proteínas de matriz.

El virus se replica en el citoplasma.

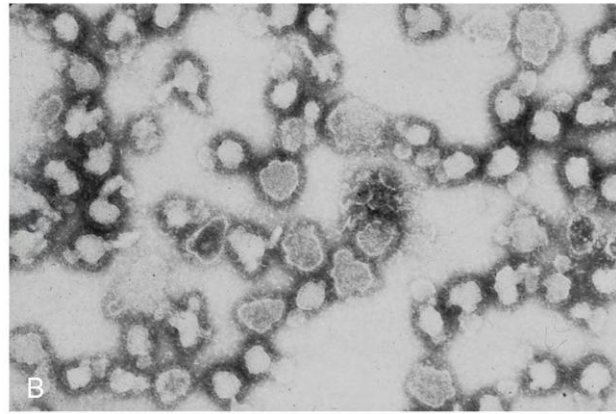
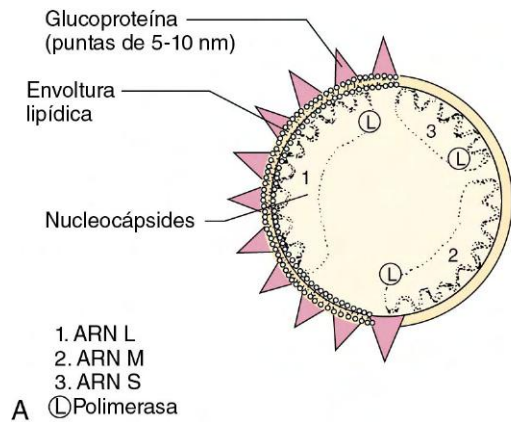
El virus puede afectar al ser humano y a los artrópodos.

El virus del artrópodo se puede transmitir con los huevos.

**Tabla 61-2** Genoma y proteínas del virus de la encefalitis de California

| Genoma | Proteínas  |
|--------|--|
| L      | ARN polimerasa, 170 kDa  |
| M      | Glucoproteína G1, 75 kDa<br>Glucoproteína G2, 65 kDa<br>Proteína NS <sub>m</sub> (no estructural), 15-17 kDa |
| S      | Proteína N (no estructural), 25 kDa<br>Proteína NS <sub>s</sub> (no estructural), 10 kDa                     |

\*ARN de cadena negativa.



**Figura 61-1** A, Modelo de partícula de bunyavirus. B, Imagen de microscopio electrónico de la variante La Crosse de bunyavirus. Obsérvense las proteínas de la punta en la superficie de la envoltura del virión. (A, modificado de Fraenkel-Conrat H, Wagner RR: *Comprehensive virology*, vol. 14, Nueva York, 1979, Plenum; B, cortesía de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Atlanta.)

cuadro inespecífico febril de tipo gripal que guarda relación con la viremia (v. tabla 61-1) y que no se puede distinguir de las enfermedades provocadas por otros virus. El período de incubación de estas enfermedades es de unas 48 horas, y la fiebre dura típicamente 3 días. La mayoría de los pacientes que han contraído una infección, incluso los que están infectados por patógenos conocidos que provocan enfermedades graves (p. ej., el virus de la fiebre del Valle del Rift, el virus de La Crosse) presentan una entidad de carácter leve.

Las **encefalitis** (p. ej., virus de La Crosse) aparecen súbitamente tras un período de incubación de aproximadamente 1 semana, y se manifiestan con fiebre, cefalea, letargia y vómitos. El 50% de los pacientes con encefalitis padecen convulsiones, habitualmente al principio del proceso. También pueden observarse signos de meningitis. La enfermedad dura de 10 a 14 días. Solamente es mortal en menos del 1% de los pacientes, aunque puede dejar secuelas en forma de convulsiones hasta en el 20% de ellos.

Las **fiebres hemorrágicas**, como la fiebre del Valle del Rift, se caracterizan por hemorragias petequiales, equimosis, epistaxis, hematemesis, melena y hemorragias gingivales. Hasta la mitad de los pacientes con síntomas hemorrágicos puede morir. El **síndrome pulmonar por hantavirus** es una enfermedad muy grave que se manifiesta con un pródromo de fiebre y mialgias, seguido rápidamente de edema pulmonar intersticial, insuficiencia respiratoria y muerte a los pocos días.

#### CUADRO 61-2

##### Mecanismos patogénicos de los bunyavirus

- El virus se adquiere por picadura de un artrópodo (p. ej., mosquitos).
- Los hantavirus se adquieren a partir de la orina de roedores. La viremia inicial puede provocar síntomas gripales.
- El establecimiento de una viremia secundaria puede permitir que el virus acceda a tejidos diana específicos, como el sistema nervioso central, los órganos y el endotelio vascular.
- Los anticuerpos son importantes para controlar la viremia; el interferón y la inmunidad celular pueden impedir la diseminación excesiva de la infección y pueden contribuir a la enfermedad.

#### Diagnóstico de laboratorio

La detección de ARN vírico mediante la reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa (RT-PCR) se ha convertido en el método aceptado de detección e identificación de bunyavirus. Los hantavirus, el virus Sin Nombre y el virus de Convict Creek se identificaron inicialmente por medio de

#### CUADRO 61-3

##### Epidemiología de las infecciones por bunyavirus

###### Factores de la enfermedad/víricos

- El virus es capaz de replicarse en células de mamíferos y artrópodos
- El virus puede pasar al ovario del artrópodo infectado que lo transmitirá en los huevos, permitiendo que el virus sobreviva durante el invierno

###### Transmisión

- Mediante artrópodos (cuando pican y se alimentan de sangre); grupo de la encefalitis de California: mosquito *Aedes*
- Los mosquitos *Aedes* se alimentan vorazmente de día y viven en los bosques
- Los mosquitos *Aedes* ponen huevos en pequeños charcos de agua estancada en sitios como agujeros de los árboles y neumáticos viejos
- Los hantavirus se transmiten a través de aerosoles de orina de roedores y por medio del contacto próximo con roedores infectados

###### ¿Quién corre riesgos?

- Los individuos que viven en el hábitat del vector artrópodo o roedor
- Grupo de la encefalitis de California: campistas, guardas forestales, leñadores

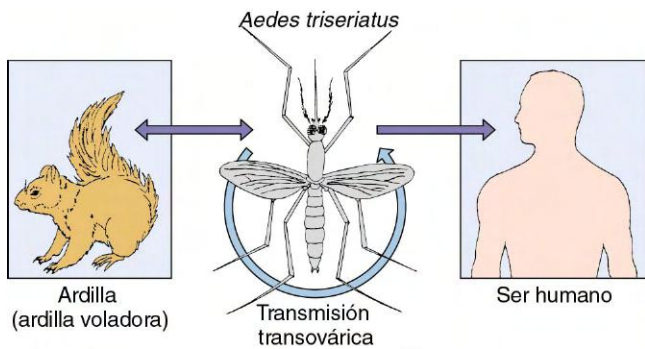
###### Geografía/estación

- La incidencia de la enfermedad depende directamente de la distribución del vector
- La enfermedad es más frecuente en verano

###### Métodos de control

- Eliminación del vector o de su hábitat
- Evitar el hábitat del vector





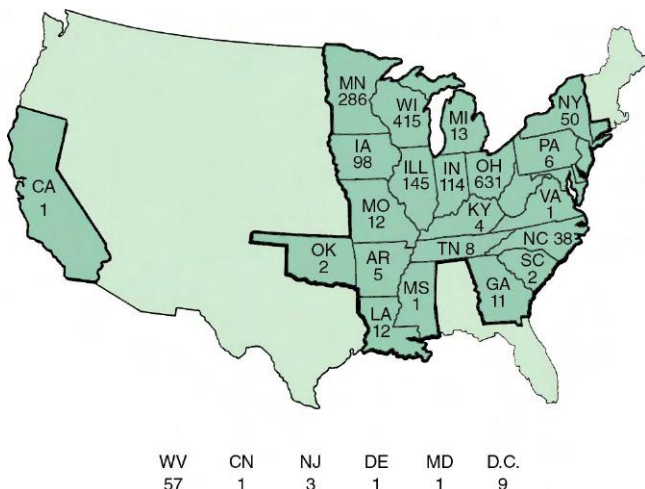
**Figura 61-2** Transmisión del virus de la encefalitis de La Crosse (California).

RT-PCR utilizando cebadores con las secuencias características de los hantavirus.

Generalmente para confirmar el diagnóstico de una infección por bunyavirus se hacen análisis serológicos. Para identificarlos se puede recurrir a las pruebas de neutralización del virus. Para documentar una infección aguda se recurre a análisis específicos de inmunoglobulinas M (IgM). Se utiliza la seroconversión o el incremento al cuádruple del título de anticuerpos IgG para demostrar una infección reciente, si bien son frecuentes las reacciones cruzadas dentro de un mismo género vírico. El análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas (ELISA) puede detectar el antígeno en muestras clínicas de pacientes con viremia intensa (p. ej., fiebre del Valle del Rift, fiebre hemorrágica con síndrome renal, fiebre hemorrágica de Crimea-Congo) o en los mosquitos.

### Tratamiento, prevención y control

No existe ningún tratamiento específico frente a las infecciones provocadas por los virus incluidos en la familia Bunyaviridae. La enfermedad del ser humano se previene al evitar el contacto de las personas con el vector, ya sea un artrópodo o un mamífero. Los vectores artrópodos se controlan 1) eliminando las condiciones de crecimiento del vector, 2) pulverizando con insecticidas, 3) instalando mosquiteras en puertas y ventanas, 4) llevando ropa protectora y 5) controlando la infestación por garrapatas de los animales. El control de los roedores reduce al mínimo la transmisión de muchos virus, especialmente de los pertenecientes al género hantavirus.



**Figura 61-3** Distribución de la encefalitis de California, de 1964 a 2010. (Cortesía de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Atlanta.)

### CASO CLÍNICO 61-1

#### Hantavirus en Virginia occidental

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (*Morb Mortal Wkly Rep* 53:1086-1089, 2004) publicaron un caso de hantavirus en un estudiante de ciencias biológicas de 32 años dedicado al estudio de animales salvajes. El paciente consultó en el servicio de urgencias de Blacksburg (Virginia) tras presentar fiebre, tos y «dolor torácico». El estudiante había estado capturando, manipulando y estudiando ratones el mes anterior. Ni él ni sus colaboradores habían empleado guantes para manejar los ratones ni sus excrementos, tampoco se lavaban antes de comer y tenían numerosas mordeduras de los ratones en las manos. El paciente presentaba fiebre de 39,3 °C con una función pulmonar normal, pero la radiografía de tórax demostraba una neumonía sutil en el lado derecho. El paciente empezó a vomitar en el servicio de urgencias y se le ingresó. La neumonía progresó y el enfermo sufrió cada vez más hipoxia, hasta llegar a necesitar intubación y ventilación mecánica. Al día siguiente se le administró proteína C activada como prevención de la coagulación intravascular diseminada. El paciente siguió empeorando hasta fallecer al tercer día del ingreso. Las muestras de suero contenían anticuerpos IgM e IgG y ácido ribonucleico genómico (determinado mediante reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa) frente a hantavirus y se identificaron antígenos víricos en el bazo. Aunque el hantavirus se hizo famoso por el brote de virus Sin Nombre de la región suroccidental de EE.UU. en 1993, puede aparecer en cualquier situación en la que los pacientes entran en contacto con la orina y las heces de roedores portadores de estos virus. Se han descrito casos en 31 de los estados que conforman EE.UU.

### ARENIVIRUS

Entre los arenavirus se encuentran los virus de la coriomeningitis linfocitaria (CML) y de la fiebre hemorrágica, como los virus Lassa, Junín y Machupo. Estos virus provocan infecciones persistentes en roedores específicos y se pueden transmitir al ser humano como zoonosis.

#### Estructura y replicación

Los arenavirus aparecen en las imágenes de microscopía electrónica como virus pleomorfos con envoltura (diámetro, 120 nm) que presentan un aspecto arenoso (el nombre deriva de la palabra griega *arenosa*) debido a la presencia de los ribosomas del virión (cuadro 61-4). Aunque son funcionales, los ribosomas no parecen tener ningún objetivo. Los viriones contienen una nucleocápside con dos moléculas circulares monocatenarias de ARN (S, 3.400 nucleótidos; L, 7.200 nucleótidos) y una transcriptasa. La cadena L es un ARN de sentido negativo que codifica una polimerasa. La cadena S codifica una nucleoproteína (proteína N) y glucoproteínas, aunque es de doble sentido. Mientras que el ARNm de la proteína N se transcribe directamente a partir de la cadena S de sentido doble, el ARNm de la glucoproteína se transcribe a partir de un molde completo de la cadena S. Al igual que en los togavirus, las glucoproteínas se elaboran como proteínas tardías tras la replicación del genoma. Los arenavirus se replican en el citoplasma y adquieren su envoltura al abandonar por gemación la membrana plasmática de la célula hospedadora.

## CUADRO 61-4

**Características de los arenavirus**

El virus tiene un virión con **envoltura**, con dos segmentos de genoma de **ARN negativo circular** (L, S). El virión tiene un **aspecto arenoso a causa de los ribosomas**.

El segmento S del genoma es de dos sentidos.

Las infecciones por arenavirus son zoonosis que provocan infecciones persistentes en los roedores.

La patogenia de las infecciones por arenavirus se atribuye en gran medida a la inmunopatogenia.

Los arenavirus provocan con facilidad infecciones persistentes. Esto puede ser el resultado de la transcripción ineficaz de los genes de las glucoproteínas y, por tanto, de un ensamblaje deficiente de los viriones.

**Patogenia**

Los arenavirus son capaces de infectar los macrófagos, inducir la liberación de citocinas e interferón y producir daño celular y vascular. La destrucción tisular está significativamente exacerbada por los efectos citopatológicos inducidos por los linfocitos T. La infección persistente de los roedores es el resultado de una infección neonatal y de la inducción de la tolerancia inmunológica. El período de incubación de las infecciones por arenavirus es de 10 a 14 días de promedio.

**Epidemiología**

La mayoría de los arenavirus, con excepción del virus causante de la CML, se encuentran en las zonas tropicales de África y Sudamérica. Al igual que los hantavirus, los arenavirus infectan específicamente a los roedores y son endémicos de sus hábitats. En estos animales es habitual una infección crónica asintomática que provoca una viremia crónica, y la diseminación a lo largo de un período prolongado del virus en su saliva, orina y heces. El ser humano puede contraer la infección por inhalación de gotas respiratorias, consumo de alimentos contaminados o contacto con fómites. Normalmente las mordeduras no son un mecanismo de transmisión.

El virus que provoca la CML infecta a los hámsteres y los ratones domésticos (*Mus musculus*). Se detectó en el 20% de los ratones en Washington D.C. (EE.UU.). El virus de la fiebre de Lassa infecta a *Mastomys natalensis*, un roedor africano. El virus de la fiebre de Lassa se transmite de una persona a otra por contacto con las secreciones infectadas o con líquidos corporales, pero el virus que causa la CML u otras fiebres hemorrágicas rara vez se transmite de esta forma.

Durante los años 1999 y 2000, en California se detectaron tres casos de fiebre hemorrágica mortal que habían sido causados por el arenavirus Whitewater Arroyo. Normalmente este virus se encuentra en la rata de bosque de cuello blanco, por lo que su aparición en el ser humano constituye una enfermedad reciente. Mediante un análisis RT-PCR especial se logró demostrar su asociación con la enfermedad.

**Enfermedades clínicas (cuadro 61-5)****Coriomeningitis linfocitaria**

El nombre de este virus, **coriomeningitis linfocitaria**, sugiere que la meningitis es un síntoma clínico típico, pero en realidad la CML provoca una enfermedad febril con mialgias seudogripales con mayor frecuencia que una afección meníngea. Se estima que aproximadamente el 10% de los individuos infectados presenta un cuadro clínico con infección del sistema nervioso

## CUADRO 61-5

**Resumen clínico**

*Fiebre de Lassa*: alrededor de 10 días después de su regreso tras haber visitado a su familia en Nigeria, un hombre de 47 años desarrolló síntomas seudogripales con una fiebre mayor de la esperada y malestar. La enfermedad empeoró de manera gradual y, tras 3 días de evolución, presentó dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, faringitis, encías sangrantes y comenzó a vomitar sangre. Presentó shock y posteriormente falleció.

central. La afectación meníngea, si aparece, se inicia 10 días después de la fase inicial de la enfermedad, y la recuperación es completa. Los infiltrados mononucleares perivasculares pueden estar presentes en las neuronas de cualquier sección del cerebro y en las meninges de un paciente afectado.

**Fiebre hemorrágica de Lassa y otras**

La fiebre de Lassa, que es endémica de África Occidental, es la fiebre hemorrágica mejor conocida de las asociadas a los arenavirus. Sin embargo, otros microorganismos, como los virus de Junín y de Machupo, pueden provocar síndromes similares en los habitantes de Argentina y Bolivia, respectivamente.

El cuadro clínico se caracteriza por la aparición de fiebre, coagulopatía, petequias y, en algunos casos, hemorragias viscerales acompañadas de necrosis hepática y esplénica, aunque no de vasculitis. También se producen hemorragias y shock, y algunas veces se observan lesiones cardíacas y hepáticas. Al contrario que la CML, las fiebres hemorrágicas no provocan lesiones del sistema nervioso central. La faringitis, la diarrea y los vómitos pueden ser persistentes, especialmente en los pacientes con fiebre de Lassa. La mortalidad de la fiebre de Lassa puede alcanzar el 50%, y en una proporción inferior de los sujetos infectados por otros arenavirus asociados a fiebres hemorrágicas. Un viaje reciente a una zona endémica puede sugerir el diagnóstico.

**Diagnóstico de laboratorio**

La infección por arenavirus acostumbra a diagnosticarse según los resultados serológicos y de muestras genómicas (RT-PCR). Estos virus son excesivamente peligrosos para su aislamiento. Las muestras de faringe pueden contener arenavirus; la orina es una posible fuente del virus de la fiebre de Lassa, pero no del virus CML. El riesgo de infección es notable para los trabajadores de los laboratorios que manipulan líquidos corporales. Por eso, si se sospecha el diagnóstico, se debe advertir al personal de laboratorio, y las muestras sólo se pueden procesar en instalaciones especializadas en el aislamiento de microorganismos patógenos contagiosos (**de nivel 3 para el virus CML y de nivel 4 para el virus de la fiebre de Lassa y otros arenavirus**).

**Tratamiento, prevención y control**

El fármaco antiviral **ribavirina** presenta una actividad limitada frente a los arenavirus y se puede utilizar para tratar la fiebre de Lassa. Sin embargo, por lo general los pacientes infectados con un arenavirus solamente disponen de tratamiento complementario.

Estas infecciones transmitidas por roedores se pueden prevenir al limitar el contacto con el vector. Por ejemplo, una mayor higiene para limitar el contacto con los ratones reduce la incidencia de la CML en Washington D.C. (EE.UU.). En las zonas geográficas en las que aparece la fiebre hemorrágica,

la captura de roedores y el almacenamiento cuidadoso de la comida puede reducir la exposición al virus.

La incidencia de los casos adquiridos en el laboratorio puede reducirse si las muestras remitidas para aislamiento de los arnavirus se procesan en instalaciones con un nivel 3 o 4 de bioseguridad, como mínimo, y no en los laboratorios de virología clínica habituales.

## CASOS CLÍNICOS Y PREGUNTAS

Una mujer de 58 años refirió síntomas gripales, cefalea intensa, rigidez de cuello y fotofobia. Se encontraba en un estado letárgico con fiebre moderada. La muestra de líquido cefalorraquídeo contenía 900 leucocitos/ml, la mayoría linfocitos, y virus CML. Se recuperó al cabo de 1 semana. Su domicilio estaba infestado de ratones comunes (*M. musculus*).

1. ¿Cuáles eran los síntomas significativos de esta enfermedad?
2. ¿Cómo se transmitía el virus?
3. ¿Cuál es la respuesta inmunitaria más importante para controlar esta infección?

Una monitora de un campamento de verano de 15 años de Ohio (EE.UU.) refirió cefaleas, náuseas y vómitos; tenía fiebre y rigidez en el cuello. Ingresó en un hospital, donde una punción lumbar con el consiguiente análisis de líquido cefalorraquídeo reveló la presencia de células inflamatorias. Al día siguiente estaba aletargada, pero al cabo de 4 o 5 días volvió al estado de alerta normal.

4. El médico sospechó que el agente etiológico era el virus de la encefalitis de La Crosse. ¿Qué claves apuntaban al virus de La Crosse?
5. ¿Qué otros agentes etiológicos se deberían considerar además en el diagnóstico diferencial?
6. ¿Cómo se infectó la paciente?
7. ¿Cómo se podría evitar la transmisión de este patógeno?
8. ¿Cómo podría el departamento de Salud Pública local determinar la prevalencia del virus de La Crosse en el entorno de un campamento de verano? ¿Qué muestras se deberían tomar y cómo se deberían analizar?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

## BIBLIOGRAFÍA

- Bishop DHL, Shope RE: *Bunyaviridae*, New York, 1979, Plenum.
- Cohen J, Powderly WG: *Infectious diseases*, ed 2, St Louis, 2004, Mosby.
- Flint SJ, et al: *Principles of virology: molecular biology, pathogenesis and control of animal viruses*, ed 3, Washington, DC, 2009, American Society for Microbiology Press.
- Gonzalez JP, et al: Arenaviruses, *Curr Top Microbiol Immunol*, vol 315, Berlin, 2007, Springer-Verlag, pp 253–288.
- Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR: *Infectious diseases*, ed 3, Philadelphia, 2004, WB Saunders.
- Knipe DM, et al: *Fields virology*, ed 5, Philadelphia, 2006, Lippincott Williams & Wilkins.
- Kolakofsky D: *Bunyaviridae*, *Curr Top Microbiol Immunol*, vol 169, Berlin, 1991, Springer-Verlag.
- Oldstone MBA: Arenaviruses I and II, *Curr Top Microbiol Immunol*, vols 262–263, Berlin, 2002, Springer-Verlag.
- Peters CJ, Simpson GL, Levy H: Spectrum of hantavirus infection: hemorrhagic fever with renal syndrome and hantavirus pulmonary syndrome, *Annu Rev Med* 50:531–545, 1999.
- Schmaljohn CS, Nichol ST: Hantaviruses, *Curr Top Microbiol Immunol*, vol 256, Berlin, 2001, Springer-Verlag.
- Strauss JM, Strauss EG: *Viruses and human disease*, ed 2, San Diego, 2007, Academic.
- Tsai TF: Arboviral infections in the United States, *Infect Dis Clin North Am* 5:73–102, 1991.
- Walter CT, Barr JN: Recent advances in the molecular and cellular biology of bunyaviruses, *J Gen Virol* 92:2467–2484, 2011, Website: <http://vir.sgmjournals.org/content/early/2011/08/22/vir.0.035105-0.full.pdf+html>.
- Wrobel S: Serendipity, science, and a new hantavirus, *FASEB J* 9:1247–1254, 1995.

### Páginas web

- Anderson WE, et al. California encephalitis, 2011. <http://emedicine.medscape.com/article/234159-overview>. Accessed June 1, 2012.
- Centers for Disease Control and Prevention: Hantavirus. [www.cdc.gov/hantavirus/index.html](http://www.cdc.gov/hantavirus/index.html). Accessed June 1, 2012.
- Centers for Disease Control and Prevention: La Crosse encephalitis. [www.cdc.gov/lac/](http://www.cdc.gov/lac/). Accessed June 1, 2012.
- Centers for Disease Control and Prevention: Lassa fever. [www.cdc.gov/ncidod/dvrd/spb/mnpages/dispages/lassaf.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/spb/mnpages/dispages/lassaf.htm). Accessed June 1, 2012.
- Centers for Disease Control and Prevention: Lymphocytic choriomeningitis (LCMV). [www.cdc.gov/ncidod/dvrd/spb/mnpages/dispages/lcmv.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/spb/mnpages/dispages/lcmv.htm). Accessed June 1, 2012.
- Gompf SG, et al. Arenaviruses, 2011. <http://emedicine.medscape.com/article/212356-overview>. Accessed June 1, 2012.

## RESPUESTAS

1. La fiebre de Lassa se propaga por mamíferos pequeños, como los ratones, y se transmite a través de la inhalación de aerosoles, el consumo de alimentos contaminados o el contacto con fómites contaminados con saliva, orina o heces de ratones.
2. Los arenavirus carecen de ribosomas funcionales en el virión y el genoma consiste en dos ARN monocatenarios de doble sentido.
3. Los bunyavirus, al igual que los arenavirus, poseen múltiples ARN monocatenarios de doble sentido, que se encuentran rodeados por una envoltura y carecen de ribosomas. Los hantavirus se transmiten a través de la saliva, las heces o la orina de los ratones, pero el resto de bunyavirus se transmiten a través de artrópodos.

## CASOS CLÍNICOS: RESPUESTAS

1. La cefalea intensa, la rigidez de nuca y la fotofobia son síntomas de meningitis, acompañados por los síntomas seudogripales sistémicos inducidos por el interferón, debidos a la viremia.
2. El virus fue transmitido a través de las heces y la orina de los roedores que plagaban su casa. Es probable que la paciente respirase aerosoles contaminados.
3. Esta infección vírica precisa respuestas mediadas por células (TH1) para controlar la infección, pero los anticuerpos pueden limitar la extensión virémica.
4. El virus de la encefalitis de La Crosse debe sospecharse por los síntomas de meningoencefalitis, la presencia de células inflamatorias en el líquido cefalorraquídeo (en el que probablemente predominaban los linfocitos con una glucorraquia normal), la época del año y el hecho de que había pasado tiempo en el entorno en el que se encuentra el mosquito *Culex*, el portador del virus La Crosse.
5. En el diagnóstico diferencial se deben incluir otras encefalitis víricas, como las causadas por los virus de la encefalitis equina oriental y occidental, el virus de la encefalitis del Nilo Occidental y el virus CML. Su recuperación del episodio minimiza la posibilidad de que se trate de una encefalitis por el virus del herpes simple, que generalmente produce lesiones graves y permanentes.
6. La paciente fue infectada por la picadura de un mosquito *Culex*.
7. La transmisión podría evitarse reduciendo la exposición al mosquito vector (p. ej., no adentrándose en los bosque), utilizando espray para matar los mosquitos y drenando las zonas de reproducción de estos mosquitos (demasiado difícil).
8. Los programas para la detección selectiva de aves (hospedador) y mosquitos (vector) portadores del virus de la encefalitis pueden ayudar a identificar la presencia del virus La Crosse en el entorno del campamento de verano. Se puede analizar la sangre de las aves para detectar la presencia de anticuerpos, y en la sangre de las aves y los mosquitos se puede realizar un estudio mediante RT-PCR para descartar la presencia del genoma vírico.

Una mujer de 63 años sufre tuberculosis e infecciones bucales graves por *Candida*. Su concentración de linfocitos T CD4 era de 50/ $\mu$ l y se detectaron 200.000 copias del genoma del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)/ml de sangre. Aunque la paciente es monógama, descubre que su marido no lo era.

1. ¿Qué tipo de células infecta el VIH? ¿Cómo afecta lo anterior a la respuesta inmunitaria de la paciente?
2. ¿Cómo se replica el virus?
3. ¿Qué otras infecciones oportunistas pueden afectar a esta paciente?
4. ¿Cuáles son los factores de riesgo de contraer esta infección?
5. ¿Cuál es el tratamiento de esta infección?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

Es probable que los retrovirus conformen el grupo de virus más estudiado en el ámbito de la biología molecular. Estos virus son virus de **ácido ribonucleico (ARN) de cadena positiva, con envoltura**, con morfología y forma de replicación únicas. En 1970, Baltimore y Temin demostraron que los retrovirus codificaban una **polimerasa de ácido desoxirribonucleico (ADN) dependiente de ARN (retrotranscriptasa [RT])** y se replicaban mediante un intermediario de ADN. La copia de ADN del genoma vírico se integra en el cromosoma de la célula hospedadora para transformarse en un gen celular. Este descubrimiento, que mereció en 1975 el Premio Nobel para Baltimore, Temin y Dulbecco, contradecía el dogma central de la biología molecular, según el cual la información genética pasaba del ADN al ARN y, a continuación, a las proteínas.

El primer retrovirus aislado fue el virus del sarcoma de Rous, del que Peyton Rous demostró que provocaba tumores sólidos (sarcomas) en pollos. Al igual que la mayoría de los retrovirus, se comprobó que el virus del sarcoma de Rous tenía un abanico de hospedadores y especies muy limitado. Desde entonces se han aislado otros retrovirus que provocan cáncer en otras especies animales y se han clasificado como virus tumorales de ARN u **oncornavirus**. Muchos de estos virus alteran la proliferación celular al expresar análogos de los genes celulares que controlan el crecimiento (**oncogenes**). Sin embargo, hubo que esperar hasta 1981 para que Robert Gallo y cols. aislaran el virus linfótrofo T humano 1 (VLTH-1) a partir de un individuo adulto con leucemia de linfocitos T, el cual constituyó el primer retrovirus humano aislado y relacionado con una enfermedad en el ser humano.

A finales de los años setenta y principios de los ochenta, en EE.UU. se observó que había un número inusual de hombres jóvenes homosexuales, haitianos, heroinómanos y hemofílicos (el grupo de riesgo inicial del «club de las 4 H») que fallecía debido a infecciones normalmente oportunistas y benignas. Sus síntomas definieron una enfermedad nueva, el **síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)**. Sin embargo, tal como se conoce hoy en día, se ha comprobado que el SIDA no se limita a estos grupos, sino que puede afectar a cualquier sujeto que tenga contacto con el virus. Hoy en día existen aproximadamente 34 millones de hombres, mujeres y niños en todo el mundo que portan el virus que provoca el SIDA. Montaigner

y cols. en París, y Gallo y cols. en EE.UU. informaron del aislamiento del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1) en pacientes con linfadenopatía y SIDA. Después se aisló un virus estrechamente relacionado, denominado **VIH-2**, que sigue existiendo en África Occidental. Al parecer, el VIH fue adquirido por el ser humano a partir de chimpancés y después se ha extendido con rapidez en África y todo el mundo por una población cada vez más móvil. Aunque se trata de una enfermedad devastadora que no puede curarse por completo, el desarrollo de cócteles de fármacos antivirales (tratamiento antirretroviral de gran actividad) ha permitido que un gran número de pacientes infectados por el VIH lleve una vida normal.

Los conocimientos acerca de los retrovirus han avanzado en paralelo a los descubrimientos de la biología molecular y la inmunología. A su vez, los retrovirus han proporcionado una herramienta esencial para la biología molecular, la enzima retrotranscriptasa; asimismo, el estudio de los oncogenes víricos ha supuesto un medio para profundizar en nuestro conocimiento de la proliferación, la diferenciación y la oncogenia celulares.

Las tres subfamilias de retrovirus humanos son **Oncovirinae** (VLTH-1, VLTH-2, VLTH-5); **Lentivirinae** (VIH-1, VIH-2) y **Spumavirinae** (tabla 62-1). A pesar de que el primer retrovirus humano aislado fue un espumavirus, ninguno de ellos se ha podido relacionar con una enfermedad humana. Los **retrovirus endógenos**, los parásitos definitivos, se han integrado, se transmiten verticalmente y pueden adoptar hasta el 8% del cromosoma humano. A pesar de que no producen viriones, se han detectado sus secuencias genéticas en muchas especies animales y en el ser humano.

## CLASIFICACIÓN

Los retrovirus se clasifican en función de las enfermedades que provocan, el tropismo tisular y el abanico de organismos hospedadores, la morfología del virión y la complejidad genética (v. tabla 62-1). Entre los **oncovirus** se incluyen solamente los retrovirus que pueden **inmortalizar o transformar las células diana**. Estos virus también se clasifican según la morfología de su centro vírico y su cápside, como de tipo A, B, C o D, como puede observarse en las microfotografías electrónicas (fig. 62-1; v. tabla 62-1). Los **lentivirus** son virus lentos

**Tabla 62-1** Clasificación de los retrovirus

| Subfamilia      | Características   | Ejemplos  |
|-----------------|---|---|
| Oncovirinae     | Están asociados a cáncer y trastornos neurológicos  | —   |
| B               | Tienen una nucleocápside excéntrica dentro de un virión maduro  | Virus del tumor mamario de ratón  |
| C               | Tienen una nucleocápside central dentro de un virión maduro   | Virus linfótrofo T humano* (VLTH-1, VLTH-2, VLTH-5), virus del sarcoma de Rous (pollos)                                     |
| D               | Tienen una nucleocápside de forma cilíndrica  | Virus del mono Mason-Pfizer   |
| Lentivirinae    | La enfermedad empieza lentamente: provoca trastornos neurológicos e inmunodepresión; son virus con una nucleocápside cilíndrica de tipo D | Virus de la inmunodeficiencia humana* (VIH-1, VIH-2), virus visna (oveja), virus de la artritis/encefalitis caprina (cabra) |
| Spumavirinae    | No provocan un cuadro clínico sino una citopatología vacuolada «espumosa» característica  | Virus espumosos humanos*  |
| Virus endógenos | Poseen secuencias de retrovirus que integran en el genoma humano  | Virus de la placenta humana   |

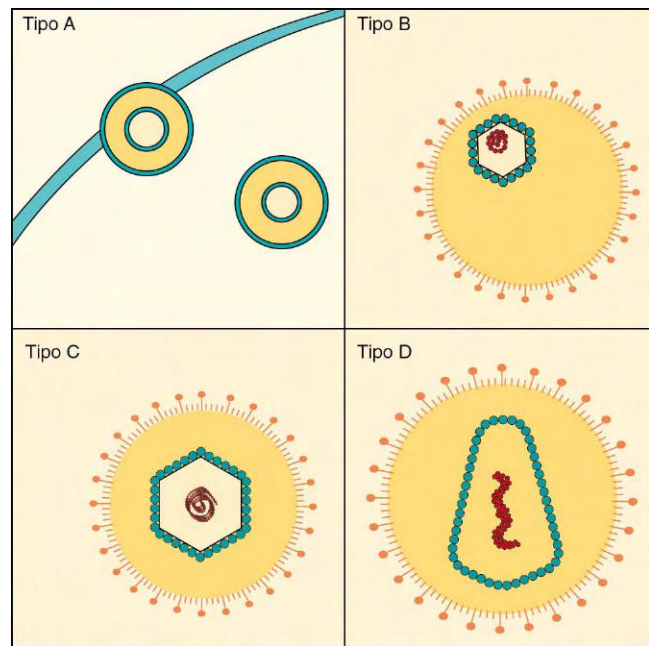
\*También se clasifican como retrovirus complejos porque necesitan proteínas complementarias para replicarse.

asociados a enfermedades neurológicas e inmunopresoras. Los espumavirus, representados por un virus espumoso, provocan un efecto citopatológico peculiar, pero, tal como se ha dicho, no parecen causar ninguna enfermedad clínica.

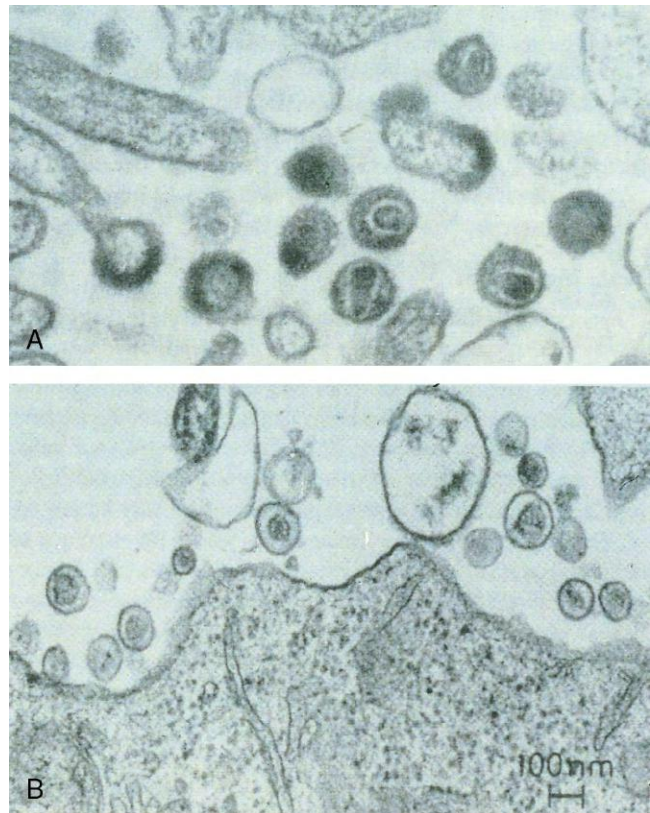
## ESTRUCTURA

Los retrovirus son virus de ARN aproximadamente esféricos, dotados de envoltura y con un diámetro comprendido entre 80 y 120 nm (fig. 62-2 y cuadro 62-1). La envoltura contiene glucoproteínas víricas y se adquiere por gemación a través de la membrana plasmática. La envoltura rodea una cápside que contiene dos copias idénticas del genoma de ARN de cadena positiva dentro de un centro vírico denso a los electrones. El virión también contiene entre 10 y 50 copias de las enzimas retrotranscriptasa e integrasa y dos ARN celulares de transferencia (ARNt). Estos ARNt emparejan sus bases con cada copia del genoma para ser usados como cebadores por la retrotranscriptasa. La morfología del centro vírico varía en los distintos virus, lo que se utiliza para clasificar los retrovirus (v. fig. 62-1). El centro vírico del virión del VIH remeda un cono truncado (fig. 62-3).

El genoma del retrovirus tiene una cabeza (cap) en el extremo 5' y una cola poliadenilada en el extremo 3' (fig. 62-4 y tabla 62-2). A pesar de que el genoma se asemeja a un ARN mensajero (ARNm), no es infeccioso debido a que no codifica ninguna polimerasa que pueda generar directamente otras moléculas de ARNm. El genoma de los retrovirus simples se compone de tres genes principales que codifican poliproteínas para las siguientes proteínas enzimáticas y estructurales del virus: **Gag** (antígeno específico de grupo, proteínas de cápside, matriz y unión a ácidos nucleicos), **Pol** (polimerasa, proteasa e integrasa) y **Env** (envoltura, glucoproteínas). En cada extremo del genoma existen unas extensas secuencias de repeticiones terminales (LTR). Las secuencias LTR contienen secuencias promotoras, potenciadoras y otras secuencias genéticas



**Figura 62-1** Distinción morfológica de los retroviriones. Para clasificar los virus se recurre a la morfología y la posición del núcleo de la nucleocápside. Las partículas de tipo A son formas intracitoplásmicas inmaduras que salen por gemación a través de la membrana plasmática para dar lugar a partículas maduras de los tipos B, C y D.



**Figura 62-2** Imágenes de microscopio electrónico de dos retrovirus. **A**, Virus de la inmunodeficiencia humana. Obsérvese la nucleocápside en forma de cono en el interior de algunos de los viriones. **B**, Virus linfótrofo T humano. Obsérvese la morfología de tipo C caracterizada por una nucleocápside simétrica central. (De Belshe RB: *Textbook of human virology*, 2ª ed., St. Louis, 1991, Mosby.)

CUADRO 62-1

**Características propias de los retrovirus**

El virus tiene un virión esférico con **envoltura**, con un diámetro de 80 a 120 nm, que contiene una cápside con **dos copias del genoma de ARN de cadena positiva** (de aproximadamente 9 kilobases en el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH] y el virus linfótrofo T humano).

En el interior del virión hay una ADN polimerasa dependiente de ARN (**retrotranscriptasa**) y enzimas proteasas e integrasas.

El receptor del virus es el determinante inicial del tropismo tisular.

La replicación se realiza a través de un intermediario de ADN, denominado *provirus*.

El provirus se **integra** al azar en el cromosoma de la célula hospedadora y se transforma en un gen celular.

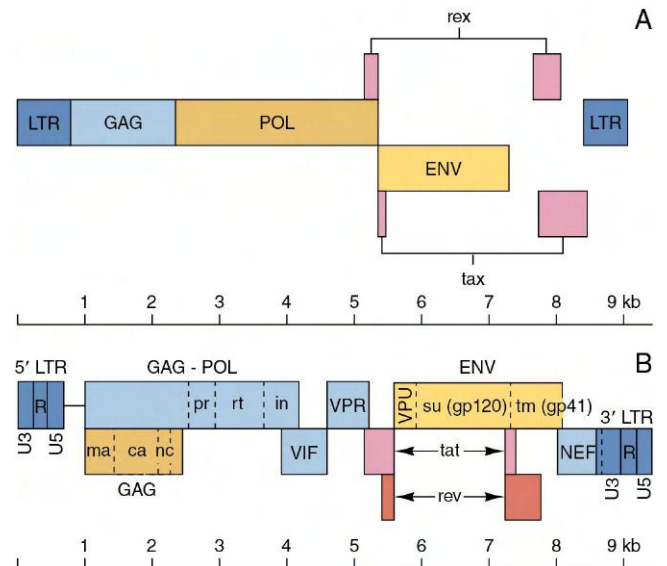
La transcripción del genoma está regulada por la interacción de los factores de transcripción de la célula hospedadora con los elementos promotores y estimulantes de la fracción larga terminal de repetición del genoma.

Los **retrovirus simples** codifican genes *gag*, *pol* y *env*.

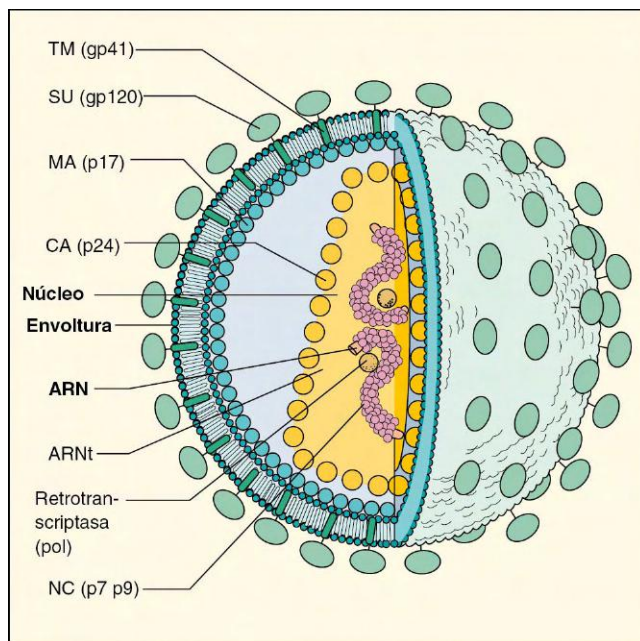
Los **virus complejos** también codifican genes accesorios (p. ej., *tat*, *rev*, *nef*, *vif* y *vpu* en el caso del VIH).

El virus se ensambla y sale por gemación a través de la membrana plasmática.

La génesis final del VIH *requiere* una escisión proteica de los polipéptidos Gag y Gag-Pol tras la adquisición de envoltura.



**Figura 62-4** Estructura genómica de los retrovirus humanos. **A**, Virus linfótrofo T humano (VLTH-1). **B**, Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1). Los genes están definidos en la tabla 62-2 y en la figura 62-7. A diferencia de otros genes de estos virus, la producción del ARN mensajero de *tax* y *rex* (VLTH-1) y *tat* y *rev* (VIH) exige la escisión de dos unidades de intrón. El VIH-2 tiene un mapa genómico similar. El gen *vpu* del VIH-2 se denomina *vpx*. *ENV*, gen de la glucoproteína de la envoltura; *GAG*, gen de grupo antigénico; *LTR*, repeticiones terminales largas; *POL*, gen de la polimerasa. Nomenclatura proteica del VIH: *ca*, proteína de la cápside; *in*, integrasa; *ma*, proteína de la matriz; *nc*, proteína de la nucleocápside; *pr*, proteasa; *rt*, retrotranscriptasa; *su*, componente de la glucoproteína de superficie; *tm*, componente de la glucoproteína de transmembrana. (Modificado de Belshe RB: *Textbook of human virology*, 2.ª ed., -St. Louis, 1991, Mosby.)



**Figura 62-3** Sección transversal del virus de la inmunodeficiencia humana. Los viriones con envoltura contienen dos cadenas idénticas de ácido ribonucleico (*ARN*), una ARN polimerasa, una integrasa y dos ARN de transferencia (*ARNt*) con las bases emparejadas con el genoma del centro proteico. Éste está rodeado por proteínas y por una bicapa de lípidos. Las puntas de la envoltura son la glucoproteína de adhesión (gp) 120 y la proteína de fusión gp41. *CA*, cápside; *MA*, matriz; *NC*, nucleocápside; *SU*, componente de superficie; *TM*, componente transmembrana de la glucoproteína de la envoltura. (Modificado de Gallo RC, Montagnier L: *Sci Am* 259:41-51, 1988.)

**Tabla 62-2** Genes de los retrovirus y su función

| Gen               | Virus | Función   |
|-------------------|-------|---|
| <i>gag</i>        | Todos | Antígeno específico de grupo: proteínas de la cápside y del núcleo  |
| <i>int</i>        | Todos | Integrasa   |
| <i>pol</i>        | Todos | Polimerasa: retrotranscriptasa, proteasa, integrasa   |
| <i>pro</i>        | Todos | Proteasa  |
| <i>env</i>        | Todos | Envoltura: glucoproteínas   |
| <i>tax</i>        | VLTH  | Transactivación de genes víricos y celulares  |
| <i>tat</i>        | VIH-1 | Transactivación de genes víricos y celulares  |
| <i>rex</i>        | VLTH  | Regulación de la escisión del ARN y promoción de su salida al citoplasma  |
| <i>rev</i>        | VIH-1 | Regulación de la escisión del ARN y promoción de su salida al citoplasma  |
| <i>nef</i>        | VIH-1 | Disminuye los CD4 de la superficie celular; facilita la activación de los linfocitos T; progresión hacia el SIDA (esencial) |
| <i>vif</i>        | VIH-1 | Capacidad de infección del virus, promueve su ensamblaje, inhibe una proteína antiviral celular                             |
| <i>vpu</i>        | VIH-1 | Facilita el ensamblaje y la liberación del virión; induce degradación de CD4  |
| <i>vpr (vpx*)</i> | VIH-1 | Transporte de ADN complementario al núcleo, detención del crecimiento celular, replicación en macrófagos                    |
| LTR               | Todos | Elementos promotores y estimulantes   |

*ADN*, ácido desoxirribonucleico; *ARN*, ácido ribonucleico; *LTR*, repetición terminal larga (*secuencia*); *SIDA*, síndrome de inmunodeficiencia adquirida; *VIH*, virus de la inmunodeficiencia humana; *VLTH*, virus linfótrofo T humano.

\*En VIH-2.

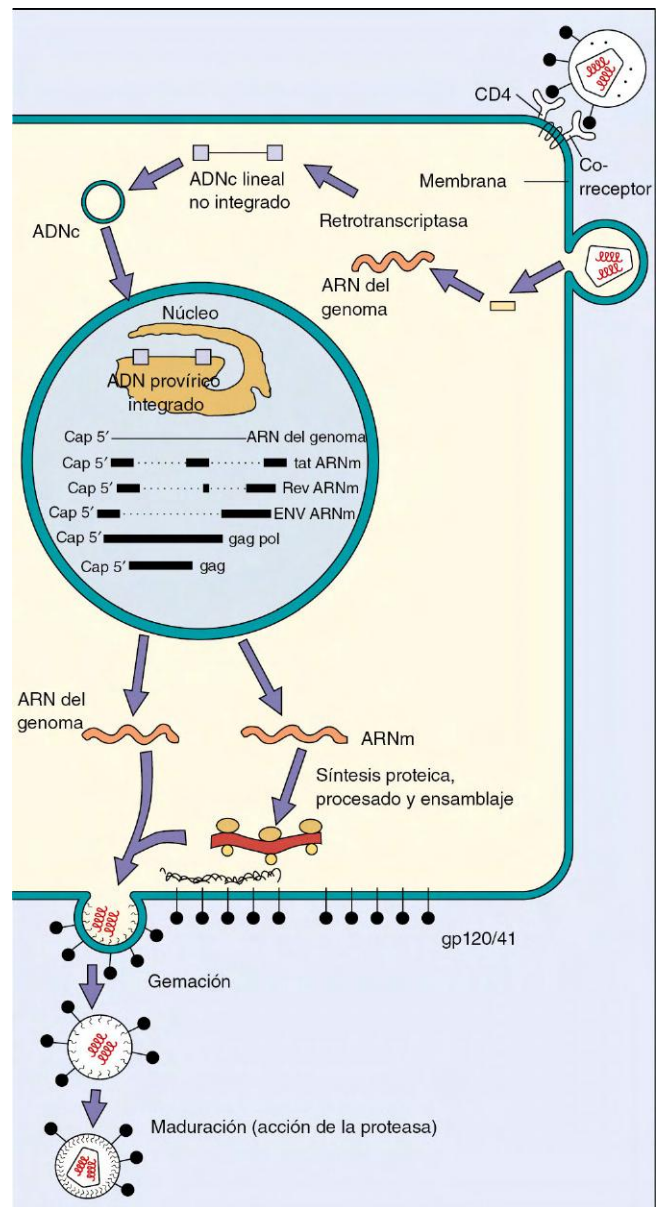
utilizadas para generar distintos factores de transcripción celular. Los virus oncogénos también pueden contener un **oncogén** regulador del crecimiento. Los **retrovirus complejos**, como el VLTH, el VIH y otros lentivirus, expresan proteínas tempranas y tardías y codifican varias proteínas potenciadoras de la virulencia que requieren un proceso de transcripción más complejo (corte y empalme) que los retrovirus simples.

Las glucoproteínas víricas se producen por escisión proteolítica de la poliproteína codificada por el gen *env*. El tamaño de las glucoproteínas difiere en cada grupo de virus. Por ejemplo, la (glucoproteína) gp62 del VLTH-1 se escinde en gp46 y p21, y la gp160 del VIH se escinde en gp41 y gp120. Estas glucoproteínas forman unas puntas de trímero semejantes a pirulíes que son visibles en la superficie del virión. La glucoproteína mayor del VIH (gp120), que se une a los receptores de la superficie celular, determina inicialmente el tropismo tisular del virus y es reconocida por el anticuerpo neutralizante. La glucoproteína menor (en el VIH la gp41) constituye el «palo del pirulí» y estimula la fusión de una célula con otra. La gp120 del VIH está intensamente glucosilada, su antigenicidad puede cambiar y su especificidad de receptor puede variar debido a mutaciones que tienen lugar durante la infección crónica por VIH. Estos factores impiden que la inmunidad sea capaz de eliminar al virus.

## REPLICACIÓN

La replicación de los retrovirus humanos (p. ej., el VIH) empieza con la unión de las puntas de glucoproteína vírica (trímero de moléculas de gp120 y gp41) al receptor primario, la **proteína CD4** y un segundo receptor, un receptor de quimiocinas acoplado a la proteína G transmembrana 7 (fig. 62-5). La unión al receptor es el principal determinante del tropismo tisular y del rango de hospedadores de un retrovirus. El correceptor empleado en la infección inicial de un individuo es el CCR5, que se expresa en células mieloides, periféricas y subtipos de linfocitos T cooperadores (macrófagos, [M]-trópico). Posteriormente, durante la infección crónica de un individuo, el gen *env* muta de modo que la gp120 se une a un receptor de quimiocinas distinto (CXCR4), que se expresa principalmente en los linfocitos T (T-trópico) (fig. 62-6). La unión al receptor de quimiocinas pone en contacto a la envoltura vírica y la membrana plasmática de la célula y hace posible que gp41 interaccione y favorezca la fusión de ambas membranas. La unión a CCR5 y la fusión mediada por gp41 son pasos diana de los fármacos antivirales. El virus de la inmunodeficiencia humana también se puede unir a una molécula de adhesión celular, la integrina  $\alpha$ -4  $\beta$ -7, presente en el tejido linfoide asociado al intestino (GALT, por sus siglas en inglés) y a una molécula de adhesión intercelular específica de células dendríticas-3 no integrina (DC-SIGN) presente en las células dendríticas y de otro tipo.

Cuando el genoma se libera hacia el citoplasma, se inicia la fase precoz de la replicación. La fase precoz del proceso de replicación se inicia tras la introducción del virus en el citoplasma. La retrotranscriptasa codificada por el gen *pol* utiliza el ARNt del virión como cebador para sintetizar un ADN complementario (ADNc) de cadena negativa. La retrotranscriptasa actúa, igualmente, como una ribonucleasa H, degrada el genoma de ARN y luego sintetiza la cadena positiva de ADN (fig. 62-7). La retrotranscriptasa constituye el principal objetivo de los fármacos antirretrovirales. Durante la síntesis del ADN del virión (provirus) se duplican las secuencias de cada extremo del genoma (U3 y U5), lo que introduce LTR en ambos extremos. Este proceso crea las secuencias necesarias para la integración, además de crear secuencias potenciadoras y promotoras en el interior de la LTR para la regulación de la transcripción. La copia de ADN del genoma es de mayor longitud que el ARN original.

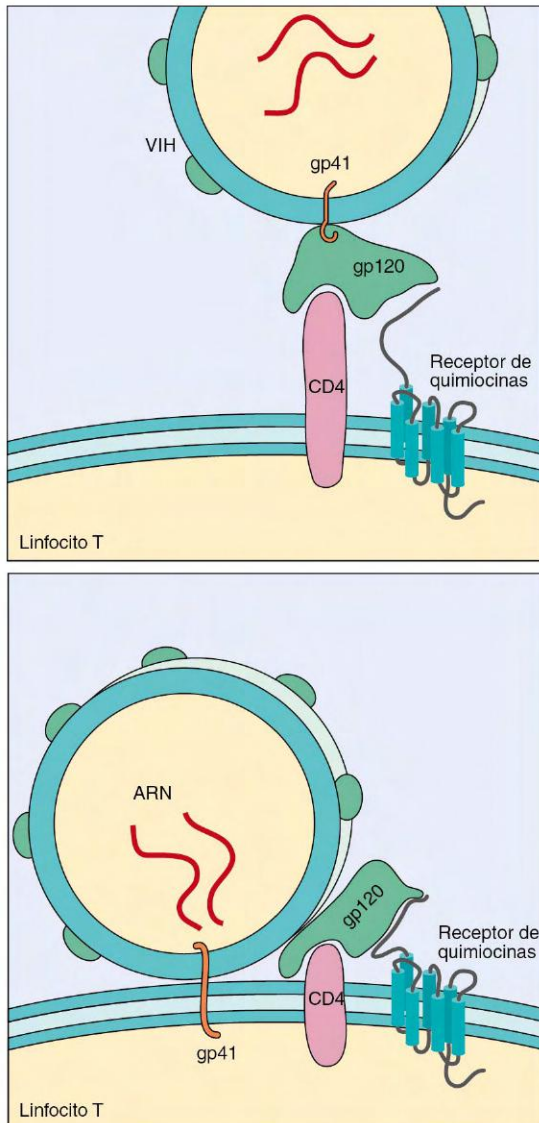


**Figura 62-5** Ciclo vital del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). El VIH se une a los receptores CD4 y correceptores de quimiocina, y entra por fusión. El genoma se somete a un proceso de transcripción inversa para formar ácido desoxirribonucleico (ADN) en el citoplasma y se integra en el ADN del núcleo. La transcripción y la traducción del genoma se realizan de forma similar a la del virus linfótrofo T humano (v. fig. 62-7). El virus se ensambla en la membrana plasmática y madura después de salir por gemación de la célula. *ADNc*, ADN complementario; *ARNm*, ácido ribonucleico mensajero. (Modificado de Fauci AS: The human immunodeficiency virus: infectivity and mechanisms of pathogenesis, *Science* 239:617-622, 1988).

La retrotranscriptasa es muy propensa a cometer errores. Por ejemplo, la tasa de error de la retrotranscriptasa del VIH es de 1 por cada 2.000 pares de bases, o aproximadamente de 5 errores por genoma (VIH, 9.000 pares de bases), lo que equivale a, como mínimo, un error de imprenta por cada página de esta obra, pero diferente en cada libro. Esta inestabilidad genética del VIH es la responsable de la aparición de nuevas cepas del virus durante la evolución de la enfermedad en una persona, una propiedad que puede alterar la patogenia del virus y favorecer la elusión de las defensas inmunitarias.

El ADNc bicatenario se introduce en el núcleo y se inserta en el cromosoma del hospedador con ayuda de una enzima





**Figura 62-6** Unión del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) a su célula diana. El receptor de quimiocinas CCR5 se utiliza durante la infección inicial de un individuo, y tras la mutación del gen *env*, también se utiliza el receptor CXCR4. ARN, ácido ribonucleico. (Modificado de Balter M: New hope in HIV disease, *Science* 274:1988, 1996.)

codificada por el virus y transportada por el virión, la **integrasa**. La integración requiere la proliferación celular, aunque el ADNc del VIH y otros lentivirus puede permanecer en el núcleo y el citoplasma en una forma circular no integrada de ADN hasta que la célula esté activada. La integrasa es una de las dianas de los fármacos antivirales.

Una vez integrado, comienza la fase tardía y el ADN vírico (el **provirus**) es transcrito como un gen celular por parte de la ARN polimerasa II de la célula hospedadora. La transcripción del genoma produce un ARN de longitud total que, en el caso de los retrovirus simples, se procesa para producir moléculas de ARNm que contienen las secuencias *gag*, *gag-pol* o *env*. Los transcritos del genoma completo también se pueden ensamblar en nuevos viriones.

Puesto que el virus actúa como un gen celular, su replicación dependerá de la magnitud de la metilación del ADN vírico, de la tasa de crecimiento celular y, sobre todo, de la capacidad de la célula para reconocer las secuencias potenciadoras y promotoras codificadas en la región LTR. La estimulación de la

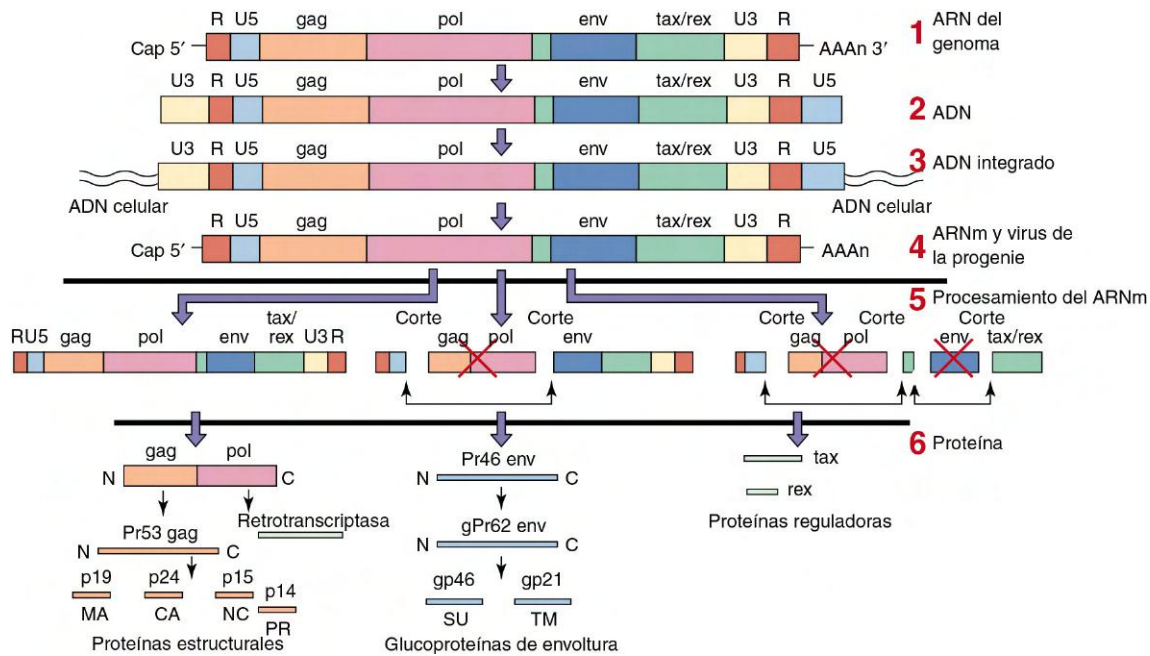
célula como respuesta a otras infecciones, a través de la acción de citocinas o mitógenos, genera factores de transcripción que se unen a la LTR y pueden activar la transcripción del virus. Si el virus codifica oncogenes víricos, estos genes estimulan la proliferación celular y la transcripción, y por tanto la replicación vírica. La capacidad de una célula de transcribir los genomas retrovíricos es también un determinante importante del tropismo tisular y del abanico de organismos hospedadores del virus.

El VLTH y el VIH son retrovirus complejos y sufren dos fases de la transcripción. Durante la fase temprana, el VLTH-1 expresa dos proteínas, **Tax** y **Rex**, que regulan la replicación vírica. A diferencia de otros ARNm víricos, el ARNm de Tax y Rex requiere más de un proceso de corte y empalme. El gen *rex* codifica dos proteínas que se unen a una estructura del ARNm vírico para impedir otros pasos de corte y empalme y estimular el transporte del ARNm hacia el citoplasma. El ARNm de *tax/rex* sometido a un doble proceso de corte y empalme se expresa en una etapa más temprana (baja concentración de Rex), mientras que las proteínas estructurales se expresan en una fase más tardía (elevada concentración de Rex). En una fase avanzada de la infección, Rex estimula selectivamente la expresión de los genes estructurales sometidos a un único proceso de corte y empalme, los cuales se necesitan en grandes cantidades. La proteína **tax** es un **activador de la transcripción** y estimula la transcripción del genoma vírico a partir de la secuencia genética promotora de la 5' LTR. La *tax* también activa otros genes, como los de la interleucina 2 (IL-2), la IL-3, el factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos y el receptor de IL-2. La activación de estos genes estimula el crecimiento del linfocito T infectado, lo que favorece la replicación vírica.

La replicación del VIH está regulada hasta por seis **productos genéticos «accesorios»** (v. tabla 62-2). La proteína **Tat**, al igual que la *Tax*, es un transactivador de la transcripción de los genes víricos y celulares. La proteína **Rev** actúa de manera semejante a la proteína *Rex* para regular y promover el transporte de ARNm vírico hacia el citoplasma. La proteína **Nef** reduce la expresión del CD4 de la superficie celular y las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad de clase I (MHC I), altera las rutas de señalización de los linfocitos T, regula la citotoxicidad del virus y es necesaria para mantener una carga vírica elevada. La proteína **Nef** desempeña una función clave para que la infección progrese hasta el SIDA. La proteína **Vif** estimula el ensamblaje y la maduración, y se une a una proteína celular antivírica (APOBEC-3G) con el fin de impedir que origine hipermutaciones en el ADNc y favorezca la replicación del virus en células mieloides y de otro tipo. La proteína **Vpu** reduce la expresión del CD4 de la superficie celular y estimula la liberación del virión. La proteína **Vpr** (Vpx en el VIH-2) desempeña un papel destacado en el transporte del ADNc hacia el núcleo y en la replicación vírica en las células en fase estacionaria, como los macrófagos. La proteína **Vpr** también detiene el ciclo celular en la fase G2, lo cual podría constituir la fase óptima para la replicación del VIH.

Las proteínas traducidas a partir de los ARNm *gag*, *gag-pol* y *env* se sintetizan como poliproteínas y después se escinden para dar lugar a las proteínas funcionales (v. fig. 62-7). Las glucoproteínas víricas se sintetizan, glucosilan y procesan en el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi. Después estas glucoproteínas se degradan para formar una fracción transmembrana y subunidades extracelulares de la proteína de unión vírica, la cual se asocia para formar los trímeros y emigrar hacia la membrana plasmática.

A las poliproteínas *Gag* y *Gag-Pol* se les añade un grupo acilo y a continuación se unen a la membrana plasmática que contiene la glucoproteína de la envoltura. La asociación de dos copias del genoma a moléculas celulares de ARN de



**Figura 62-7** Transcripción y traducción del virus linfotrófico T humano. (Para el virus de la inmunodeficiencia humana se utiliza un abordaje similar, pero más complejo.) 1) El ácido ribonucleico (ARN) genómico sufre un proceso de transcripción inversa, 2) adopta una configuración circular y 3) es integrado en la cromatina del hospedador. A partir de este ARN se procesan 4) un ARN de longitud completa y 5) ARN mensajeros (ARNm) individuales. El ARNm de los genes *tax* y *rex* requiere la escisión de dos secuencias (X roja), las secuencias *gag-pol* y *env*. Los otros ARNm, incluido el ARNm del gen *env*, requieren la escisión de una secuencia. 6) La traducción de estos ARNm produce poliproteínas, que son escindidas posteriormente. *AAA*n, poliadenilato. Nomenclatura genética: *env*, gen de la glucoproteína de envoltura; *gag*, gen de antígeno de grupo; *pol*, polimerasa; *rex*, regulador del proceso de corte y empalme; *tax*, transactivador. Nomenclatura proteica: C, grupo carboxilo terminal del péptido; CA, cápside; MA, matriz; N, amina terminal; NC, nucleocápside; PR, proteasa; SU, componente de superficie; TM, componente de transmembrana de la glucoproteína de envoltura. Prefijos: *gp*, glucoproteína; *gPr*, poliproteína precursora glucosilada; *p*, proteína; *PR*, poliproteína precursora.

transferencia estimula la salida del virión por gemación. Tras la adquisición de su envoltura y la liberación de la célula, la proteasa vírica degrada las poliproteínas Gag y Gag-Pol para producir la retrotranscriptasa y formar el centro del virión, lo que garantiza la inclusión de estos componentes en el virión. La actividad proteasa es necesaria para la producción de viriones infecciosos y es un objetivo de los fármacos antivirales.

La envoltura y liberación de retrovirus tiene lugar en la superficie celular. La envoltura del VIH capta las proteínas celulares, incluidas las moléculas del MHC, cuando se libera por gemación. La replicación y la gemación de los retrovirus no implican necesariamente la destrucción de la célula. El VIH también se puede transmitir de una célula a otra mediante la producción de células gigantes multinucleadas o sincitios. Los sincitios son frágiles y su formación estimula la actividad citolítica del virus.

## VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

El VIH-1 posee cuatro genotipos que se denominan M (del inglés, *main* o principal), N, O y P. La mayoría de los VIH-1 son del subtipo M, que a su vez se subdivide en 11 subtipos o clados, designados de la A a la K (para el VIH-2, de la A a la F). Los nombres se asignan en función de diferencias en la secuencia de los genes *env* (diferencia del 7-12%) y *gag* y esto determina la antigenicidad y el reconocimiento inmunitario de las gp120 y las proteínas de la cápside de estos virus.

### Patogenia e inmunidad

El principal determinante de la patogenia y la enfermedad provocada por el VIH es el **tropismo del virus por las células mieloides y los linfocitos T que expresan CD4** (cuadro 62-2 y fig. 62-8). La inmunodepresión inducida por el VIH (SIDA) provoca una reducción del número de los linfocitos T CD4

que diezma las funciones cooperadoras y de hipersensibilidad de tipo retardado (HTR) de la respuesta inmunitaria.

Durante la transmisión sexual, el VIH infecta una superficie mucosa, penetra en ella e infecta con rapidez las células del tejido linfóide asociado a las mucosas (MALT, por sus siglas en inglés). Los estadios iniciales de la infección vienen mediados por los virus M-trópicos, que se unen a CD4 y al receptor de quimiocinas CCR5 de las células dendríticas y otras células de la estirpe monocitos-macrófagos y también a los linfocitos T de memoria, TH1 y otros CD4. Los individuos con una deficiencia del receptor CCR5 también son resistentes a la infección por VIH y la unión a CCR5 es una diana para un fármaco antiviral. El VIH se puede ligar también a la superficie de las células dendríticas y permanecer sobre éstas (incluidas las CD foliculares) a través de una molécula de lectina, DC-SIGN. Los linfocitos T CD4 se infectan tras la unión del virus o mediante transmisión intercelular al unirse a CD. Los macrófagos, las CD, los linfocitos T de memoria y las células pluripotenciales hematopoyéticas se infectan de forma persistente por el VIH y son los principales reservorios y medios de distribución del virus (caballo de Troya). La mutación del gen *env* de la gp120 desplaza el tropismo del virus desde M-trópico (R5) a T-trópico (virus X4). La gp120 del virus T-trópico se liga a CD4 y el receptor para quimiocinas CXCR4. Algunos virus pueden emplear ambos receptores (virus R5X4). El cambio de la preferencia de receptor a CXCR4 se produce de forma tardía y se correlaciona con la progresión de la enfermedad.

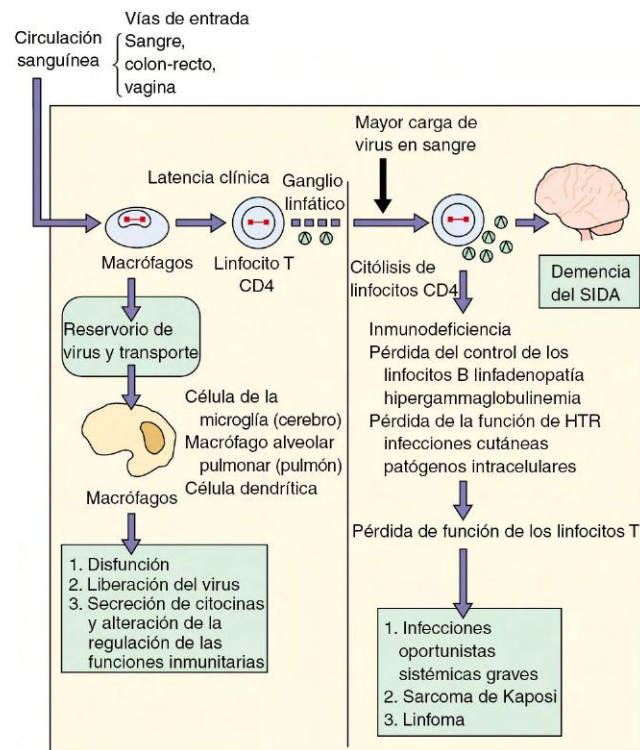
El número de linfocitos T CD4 se puede reducir por una citólisis inducida de forma directa por VIH, mediante citólisis inmunitaria mediada por los linfocitos T citotóxicos o por la activación crónica en respuesta a una gran estimulación por antígenos del VIH, que se traduce en una diferenciación terminal rápida con muerte de los linfocitos T. La inhibición de

## CUADRO 62-2

**Mecanismos patogénicos del virus de la inmunodeficiencia humana**

- El virus de la inmunodeficiencia humana infecta principalmente linfocitos T CD4 y células de la estirpe mieloide (p. ej., monocitos, macrófagos, macrófagos alveolares del pulmón, células dendríticas y células de la microglía del cerebro).
- El virus provoca la infección lítica de los linfocitos T CD4 permisivos e induce la apoptosis de los linfocitos T CD4 no permisivos.
- El virus produce una infección persistente productiva de bajo nivel y una infección latente de células de la estirpe mieloide y de los linfocitos T de memoria.
- El virus provoca la formación de sincitios en células que expresan grandes cantidades de antígeno CD4 (linfocitos T) con la subsiguiente lisis de las células.
- El virus altera la función de los linfocitos T y de los macrófagos.
- El virus reduce el recuento de linfocitos T CD4 y el mantenimiento por parte de los linfocitos T cooperadores de los linfocitos T CD8, los macrófagos y otras funciones celulares.
- El número de linfocitos T CD8 y la función de los macrófagos se reducen.

los linfocitos T que expresan CCR5 agota los linfocitos T CD4 del tejido linfoide asociado al intestino (GALT). El desarrollo de los síntomas del SIDA se correlaciona con un aumento de la liberación del virus hacia las células, un incremento de los

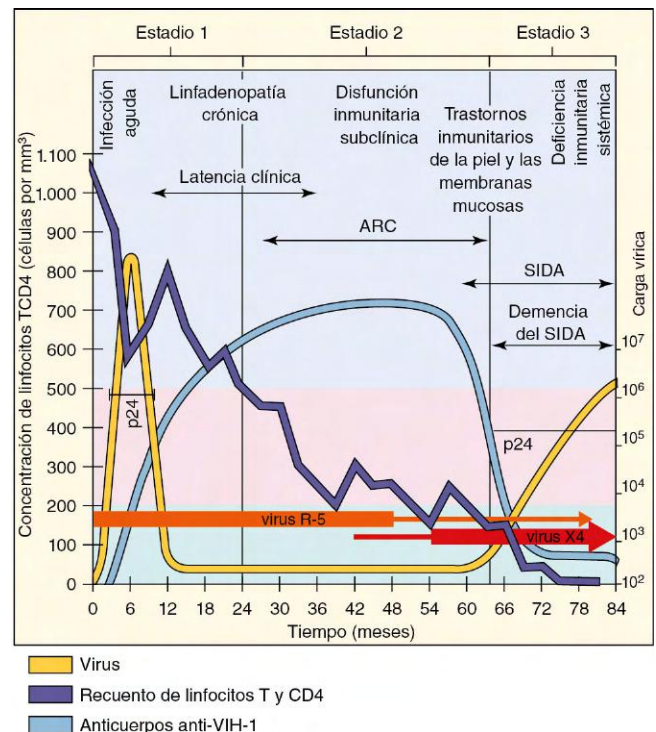


**Figura 62-8** Patogénesis del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). El VIH provoca una infección lítica y latente de los linfocitos T CD4, una infección persistente de los monocitos, los macrófagos y las células dendríticas y altera la función de las neuronas. Los resultados de estas acciones son inmunodeficiencia y demencia asociada al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). *HTR*, hipersensibilidad de tipo retardado. (Modificado de Fauci AS: The human immunodeficiency virus: infectivity and mechanisms of pathogenesis, *Science* 239:617-622, 1988.)

virus T-tropicos y una reducción de los linfocitos T CD4, con la consiguiente reducción del número total de linfocitos T (células que expresan CD3) por ausencia de función cooperadora (fig. 62-9).

El VIH induce diversos efectos citopatológicos que pueden destruir los linfocitos T (tabla 62-3). Entre éstos figura el aumento de la permeabilidad de la membrana plasmática, la formación de sincitios y la inducción de la apoptosis (muerte celular programada), debido a la acumulación de copias no integradas de ADN circular del genoma en los linfocitos T CD4 no permisivos. Las proteínas accesorias del VIH son importantes para su replicación y su virulencia. La proteína Nef es esencial para favorecer la progresión de la infección por VIH hasta el SIDA. Se ha observado que las personas infectadas con mutantes naturales del gen *nef* del VIH y los primates infectados con mutantes del virus de la inmunodeficiencia de los simios, el cual carece de *nef*, no desarrollan SIDA («pacientes sin progresión»).

La respuesta inmunitaria desplegada frente a la infección por el VIH trata de controlar la infección vírica, pero contribuye a la patogénesis. Se generan anticuerpos neutralizantes frente a la gp120. Sin embargo, el virus recubierto de anticuerpos continúa siendo infeccioso y es absorbido por los macrófagos. Los linfocitos T CD8 desempeñan una función clave para controlar la progresión de la enfermedad asociada al VIH. Los linfocitos T CD8 pueden destruir las células infectadas mediante una acción citotóxica directa y pueden producir factores supresores que restringen la replicación vírica, como quimiocinas que también inhiben la unión



**Figura 62-9** Evolución cronológica y estadios de la enfermedad producida por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Tras los síntomas iniciales semejantes a los de una mononucleosis sigue un período de latencia clínica prolongado. La infección inicial se produce por el virus R5-M-tropico y posteriormente aparece el virus X4-T-tropico. La reducción progresiva del número de linfocitos T CD4, incluso durante el período de latencia, permite que aparezcan infecciones oportunistas. Los estadios de la infección por VIH están definidos por la concentración de linfocitos T CD4 y la aparición de enfermedades oportunistas. *ARC*, complejo relacionado con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). (Modificado de Redfield RR, Burke DS: HIV infection: the clinical picture *Sci Am* 259:90-98, 1988, actualizado en 1996.)

**Tabla 62-3** Medios del virus de la inmunodeficiencia humana para escapar del sistema inmunitario

| Característica   | Función  |
|--|--|
| Infección de linfocitos y macrófagos                       | Inactivación de un elemento clave de las defensas inmunitarias |
| Inactivación de linfocitos cooperadores CD4                | Pérdida del activador y controlador del sistema inmunitario    |
| Variación antigénica de gp120 (a través de mutación)       | Elusión de la detección de los anticuerpos                     |
| Glucosilación amplia de gp120                              | Elusión de la detección de los anticuerpos                     |
| Diseminación intercelular directa y formación de sincitios | Elusión de la detección de los anticuerpos                     |

del virus a su correceptor. Los pacientes con ciertos MHC (antígeno leucocitario humano [HLA] B27 o B57) unen de modo preferencial péptidos del VIH en vez de péptidos celulares, de modo que las células infectadas se convierten en dianas para ser destruidas por los linfocitos T CD8, por lo que son más resistentes a la enfermedad por el VIH. Sin embargo, los linfocitos T CD8 han de ser activados por los linfocitos T CD4; el número de linfocitos T CD8 desciende en paralelo al número de linfocitos T CD4 y su reducción guarda relación con la progresión de la enfermedad al SIDA.

El VIH dispone de varios mecanismos para eludir el control por el sistema inmunitario. Las más significativas son la capacidad del virus para mutar y, por tanto, alterar su antigenicidad y evitar su eliminación por anticuerpos. El VIH altera la totalidad del sistema inmunitario al afectar a los linfocitos T CD4. La infección persistente de los macrófagos y los linfocitos T CD4 también mantiene al virus en una célula privilegiada para el sistema inmunitario y células en tejidos privilegiados inmunes (como el sistema nervioso central y los órganos genitales) (v. tabla 62-3).

La evolución de la infección por VIH discurre de manera paralela a la reducción del número de linfocitos T CD4 y la cantidad de virus en sangre (v. fig. 62-9). Poco después de la transmisión sexual, el VIH infecta y agota los linfocitos T CD4 que expresan CCR5 del tejido linfoide asociado al intestino (GALT). Durante la fase aguda de la infección se registra un importante aumento de la producción de virus ( $10^7$  partículas por ml de plasma). La proliferación de los linfocitos T y las respuestas frente a las células infectadas favorece un síndrome semejante a la mononucleosis. Las concentraciones séricas de virus descienden durante el período de latencia clínica, pero la replicación continúa en los ganglios linfáticos. El virus también permanece en estado de latencia en los macrófagos, las CD, los linfocitos T de memoria y las células pluripotenciales

hematopoyéticas. En una fase más avanzada de la enfermedad, las concentraciones de virus en sangre aumentan, las concentraciones de CD4 están significativamente reducidas, las concentraciones de CD8 también disminuyen, los virus T-tropicos aumentan, se ha destruido la estructura de los ganglios linfáticos y el paciente queda inmunodeprimido.

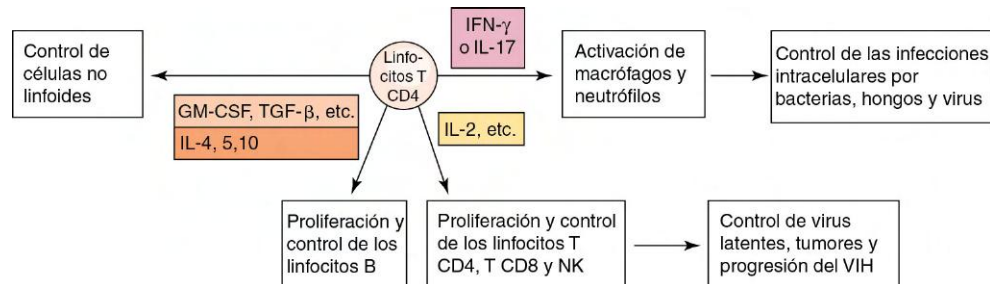
El papel principal de los linfocitos T CD4 cooperadores en el inicio de la respuesta inmunitaria y de HTR queda subrayado por la desaparición de la respuesta inmunitaria originada por la infección por VIH (fig. 62-10). Los linfocitos T CD4 activados desencadenan las respuestas inmunitarias al segregar las citocinas necesarias para la activación de los macrófagos, otros linfocitos T, linfocitos B y linfocitos citotóxicos naturales. Cuando no existen linfocitos T CD4 o no son funcionales (recuentos de linfocitos T CD4 inferiores a  $200/\mu\text{l}$ ), las respuestas inmunitarias específicas de antígeno (especialmente las respuestas inmunitarias celulares) se ven alteradas y las respuestas humorales carecen de control alguno. La desaparición de los linfocitos T CD4 TH1 y TH17 responsables de activar los macrófagos y los neutrófilos permite la adquisición de muchas infecciones intracelulares oportunistas características del SIDA (p. ej., hongos y bacterias intracelulares). La reducción en el número y la incapacidad de activar los linfocitos T CD8 aumenta el riesgo de recurrencia de los virus latentes, entre los que se incluyen la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LEMP) por poliomavirus JC, así como infecciones por el virus del herpes simple (VHS), el virus de la varicela-zóster (VVZ), el citomegalovirus (CMV) y también los linfomas asociados al virus de Epstein-Barr (VEB) y el sarcoma de Kaposi asociado al virus herpes humano 8 (VHH-8).

Además de inmunodepresión, el VIH puede provocar diversas anomalías neurológicas. Las células de la microglía y los macrófagos son los tipos celulares infectados de modo predominante por el VIH en el cerebro. Los monocitos y las células de la microglía infectadas pueden desprender sustancias neurotóxicas o factores quimiotácticos que estimulen las respuestas inflamatorias y la muerte de neuronas en el cerebro. La inmunodepresión también aumenta el riesgo de sufrir infecciones oportunistas en el cerebro.

## Epidemiología

El SIDA se detectó por primera vez en hombres homosexuales en EE.UU., aunque se ha extendido con proporciones epidémicas por toda la población (cuadro 62-3; figs. 62-11 y 62-12). Aunque las cifras siguen aumentando, en el año 2011 se observó una disminución de esta tendencia debido a las campañas de prevención.

El VIH procede del virus de la inmunodeficiencia de los simios y a nivel genético se parece sobre todo al virus del



**Figura 62-10** Los linfocitos T CD4 tienen un papel crítico en la activación y la regulación de la respuesta inmunitaria mediada por células, en especial frente a los patógenos intracelulares. La pérdida de linfocitos T CD4 inducida por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) provoca una pérdida de las funciones mostradas, especialmente las respuestas de hipersensibilidad de tipo retardado y el control de la respuesta inmunitaria por parte de las citocinas. *GM-CSF*, factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos; *IFN- $\gamma$* , interferón; *IL-2, etc.*, interleucina 2, etc.; *NK*, citolíticos; *TGF- $\beta$* , factor transformador del crecimiento  $\beta$ .

## CUADRO 62-3

**Epidemiología de las infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)****Factores de la enfermedad/víricos**

El virus con envoltura se inactiva fácilmente y se debe transmitir con los líquidos corporales

La enfermedad tiene un período prodrómico largo

El virus puede transmitirse antes de que aparezcan síntomas identificables

**Transmisión**

El virus está presente en la sangre, el semen y las secreciones vaginales

Véanse los modos de transmisión en la [tabla 62-4](#)

**¿Quién corre riesgos?**

Adictos a drogas por vía parenteral, individuos sexualmente activos con muchas parejas (homosexuales y heterosexuales), prostitutas, recién nacidos de madres positivas al VIH, parejas sexuales de individuos infectados

Receptores de sangre y trasplantes de órganos y hemofílicos tratados antes de 1985 (antes de que se realizaran programas de cribado)

**Geografía/estación**

Es una epidemia en expansión por todo el mundo

No hay incidencia estacional

**Métodos de control**

Los fármacos antivirales limitan la progresión de la enfermedad

Se están ensayando vacunas para su prevención y tratamiento

Las relaciones sexuales seguras y monógamas limitan su difusión

Se deben utilizar agujas de inyección estériles

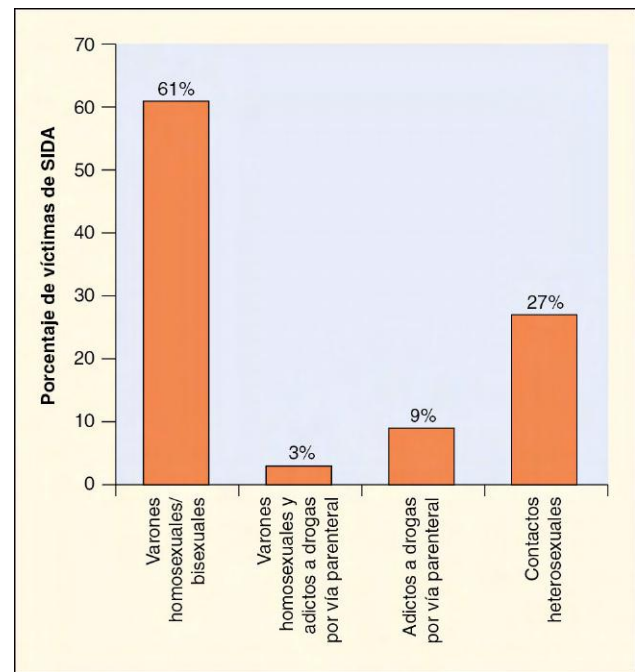
Se deben desarrollar programas a gran escala de cribado de sangre de las transfusiones, de los órganos para trasplante y de los factores de coagulación utilizados por los hemofílicos

chimpancé. El VIH-2 se parece más al virus de la inmunodeficiencia del simio. La primera infección en el ser humano se produjo en África antes de los años treinta, pero pasó desapercibida en las zonas rurales. La migración de individuos infectados hacia las ciudades y el aumento del uso de jeringuillas no estériles después de 1960 introdujo el virus en los centros de población, y la aceptación cultural de la prostitución facilitó su transmisión.

**Distribución geográfica**

Las infecciones por VIH-1 se están extendiendo por todo el mundo, y el mayor número de casos de SIDA corresponde al África Subsahariana, aunque el número de casos también crece en Asia, EE.UU. y el resto del mundo (v. [fig. 62-12](#)). El VIH-2 es más frecuente en África (especialmente en África Occidental) que en EE.UU. y otras regiones del planeta. La transmisión heterosexual es la forma principal de transmisión del VIH-1 y del VIH-2 en África, y tanto los hombres como las mujeres pueden estar igualmente afectados por este virus. El VIH-2 produce una enfermedad semejante, pero menos grave que el SIDA. Los diversos clados del VIH-1 presentan una distribución geográfica diferente.

Aunque es raro, existen casos de supervivientes de larga duración. Algunos de estos casos se deben a la infección por cepas del VIH que carecen de la proteína funcional Nef. La

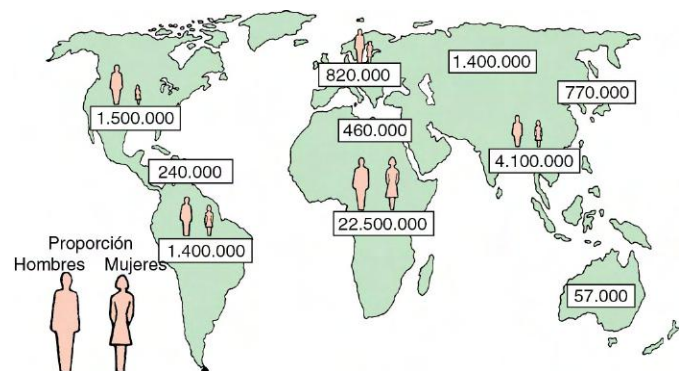


**Figura 62-11** Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Estadísticas de EE.UU. hasta 2011. Los porcentajes de casos de SIDA se presentan por categoría de exposición en hombres, mujeres y niños menores de 13 años. En EE.UU., a diferencia de África y muchas otras partes del mundo, los homosexuales masculinos son la categoría de exposición más amplia. Sin embargo, los adictos a drogas por vía parenteral y las parejas heterosexuales son cada vez más frecuentes. (De los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades: *HIV in the United States: at a glance*. [www.cdc.gov/hiv/resources/factsheets/us.htm](http://www.cdc.gov/hiv/resources/factsheets/us.htm). Consultado el 9 de agosto de 2012.)

resistencia frente al virus guarda relación con la ausencia o la mutación del correceptor para quimiocinas CCR5 del virus o con tipos específicos de HLA.

**Transmisión**

La presencia del VIH en sangre, semen y secreciones vaginales de los individuos infectados y el prolongado período de infección asintomático son los factores que han favorecido la diseminación de la enfermedad por contacto sexual y contagio con sangre y hemoderivados ([tabla 62-4](#)). El feto y el



**Figura 62-12** Estimaciones máximas del número de personas con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) a finales de 2009. El número total acumulado estimado de adultos infectados por VIH a nivel mundial en 2009 era aproximadamente de 33,5 millones: más de 7.000 nuevas infecciones al día; muertes, 1,8 millones. Las tasas de infección varían ampliamente en las distintas regiones del mundo. Las tasas más elevadas se dan en el África Subsahariana. (Modificado de UNAIDS: *2006 AIDS epidemic update maps*. [http://data.unaids.org/pub/EpiReport/2006/12-Maps\\_2006\\_EpiUpdate\\_eng.pdf](http://data.unaids.org/pub/EpiReport/2006/12-Maps_2006_EpiUpdate_eng.pdf). Consultado el 1 de junio de 2012.)

**Tabla 62-4** Transmisión de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

| Vías                                    | Transmisión específica  |
|---|---|
| <b>Vías de transmisión conocidas</b>    |   |
| Inoculación en sangre                   | Transfusión de sangre y hemoderivados<br>Compartir agujas entre adictos a drogas por vía parenteral<br>Pinchazo con una aguja, herida abierta y contacto con membranas mucosas en personal sanitario<br>Agujas de tatuaje |
| Transmisión sexual                      | Relaciones sexuales anales y vaginales  |
| Transmisión perinatal                   | Transmisión intrauterina<br>Transmisión periparto<br>Leche materna  |
| <b>Vías que no provocan transmisión</b> |   |
| Contacto personal directo               | Miembros del grupo familiar<br>Personal sanitario no expuesto a sangre  |

recién nacido pueden adquirir el virus a partir de una madre infectada. Sin embargo, el VIH *no* se transmite por contacto casual, manos, abrazos, besos, tos, estornudos, picaduras de insectos, agua, alimentos, utensilios, retretes, piscinas o baños públicos.

### Población de máximo riesgo

La población que presenta un riesgo máximo de contraer una infección por VIH son las personas sexualmente activas (homosexuales y heterosexuales), los drogadictos por vía parenteral y sus parejas sexuales y los recién nacidos de madres positivas para el VIH, y existe una representación desproporcionada de afroamericanos e hispanos en la población positiva para el VIH.

Tal como se ha indicado, inicialmente el SIDA se describió en hombres jóvenes homosexuales promiscuos y todavía abunda en la comunidad homosexual. Las relaciones sexuales anales son un modo eficaz de transmitir el virus. Sin embargo, las relaciones heterosexuales por contacto vaginal y el consumo de drogas por vía parenteral se han convertido en las vías principales de transmisión del VIH en la población. La frecuencia del VIH en los drogodependientes se debe a la costumbre de compartir las agujas de jeringuillas contaminadas, lo cual constituye una práctica bastante común en los recintos en los que los drogodependientes acostumbra a inyectarse. Solamente en la ciudad de Nueva York más del 80% de los drogadictos por vía intravenosa son positivos al análisis de anticuerpos frente al VIH, y actualmente son la principal fuente de transmisión heterosexual y congénita del virus. Las agujas para tatuajes y la tinta contaminada son otros posibles mecanismos de transmisión del VIH.

Con anterioridad al año 1985, los individuos que recibieron transfusiones de sangre o trasplantes de órganos y los hemofílicos que recibían factores de coagulación de sangre mezclada presentaban un riesgo muy elevado de contraer la infección por el VIH. El virus se diseminó en muchos países a través de profesionales sanitarios que compartían o utilizaban de manera incorrecta agujas de jeringuillas o ciertos instrumentos. Los cribados adecuados de los productos sanguíneos y de los tejidos de trasplante han eliminado prácticamente el riesgo de transmisión del VIH por transfusión (v. fig. 62-12). Los hemofílicos que reciben factores de coagulación mezclados disfrutaban de una protección aún mayor gracias al tratamiento adecuado de estos factores para eliminar los virus (calor prolongado) o a la utilización de proteínas de ingeniería genética.

Los profesionales sanitarios corren un gran riesgo de infección por VIH por pinchazo accidental con una aguja, cortes o por contacto de la sangre contaminada con pequeñas heridas de la piel y las membranas mucosas. Afortunadamente, los estudios de las víctimas de pinchazos de agujas han demostrado que se produce seroconversión en menos del 1% de los que han estado en contacto con sangre positiva para el VIH.

### Enfermedades clínicas

El SIDA es una de las epidemias más devastadoras que se recuerdan. La mayoría de individuos infectados por el VIH acaba presentando sintomatología y la inmensa mayoría de éstos sucumbe finalmente a la enfermedad en ausencia de tratamiento. La enfermedad por el VIH progresa desde una infección asintomática hasta inmunodepresión profunda descrita como SIDA (caso clínico 62-1; v. fig. 62-9). Las enfermedades relacionadas con el SIDA engloban esencialmente infecciones oportunistas, cáncer y los efectos directos del VIH sobre el sistema nervioso central (tabla 62-5).

Los síntomas iniciales tras la infección por VIH (fase aguda, 2 a 4 semanas después de la infección) se pueden parecer a los de la gripe o la mononucleosis, con una meningitis «aséptica» o un exantema que aparece hasta 3 meses después de la infección (cuadro 62-4). Al igual que en la mononucleosis por el VEB, los síntomas se derivan de las respuestas inmunitarias de los linfocitos T desencadenadas por una extensa infección de las células presentadoras de antígenos (macrófagos). Estos síntomas desaparecen espontáneamente en el plazo de 2 a 3 semanas, y van seguidos de un período de infección asintomática o una linfadenopatía generalizada persistente que puede durar varios años. Durante este período, el virus se multiplica en los ganglios linfáticos.

El deterioro de la respuesta inmunitaria está indicado por el aumento de la sensibilidad a los microorganismos patógenos oportunistas, especialmente aquellos controlados por los linfocitos T CD4, los macrófagos activados, los linfocitos T CD8 y las respuestas de HTR (p. ej., levaduras, virus herpes o bacterias intracelulares). El inicio de los síntomas está relacionado con la reducción del número de linfocitos T CD4 por debajo de 350/ $\mu$ l y el aumento de las concentraciones de virus (determinadas mediante técnicas relacionadas con la reacción en cadena de la polimerasa [PCR]) y proteína p24 en sangre. El SIDA totalmente desarrollado aparece cuando los recuentos de linfocitos T CD4 descienden por debajo de 200/ $\mu$ l (con frecuencia hasta 50/ $\mu$ l o indetectables) y la carga vírica supera las 75.000 copias/ml, e implica la aparición de enfermedades más graves, incluido el síndrome caquetizante por VIH (adelgazamiento y diarrea durante más de 1 mes), infecciones oportunistas, neoplasias malignas y demencia (v. tabla 62-5).

El SIDA se puede manifestar de distintas formas, incluidas linfadenopatía y fiebre, infecciones oportunistas, tumores malignos y demencia relacionada con el SIDA.

### Linfadenopatía y fiebre

Pueden aparecer linfadenopatía y fiebre, que se desarrollan de forma gradual y que pueden ir acompañadas de adelgazamiento y malestar. Estos síntomas pueden persistir indefinidamente o bien progresar. Entre los síntomas también pueden figurar diversas infecciones oportunistas, diarrea, sudoración nocturna y fatiga. En África, el adelgazamiento patológico se denomina *caquexia por el VIH (slim disease)*.

### Infecciones oportunistas

Las infecciones normalmente benignas provocadas por microorganismos como *Candida albicans* y otros hongos, virus de ADN capaces de producir enfermedades recurrentes, parásitos

## CASO CLÍNICO 62-1

## Un caso inicial de VIH/SIDA

Elliott y cols. (*Ann Int Med* 98:290-293, 1983) publicaron que en julio de 1981 un varón de 27 años consultó por disuria, fiebre, escalofríos, sudoración nocturna, debilidad, disnea, tos productiva con esputo blanco, anorexia y adelgazamiento de 8 kg. Durante los 7 años previos había estado recibiendo cuatro infusiones mensuales de concentrado de factor VIII para corregir la hemofilia. No tenía ningún otro factor de riesgo para la infección por VIH. En agosto se visualizaron infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax y en septiembre los resultados analíticos fueron hemoglobina 10,7 g/dL, leucocitos 4.200/mm<sup>3</sup> con 50% de leucocitos polimorfonucleares y 2% de cayados, 36% de linfocitos y 12% de monocitos. Se reconoció anticuerpo IgG frente a citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, toxoplasma, antígeno de superficie de la hepatitis B y núcleo (*core*) de la hepatitis B. Se sugirió una deficiencia inmunitaria por la falta de respuesta en las pruebas cutáneas de la tuberculina, la parotiditis y la candidiasis. La existencia de *Pneumocystis jirovecii* en una muestra teñida con plata metenamina de una biopsia transbronquial de pulmón llevó al tratamiento con trimetoprima-sulfametoxazol oral. Los episodios de muguet por *Candida albicans* obligaron a administrar ketoconazol. En mayo de 1982 desarrolló esplenomegalia con adenopatías y fue ingresado en el hospital con un recuento leucocitario de 2.100/mm<sup>3</sup> y sólo un 11% de linfocitos. En este momento se detectó *Mycobacterium avium-intracellulare* en la médula ósea, los ganglios linfáticos y los granulomas, y el recuento linfocitario era 448/mm<sup>3</sup>, comparado con los valores normales de 2.668/mm<sup>3</sup>. Estas cifras no respondieron a la estimulación con mitógenos. En julio de 1982 los recuentos de linfocitos totales se redujeron hasta 220/mm<sup>3</sup>, con 45/mm<sup>3</sup> linfocitos T positivos con CD3 (normal 1.725 y 64, respectivamente) y un cociente CD4/CD8 de 1:4 (normal 2,2:1). El paciente siguió empeorando y falleció a finales de septiembre de 1982. Se aisló citomegalovirus del pulmón y el hígado y *M. avium-intracellulare* en la mayor parte de las muestras de tejido. En 1981 el SIDA era una enfermedad recientemente descrita y no se había descubierto el VIH. Los anticuerpos monoclonales y el inmunofenotipado eran técnicas nuevas. El paciente se infectó por VIH a partir del concentrado del factor VIII en una época en la cual no se hacía el estudio de detección selectiva habitual de los hemoderivados.

y bacterias de crecimiento intracelular, pueden provocar una enfermedad significativa tras el agotamiento de los linfocitos T CD4 provocado por el VIH y la consiguiente disminución de los linfocitos T CD8 (v. tabla 62-5). La **neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP)** es un cuadro clínico diagnóstico de SIDA. La candidiasis bucal (hongos), la toxoplasmosis cerebral y la meningitis criptocócica también aparecen con frecuencia, así como infecciones prolongadas y varias infecciones víricas, como el molusco contagioso por poxvirus; los papovavirus (virus JC, que ocasiona la leucoencefalopatía multifocal progresiva); recurrencias de los virus herpes (p. ej., VHS; virus de la varicela-zóster; VEB [leucoplaquia vellosa de la boca, linfomas asociados al VEB]), y CMV (especialmente retinitis, neumonía y enfermedad intestinal). La tuberculosis y otras enfermedades micobacterianas, junto a la diarrea asociada a microorganismos patógenos habituales (especies de *Salmonella*,

**Tabla 62-5** Enfermedades indicadoras del síndrome de inmunodeficiencia adquirida\*

| Infección                       | Enfermedad (seleccionada)   |
|---------------------------------|---|
| <b>Infecciones oportunistas</b> |   |
| Protozoos                       | Toxoplasmosis cerebral<br>Criptosporidiosis con diarrea<br>Isosporiasis con diarrea   |
| Fúngicas                        | Candidiasis del esófago, la tráquea y los pulmones<br>Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> (llamado anteriormente <i>P. carinii</i> )<br>Criptococosis (extrapulmonar)<br>Histoplasmosis (diseminada)<br>Coccidioidomicosis (diseminada)                |
| Víricas                         | Infección por citomegalovirus<br>Infección por virus del herpes simple (persistente o diseminada)<br>Leucoencefalopatía multifocal progresiva (virus JC)<br>Leucoplaquia vellosa provocada por el virus de Epstein-Barr                                       |
| Bacterianas                     | Complejo <i>Mycobacterium avium intracellulare</i> (diseminado)<br>Cualquier enfermedad micobacteriana «atípica»<br>Tuberculosis extrapulmonar<br>Septicemia por <i>Salmonella</i> (recurrente)<br>Infecciones bacterianas piógenas (múltiples o recurrentes) |
| <b>Tumores oportunistas</b>     | Sarcoma de Kaposi<br>Linfoma primario del cerebro<br>Otros linfomas no hodgkinianos   |
| <b>Otras</b>                    | Síndrome de caquexia por VIH<br>Encefalopatía del VIH<br>Neumonía intersticial linfoide   |

Modificada de Belshe RB: *Textbook of human virology*, 2.ª ed., St. Louis, 1991, Mosby.

VIH, virus de inmunodeficiencia humana.

\*Manifestaciones de la infección por VIH que definen el SIDA, según los criterios de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades.

*Shigella* y *Campylobacter*) y microorganismos inusuales (especies de criptosporidios, micobacterias, especies del género *Amoeba*), también constituyen problemas frecuentes.

### Tumores malignos

El tumor maligno más destacado que se desarrolla en pacientes con SIDA es el sarcoma de Kaposi asociado al VHH-8, un cáncer cutáneo infrecuente y, en otras circunstancias, benigno, que se disemina hacia los órganos internos en los pacientes inmunodeficientes. También son prevalentes los linfomas relacionados con el VEB.

### Demencia relacionada con el SIDA

La demencia relacionada con el SIDA puede ser el resultado de una infección oportunista o una infección por VIH de las células de la microglía y las neuronas del cerebro. Los

#### CUADRO 62-4

##### Resumen clínico

Un ex adicto a la heroína de 32 años presentó un cuadro semejante a mononucleosis de 2 semanas de duración. Refería haber sufrido sudoración nocturna y fiebre de manera esporádica a lo largo de 3 años, y posteriormente candidiasis, retinitis por citomegalovirus y neumonía por *Pneumocystis*. Su recuento de linfocitos T CD4 es menor de 200/μL. Se instauró un tratamiento antiretroviral de gran actividad.

pacientes con este cuadro pueden padecer un deterioro progresivo de su capacidad intelectual y otros síntomas de trastornos neurológicos similares a los de las primeras fases de la enfermedad de Alzheimer. También puede darse un proceso de deterioro neurológico como consecuencia de la infección por alguno de los diversos patógenos oportunistas.

### Diagnóstico de laboratorio

Los análisis de infección por VIH se realizan por una de estas tres razones: 1) para identificar a las personas que padecen la infección con el fin de instaurar un tratamiento farmacológico antiviral; 2) para identificar a los portadores que pueden transmitir la infección a otros sujetos (especialmente donantes de sangre o de órganos, mujeres embarazadas y parejas sexuales); 3) para realizar un seguimiento de la enfermedad y confirmar el diagnóstico de SIDA, o 4) para valorar la eficacia del tratamiento (tabla 62-6). La naturaleza crónica de la enfermedad permite el uso de análisis serológicos para comprobar la infección por VIH, los cuales se complementan por medio de la detección genómica y la cuantificación por técnicas relacionadas con la PCR. Desafortunadamente los análisis serológicos son incapaces de identificar a personas infectadas recientemente. El virus del VIH se desarrolla con dificultad en los tejidos tisulares, por lo que no se lleva a cabo el aislamiento del virus. El hallazgo del antígeno vírico p24, la enzima retrotranscriptasa, o grandes cantidades de ARN vírico en muestras de sangre indica la presencia de infección reciente o bien una fase tardía de la enfermedad (v. fig. 62-9).

### Genómica

Algunos métodos nuevos de detección y cuantificación de los genomas de VIH presentes en la sangre se han convertido en una pieza clave del seguimiento de la evolución de una infección por el VIH, así como de la eficacia del tratamiento antiviral. Tras convertir el ARN vírico en ADN por medio de una retrotranscriptasa (suministrada por el laboratorio), se puede detectar el ADNc sintetizado a partir del genoma vírico mediante PCR y cuantificarlo a través de la PCR en tiempo real, amplificación de ADN de cadena ramificada y otros métodos (v. cap. 5). La determinación de la carga vírica (cantidad de genoma presente en sangre) permite controlar la evolución de la enfermedad y la eficacia del tratamiento.

**Tabla 62-6** Pruebas de laboratorio del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

| Análisis                                     | Objetivo                                     |
|--|--|
| Serología                                    |  |
| Análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas | Cribado inicial                              |
| Aglutinación con látex                       | Cribado inicial                              |
| Prueba rápida de anticuerpos orales          | Cribado inicial                              |
| Western blot (para anticuerpos)              | Análisis de confirmación                     |
| Inmunofluorescencia                          | Análisis de confirmación                     |
| RT-PCR ARN virión                            | Detección del virus en sangre                |
| RT-PCR en tiempo real                        | Cuantificación del virus en sangre           |
| ADN de cadena ramificada                     | Cuantificación del virus en sangre           |
| Antígeno p24                                 | Marcador precoz de infección                 |
| Aislamiento del virus                        | Prueba no disponible con facilidad           |
| Proporción de linfocitos T CD4:CD8           | Guarda relación con la enfermedad por el VIH |

ADN, ácido desoxirribonucleico; ARN, ácido ribonucleico; RT-PCR, reacción en cadena de la polimerasa-retrotranscriptasa.

### Serología

Los anticuerpos frente al VIH pueden desarrollarse lentamente, en la mayoría de pacientes tardan de 4 a 8 semanas en aparecer; sin embargo, hasta en el 5% de los infectados pueden llegar a tardar 6 meses (v. fig. 62-9). Para el control habitual se utilizan análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas (ELISA) o pruebas de hemaglutinación. Sin embargo, la prueba de ELISA puede dar resultados falsos positivos y no detectar una infección reciente. En consecuencia, para confirmar los resultados seropositivos se utilizan procedimientos más específicos, como el análisis de Western blot. El análisis de Western blot (v. cap. 47, fig. 47-7) determina la presencia de anticuerpos frente a antígenos víricos (p24 o p31) y glucoproteínas (gp41 y gp120/160). Existen también pruebas de detección selectiva rápidas, que detectan anticuerpos específicos en la sangre o los líquidos orales en un frotis en torunda de las encías.

### Estudios inmunológicos

El estado de una infección por VIH se puede deducir de un análisis de subpoblaciones de linfocitos T. En los individuos infectados por VIH, el número total de linfocitos CD4 y la proporción CD4:CD8 son *excesivamente bajos*. La concentración concreta de linfocitos CD4 identifica la fase del SIDA. El comienzo del tratamiento se suele decidir en función del recuento de linfocitos T CD4.

### Tratamiento, prevención y control

En todo el mundo se ha iniciado un intenso esfuerzo para elaborar fármacos antivirales y vacunas eficaces frente al VIH. En el cuadro 62-5 se observa una lista de los principales tratamientos antivirales (hasta 2011). Los fármacos anti-VIH aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense se pueden clasificar en **inhibidores de la unión o la fusión-penetración, inhibidores análogos de nucleósidos de la retrotranscriptasa, inhibidores no nucleósidos de la retrotranscriptasa o inhibidores de proteasas**.

La inhibición de la unión al correceptor CCR5 con un agonista del receptor (maraviroc) o de la fusión de la envoltura vírica y la membrana celular con un péptido (T-20: enfuvirtida), que bloquea la acción de la molécula gp41, evitará el primer acontecimiento dentro de la infección. La inhibición de la integrasa impide todos los acontecimientos posteriores durante la replicación del virus. La inhibición de la retrotranscriptasa impide el comienzo de la replicación vírica al inhibir la síntesis de ADNc. La azidotimidina (AZT), la didesoxiinosina (ddI), la didesoxicitidina (ddC) y otros análogos de nucleósidos son fosforilados por enzimas celulares y son incorporados al ADNc por la retrotranscriptasa para interrumpir la síntesis de la cadena de ADN. Los inhibidores no nucleósidos de la retrotranscriptasa (nevirapina) inhiben la enzima por medio de otros mecanismos. Los inhibidores de la proteasa bloquean la morfogenia del virión inhibiendo la escisión de las poliproteínas Gag y Gag-Pol. Las proteínas víricas y el virión generado son inactivos. La mayor parte de los fármacos frente al VIH tienen importantes efectos secundarios y se siguen buscando fármacos frente al VIH más nuevos. Cada uno de los pasos de la replicación y todas las proteínas víricas están siendo objeto como posible diana terapéutica en los ensayos con nuevos fármacos frente al VIH.

La AZT fue el primer fármaco eficaz frente al VIH. Aunque se sigue administrando a los lactantes de madres VIH positivas durante las 6 semanas posteriores al parto, el uso en monoterapia de la AZT o de otro análogo de nucleótido está disminuyendo. El tratamiento anti-VIH que se suele administrar en este momento es una combinación de varios antivirales, que se conoce como **tratamiento antirretroviral de gran activi-**



## CUADRO 62-5

**Posibles tratamientos antivirales en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana****Análogos nucleósidos inhibidores de la retrotranscriptasa (NRTI)**

Azidotimidina (AZT)  
 Didesoxicitidina (ddC)  
 Didesoxiinosina (ddI)  
 d4T (estavudina)  
 3TC (lamivudina)  
 Tenofovir disoproxil fumarato (clase adenosina)  
 ABC (abacavir)  
 FTC (emtricitabina)

**Inhibidores no nucleósidos de la retrotranscriptasa (NNRTI)**

Nevirapina  
 Delavirdina\*  
 Efavirenz  
 Etravirina  
 Rilpivirina

**Inhibidores de la proteasa (IP)**

Saquinavir  
 Tipranavir  
 Darunavir  
 Ritonavir  
 Indinavir  
 Lopinavir  
 Nelfinavir  
 Amprenavir\*  
 Fosamprevavir  
 Atazanavir

**Inhibidores de la unión y la fusión**

Inhibidor de CCR5 (maraviroc)  
 T-20 (enfuvirtida)

**Inhibidor de la integrasa**

Raltegravir

**Ejemplos de tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA)**

Efavirenz/tenofovir/emtricitabina (EFV/TDF/FTC)  
 Ritonavir-atazanavir potenciado + tenofovir/emtricitabina (ATV/r + TDF/FTC)  
 Ritonavir-darunavir potenciado + tenofovir/emtricitabina (DRV/r + TDF/FTC)  
 Raltegravir + tenofovir/emtricitabina  
 Abacavir/zidovudina/lamivudina

\*Ya no se encuentran disponibles.

dad (TARGA) (v. cuadro 62-5). El uso de una mezcla de fármacos con distintos mecanismos de acción tiene menos riesgos de generar resistencias. Los tratamientos múltiples permiten reducir hasta casi hacer desaparecer las concentraciones de virus en la sangre y reducir la mortalidad y morbilidad en muchos pacientes con SIDA avanzado. Estos fármacos a menudo son difíciles de tolerar y cada fármaco posee sus propios efectos adversos. La personalización del TARGA para cada paciente puede minimizar los efectos adversos de los fármacos, facilitar la pauta de toma de los fármacos y permitir que el paciente vuelva a disfrutar de una salud y un estilo de vida

prácticamente normales. Algunos TARGA se combinan en un solo comprimido que se toma una sola vez al día para mejorar el cumplimiento. El tratamiento se debe iniciar en individuos con síntomas de SIDA, enfermedades que definen el SIDA o cuando el recuento de linfocitos T CD4 disminuye por debajo de 200/ $\mu$ l. El tratamiento también se puede plantear cuando la carga vírica es alta (>100.000), aunque el recuento de linfocitos CD4 supere 350/ $\mu$ l. Se sugiere también administrar tratamiento para la profilaxis postexposición (p. ej., pinchazo de aguja) si se detecta VIH en el paciente. El TARGA es caro y puede exigir la toma de muchos comprimidos cada día.

**Educación**

La vía principal de control de la infección por VIH es la educación de la población respecto a los métodos de transmisión y las medidas que pueden impedir la transmisión del virus. Por ejemplo, las relaciones monógamas, la práctica del sexo seguro y el uso de preservativos reducen la posibilidad de contagio. Puesto que las agujas contaminadas son la principal fuente de VIH entre los drogodependientes por vía parenteral, se debe insistir en la importancia de no compartir las agujas. La reutilización de las agujas contaminadas en las clínicas fue la fuente de brotes de SIDA en los países del bloque de la antigua Unión Soviética y otras naciones. En algunos lugares se ha trabajado para proporcionar material estéril a los drogadictos por vía parenteral. Una exitosa campaña de formación contra el VIH llevada a cabo en Uganda ha demostrado ser más eficaz que los fármacos antivirales a la hora de salvar vidas.

**Control de órganos, sangre y hemoderivados**

Los donantes potenciales de sangre y órganos se criban antes de proceder a donar sangre, tejidos o hemoderivados. Los individuos que obtienen resultados positivos en los análisis para el VIH no deben donar sangre. Los individuos que anticipan una necesidad futura de sangre, como los que están en lista de espera para cirugía, deberían considerar la donación de sangre con anterioridad. Para limitar la epidemia mundial, también se debe iniciar un control de la sangre en los países en vías de desarrollo.

**Control de la infección**

Los procedimientos de control de la infección por VIH son los mismos que los del virus de la hepatitis B. Entre ellos se incluye el uso de sangre universal y precauciones con los líquidos corporales, que se fundamentan en la suposición de que todos los pacientes pueden ser portadores del VIH y otros microorganismos patógenos transmitidos por sangre. Entre las precauciones se incluyen el llevar ropa protectora (p. ej., guantes, mascarilla, gafas) y utilizar otras barreras que impidan el contacto con hemoderivados. Nunca se deben reutilizar jeringuillas ni instrumentos quirúrgicos a no ser que se desinfecten adecuadamente. Las superficies contaminadas se deben desinfectar con lejía doméstica al 10%, etanol o isopropanol al 70%, glutaraldehído al 2%, formol al 4% o agua oxigenada al 6%. En cuanto a la ropa, para inactivar el VIH basta con lavarla en agua caliente con detergente.

**Abordajes para la profilaxis**

Existen muchas dificultades para el desarrollo de una vacuna frente al VIH. Para que una vacuna sea exitosa debe ser capaz de bloquear la infección inicial y el movimiento de los linfocitos T infectados a los ganglios linfáticos. Por otro lado, al igual que los virus herpes, la infección por el VIH establece rápidamente una infección crónica o latente. La vacuna debe inducir la producción de anticuerpos neutralizantes y la inmunidad mediada por células. La diana principal de los anticuerpos neutralizantes, la proteína gp120, es diferente entre los diferentes clados del VIH e incluso dentro de un mismo clado. Existen muchos

mutantes antigénicamente diferentes que cambian durante la infección del paciente. La inmunidad mediada por células es necesaria porque el virus puede diseminarse a través de puentes intercelulares y permanecer latente, eludiendo de este modo a los anticuerpos. El VIH también infecta e inactiva las células necesarias para iniciar una respuesta inmunitaria. Por último, el estudio de una vacuna es difícil y caro porque se debe evaluar un gran número de personas sensibles y se necesita un seguimiento prolongado para evaluar la eficacia de cada formulación.

Se han probado diferentes abordajes para el desarrollo de una vacuna frente al VIH. Las vacunas vivas atenuadas (p. ej., delección del gen *nef*) eran demasiado peligrosas porque pueden causar la enfermedad en los lactantes y pueden producir infecciones crónicas. Las vacunas con subunidades proteicas de gp120 o de su precursor gp160, por sí mismas sólo inducen la producción de anticuerpos frente a una sola cepa de VIH y no han resultado exitosas. Las vacunas más recientes frente al VIH ceban respuestas de linfocitos T con virus vectores (vaccinia, virus de la viruela del canario o adenovirus defectivos) o con una vacuna de ADN consistente en vectores de expresión eucariotas (plásmidos) que contienen el gen para gp160 (*env*) y otros genes del VIH. Esto se sigue de un refuerzo de proteínas con gp120 o gp160 para activar los linfocitos B y desarrollar anticuerpos neutralizantes. Las proteínas gp120 y gp160 son sintetizadas mediante ingeniería genética y son expresadas en diferentes sistemas de células eucariotas (p. ej., levaduras, baculovirus). Se está investigando una vacuna que induce anticuerpos frente al CD4 al que se unen las gp120, que puede ser capaz de inducir anticuerpos neutralizantes frente a la mayoría de las cepas de VIH.

La incorporación de un fármaco anti-VIH en cremas anticonceptivas ha demostrado cierta capacidad para reducir la transmisión del VIH. La circuncisión de los varones reduce su riesgo de infección.

## VIRUS LINFÓTROPO T HUMANO Y OTROS RETROVIRUS ONCÓGENOS

Inicialmente, la subfamilia Oncovirinae recibía el nombre de **virus tumorales de ARN**, y se han asociado al desarrollo de leucemias, sarcomas y linfomas en muchos animales. Estos virus no son citolíticos. Los miembros de esta familia se distinguen por el mecanismo de transformación celular (inmortalización) y, por tanto, por la prolongada duración del período de latencia transcurrido entre la infección y la aparición de la enfermedad (tabla 62-7).

Los **virus del sarcoma y de la leucemia aguda** han incorporado a su genoma genes celulares (protooncogenes) que codifican los factores del control de crecimiento (**v-onc**). Entre éstos se incluyen los genes que codifican diversas hormonas de crecimiento, receptores de hormonas de crecimiento, proteína cinasas y proteínas de unión al trifosfato de guanosina (proteínas-G), así como proteínas de unión al ADN nuclear. Estos virus pueden provocar la transformación de las células con relativa rapidez y son sumamente oncógenos. *No se ha identificado ningún virus humano de este tipo.*

Por lo menos se han identificado 35 oncogenes víricos diferentes (tabla 62-8). La transformación es el resultado del exceso de producción o la alteración de la actividad del producto del oncogén estimulador del crecimiento. El aumento de la proliferación celular favorece la transcripción, lo que también estimula la replicación vírica. La incorporación del oncogén en muchos de estos virus conlleva la sustitución de las secuencias correspondientes a los genes *gag*, *pol* o *env*, de manera que la mayoría de estos virus son defectuosos y

**Tabla 62-7** Mecanismos oncogénicos de los retrovirus

| Enfermedad               | Velocidad              | Efecto   |
|--------------------------|------------------------|--|
| Leucemia aguda o sarcoma | Rápida: oncogén        | Efecto directo<br>Creación de proteínas estimuladoras de crecimiento   |
| Leucemia                 | Lenta: transactivación | Efecto indirecto<br>Proteína de transactivación (Tax) o secuencias promotoras terminales de repetición largas que estimulan la expresión de los genes de proliferación celular |

necesitan de virus auxiliares para su replicación. Muchos de estos virus son endógenos y se transmiten verticalmente a través de las células germinales animales.

Los **virus de la leucemia**, como el VLTH-1, son competentes en términos de replicación, pero no pueden transformar las células *in vitro*. Provocan cáncer tras un **período de latencia prolongado** de, al menos, 30 años. Los virus de la leucemia favorecen la proliferación celular de forma más indirecta que los virus que codifican oncogenes. El VLTH-1 codifica un regulador de la transcripción, Tax, que es capaz de activar los promotores de la región LTR y genes celulares específicos (incluidos genes controladores del crecimiento, genes de citocinas como los que codifican la IL-2 y factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos) con el fin de estimular una proliferación excesiva de esas células. Asimismo, mediante la integración de otros genes controladores del crecimiento de la célula vecina situados en su proximidad, las secuencias genéticas potenciadoras y promotoras codificadas en la región LTR del virus pueden impulsar la expresión de las proteínas estimuladoras de crecimiento. La transformación neoplásica para producir leucemia precisa otros cambios genéticos que ocurren con mayor probabilidad debido al crecimiento estimulado de

**Tabla 62-8** Ejemplos representativos de oncogenes

| Función                                       | Oncogén                                     | Virus                                    |
|---|---|--|
| Tirosina cinasa                               | <i>Src</i>                                  | Virus del sarcoma de Rous                |
|   | <i>Abl</i>                                  | Virus de la leucemia murina de Abelson   |
|   | <i>Fes</i>                                  | Virus del sarcoma felino ST              |
| Receptores del factor de crecimiento          | <i>Erb-B</i> (receptor EGF)                 | Virus de la eritroblastosis de las aves  |
|   | <i>Erb-A</i> (receptor de hormona tiroidea) | Virus de la eritroblastosis de las aves  |
| Proteínas de unión al trifosfato de guanosina | <i>Ha-ras</i>                               | Virus del sarcoma murino de Harvey       |
|   | <i>Ki-ras</i>                               | Virus del sarcoma murino de Kirsten      |
| Proteínas nucleares                           | <i>Myc</i>                                  | Virus de la mielocitomatosis de las aves |
|   | <i>Myb</i>                                  | Virus de la mieloblastosis de las aves   |
|   | <i>Fos</i>                                  | Virus del osteosarcoma murino FBJ        |
|   | <i>Jun</i>                                  | Virus 17 del sarcoma de las aves         |

EGF, factor de crecimiento epidérmico; FBJ, Finkel-Biskis-Jinkins; ST, Synder-Theilen.

la célula infectada. Estos virus también se asocian a trastornos neurológicos no neoplásicos y otras enfermedades. Por ejemplo, el VLTH-1 provoca **leucemia linfocítica aguda de linfocitos T del adulto (LLAT)** y **mielopatía asociada al VLTH-1 (paraparesia espástica tropical)**, una enfermedad neurológica no oncogénica.

Entre los oncovirus humanos se encuentran el VLTH-1, el VLTH-2 y el VLTH-5, si bien el VLTH-1 es el único que se ha asociado de manera definitiva a una enfermedad (concretamente, LLAT). El VLTH-2 se aisló de formas atípicas de la tricoleucemia, mientras que el VLTH-5 se aisló de un linfoma cutáneo maligno. El VLTH-1 y el VLTH-2 presentan hasta un 50% de homología.

### Patogenia e inmunidad

El VLTH-1 se asocia a células y se transmite a través de ellas en las transfusiones sanguíneas, las relaciones sexuales o la lactancia materna. El virus penetra en la circulación sanguínea e infecta a los linfocitos T CD4 cooperadores. Además de en la sangre y los órganos linfáticos, estos linfocitos T tienen tendencia a residir en la piel, contribuyendo de esta forma a los síntomas de LLAT. Las neuronas también expresan un receptor de VLTH-1.

El VLTH puede replicarse, y es capaz de transcribir, traducir y procesar los genes *gag*, *pol* y *env* como se ha descrito en párrafos anteriores. Además de su acción sobre los genes víricos, la proteína Tax transactiva los genes celulares del factor de crecimiento de los linfocitos T, la IL-2 y su receptor (IL-2R), el cual activa el crecimiento de la célula infectada. Una proteína celular, HBZ, limita la actividad de Tax, lo que potencia la supervivencia celular. El virus puede permanecer latente o replicarse lentamente durante muchos años, aunque también puede inducir un crecimiento clónico de determinados clones de linfocitos T.

Hay un período de latencia prolongado (aproximadamente 30 años) antes de que aparezca la leucemia. A pesar de que el virus puede inducir un crecimiento policlónico excesivo de los linfocitos T, la leucemia de linfocitos T del adulto inducida por el VLTH-1 en los linfocitos T acostumbra a ser monoclonal.

Se producen anticuerpos frente a la gp46 y otras proteínas del VLTH-1. La infección por VLTH-1 también provoca inmunodepresión.

### Epidemiología

El VLTH-1 se transmite a través de las mismas vías que el VIH. Es endémico en el sur de Japón, el Caribe, África Central y entre los afroamericanos del sudeste de EE.UU. En las regiones endémicas de Japón, los niños adquieren el VLTH-1 a través de la leche materna, mientras que los adultos se infectan por vía sexual. El número de personas seropositivas en algunas regiones de Japón puede alcanzar hasta el 35% (Okinawa), con una mortalidad resultante de la leucemia que duplica la de otras regiones. El consumo de drogas por vía intravenosa y las transfusiones de sangre se están convirtiendo en los métodos más frecuentes de transmisión del virus en EE.UU. En EE.UU., los grupos de alto riesgo de infección de VLTH-1 y la seroprevalencia del VLTH-1 se aproximan a los del VIH.

### Enfermedades clínicas

La infección por VLTH acostumbra a ser asintomática pero puede progresar hasta LLAT, aproximadamente en 1 de cada 20 individuos en un período de 30 a 50 años. La LLAT provocada por el VLTH-1 es una neoplasia de los linfocitos cooperadores T CD4 que puede ser aguda o crónica. Las células malignas se han denominado «células en flor» porque

son pleomorfas y contienen núcleos lobulados. Además de un elevado recuento leucocitario en sangre, esta forma de LLAT se caracteriza por lesiones cutáneas similares a las que se observan en otra leucemia, el síndrome de Sézary. La LLAT suele ser mortal antes de transcurrido 1 año desde el diagnóstico, independientemente del tratamiento. El VLTH-1 puede ocasionar otras enfermedades, como la uveítis, las dermatitis infecciosas asociadas al VLTH y otros procesos inflamatorios.

### Diagnóstico de laboratorio

La infección por VLTH-1 se detecta utilizando ELISA para encontrar antígenos específicos del virus en sangre, mediante la reacción en cadena de la polimerasa-retrotranscriptasa (RT-PCR) para detectar ARN vírico o utilizando ELISA para detectar anticuerpos antivíricos específicos.

### Tratamiento, prevención y control

En algunos pacientes con LLAT ha sido eficaz una combinación de AZT e interferón  $\alpha$ . Sin embargo, no hay ningún tratamiento concreto aprobado para el tratamiento de la infección por VLTH-1.

Las medidas utilizadas para limitar la diseminación del VLTH-1 son las mismas que se utilizan para limitar la transmisión del VIH. Las formas de prevenir la transmisión del virus son las precauciones sexuales, el análisis de las donaciones de sangre, la mayor atención a los riesgos potenciales y a las enfermedades. El cribado de rutina del VLTH-1, el VIH, el virus de la hepatitis B y el virus de hepatitis C se lleva a cabo para proteger los suministros de sangre. Sin embargo, la transmisión de la infección materna a los niños es muy difícil de controlar.

## RETROVIRUS ENDÓGENOS

Existen diversos retrovirus que se han integrado y han pasado a formar parte de los cromosomas de personas y animales. De hecho, las secuencias de retrovirus pueden llegar a constituir hasta el 8% del genoma humano. En el ser humano se han detectado secuencias completas y parciales de provirus con secuencias genéticas similares a las del VLTH, virus del tumor mamario del ratón y otros retrovirus. Estos virus endógenos suelen carecer de la capacidad de replicación debido a que se han eliminado algunas de sus secuencias, a la inserción de codones de terminación o a transcripciones deficientes. Uno de estos retrovirus se puede detectar en el tejido placentario y se activa durante el embarazo. Este virus puede facilitar las funciones de la placenta. Otro retrovirus endógeno se asocia con el cáncer de próstata.

## CASO CLÍNICO Y PREGUNTAS

Un hombre de 28 años tenía varias molestias. Había padecido un caso grave de candidiasis bucal con febrícula, episodios de diarrea grave, en el último año perdió 8 kg de peso sin hacer dieta y, lo que es más grave, se quejaba de dificultades para respirar. En la radiografía pulmonar se observaron unos pulmones con un infiltrado bilateral, característico de la neumonía por *P. carinii*. Una muestra de heces reveló la presencia de *Giardia*. Era adicto a la heroína y admitió que compartía agujas.

1. ¿Qué análisis de laboratorio se deberían hacer para apoyar y confirmar un diagnóstico de infección por VIH y SIDA?
2. ¿Cómo adquirió la infección por VIH este paciente? ¿Cuáles son los otros comportamientos de riesgo de infección por VIH?

3. ¿Cuál era la base inmunológica del aumento de sensibilidad de este paciente a las infecciones oportunistas?
4. ¿Qué precauciones se deberían haber tenido al manipular las muestras de este paciente?
5. Se están elaborando diversos tipos de vacunas frente al VIH. ¿Cuáles son los posibles componentes de una vacuna frente al VIH? ¿Quiénes serían los receptores adecuados de una vacuna frente al VIH?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

## BIBLIOGRAFÍA

- Caldwell JC, Caldwell P: The African AIDS epidemic, *Sci Am* 274:62-68, 1996.
- Centers for Disease Control, Prevention: Updated U.S. Public Health Service guidelines for the management of exposures to HBV, HCV, and HIV and recommendations for postexposure prophylaxis, *MMWR Morb Mortal Recomm Rep* 50(RR-11):1-42, 2001.
- Cohen J, Powderly WG: *Infectious diseases*, ed 2, St Louis, 2004, Mosby.
- Doltch G, et al: Abortive HIV infection mediates CD4 T cell depletion and inflammation in human lymphoid tissue, *Cell* 143:789-801, 2010.
- Flint SJ, et al: *Principles of virology: molecular biology, pathogenesis and control of animal viruses*, ed 3, Washington, DC, 2009, American Society for Microbiology Press.
- Knipe DM, et al: *Fields virology*, ed 5, Philadelphia, 2006, Lippincott Williams & Wilkins.
- Kräusslich HG: *Morphogenesis and maturation of retroviruses*, Berlin, 1996, Springer-Verlag.
- Levy JA: *HIV and the pathogenesis of AIDS*, ed 7, Washington, DC, 2007, American Society for Microbiology Press.
- Morse SA, et al: *Atlas of sexually transmitted diseases and AIDS*, ed 3, St Louis, 2003, Mosby.
- Ng VL, McGrath MS: Human T-cell leukemia virus involvement in adult T-cell leukemia, *Cancer Bull* 40:276-280, 1988.
- Oldstone MBA, Vitkovic L: *HIV and dementia*, Berlin, 1995, Springer-Verlag.
- Stine GJ: *AIDS update 2011*, New York, 2011, McGraw-Hill.
- Strauss JM, Strauss EG: *Viruses and human disease*, ed 2, San Diego, 2007, Academic.

## Páginas web sobre VIH/SIDA y VLTH

- About.com: AIDS/HIV. <http://aids.about.com/>. Accessed June 1, 2012.
- AIDS Education Global Information System: *Homepage*. [www.aegis.com](http://www.aegis.com). Accessed June 1, 2012.
- Bennett NJ: HIV disease, 2011. <http://emedicine.medscape.com/article/211316-overview>. Accessed June 1, 2012.
- Centers for Disease Control and Prevention: *HIV/AIDS statistics and surveillance*. [www.cdc.gov/hiv/topics/surveillance/index.htm](http://www.cdc.gov/hiv/topics/surveillance/index.htm). Accessed June 1, 2012.
- National Institute of Allergy and Infectious Diseases: *HIV/AIDS*. [www.niaid.nih.gov/topics/hiv/aids/Pages/Default.aspx](http://www.niaid.nih.gov/topics/hiv/aids/Pages/Default.aspx). Accessed June 1, 2012.
- National Institute of Allergy and Infectious Diseases: *NIAID's HIV/AIDS research program*. [www.niaid.nih.gov/topics/hiv/aids/Pages/Default.aspx](http://www.niaid.nih.gov/topics/hiv/aids/Pages/Default.aspx). Accessed August 9, 2012.
- Szczypinska EM, et al. *Human T-cell lymphotropic viruses*, 2012. <http://emedicine.medscape.com/article/219285-overview>. Accessed June 1, 2012.
- UNAIDS: *Data and analysis*. [www.unaids.org/en/HIV\\_data/default.asp](http://www.unaids.org/en/HIV_data/default.asp). Accessed June 1, 2012.
- UNAIDS: *Homepage*. [www.unaids.org/](http://www.unaids.org/). Accessed June 1, 2012.
- University of California, San Francisco: *HIV InSite*. <http://hivinsite.ucsf.edu>. Accessed June 1, 2012.
- U.S. Department of Health and Human Services: *Clinical guidelines portal: federally approved HIV/AIDS medical practice guidelines*. <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>. Accessed June 1, 2012.

## Páginas web sobre tratamientos para el VIH

- Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents: *Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents*, 2011. Department of Health and Human Services. <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Accessed June 1, 2012.
- Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents: *Tables from Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents*, 2011. Department of Health and Human Services. [http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AA\\_Tables.pdf](http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AA_Tables.pdf). Accessed June 1, 2012.
- World Health Organization: *Rapid advice: antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents*, November 2009. [www.who.int/hiv/pub/arv/rapid\\_advice\\_art.pdf](http://www.who.int/hiv/pub/arv/rapid_advice_art.pdf). Accessed June 1, 2012.

## RESPUESTAS

1. El VIH infecta células que expresan receptores CD4 y receptores de quimiocinas CXCR4 o CCR5. Entre las mismas se encuentran los linfocitos T CD4, los macrófagos y las células dendríticas.
2. Tras unirse a los receptores de la superficie celular, el virus fusiona su envoltura con la membrana celular e introduce el contenido del virión y el genoma en el citoplasma. El genoma de ARN de cadena positiva (+) es transformado en ADN mediante un proceso de transcripción inversa. El ADN se integra en los cromosomas del hospedador y a continuación se transcribe de modo parecido a un gen muy activo del hospedador. El ARNm se transcribe, incluido un ARN+ de longitud completa, que se transforma en un nuevo genoma vírico. El virión se ensambla en membranas modificadas por glucoproteínas y a continuación la proteasa vírica escinde las proteínas del virión en proteínas individuales contenidas en el interior de la envoltura.
3. La mujer puede sufrir infecciones por otras bacterias intracelulares (p. ej., el complejo *Mycobacterium avium-intracellulare*, *Salmonella*); virus, especialmente virus herpes; infecciones fúngicas; así como neoplasias como el linfoma y el sarcoma de Kaposi.
4. Las relaciones sexuales sin protección, la exposición a sangre y hemoderivados contaminados y el consumo de drogas por vía intravenosa.
5. El tratamiento TARGA combina múltiples fármacos antirretrovirales para limitar la posible selección de mutantes resistentes. Los fármacos actúan sobre la retrotranscriptasa, la integrasa, la proteasa, el correceptor CCR5 o bloquean la fusión.

## CASOS CLÍNICOS: RESPUESTAS

1. El diagnóstico de SIDA se confirma demostrando la presencia del VIH y una concentración de linfocitos T CD4 inferior a 200/μl. La presencia del VIH se demuestra por la existencia de anticuerpos frente al VIH mediante técnicas ELISA y análisis de Western blot y por la presencia del genoma mediante RT-PCR o análisis genómicos similares. La concentración de linfocitos T CD4 suele determinarse mediante citometría de flujo.
2. Las conductas de alto riesgo de este hombre eran la adicción a la heroína y el compartir agujas en el sitio de consumo. Los factores de riesgo más importantes son las relaciones sexuales sin protección y el mantener relaciones sexuales con muchas parejas.
3. La reducción de la concentración de linfocitos T CD4 disminuye la capacidad del organismo para producir suficiente cantidad de interferón  $\gamma$  para activar a los macrófagos y otras respuestas protectoras TH1 relacionadas, que son necesarias para evitar y controlar las infecciones bacterianas, fúngicas y víricas.
4. Las muestras deben manejarse con las precauciones universales observadas durante el manejo de sangre. Los trabajadores deberían emplear guantes, así como gafas y ropa protectora.
5. El componente vírico más importante que debería incorporarse en una vacuna para generar anticuerpos protectores es la glucoproteína gp120 (o la glucoproteína precursora gp160). La gp120 es la proteína de adhesión vírica y los anticuerpos frente a esta proteína neutralizan el virus. Resulta interesante destacar que las respuestas de linfocitos T citotóxicos (linfocitos T CD8) se generan frente a otras proteínas, como las proteínas Gag. Dicha vacuna sería apropiada para personas con riesgo de contraer la infección, como profesionales sanitarios, individuos homosexuales o heterosexuales promiscuos y drogadictos.

Una mujer de 43 años consulta por un cuadro de cansancio, náuseas y molestias abdominales. Presentaba febrícula, su orina era de color amarillo oscuro y su abdomen se encontraba distendido y era doloroso a la palpación. Los estudios serológicos demostraron la presencia de anticuerpos inmunoglobulina M (IgM) frente al antígeno del núcleo (*core*) del virus de la hepatitis B (HBcAg) y la presencia de antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) y antígeno e de la hepatitis B (HBeAg). También presentaba IgG frente al virus de la hepatitis A.

1. *¿Qué aspectos son comunes a las hepatitis y cuáles son específicos a la debida al virus de la hepatitis B (VHB)?*
2. *¿Cómo puede transmitirse esta infección?*
3. *¿Cómo puede prevenirse y tratarse esta infección?*

Un varón de 41 años adicto a drogas por vía intravenosa consulta por un cuadro de cansancio, náuseas y molestias abdominales. Presentaba febrícula, su orina era de color amarillo oscuro y su abdomen se encontraba distendido y era doloroso a la palpación. Los estudios serológicos demostraron la presencia de anticuerpos IgG frente al HBsAg pero no se detectaron antígenos de virus de la hepatitis ni otros anticuerpos frente al VHB. El estudio de su suero mediante reacción en cadena de la polimerasa-retrotranscriptasa detectó genoma del virus de la hepatitis C.

4. *¿Está infectado este paciente por el VHB? ¿Ha estado el paciente infectado alguna vez por el VHB?*
5. *¿Cuál es el pronóstico más probable en este paciente?*
6. *¿Cómo puede tratarse esta infección?*

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

El alfabeto de los virus de la hepatitis engloba, al menos, seis virus, de A a E y G (tabla 63-1). A pesar de que en todos los casos el órgano diana es el hígado y los síntomas básicos de la hepatitis son semejantes, presentan grandes diferencias en su estructura, mecanismo de replicación y mecanismo de transmisión, así como en la evolución temporal y las secuelas de la enfermedad que provocan. Los virus de la hepatitis A (VHA) y de la hepatitis B (VHB) son los representantes clásicos de este grupo, mientras que los virus de las hepatitis C, G, E y el virus de la hepatitis D (VHD), el agente delta, se denominan virus de la hepatitis no A no B (HNANB). Existen otros virus que también pueden producir hepatitis.

Los virus de la hepatitis infectan y lesionan el hígado provocando los clásicos **síntomas de ictericia y secreción de enzimas hepáticas**. El virus específico implicado en cada trastorno se puede distinguir por la evolución, la naturaleza y la serología del cuadro. Estos virus se diseminan con rapidez debido a que los individuos infectados son infecciosos con anterioridad a la aparición de la sintomatología o incluso sin llegar a presentarla en absoluto.

La **hepatitis A**, que a veces se conoce como **hepatitis infecciosa**, 1) está provocada por un picornavirus, un virus de ácido ribonucleico (ARN); 2) se transmite por vía fecal-oral; 3) tiene un período de incubación de aproximadamente 1 mes, tras el cual aparecen bruscamente síntomas de ictericia; 4) no provoca una afección crónica del hígado, y 5) rara vez da lugar a un cuadro mortal.

La **hepatitis B**, antiguamente conocida como **hepatitis sérica**, 1) es causada por un hepadnavirus con un genoma de ácido desoxirribonucleico (ADN); 2) se transmite por vía parenteral a través de sangre o agujas, por contacto sexual y por vía perinatal;

3) tiene un período medio de incubación de aproximadamente 3 meses tras el cual aparecen síntomas de ictericia progresiva; 4) va seguido de hepatitis crónica en el 5-10% de los pacientes, y 5) se ha relacionado causalmente con el carcinoma hepatocelular primario (CHP). Más de un tercio de la población mundial se ha infectado por el VHB, lo que origina entre 1 y 2 millones de muertes al año. Sin embargo, la incidencia de la infección por el VHB se está reduciendo, especialmente en los lactantes, gracias al desarrollo y uso de la vacuna de subunidades frente a este virus.

El **virus de la hepatitis C (VHC)** también está muy extendido, existen más de 170 millones de portadores de la enfermedad. El VHC se transmite por las mismas vías que el VHB, pero provoca infecciones crónicas con mayor frecuencia. El VHC también aumenta el riesgo de sufrir CHP. El VHC es un flavivirus con un genoma de ARN. El **virus de la hepatitis G (VHG)** también es un flavivirus y da lugar a infecciones crónicas. El **virus de la hepatitis E (VHE)** es un virus entérico encapsulado de otra familia, con un genoma de ARN, que origina una enfermedad semejante a la asociada al VHA.

La **hepatitis D**, o **hepatitis delta**, es peculiar debido a que precisa de un VHB que se replique activamente como «virus auxiliar», por lo que solamente afecta a pacientes con infección activa por el VHB. El VHB proporciona la envoltura para el ARN del VHD y sus antígenos. El VHD agrava la sintomatología provocada por el VHB.

## VIRUS DE LA HEPATITIS A

El VHA provoca una hepatitis infecciosa que se transmite por vía fecal-oral. Las infecciones por el VHA acostumbran a ser el resultado del consumo de agua contaminada, marisco u otro tipo

**Tabla 63-1** Características comparativas de los virus de la hepatitis

| Característica                | Hepatitis A                | Hepatitis B  | Hepatitis C                                | Hepatitis D   | Hepatitis E   |
|-------------------------------|----------------------------|--|--|---|---|
| Nombre común                  | «Infecciosa»               | «Suero»  | «No A, no B, posttransfusión»              | «Agente delta»  | «Entérico no A, no B»                                 |
| Estructura del virus          | Picornavirus; cápside, ARN | Hepadnavirus; envoltura, ADN                               | Flavivirus; envoltura, ARN                 | Tipo viroide; envoltura, ARN circular   | Tipo calicivirus; cápside, ARN                        |
| Transmisión                   | Fecal-oral                 | Parenteral, sexual   | Parenteral, sexual                         | Parenteral, sexual  | Fecal-oral  |
| Inicio                        | Brusco                     | Insidioso  | Insidioso                                  | Brusco  | Brusco  |
| Período de incubación (días)  | 15-50                      | 45-160   | 14-180+                                    | 15-64   | 15-50   |
| Gravedad                      | Moderada                   | Ocasionalmente grave                                       | Habitualmente subclínica; cronicidad 70%   | Coinfección por VHB ocasionalmente grave; sobreinfección por VHB a menudo grave | Pacientes sanos, moderada; mujeres embarazadas, grave |
| Mortalidad                    | <0,5%                      | 1-2%   | Aprox. 4%                                  | Elevada o muy elevada   | Pacientes sanos, 1-2%; mujeres embarazadas, 20%       |
| Cronicidad/estado de portador | No                         | Sí   | Sí   | Sí  | No  |
| Otras enfermedades asociadas  | Ninguna                    | Carcinoma hepatocelular primario, cirrosis                 | Carcinoma hepatocelular primario, cirrosis | Cirrosis, hepatitis fulminante  | Ninguna   |
| Diagnóstico de laboratorio    | Síntomas e IgM anti-VHA    | Síntomas y títulos en suero de HBsAg, HBeAg e IgM anti-HBc | Síntomas y ELISA anti-VHC                  | ELISA anti-VHD  | —   |

ADN, ácido desoxirribonucleico; ARN, ácido ribonucleico; ELISA, análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas; HBc, núcleo (core) de la hepatitis B; HBeAg, antígeno e de la hepatitis B; HBsAg, antígeno de superficie de la hepatitis B; IgM, inmunoglobulina M; VHA, virus de la hepatitis A; VHC, virus de la hepatitis C; VHD, virus de la hepatitis D.

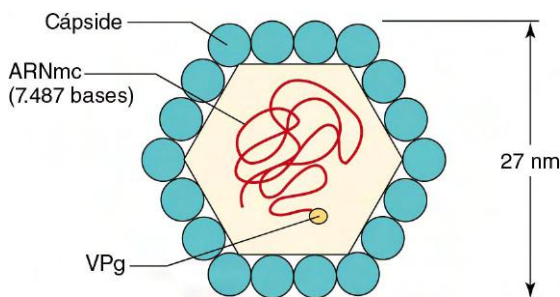
de alimentos. El VHA es un **picornavirus** que anteriormente se denominaba *enterovirus 72*, pero que se ha reclasificado en un nuevo género, *Heparnavirus*, basándose en su exclusivo genoma.

### Estructura

El VHA tiene una **cápside desnuda icosaédrica** de 27 nm que rodea un genoma de **ARN monocatenario de sentido positivo** constituido aproximadamente por 7.470 nucleótidos (fig. 63-1). El genoma del VHA tiene una proteína VPg unida al extremo 5' y una secuencia de poliadenilato unida al extremo 3'. La cápside es aún más estable al ácido y otros tratamientos que la de otros picornavirus (cuadro 63-1). Solamente existe un serotipo de VHA.

### Replicación

El VHA se replica de manera semejante a otros picornavirus (v. cap. 54). Interacciona de manera específica con el receptor celular del VHA glucoproteína 1 (RCVHA-1, también conocido como inmunoglobulina de linfocitos T y proteína de dominio de mucina [TIM-1]) expresado en los hepatocitos y en los linfocitos T. La estructura del RCVHA-1 puede variar entre diferentes individuos, de modo que ciertas formas específicas se correlacionan con la gravedad de la enfermedad.



**Figura 63-1** Estructura del picornavirus de la hepatitis A. La cápside icosaédrica está formada por cuatro polipéptidos víricos (VP1 a VP4). En el interior de la cápside hay un ácido ribonucleico monocatenario de sentido positivo (ARNmc) que contiene una proteína genómica vírica (VPg) unida a su extremo 5'.

Sin embargo, a diferencia de otros picornavirus, el VHA no es citolítico y se libera por exocitosis. Los cultivos de laboratorio de VHA se han adaptado al crecimiento en estirpes celulares primarias y continuas de riñón de mono, pero las cepas clínicas son difíciles de cultivar en cultivos celulares.

### Patogenia

El VHA se ingiere y es probable que llegue a la circulación sanguínea a través del revestimiento epitelial de la bucofaringe o los intestinos para alcanzar su objetivo, las células parenquimatosas del hígado (fig. 63-2). El virus se replica en los hepatocitos y en las células de Kupffer. En estas células se producen virus que después se secretarán con la bilis y desde ahí llegarán a las heces. El virus se elimina en grandes cantidades con las heces, aproximadamente 10 días antes de que aparezcan síntomas de ictericia o se puedan detectar anticuerpos.

#### CUADRO 63-1

##### Características del virus de la hepatitis A

Estable a:

- Acidez a pH 1
- Disolventes (éter, cloroformo)
- Detergentes
- Agua salada, aguas freáticas (meses)
- Deseccación (estable)

Temperatura:

- 4 °C: semanas
- 56 °C durante 30 minutos: estable
- 61 °C durante 20 minutos: inactivación parcial

Inactivado con:

- Cloración adecuada del agua potable
- Formol (0,35%, 37 °C, 72 horas)
- Ácido peracético (2%, 4 horas)
- $\beta$ -propiolactona (0,25%, 1 hora)
- Radiación ultravioleta (2  $\mu$ W/cm<sup>2</sup>/min)

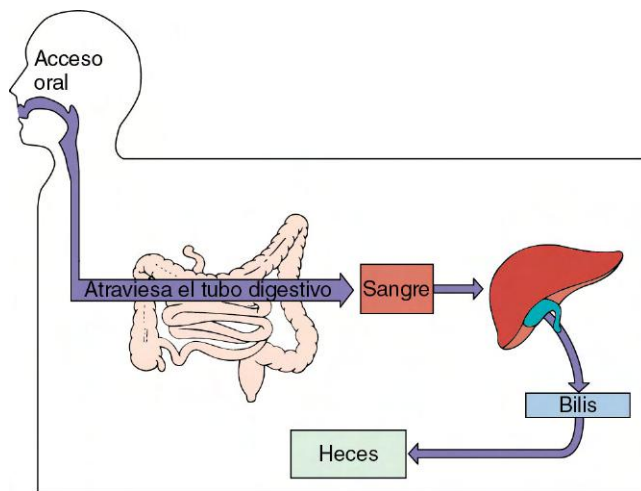


Figura 63-2 Diseminación del virus de la hepatitis A por el organismo.

El VHA se replica lentamente en el hígado sin producir efectos citopáticos manifiestos. A pesar de que el interferón limita la replicación vírica, se necesitan los linfocitos citolíticos naturales y los linfocitos T citotóxicos para destruir las células infectadas. Los anticuerpos, el complemento y la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos también facilitan la eliminación del virus y la inducción de la inmunopatología. La ictericia, resultado de las lesiones hepáticas, aparece cuando se pueden detectar las respuestas inmunitarias celulares y humorales frente al virus. La protección conferida por los anticuerpos frente a una nueva infección dura toda la vida.

La patología hepática provocada por la infección por el VHA no se puede distinguir histológicamente de la causada por el VHB. Es muy probable que esté relacionada con la inmunopatología y no se trate de una citopatología inducida por el virus. Sin embargo, a diferencia del VHB, el VHA es incapaz de iniciar una infección crónica y no está relacionado con el cáncer de hígado.

## Epidemiología

Aproximadamente el 40% de los casos agudos de hepatitis se asocian al VHA (cuadro 63-2). En una comunidad el virus se disemina con rapidez debido a que la mayoría de los individuos infectados son infecciosos entre 10 y 14 días antes de que aparezcan los síntomas, y el 90% de los niños infectados y entre el 25% y el 50% de los adultos presenta **infecciones inaparentes, aunque productivas**.

El virus se elimina con las heces en grandes cantidades y se difunde por la vía **fecal-oral**. El virus se disemina a través del agua contaminada, los alimentos y las manos sucias. El VHA es resistente a los detergentes, el pH ácido (pH 1) y las temperaturas de hasta 60 °C, y puede sobrevivir durante muchos meses en agua dulce y salada. Las aguas residuales sin tratar o tratadas incorrectamente pueden contaminar el agua corriente y el marisco. Los mariscos, especialmente las almejas, las ostras y los mejillones, son una importante fuente del virus como consecuencia de su eficaz actividad filtradora, por lo que pueden concentrar las partículas víricas incluso a partir de soluciones diluidas. Este fenómeno quedó muy claro en la epidemia de VHA que se produjo en Shangai (China) en 1988, cuando 300.000 individuos se infectaron con el virus tras consumir almejas procedentes de un río contaminado.

Los brotes de VHA suelen originarse a partir de un origen común (p. ej., agua corriente, restaurante, escuela infantil). La diseminación asintomática y el prolongado período de incubación (15 a 40 días) dificultan la identificación de dicho

## CUADRO 63-2

### Epidemiología de los virus de la hepatitis A (VHA) y E (VHE)

#### Factores de la enfermedad/víricos

Las cápsides de los virus son muy resistentes a la inactivación  
El período de contagio se extiende desde antes hasta después de los síntomas  
Los virus pueden originar una diseminación asintomática

#### Transmisión

Los virus se pueden transmitir por la vía fecal-oral  
La ingestión de alimentos y agua contaminados puede provocar una infección  
El VHA en el marisco procede de agua residual contaminada  
Los virus se pueden transmitir por manipuladores de alimentos, empleados de guarderías y niños

#### ¿Quién corre riesgos?

Individuos de zonas superpobladas, con higiene deficiente

**Niños:** enfermedad moderada, posiblemente asintomática; las guarderías son una fuente importante de diseminación del VHA

**Adultos:** aparición súbita de la hepatitis

**Mujeres embarazadas:** mortalidad elevada asociada al VHE

#### Geografía/estación

Distribución universal

No hay incidencia estacional

#### Métodos de control

Buena higiene

VHA: protección humoral pasiva de anticuerpos para los contactos

Vacuna inactivada

Vacuna atenuada en China

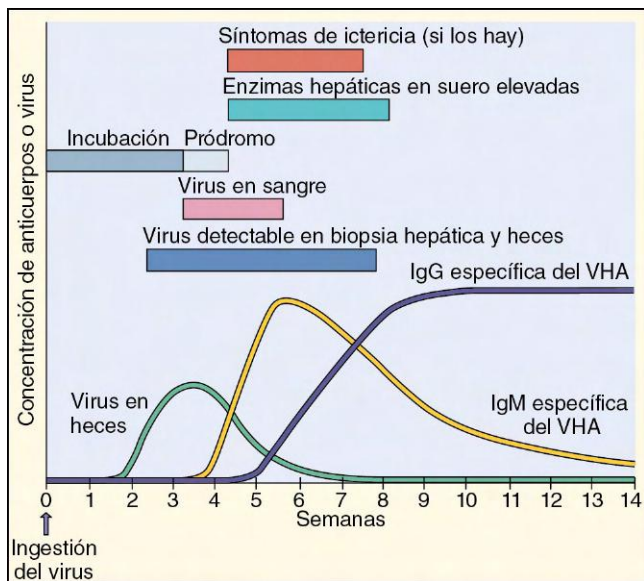
origen. Las escuelas infantiles son una importante fuente de diseminación del virus entre los niños que asisten a ellas y sus padres. Otro problema radica en el hecho de que los niños y el personal de las escuelas infantiles pueden estar en ellas de forma transitoria, por lo que el número de contactos con riesgo de contraer una infección por el VHA en una escuela infantil puede ser muy grande.

Una incidencia relativamente elevada de infecciones por el VHA está directamente relacionada con condiciones de higiene deficientes y de hacinamiento. La mayoría de los individuos infectados por el VHA en los países en vías de desarrollo son niños que tienen un cuadro moderado para después adquirir una protección inmunitaria durante toda la vida frente a nuevas infecciones. La tasa de seropositivos en los adultos oscila desde una proporción mínima del 13% de la población adulta de Suecia hasta un valor máximo del 88% en Taiwán y el 97% en Yugoslavia; la tasa de EE.UU. es del 41% al 44%.

## Enfermedades clínicas

Los síntomas provocados por el VHA son muy similares a los provocados por el VHB y se deben a las lesiones hepáticas producidas por la respuesta inmunitaria. Tal como se ha comentado previamente, la enfermedad es más moderada en los niños que en los adultos y suele ser asintomática. Los **síntomas aparecen bruscamente** entre 15 y 50 días después de la exposición, y se intensifican durante 4 a 6 días antes del comienzo de la fase icterica (ictericia) (fig. 63-3). Los síntomas





**Figura 63-3** Evolución cronológica de la infección por el virus de la hepatitis A (VHA). IgG, inmunoglobulina G; IgM, inmunoglobulina M.

iniciales consisten en fiebre, astenia, náuseas, pérdida de apetito y dolor abdominal. La ictericia se observa en el 70-80% de los adultos, pero tan sólo en el 10% de los niños (<6 años de edad). Durante el período de ictericia la intensidad de los síntomas va disminuyendo. La diseminación del virus a través de las heces precede en unos 14 días a la aparición de los síntomas, y se detiene al cesar éstos. En el 99% de los casos se consigue una curación completa de los casos a las 2-4 semanas del inicio.

La hepatitis fulminante de la infección por el VHA afecta de 1 a 3 individuos de cada 1.000, y su tasa de mortalidad es del 80%. A diferencia del VHB, rara vez se producen síntomas relacionados con la formación de complejos inmunitarios (p. ej., artritis, exantema) en personas infectadas por el VHA.

### Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico de la infección por el VHA generalmente se basa en la evolución cronológica de la sintomatología clínica, la identificación de una fuente infectada conocida y, lo que es más fiable, los resultados obtenidos con análisis serológicos específicos. La mejor forma de identificar una infección aguda por el VHA consiste en la detección de la IgM anti-VHA mediante un análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA) o radioinmunoanálisis. El aislamiento del virus no se intenta debido a que no existen sistemas eficaces de cultivos tisulares para ello.

### Tratamiento, prevención y control

La diseminación del VHA se reduce al interrumpir la transmisión fecal-oral del virus. Esto se consigue evitando el consumo de comida o agua potencialmente contaminadas y, especialmente, de marisco crudo. El lavado correcto de las manos, sobre todo en escuelas infantiles, hospitales mentales y otras instalaciones sanitarias, reviste una importancia clave. En general, el tratamiento con cloro del agua potable basta para eliminar el virus.

La profilaxis con inmunoglobulina sérica administrada antes o al principio del período de incubación (es decir, menos de 2 semanas después de la exposición) tiene una eficacia del 80% al 90% en la prevención de la aparición de enfermedad clínica.

### CUADRO 63-3

#### Características propias de los hepadnavirus

- El virus tiene un virión con envoltura que contiene un genoma de ADN circular, parcialmente bicatenario.
- Se replica mediante un ARN intermedio circular.
- El virus codifica y lleva una transcriptasa inversa.
- El virus codifica varias proteínas (HBsAg [L, M, S], antígenos HBe/HBc) que comparten secuencias genéticas, pero con distintos codones de inicio.
- El VHB tiene un tropismo tisular estricto por el hígado.
- Las células infectadas por VHB producen y segregan grandes cantidades de partículas de HBsAg que carecen de ADN.
- El genoma del VHB se puede integrar en el cromosoma de la célula hospedadora.

ADN, ácido desoxirribonucleico; ARN, ácido ribonucleico; HBc, antígeno del núcleo (core) de la hepatitis B; HBe, antígeno de la hepatitis B; HBsAg, antígeno de superficie de la hepatitis B; VHB, virus de la hepatitis B.

La Food and Drug Administration (FDA) estadounidense ha autorizado la administración de una **vacuna inactivada frente al VHA** para todos los niños y adultos de alto riesgo de infección, especialmente si van a viajar a regiones endémicas. La vacuna se administra a los niños a los 2 años y puede administrarse a los adultos con la vacuna del VHB. En China se utiliza una vacuna atenuada frente al VHA. Tan sólo existe un serotipo de VHA, y el virus solamente infecta a los seres humanos, factores que ayudan a garantizar el éxito de un programa de vacunación.

## VIRUS DE LA HEPATITIS B

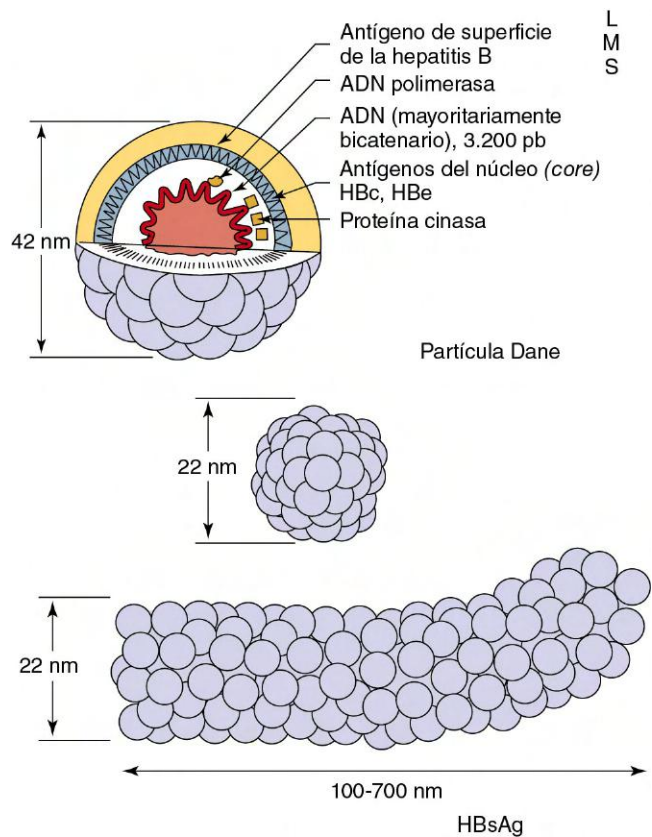
El VHB es el principal representante de los **hepadnavirus**. En esta familia se incluyen otros miembros (**cuadro 63-3**), como los virus de la hepatitis de la marmota, de la ardilla y del pato. Estos virus tienen tropismos tisulares y un abanico de hospedadores limitados. El VHB infecta el hígado y, en menor medida, los riñones y el páncreas del ser humano y el chimpancé. Los adelantos de la biología molecular han hecho posible estudiar el VHB a pesar de su limitado abanico de hospedadores y de la carencia de un sistema de cultivos celulares adecuado para su crecimiento *in vitro*.

### Estructura

El VHB es un virus de ADN pequeño con envoltura que presenta varias propiedades poco comunes (**fig. 63-4**). En concreto, su **genoma es una pequeña cadena circular de ADN parcialmente bicatenario** formado por tan sólo 3.200 bases. A pesar de ser un virus de ADN, el VHB codifica una **retrotranscriptasa** y se replica mediante un **intermediario de ARN**.

El virión, también denominado **partícula Dane**, tiene un diámetro de 42 nm. Su estabilidad es excepcionalmente elevada para un virus con envoltura. Los viriones resisten al tratamiento con éter, el pH bajo, la congelación y el calor moderado. Estas características facilitan la transmisión de una persona a otra y dificultan la desinfección adecuada.

El virión del VHB contiene una **proteína-cinasa** y una **polimerasa** con actividad de retrotranscriptasa y ribonucleasa H, una proteína P adherida al genoma que está rodeada del **antígeno del núcleo (core) de la hepatitis B (HBcAg)** y una envoltura que contiene la glucoproteína del **antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg)**. Una proteína del



**Figura 63-4** Virus de la hepatitis B (partícula Dane) y partículas del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg). El HBsAg esférico consiste esencialmente en la forma S del HBsAg con algo de M. El HBsAg filamentosos tiene formas S, M y L. ADN, ácido desoxirribonucleico; L, gp42; M, gp36; pb, par de bases; S, gp27.

**antígeno e de la hepatitis B (HBeAg)** comparte la mayor parte de su secuencia de proteínas con HBcAg, pero las células la procesan de forma distinta, se secreta principalmente hacia el suero, no se autoensambla (como los antígenos de la cápside) y expresa distintos determinantes antigénicos.

En el suero de las personas infectadas se liberan **partículas que contienen HBsAg**, las cuales superan el número de los viriones. Estas partículas pueden ser esféricas (aunque menores que la partícula Dane) o bien filamentosas (v. fig. 63-4). Son inmunógenas y se emplearon en la primera vacuna comercial frente al VHB.

La HBsAg, inicialmente denominada *antígeno Australiana*, incluye tres glucoproteínas (L, M y S) codificadas por el mismo gen y leídas en el mismo marco de lectura, pero traducidas a proteínas a partir de distintos codones AUG (adenina, uracilo, guanina) de inicio. La glucoproteína S (gp27; de 24 a 27 kDa) está incluida completamente en la glucoproteína M (gp36; de 33 a 36 kDa), que a su vez está contenida en la glucoproteína L (gp42; de 39 a 42 kDa). Todas ellas comparten las mismas secuencias de aminoácidos en su extremo C-terminal. En el virión se encuentran las tres formas de HBsAg. La glucoproteína S es el componente principal de las partículas de HBsAg. Se asocia de forma espontánea en partículas esféricas de 22 nm que se desprenden de las células. Las partículas filamentosas de HBsAg encontradas en el suero contienen esencialmente glucoproteína S y pequeñas cantidades de glucoproteínas M y L, así como otras proteínas y lípidos. Las glucoproteínas de HBsAg contienen determinantes específicos de grupo (denominados **a**) y determinantes específicos de tipo del VHB (denomina-

dos **d o y**, y **w o r**). La combinación de estos antígenos (p. ej., **ady**, **adw**) da lugar a ocho subtipos de VHB que constituyen útiles marcadores epidemiológicos.

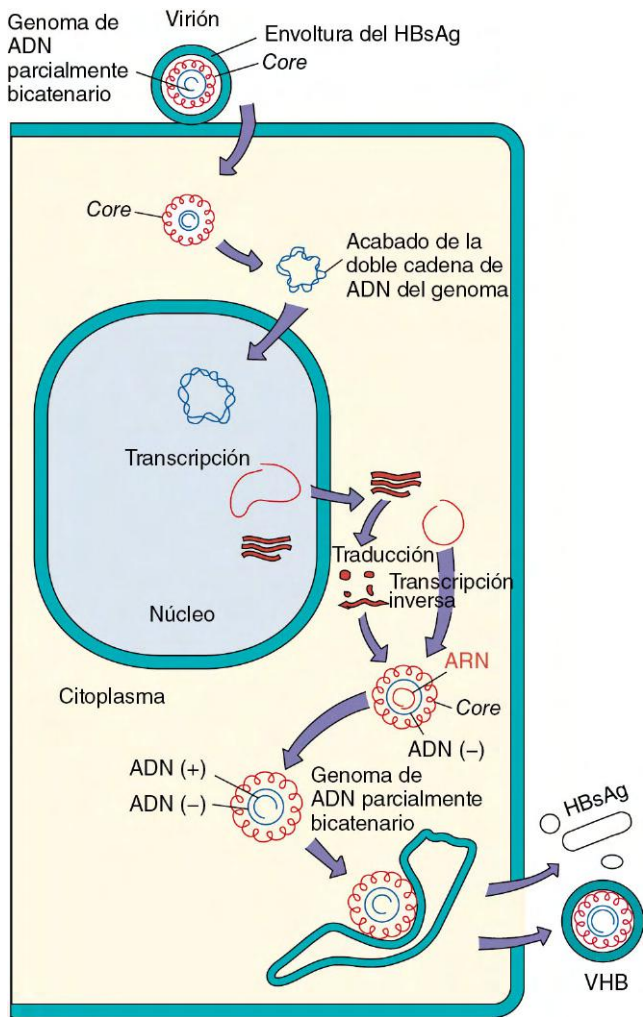
## Replicación

La replicación del VHB es peculiar debido a diversos motivos (v. cuadro 63-1). En primer lugar, el VHB tiene un tropismo por el hígado muy definido. Su pequeño genoma también impone restricciones, como ilustran sus características de transcripción y traducción. Además, *el VHB se replica a través de un intermediario de ARN y produce y secreta partículas que actúan como señuelos antigénicos (HBsAg)* (fig. 63-5).

La adhesión del VHB a los hepatocitos está mediada por las glucoproteínas HBsAg. Se ha propuesto la participación de diversos receptores de las células hepáticas, como el receptor de transferrina, el receptor de asialoglucoproteína y la anexina V hepática humana. No se conoce el mecanismo de entrada, pero la HBsAg se une a la albúmina sérica humana polimerizada y a otras proteínas séricas, y la unión y la captación de estas proteínas puede facilitar la captación del virus por las células hepáticas.

Cuando penetra en la célula hospedadora, la cadena parcial de ADN se completa para transformarse en un círculo completo de ADN bicatenario, y el genoma se transfiere al núcleo de la célula. La transcripción del genoma está controlada por elementos celulares de transcripción que se encuentran en los hepatocitos. El ADN se transcribe en tres clases principales (2.100, 2.400 y 3.500 bases) y dos clases secundarias (900 bases) de ARN mensajeros (ARNm) superpuestos (fig. 63-6). El ARNm de 3.500 bases tiene una longitud mayor que el genoma. Codifica los antígenos HBc y HBe, la polimerasa y un cebador proteico para la replicación del ADN, además de servir de molde para la replicación del genoma. Las HBc y HBe son proteínas similares que se producen a partir de distintos codones de inicio en fase de ARNm relacionados. Esto hace que haya diferencias en su procesamiento y estructura, **con liberación del antígeno HBe e incorporación del antígeno HBc al virión**. Igualmente, el ARNm de 2.100 bases codifica las glucoproteínas pequeñas y medianas a partir de distintos codones de inicio coordinados. El ARNm de 2.400 bases que codifica la glucoproteína mayor se superpone al ARNm de 2.100 bases. El ARNm de 900 bases codifica la proteína X que estimula la replicación vírica como transactivadora de la transcripción y como una proteína cinasa.

La replicación del genoma empieza con la producción de un ARNm de 3.500 bases de longitud mayor que el genoma. Se halla en la nucleocápside del *core* que contiene la ADN polimerasa dependiente de ARN (proteína P). Esta polimerasa tiene actividad de **retrotranscriptasa** y ribonucleasa H, pero el VHB carece de la actividad integrasa observada en la enzima de los retrovirus. El ARNm de 3.500 bases actúa como molde para la síntesis de una molécula de ADN de cadena negativa a partir de un cebador proteico de la proteína P que permanece unido al extremo 5' mediante un enlace covalente. Después de esto, el ARNm es degradado por la actividad ribonucleasa H a medida que se sintetiza el ADN de cadena positiva a partir del molde de ADN de sentido negativo. Sin embargo, este proceso es interrumpido por la adquisición de envoltura de la nucleocápside en las membranas del retículo endoplasmático o del aparato de Golgi que contienen HBsAg, capturando de esta manera genomas que contienen círculos de ADN-ARN con diferentes longitudes de ARN. La degradación continuada de los restos de ARN en el virión genera genomas de ADN parcialmente bicatenarios. A continuación, el virión abandona el hepatocito por exocitosis sin destruir la célula, pero no por lisis celular.

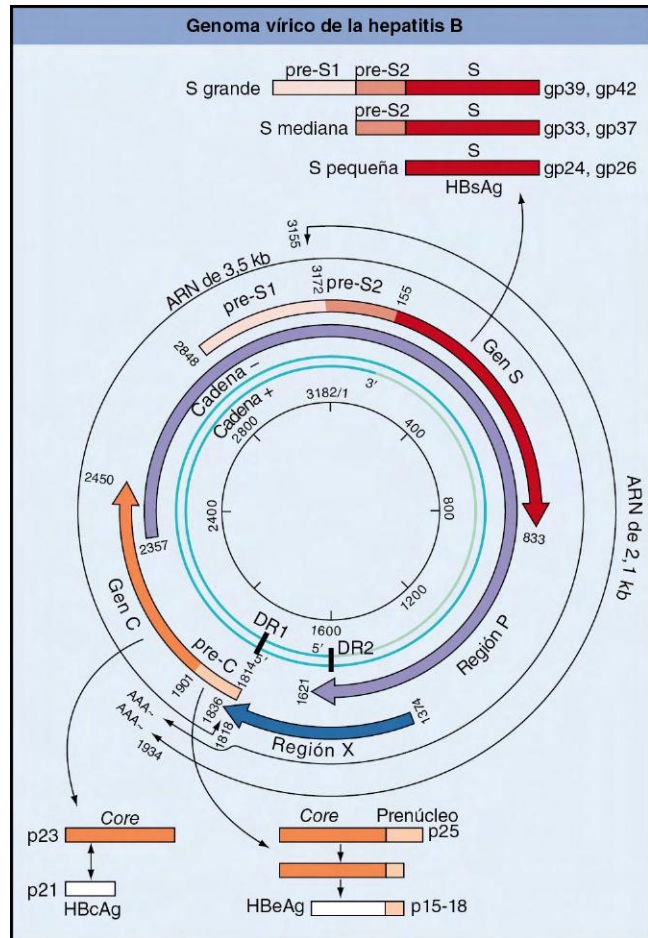


**Figura 63-5** Replicación del virus de la hepatitis B (VHB). Después de entrar en el hepatocito y desenvolverse el core de la nucleocápside, el genoma de ácido desoxirribonucleico (ADN) bicatenario parcial se completa con enzimas del core y se transfiere al núcleo de la célula. La transcripción del genoma da lugar a cuatro ARN mensajeros (ARNm), entre los que se encuentra una molécula de ARNm de longitud mayor que el genoma (3.500 bases). A continuación, el ARNm pasa al citoplasma y se traduce en una proteína. Las proteínas del core se ensamblan alrededor del ARNm de 3.500 bases y se sintetiza ADN de sentido negativo mediante la actividad de una retrotranscriptasa en el core. A continuación el ácido ribonucleico (ARN) se degrada cuando se sintetiza el ADN de sentido positivo (+). El core adquiere su envoltura antes de finalizar el ADN de sentido positivo y luego se desprende por exocitosis. HBsAg, antígeno de superficie de la hepatitis B.

Todo el genoma se puede integrar en la cromatina de la célula hospedadora. A menudo, en el citoplasma de las células que contienen ADN integrado del VHB se puede detectar HBsAg, pero no otras proteínas. No se conoce el significado del genoma de ADN integrado en la replicación del virus, aunque se ha encontrado ADN vírico integrado en células de carcinomas hepatocelulares.

**Patogenia e inmunidad**

El VHB puede provocar una enfermedad aguda o crónica, sintomática o asintomática. El hecho de que se produzca uno u otro de estos fenómenos parece depender de la respuesta inmunitaria de la persona frente a la infección (fig. 63-7). La detección de los componentes HBsAg y HBeAg del virión en la sangre indica la existencia de una infección activa. Las

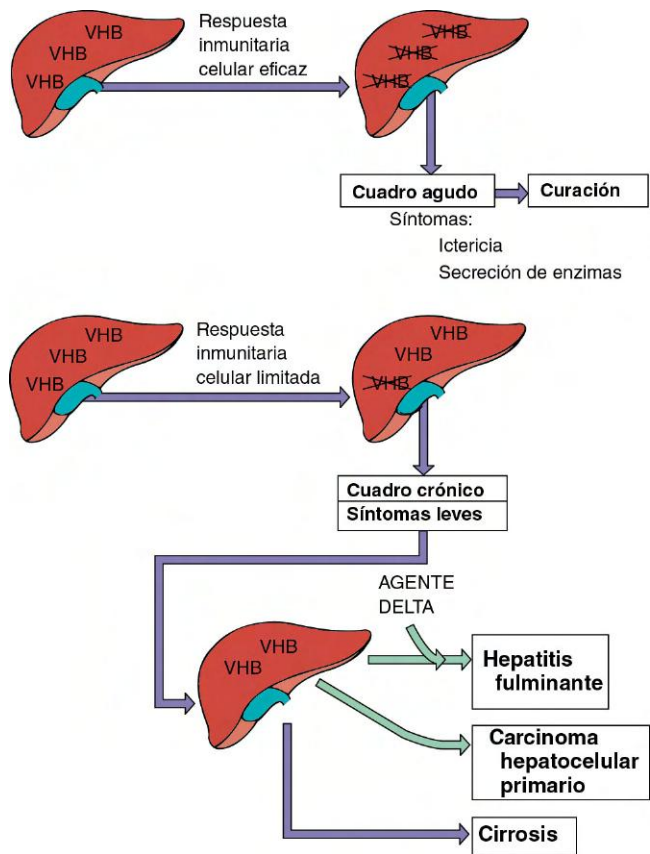


**Figura 63-6** ADN, ARN, ARNm y proteínas del virus de la hepatitis B. Los círculos verdes internos representan el genoma de ADN y el número de nucleótidos se detalla en el centro. DR1 y DR2 son secuencias repetidas directas de ADN que desempeñan un destacado papel en la replicación y la integración del genoma. El transcrito de 3.500 bases (círculo negro de trazo fino más externo) tiene una longitud mayor que el genoma y constituye el molde para la replicación del genoma. Los arcos destacados en un trazo más grueso representan ARNm para las proteínas víricas. Obsérvese que varias proteínas se traducen a partir de una misma molécula de ARNm, pero lo hacen a partir de distintos codones AUG y que los diferentes ARNm se solapan entre sí. AAA, poliA (poliadenilato) en el extremo 3' del ARNm; AUG, adenina, uracilo, guanina; C, ARNm C (antígeno del núcleo [core] [HBcAg]); E, ARNm E (antígeno de la hepatitis B [HBeAg]); HBsAg, antígeno de superficie de la hepatitis B; I, glucoproteína grande; m, glucoproteína mediana; P, cebador proteico de la polimerasa para la replicación; s, glucoproteína pequeña; S, ARNm S (HBsAg); X, ARNm X. (Modificado de Armstrong D, Cohen J: *Infectious diseases*, St. Louis, 1999, Mosby).

partículas HBsAg continúan siendo secretadas en sangre incluso después de que haya finalizado la producción de viriones y hasta la desaparición de la infección.

La principal fuente de virus infecciosos es la sangre, aunque el VHB se puede encontrar en el semen, la saliva, la leche, las secreciones vaginales y menstruales y el líquido amniótico. La forma más eficaz de adquirir el VHB es por inoculación directa del virus en la sangre (fig. 63-8). Otras vías habituales pero menos eficaces de infección son el contacto sexual y el parto.

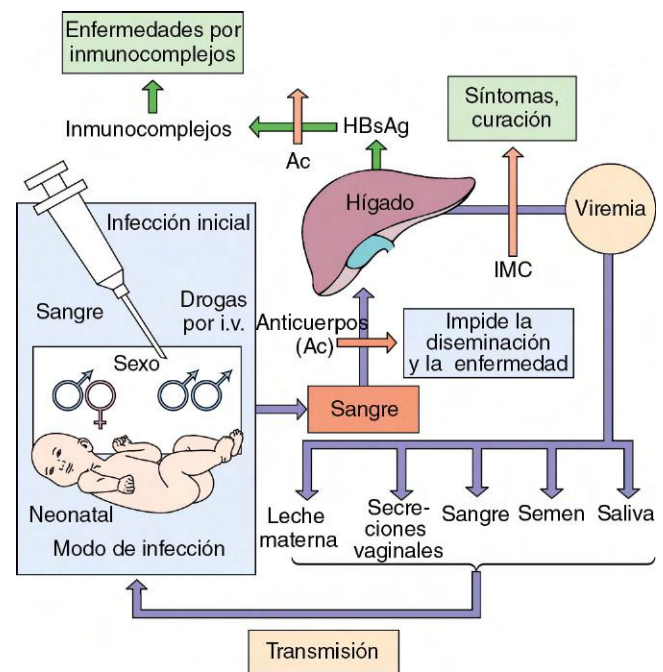
El virus empieza a replicarse en el hígado en el plazo de 3 días desde su adquisición, pero, tal como ya se ha dicho, puede que los síntomas no se observen hasta 45 días después o más, dependiendo de la dosis infectante, la vía de infección y la persona. El virus se replica en los hepatocitos y da lugar a efectos citopáticos mínimos. La infección evoluciona



**Figura 63-7** Principales determinantes de la infección aguda y crónica por el virus de la hepatitis B (VHB). El VHB infecta el hígado pero no provoca la citopatología directamente. La lisis inmunitaria celular de las células infectadas produce los síntomas y elimina la infección. Una inmunidad insuficiente puede dar lugar a un cuadro crónico. El cuadro crónico por el VHB predispone a una persona a padecer cuadros más graves. Las flechas moradas indican síntomas; las flechas verdes indican un posible cuadro resultante.

durante un período relativamente prolongado sin provocar lesiones hepáticas (p. ej., elevación de los valores de enzimas hepáticas) o síntomas. Durante este tiempo, las copias del genoma del VHB se integran en la cromatina del hepatocito y permanecen latentes. La construcción intracelular de formas filamentosas de HBsAg puede originar la citopatología de vidrio esmerilado del hepatocito característica de la infección por el VHB.

La inmunidad celular y la inflamación son las responsables de la aparición de los síntomas y la resolución eficaz de la infección por el VHB tras la destrucción de los hepatocitos infectados. Los epítomos del antígeno HBe son antígenos prominentes para los linfocitos T. Una respuesta insuficiente de los linfocitos T frente a esta infección generalmente provoca síntomas moderados, la incapacidad de eliminar la infección y la aparición de la hepatitis crónica (v. fig. 63-7). La infección crónica también disminuye la concentración de linfocitos T CD8, lo que impide la destrucción de las células infectadas. Los anticuerpos (generados por la vacuna) pueden conferir protección frente a la infección inicial al evitar la entrada del virus en el hígado. En una fase ulterior de la infección, las abundantes moléculas de HBsAg en el suero se unen a los anticuerpos neutralizantes e inhiben su acción, lo que limita su capacidad para curar una infección. Los inmunocomplejos formados entre HBsAg y anticuerpos anti-HBs contribuyen a la aparición de las reacciones de hipersensibilidad (tipo III), lo que provoca problemas como vasculitis, artralgias, exantema y lesiones renales.



**Figura 63-8** Diseminación del virus de la hepatitis B (VHB) en el organismo. La infección inicial por el VHB se contrae a través de una inyección, relaciones heterosexuales y homosexuales y parto. A continuación, el virus se extiende hasta el hígado, se replica, induce una viremia y se transmite por diversas secreciones corporales además de la sangre para iniciar un nuevo ciclo. Los síntomas están provocados por la inmunidad celular (IMC) y los inmunocomplejos formados entre los anticuerpos y el antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg). i.v., vía intravenosa.

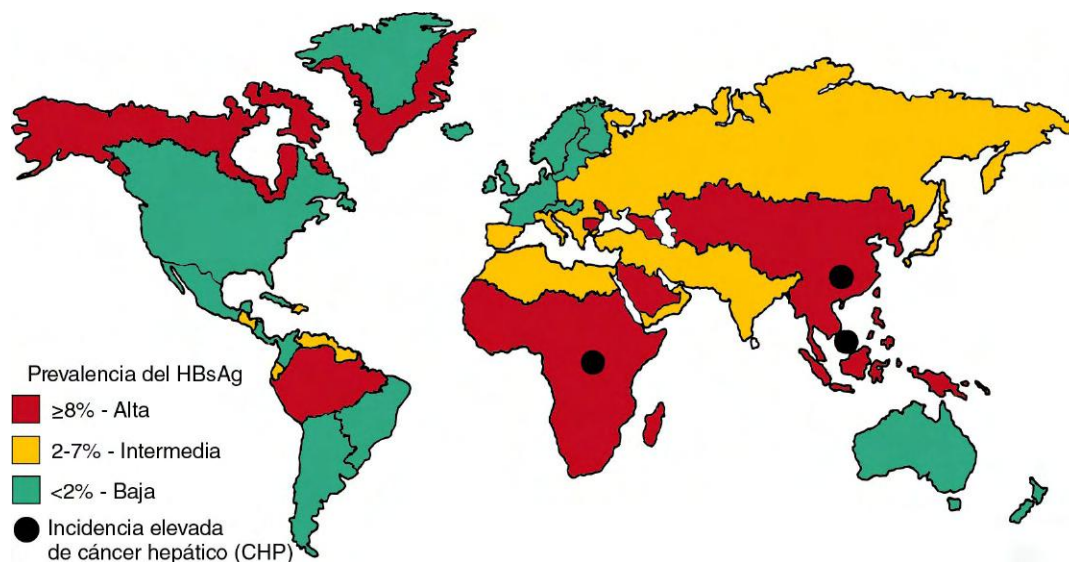
Los anticuerpos frente a HBe presentes en el suero no son protectores. La proteína HBeAg, como el HBsAg, es liberada al suero y durante su producción los anti-HBeAg se unen al antígeno y son indetectables.

Los lactantes y niños pequeños todavía tienen una respuesta inmunitaria celular inmadura y su capacidad de eliminar la infección es inferior, pero presentan un número menor de lesiones tisulares y síntomas más moderados. Hasta el 90% de los lactantes infectados durante el período perinatal se convierten en portadores crónicos. En este grupo de población la replicación vírica se mantiene a lo largo de un período prolongado.

Durante la fase aguda de la infección, el parénquima hepático sufre cambios degenerativos consistentes en hinchazón celular y necrosis, especialmente en los hepatocitos que rodean la vena central de un lóbulo hepático. El infiltrado celular inflamatorio está compuesto principalmente por linfocitos. La resolución de la infección hace posible la regeneración del parénquima. Las infecciones fulminantes, la activación de infecciones crónicas o la coinfección por el agente delta pueden ocasionar lesiones hepáticas permanentes y cirrosis.

### Epidemiología

En EE.UU. más de 12 millones de personas se han infectado por VHB (1 de cada 20) y cada año se producen 5.000 fallecimientos. A nivel mundial una de cada tres personas está infectada por VHB y se producen aproximadamente un millón de muertes anuales. Más de 350 millones de personas sufren infección crónica por el VHB en todo el mundo. En los países en vías de desarrollo hasta un 15% de la población puede infectarse al nacer o durante la infancia. Se han observado tasas elevadas de seropositividad en Italia, Grecia, África y el Sudeste Asiático (fig. 63-9). En algunas zonas del mundo



**Figura 63-9** Distribución mundial de los portadores de hepatitis B y del carcinoma hepatocelular primario (CHP). HBsAg, antígeno de superficie de la hepatitis B. (Cortesía de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Atlanta).

(sur de África y Sudeste Asiático) la tasa de seroconversión alcanza hasta el 50%. En estas regiones el CHP, una secuela a largo plazo de infección, también es endémico.

Los numerosos portadores crónicos asintomáticos que llevan el virus en la sangre y en otras secreciones corporales facilitan la diseminación del virus. En EE.UU., entre el 0,1% y el 0,5% de la población global son portadores crónicos, aunque esto es muy poco comparado con muchas zonas del mundo. La condición de portador puede durar toda la vida.

El virus se transmite por las vías sexual, parenteral y perinatal. La transmisión tiene lugar a través de transfusión de sangre y hemoderivados contaminados, agujas compartidas, acupuntura, *piercing* o tatuajes, o por contactos personales muy íntimos que impliquen intercambio de semen, saliva y secreciones vaginales (p. ej., relaciones sexuales, parto) (v. fig. 63-8). El personal médico corre el riesgo de sufrir accidentes como pinchazos de agujas o de instrumentos afilados. En el cuadro 63-4 se ofrece una lista de personas de alto riesgo. La promiscuidad sexual y el consumo de drogas son los principales factores de riesgo de la infección por el VHB. El VHB se puede transmitir a los recién nacidos por contacto a través de la sangre de la madre durante el parto y con la leche materna. Los recién nacidos de madres positivas crónicas son los que corren el mayor riesgo de infección. El cribado serológico de las unidades donadas en los bancos de sangre ha reducido mucho el riesgo de adquirir el virus con sangre o hemoderivados contaminados. Los hábitos sexuales más seguros adoptados para prevenir la transmisión del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y la administración de la vacuna del VHB también han contribuido a la reducción de la transmisión del VHB.

Una de las principales preocupaciones sobre el VHB es su asociación al CHP. Este tipo de carcinoma probablemente provoca entre 250.000 y 1 millón de muertes al año en todo el mundo; en EE.UU. al CHP se le atribuyen aproximadamente 5.000 muertes al año.

## Enfermedades clínicas

### Infección aguda

Tal como se ha observado, la presentación clínica del VHB en los niños es menos grave que en los adultos, y la infección puede ser incluso asintomática. Hasta en el 25% de los

infectados por el VHB aparece una enfermedad clínicamente manifiesta (figs. 63-10 a 63-12).

La infección por el VHB se caracteriza por un **período de incubación largo** y un **inicio insidioso**. Durante el período prodrómico puede haber síntomas como fiebre, malestar y anorexia, seguidos de náuseas, vómitos, malestar intestinal y escalofríos. Poco después aparecen los síntomas clásicos de ictericia debida a la lesión hepática (p. ej., ictericia, orina oscura, heces claras). La recuperación se caracteriza por reducción de la fiebre y recuperación del apetito.

Aproximadamente en el 1% de los pacientes con ictericia se produce una hepatitis fulminante que puede ser mortal. Se caracteriza por síntomas más graves e indicios de lesión hepática grave, como ascitis y hemorragia.

La infección por el VHB puede favorecer la aparición de reacciones de hipersensibilidad por inmunocomplejos de HBsAg y anticuerpos. Éstas pueden producir exantema, poliartritis, fiebre, vasculitis necrosante aguda y glomerulonefritis.

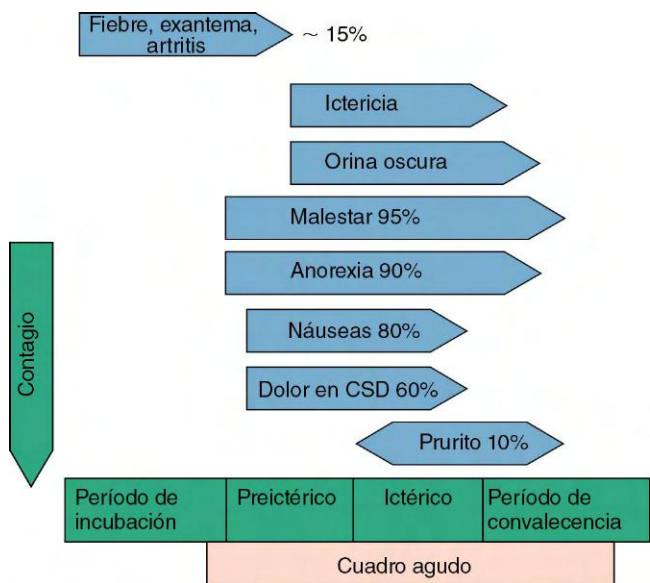
### Infección crónica

La hepatitis crónica afecta al 5-10% de las personas con infecciones por el VHB, habitualmente tras un cuadro inicial

#### CUADRO 63-4

##### Grupos de alto riesgo de infección por virus de la hepatitis B

- Individuos de regiones endémicas (p. ej., China, partes de África, Alaska, islas del Pacífico)
- Recién nacidos de madres con hepatitis B crónica
- Adictos a drogas por vía parenteral
- Individuos con múltiples parejas sexuales: homosexuales y heterosexuales
- Hemofílicos y otros pacientes que necesitan tratamientos con sangre y hemoderivados
- Personal sanitario que está en contacto con sangre
- Residentes y miembros del personal de instituciones para discapacitados mentales
- Pacientes de hemodiálisis y receptores de sangre y de órganos

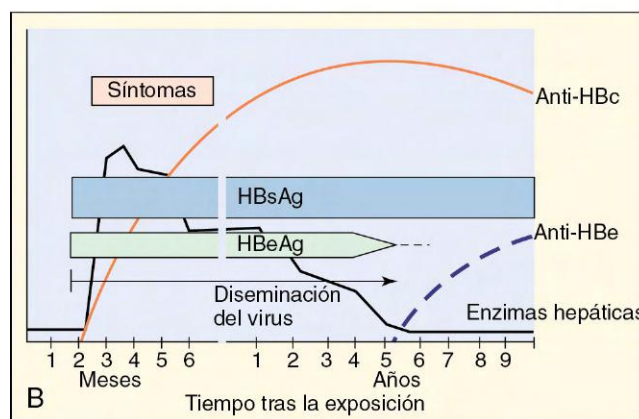
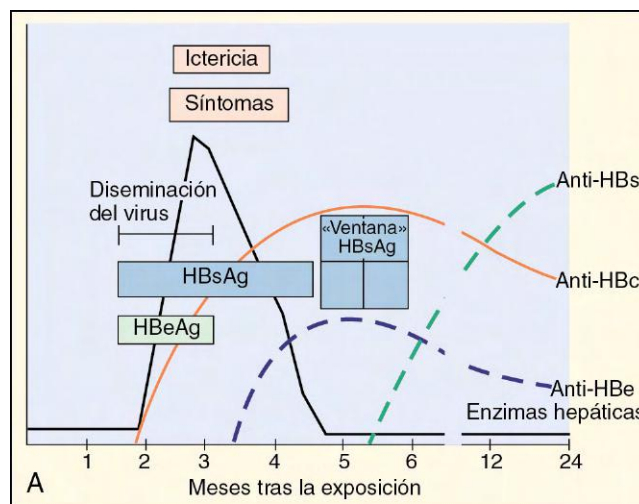


**Figura 63-10** Los síntomas de la hepatitis B vírica aguda típica se relacionan con los cuatro períodos clínicos de esta enfermedad. CSD, cuadrante superior derecho. (Modificado de Hoofnagle JH: Type A and type B hepatitis, *Lab Med* 14:705-716, 1983.)

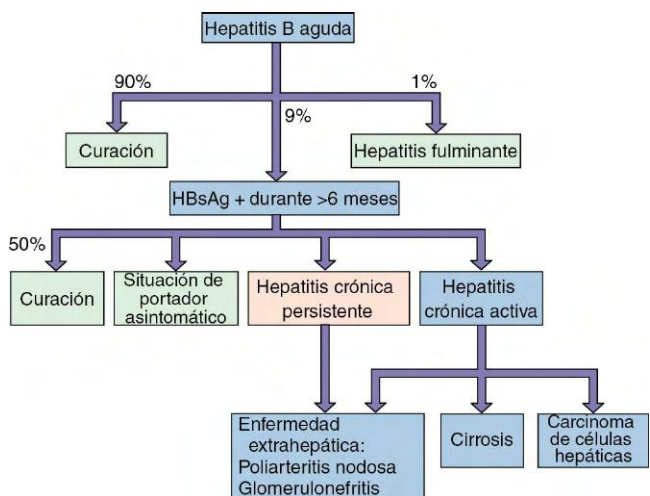
moderado o inaparente. Aproximadamente una tercera parte de estos pacientes padece hepatitis crónica activa con destrucción continua del hígado que produce destrucción hepática, cirrosis, insuficiencia hepática o CHP. Los dos tercios restantes presentan hepatitis pasiva crónica y es más probable que sufran complicaciones. La hepatitis crónica puede detectarse de forma casual con el hallazgo de concentraciones elevadas de enzimas hepáticas en un análisis sanguíneo rutinario. Los individuos con infección crónica son la fuente principal de diseminación del virus y corren el riesgo de padecer un cuadro fulminante si sufren una coinfección por el VHD.

**Carcinoma hepatocelular primario**

La Organización Mundial de la Salud estima que el 80% de los casos de CHP se puede atribuir a infecciones crónicas por el VHB. El genoma del VHB está integrado en las células



**Figura 63-12** **A**, Procesos serológicos relacionados con la evolución típica de la hepatitis B aguda. **B**, Desarrollo del estado de portador crónico del virus de la hepatitis B. El diagnóstico serológico ordinario es difícil durante el período ventana de antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg), cuando HBs y anti-HBs son indetectables. Anti-HBc, anticuerpo frente al antígeno del núcleo (core) de la hepatitis B [HBeAg]; anti-HBe, anticuerpo frente al antígeno e de la hepatitis B [HBeAg]; anti-HBs, anticuerpo frente a HBsAg. (Modificado de Hoofnagle JH: Serologic markers of hepatitis B virus infection, *Annu Rev Med* 32:1-11, 1981.)



**Figura 63-11** Desenlaces clínicos de la infección aguda por el virus de la hepatitis B. HBsAg, antígeno de superficie de la hepatitis B. (Modificado de White DO, Fenner F: *Medical virology*, 3.ª ed., Nueva York, 1986, Academic.)

del CHP, las cuales expresan antígenos del VHB. El CHP acostumbra a ser mortal y es una de las tres causas más habituales de mortalidad por cáncer en el mundo. En Taiwán, por lo menos el 15% de la población es portadora del VHB, y cerca de la mitad muere debido a CHP o cirrosis. El CHP, al igual que el cáncer cervical, es un cáncer humano que se puede prevenir con una vacuna.

El VHB puede inducir el CHP estimulando la reparación continua del hígado y el crecimiento celular como respuesta a las lesiones tisulares y a la inflamación o bien integrándose en el cromosoma de la célula hospedadora para estimular de manera directa la proliferación celular. Esta integración podría favorecer el reordenamiento genético o adjuntar promotores víricos a los genes que controlan el crecimiento celular. Alternativamente, una proteína codificada por el gen X VHB podría transactivar (poner en marcha) la transcripción de las proteínas celulares y estimular el crecimiento celular. La presencia del genoma del VHB puede permitir una mutación subsiguiente que estimule la carcinogénesis. El período de latencia entre la infección por el VHB y el CHP puede ser corto, de unos 9 años, o llegar a alcanzar hasta 35 años.

## Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico inicial de hepatitis se puede hacer basándose en la sintomatología clínica y en la presencia de enzimas hepáticas en la sangre (v. fig. 63-12). Sin embargo, la serología de la infección por el VHB describe la evolución y la naturaleza de la enfermedad (tabla 63-2). Las infecciones agudas y crónicas por el VHB se pueden distinguir por la presencia de HBsAg y HBeAg y por el patrón de anticuerpos frente a cada antígeno concreto de VHB.

Los HBsAg y HBeAg se secretan en sangre durante la replicación vírica. La detección del HBeAg guarda una correlación mejor con la presencia del virus infeccioso. Una infección crónica se puede distinguir por el hallazgo continuado de HBeAg, HBsAg o ambos, así como por la ausencia de anticuerpos detectables frente a estos antígenos. Los anticuerpos frente al HBsAg indican la resolución de la infección o que el individuo ha sido vacunado.

Los anticuerpos frente a HBeAg indican una infección actual o antigua por el VHB y la detección de IgM anti-HBe es el mejor método para diagnosticar una infección aguda reciente, especialmente durante el período en el que no se pueden detectar HBsAg ni anti-HBs (período ventana). Durante la infección, la detección de anticuerpos frente a HBeAg y HBsAg es difícil como consecuencia de la formación de complejos del anticuerpo con el antígeno en el suero.

La cantidad de virus en sangre puede determinarse por análisis cuantitativos del genoma empleando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y técnicas relacionadas. El conocimiento de la carga vírica puede ayudar a seguir la evolución de la infección crónica por el VHB y la eficacia del tratamiento antiviral.

## Tratamiento, prevención y control

Se puede administrar **inmunoglobulina frente a la hepatitis B** durante la semana siguiente a la exposición y a los recién nacidos de madres positivas a HBsAg con el fin de evitar y aliviar la enfermedad. La infección crónica por el VHB se trata con fármacos con actividad frente a la polimerasa, como **lamivudina (2'3' dideoxi-3'-tiacitidina)**, el cual actúa también como inhibidor de la retrotranscriptasa del VIH, o bien por medio de análogos de nucleósidos como **adefovir dipivoxil** y **famciclovir**. Estos tratamientos autorizados por la FDA estadounidense se administran a lo largo de un período de 1 año. Desafortunadamente pueden aparecer resistencias a los fármacos antivirales. Asimismo, el **interferón  $\alpha$  pegilado** puede ser eficaz y se administra durante, al menos, 4 meses.

La transmisión del VHB en sangre o hemoderivados se ha reducido enormemente mediante el cribado de la sangre donada con respecto a la presencia de HBsAg y anti-HBe. También se han hecho esfuerzos para prevenir la transmisión

del VHB consistentes en evitar las relaciones sexuales con portadores del VHB y los estilos de vida que facilitan la diseminación del virus. Los individuos habitualmente en contacto dentro del hogar y las parejas sexuales de los portadores del VHB corren un riesgo mayor, así como los pacientes de hemodiálisis, los receptores de mezcla de plasmas, los profesionales sanitarios expuestos a contacto con sangre y los recién nacidos de madres portadoras del VHB.

Se recomienda la **vacunación** en lactantes, niños y especialmente personas de grupos de riesgo (v. cuadro 63-4). La vacunación es útil incluso tras la exposición en recién nacidos de madres positivas a HBsAg e individuos expuestos de manera accidental, ya sea por vía transcutánea o transmucosa, a sangre o secreciones de una persona positiva a HBsAg. La vacunación de las madres debería hacer disminuir la incidencia de la transmisión a los lactantes y niños de más edad, reduciendo también el número de portadores crónicos de VHB. La prevención del VHB crónico reducirá la incidencia de CHP.

Las vacunas frente al VHB son partículas parecidas a virus. La primera vacuna frente al VHB era un derivado de partículas HBsAg humanas de 22 nm obtenidas de individuos con infección crónica. La vacuna actual se obtuvo por ingeniería genética mediante la inserción de un plásmido que contiene el gen S del HBsAg en una levadura, *Sacharomyces cerevisiae*. La proteína forma espontáneamente partículas, lo cual incrementa su inmunogenicidad.

La vacuna se debe administrar en una serie de tres inyecciones; la segunda y la tercera se administraran 1 y 6 meses después de la primera. El único serotipo y la limitación de hospedadores (el ser humano) ayudan a garantizar el éxito de un programa de vacunación.

Las **precauciones universales con sangre y líquidos corporales** se aplican para limitar la exposición al VHB. Se asume que todos los pacientes presentan la infección. Se necesitan guantes para manipular sangre y líquidos corporales; también es necesario utilizar ropa protectora y gafas. Se deben tener precauciones especiales con las agujas y los instrumentos cortantes. Los materiales contaminados con el VHB se pueden desinfectar con soluciones de lejía al 10%, pues a diferencia de la mayoría de virus con envoltura, el VHB no se inactiva con facilidad con los detergentes.

## VIRUS DE LAS HEPATITIS C y G

El VHC se identificó en 1989 tras el aislamiento de un ARN vírico a partir de un chimpancé infectado por sangre de una persona con HANB (hepatitis no A no B). El ARN vírico obtenido a partir de la sangre fue convertido en ADN por una transcriptasa inversa, se expresaron sus proteínas y se utilizaron anticuerpos de personas con HANB para detectar

**Tabla 63-2** Interpretación de los marcadores serológicos de la infección por el virus de la hepatitis B

| Reactividad serológica | Estado patológico       |               |       |         |              | Estado sano      |          |
|------------------------|-------------------------|---------------|-------|---------|--------------|------------------|----------|
|                        | Precoz (presintomática) | Inicial aguda | Aguda | Crónica | Tardía aguda | Curado           | Vacunado |
| Anti-HBc               | -                       | -             | -*    | +       | +/-          | +                | -        |
| Anti-HBe               | -                       | -             | -     | -       | +/-          | +/- <sup>†</sup> | -        |
| Anti-HBs               | -                       | -             | -     | -       | -            | +                | +        |
| HBeAg                  | -                       | +             | +     | +       | -            | -                | -        |
| HBsAg                  | +                       | +             | +     | +       | +            | -                | -        |
| Virus infeccioso       | +                       | +             | +     | +       | +            | -                | -        |

HBc, núcleo [core] de la hepatitis B; HBeAg, antígeno e de la hepatitis B; HBsAg, antígeno de superficie de la hepatitis B.

\*Debe haber inmunoglobulina M anti-HBc.

<sup>†</sup>Tras el cuadro crónico, anti-HBe puede ser negativo.

las proteínas víricas. Estos estudios condujeron al desarrollo de pruebas ELISA, genómicas y de otro tipo para la detección del virus, que aún no se puede cultivar en cultivos tisulares.

El VHC es la causa principal de las infecciones por virus HNANB, y era la principal causa de hepatitis postransfusión con anterioridad al cribado habitual de las donaciones de sangre con respecto a la presencia de VHC. Existen más de 170 millones de portadores de VHC en el mundo, y más de 4 millones en EE.UU. El VHC se transmite de forma similar al VHB, pero tiene aún más posibilidades de provocar hepatitis crónicas persistentes. Muchos pacientes infectados por el VHC también lo están por el VHB o el VIH. A menudo la hepatitis crónica provoca cirrosis y, en última instancia, carcinoma hepatocelular. La importancia de la epidemia de VHC se ha hecho más evidente a medida que se han desarrollado pruebas de cribado de laboratorio.

### Estructura y replicación

El VHC es el único representante del género *Hepacivirus* de la familia **Flaviviridae**. Tiene un diámetro de 30 a 60 nm, un **genoma de ARN de sentido positivo y envoltura**. El genoma del VHC (9.100 nucleótidos) codifica 10 proteínas, incluidas dos glucoproteínas (E1, E2). La ARN polimerasa vírica dependiente de ARN suele cometer errores y genera mutaciones en la glucoproteína y en otros genes, lo que da lugar a variabilidad antigénica. Esta variabilidad dificulta en gran medida el desarrollo de una vacuna. Existen seis grupos principales de variantes (cepas o clados) que difieren en su distribución mundial.

El VHC solamente infecta al ser humano y al chimpancé. El VHC se liga al receptor de superficie CD81 (tetraespanina), que se expresa en los hepatocitos y los linfocitos B y también se puede revestir con lipoproteínas de baja densidad o de muy baja densidad y utilizar el receptor de lipoproteínas para facilitar ser captado por los hepatocitos. El virus se replica de manera semejante a los restantes flavivirus. El virión penetra en el retículo endoplasmático por gemación y permanece en él, por lo que queda asociado a la célula. Las proteínas del VHC inhiben la apoptosis y la acción del IFN- $\alpha$  al unirse al receptor del factor de necrosis tumoral y a la proteína cinasa R. Estas acciones evitan la muerte de la célula hospedadora y favorecen el establecimiento de una infección persistente.

### Patogenia

La capacidad del VHC de permanecer asociado a las células y evitar la muerte celular favorece una infección persistente, pero en fases posteriores de la vida acaba provocando una hepatopatía. Las respuestas inmunitarias celulares son responsables de la aparición de las lesiones tisulares y de la curación de la infección. Como ocurre con el VHB, la infección crónica puede reducir la concentración de linfocitos T CD8 citotóxicos, lo que impide la resolución de la infección. La extensión de la infiltración linfocitaria, la inflamación, la fibrosis portal y periportal y la necrosis lobulillar en las biopsias hepáticas se emplea para clasificar la gravedad de la entidad. Se ha sugerido que las citocinas debidas a la inflamación y la continua reparación del hígado y la inducción de la proliferación celular que se produce durante una infección crónica por el VHC, constituyen factores predisponentes al desarrollo del CHP. Los anticuerpos frente al VHC no confieren protección alguna.

### Epidemiología

El VHC se **transmite principalmente a través de sangre infectada** y por vía sexual. Los adictos a drogas por vía parenteral, los receptores de transfusiones y de órganos y los hemofílicos que reciben los factores VIII o IX son los que corren mayor riesgo de infección (**cuadro 63-5**). Casi todos

#### CUADRO 63-5

### Epidemiología de los virus de las hepatitis B, C y D

#### Factores de la enfermedad/víricos

El virus con envoltura es sensible a la desecación. El VHB es menos sensible a los detergentes que otros virus con envoltura

El virus se disemina durante períodos asintomáticos

El VHB (10%) y el VHC (70%) provocan un cuadro crónico durante el que pueden diseminarse

#### Transmisión

En sangre, semen y secreciones vaginales (VHB: saliva y leche materna)

Mediante transfusión, pinchazo de aguja, compartir los instrumentos para el consumo de drogas, relaciones sexuales y lactancia materna

#### ¿Quién corre riesgos?

*Niños*: cuadro moderado asintomático con establecimiento de una infección crónica

*Adultos*: inicio insidioso de la hepatitis

Individuos infectados por VHB y coinfectados o sobreinfectados por VHD: aparición brusca de síntomas más graves, es posible un cuadro fulminante

Adultos con VHB o VHC: riesgo elevado de cirrosis y carcinoma hepatocelular primario

#### Geografía/estación

Los virus se encuentran por todo el mundo

No hay incidencia estacional

#### Métodos de control

Evitar comportamientos de alto riesgo

VHB: vacuna basada en partícula pseudovírica (HBsAg)

Cribado del suministro de sangre con respecto a VHB y VHC

VHB, virus de la hepatitis B; VHC, virus de la hepatitis C; VHD, virus de la hepatitis D.

(>90%) los individuos infectados por VIH que son o han sido consumidores de drogas por vía parenteral están infectados con el VHC. El VHC es especialmente frecuente en el sur de Italia, España, Europa Central, Japón y algunas partes de Oriente Medio (p. ej., cerca del 20% de los donantes de sangre egipcios son positivos al VHC). La **elevada incidencia de infecciones crónicas asintomáticas** favorece la diseminación del virus entre la población. Las técnicas de cribado han permitido la reducción de los niveles de transmisión a través de transfusiones de sangre y trasplantes de órganos, pero la transmisión por otras vías sigue siendo frecuente.

### Enfermedades clínicas (caso clínico 63-1)

El VHC provoca tres tipos de enfermedades (**fig. 63-13**): 1) hepatitis aguda con resolución de la infección y recuperación en el 15% de los casos, 2) infección crónica persistente con posible progresión a enfermedad en una fase más tardía de la vida del 70% de los pacientes infectados, y 3) progresión rápida grave a cirrosis en el 15% de ellos. En el plazo de 1 a 3 semanas tras la transfusión de sangre contaminada por el VHC se puede detectar viremia. La viremia se prolonga a lo largo de un período comprendido entre 4 y 6 meses en los individuos con una infección aguda, y más de 10 años en los que presentan una infección persistente. En su forma aguda la infección por el VHC es similar a la infección aguda por



## CASO CLÍNICO 63-1

## Virus de la hepatitis C (VHC)

En un caso publicado por Morsica y cols. (*Scand J Infect Dis* 33:116-120, 2001) una mujer de 35 años fue ingresada con malestar e ictericia. La presencia de aumento de la bilirrubina sérica (71,8  $\mu\text{mol/l}$  [valores normales <17  $\mu\text{mol/l}$ ]) y aspartato aminotransferasa (ALT) de 410 UI/l (valores normales <30 UI/l) indicaba lesiones hepáticas. La serología fue negativa para anticuerpos de las hepatitis A, B y C, el virus de Epstein-Barr, el citomegalovirus y el VIH-1. Sin embargo, se detectaron secuencias de ARN genómico del VHC mediante el estudio de reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa. Las concentraciones de ALT alcanzaron el máximo a las 3 semanas del ingreso y se normalizaron en la octava semana. Los genomas de VHC fueron indetectables en la sangre a la octava semana. A la octava semana se detectaba también anticuerpo frente al VHC.

Se sospechó que había sido infectada por su pareja sexual, lo que se confirmó mediante el genotipado del virus obtenido de ambos pacientes. La confirmación se consiguió mediante el análisis parcial de secuencias del gen E2 de los dos virus aislados. La divergencia genética del 5% detectada entre ambos virus fue inferior al 20% de divergencia que se esperaría en cepas no relacionadas. Antes del análisis la pareja de la paciente no sabía que tenía una infección crónica por VHC. El VHC causa infecciones crónicas e inaparentes, incluso con más frecuencia que el VHB, que también se transmite por vía sexual y parenteral. La transmisión inaparente del virus, como sucedió en este caso, fomenta la diseminación del virus. Los análisis moleculares demuestran la inestabilidad genética del genoma del VHC, un mecanismo posible que facilita la infección crónica porque modifica su aspecto antigénico y le ayuda a evitar la respuesta inmunitaria.

el VHA y el VHB, pero la reacción inflamatoria es menos intensa y los síntomas suelen ser más leves. Lo más frecuente (>70% de los casos) es que la enfermedad inicial sea asintomática, aunque termina por originar una enfermedad crónica persistente. El síntoma predominante es la fatiga crónica. A menudo, la enfermedad crónica persistente progresa hasta hepatitis activa crónica en el plazo de 10 a 15 años, y a cirrosis (20% de los casos crónicos) e insuficiencia hepática (20% de los casos de cirrosis) a los 20 años. El daño hepático inducido por el VHC puede verse exacerbado por el alcohol, ciertos fármacos y otros virus de la hepatitis relacionados con la cirrosis. En el 5% de los pacientes con infección crónica, el VHC promueve el desarrollo de un carcinoma hepatocelular al cabo de 30 años.

## Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico y la detección de la infección por el VHC se basa en la identificación mediante ELISA de anticuerpos anti-VHC o bien en la detección del ARN genómico. La seroconversión se produce en el plazo de 7 a 31 semanas de la infección. La prueba de ELISA se utiliza para cribar la sangre de donantes sanos. En cuanto al VIH, los resultados se confirman por medio de pruebas de Western blot. Los anticuerpos no siempre se pueden detectar en las personas virémicas, inmunodeprimidas o sometidas a hemodiálisis. La detección del genoma y la cuantificación mediante RT-PCR, el estudio de ADN de cadena ramificada y otras técnicas relacionadas son el método de referencia para confirmar

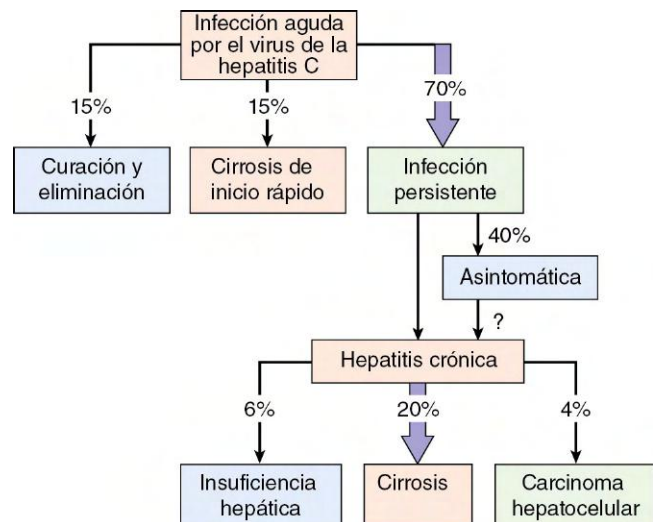


Figura 63-13 Desenlaces de la infección por el virus de la hepatitis C.

el diagnóstico de la infección por el VHC y para valorar el éxito del tratamiento farmacológico antiviral. Los estudios genéticos son menos específicos de cepa y pueden detectar el ARN del VHC en personas seronegativas.

## Tratamiento, prevención y control

Los únicos tratamientos conocidos para el VHC eran el IFN- $\alpha$  recombinante o interferón pegilado (tratado con polietilenglicol con el fin de ampliar su vida biológica), en monoterapia o en combinación con ribavirina. El tratamiento combinado puede asociarse a tasas de recuperación de hasta el 50%. En la actualidad dicho tratamiento puede asociarse con alguno de los dos inhibidores de proteasas: boceprevir o telaprevir. Al igual que en el caso del VIH, se espera que la asociación de un inhibidor de proteasa al protocolo antiviral anterior suponga una diferencia significativa en la eficacia terapéutica.

Las precauciones para evitar la transmisión del VHC son similares a las que se deben tener en cuenta para el VHB y otros patógenos transmitidos por la sangre. Se deben realizar cribados para el VHC en la sangre y en los donantes de órganos. Los pacientes con VHC no deben compartir utensilios empleados para el cuidado personal ni jeringuillas que puedan estar contaminadas con sangre y deben mantener relaciones sexuales seguras. Se debe limitar la ingesta de alcohol debido a que empeora el daño causado por el VHC.

## VIRUS DE LA HEPATITIS G

El VHG (también conocido como virus BG-C [VBG-C]) presenta numerosas similitudes con el VHC. El VHG es un flavivirus, se transmite a través de la sangre y suele provocar hepatitis crónica. El VHG se identifica mediante la detección de su genoma por RT-PCR u otros métodos de detección de ARN.

## VIRUS DE LA HEPATITIS D

Aproximadamente 15 millones de personas en todo el mundo están infectadas por el VHD (agente delta), y este virus es el responsable del 40% de las **hepatitis fulminantes**. El VHD es único debido a que utiliza el VHB y las proteínas de las células diana para replicarse y sintetizar sus propias proteínas. Se trata de un parásito vírico, lo que demuestra que «hasta las pulgas tienen pulgas». El **HBsAg es esencial para el empaquetamiento del virus**. El agente delta se parece a los

agentes satélites de los virus de las plantas y a los viroides por su tamaño, estructura genómica y dependencia de un virus auxiliar para replicarse (fig. 63-14).

### Estructura y replicación

El **genoma de ARN del VHD es muy pequeño** (aproximadamente 1.700 nucleótidos) y, a diferencia de otros virus, la molécula es monocatenaria, circular y en forma de bastón debido a su extenso emparejamiento de bases. El virión tiene aproximadamente el mismo tamaño que el virión del VHB (35 a 37 nm de diámetro). El genoma está rodeado por el **core** del antígeno delta, el cual se recubre, a su vez, de una envoltura que contiene HBsAg. El **antígeno delta** aparece de dos formas, una pequeña (24 kDa) y una grande (27 kDa); predomina la más pequeña.

El agente delta se une a los hepatocitos y es internalizado en los mismos de manera semejante al VHB como consecuencia de la presencia de HBsAg en su envoltura. Los procesos de transcripción y replicación del genoma del VHD son poco frecuentes. La ARN polimerasa II de la célula hospedadora crea una copia de ARN para replicar el genoma. Después el genoma formará una estructura de ARN denominada **ribosoma**, la cual escinde la molécula circular de ARN para producir un ARNm para el antígeno pequeño del agente delta. Durante la infección, el gen del antígeno delta experimentará mutaciones por efecto de una enzima celular (adenosina desaminasa activada por el ARN bicatenario), permitiendo la producción del antígeno delta grande. La producción de este antígeno limita la replicación del virus, aunque también favorece la asociación del genoma a HBsAg para formar un virión, y a continuación el virus abandona la célula.

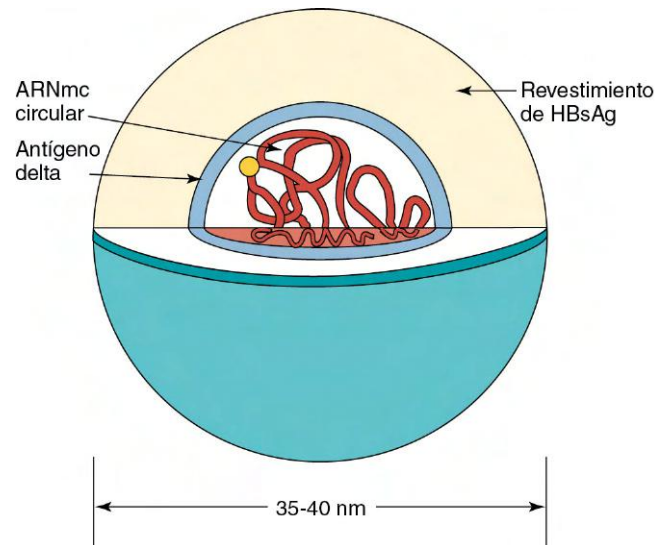
### Patogenia

Al igual que el VHB, el agente delta se transmite a través de la sangre, el semen y las secreciones vaginales. Sin embargo, únicamente se puede replicar y provocar enfermedades en individuos con infecciones activas por el VHB. Puesto que los dos agentes se transmiten a través de las mismas vías, un individuo se puede **infectar simultáneamente (coinfecar)** con el VHB y el agente delta. Asimismo, una persona aquejada de una infección crónica por el VHB puede experimentar una **sobreinfección** por el agente delta. En los portadores del VHB sobreinfectados por el VHD tiene lugar una evolución más rápida y grave que en los individuos coinfectados por ambos patógenos, puesto que durante la coinfección el VHB tiene que establecer primero su infección antes de que el VHD se pueda replicar (fig. 63-15), mientras que el agente delta se puede replicar inmediatamente en la sobreinfección de un individuo infectado previamente por el VHB.

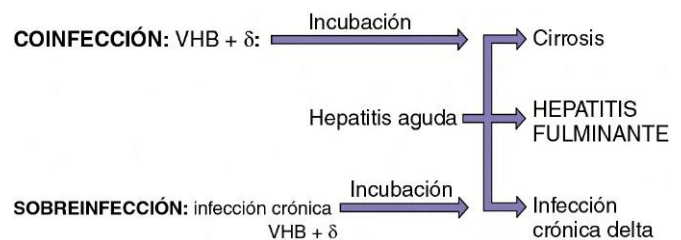
La replicación del agente delta provoca citotoxicidad y lesiones hepáticas. Con frecuencia, en los portadores del VHB se establece una infección persistente por el agente delta. A pesar de la elaboración de anticuerpos frente al agente delta, es probable que la protección resida en la respuesta inmunitaria frente al HBsAg, ya que se trata del antígeno externo y la proteína de unión vírica del VHD. A diferencia de la enfermedad por el VHB, las lesiones hepáticas aparecen como consecuencia de un efecto citopatológico directo del agente delta combinado con la inmunopatología subyacente de la enfermedad asociada al VHB.

### Epidemiología

El agente delta infecta a los niños y adultos que presentan una infección subyacente por el VHB (v. cuadro 63-5), y los individuos con una infección persistente simultánea con VHB y VHD constituyen una fuente del virus. El agente tiene



**Figura 63-14** Virión de la hepatitis delta. HBsAg, antígeno de superficie de la hepatitis B; ARNmc, ARN monocatenario.



**Figura 63-15** Consecuencias de la infección por el virus delta. El virus delta ( $\delta$ ) requiere la presencia de una infección por el virus de hepatitis B (VHB). La sobreinfección de un paciente ya infectado por el VHB (portador) provoca una progresión más rápida y grave que la coinfección (flecha más corta).

una distribución mundial, infecta a alrededor del 5% de los  $3 \times 10^8$  portadores del VHB y es endémico en el sur de Italia, la cuenca amazónica, algunas regiones de África y Oriente Medio. Entre drogadictos de América del Norte y Europa Occidental normalmente se producen epidemias asociadas al VHD. Este virus se transmite a través de las mismas vías que el VHB y los grupos de riesgo de infección son los mismos, los de máximo riesgo son los drogodependientes por vía intravenosa, los hemofílicos y otros pacientes receptores de hemoderivados. El cribado del suministro de sangre ha reducido el riesgo en este último grupo.

### Enfermedades clínicas (cuadro 63-6)

El agente delta incrementa la gravedad de las infecciones producidas por el VHB. Es mucho más probable que la hepatitis fulminante se produzca en individuos infectados por el agente delta que en los infectados por los restantes virus de la hepatitis. Esta forma muy grave de hepatitis origina alteraciones de la función cerebral (encefalopatía hepática), ictericia amplia y necrosis hepática masiva, la cual es mortal en el 80% de los casos. En los individuos con una infección crónica por el VHB puede producirse una infección crónica por el agente delta.

### Diagnóstico de laboratorio

El único método existente para determinar la presencia del agente se basa en la detección del genoma de ARN, el antígeno delta o anticuerpos frente al VHD, para lo que se

## CUADRO 63-6

## Resúmenes clínicos

**Hepatitis A:** un hombre de 37 años presenta fiebre, escalofríos, cefalea y fatiga 4 semanas después de comer en un bar de comida barata. Durante los 2 días siguientes desarrolla anorexia, vómitos y dolor en el hipocondrio derecho seguidos de ictericia, orina y heces oscuras que se mantuvieron a lo largo de un período de 12 días. A continuación se observó una disminución de la sintomatología.

**Hepatitis B:** un adicto a drogas por vía intravenosa de 27 años presentó síntomas de hepatitis 2 meses después de utilizar una jeringuilla no esterilizada.

**Hepatitis B y D:** otro adicto a drogas por vía i.v. presentó síntomas de hepatitis, alteración de la capacidad mental y necrosis hepática masiva. Posteriormente falleció.

**Hepatitis C:** se detectó elevación de las enzimas hepáticas en un sujeto durante una exploración física. El análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas detectó la presencia del VHC en la sangre del paciente. Diez años después, el individuo desarrolló cirrosis e insuficiencia hepática, por lo que hubo de someterse a un trasplante hepático.

dispone de métodos de ELISA y radioinmunoanálisis. El antígeno delta se puede detectar en la sangre durante la fase aguda de la enfermedad en una muestra de suero tratada con detergente. Las técnicas de RT-PCR se emplean para detectar el genoma del virión en la sangre.

### Tratamiento, prevención y control

No existe ningún tratamiento específico conocido para la hepatitis por el VHD. Puesto que el agente delta depende del VHB para replicarse, y se transmite a través de las mismas vías, la prevención de la infección por el VHB previene la infección por el VHD. La vacunación con la vacuna frente al VHB confiere protección frente a las infecciones subsiguientes por deltavirus. Si una persona ya ha adquirido el VHB, se puede evitar la infección por el agente delta al interrumpir el consumo de drogas por vía intravenosa y evitar los hemoderivados que contengan VHD.

### VIRUS DE LA HEPATITIS E

El VHE (HNANB-E) (la E significa entérico o epidémico) se transmite predominantemente por vía fecal-oral, especialmente en aguas contaminadas (v. cuadro 63-2). El VHE es peculiar, pero se parece a los calicivirus por su tamaño (27 a 34 nm) y estructura. A pesar de que el VHE se encuentra por todo el mundo, es más problemático en los países en vías de desarrollo. Se han descrito epidemias en India, Pakistán, Nepal, Birmania, norte de África y México.

Los síntomas y la evolución de la enfermedad asociada a la infección por el VHE son similares a los de la enfermedad producida por el VHA; solamente provoca un cuadro agudo. Sin embargo, los síntomas asociados al VHE pueden aparecer en una fase más tardía que los del cuadro característico de la infección por VHA. La tasa de mortalidad relacionada con la enfermedad por el VHE oscila entre el 1% y el 2%, aproximadamente 10 veces más que la debida a la enfermedad causada por el VHA. La infección por el VHE es especialmente grave en las mujeres embarazadas (tasa de mortalidad aproximada del 20%).

### CASOS CLÍNICOS Y PREGUNTAS

Un hombre de 55 años (**paciente A**) ingresó en el hospital con fatiga, náuseas y malestar abdominal. Tenía fiebre baja, orina de color amarillo oscuro y el abdomen dilatado y sensible. Hacía menos de 1 mes que había vuelto de un viaje a Tailandia.

Una mujer de 28 años (**paciente B**) ingresó en el hospital aquejada de vómitos, trastornos abdominales, náuseas, anorexia, orina oscura e ictericia. Admitió que había sido adicta a la heroína y que había compartido agujas. Además estaba embarazada de 3 meses.

Un hombre de 65 años (**paciente C**) ingresó con ictericia, náuseas y vómitos, 6 meses después de haberle sido implantada una derivación en una arteria coronaria.

1. ¿Qué claves clínicas o epidemiológicas serían de ayuda en el diagnóstico de las hepatitis A, B y C?
2. ¿Qué análisis de laboratorio podrían ser útiles para distinguir las diferentes hepatitis infecciosas?
3. ¿Cuál fue la forma más probable de adquisición del virus en cada caso?
4. ¿Qué precauciones personales y de salud pública se deberían haber tomado para impedir la transmisión del virus en cada caso?
5. ¿Cuál de los pacientes era susceptible de padecer un cuadro crónico?
6. ¿Qué análisis de laboratorio distinguirían el cuadro agudo del cuadro crónico asociado al VHB?
7. ¿Cómo se puede prevenir la infección por el VHB? ¿Y cómo se trata?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

### BIBLIOGRAFÍA

- Blum HE, Gerok W, Vyas GN: The molecular biology of hepatitis B virus, *Trends Genet* 5:154-158, 1989.
- Cann AJ: *Principles of molecular virology*, San Diego, 2005, Academic.
- Carter J, Saunders V: *Virology: principles and applications*, Chichester, England, 2007, Wiley.
- Casey JL: Hepatitis delta virus, *Curr Top Microbiol Immunol*, vol 307, Heidelberg, Germany, 2006, Springer-Verlag.
- Catalina G, Navarro V: Hepatitis C: a challenge for the generalist, *Hosp Pract* 35:97-108, 2000.
- Cohen J, Powderly WG: *Infectious diseases*, ed 2, St Louis, 2004, Mosby.
- Collier L, Oxford J: *Human virology*, ed 3, Oxford, England, 2006, Oxford University Press.
- Fallows DA, Goff AP: Hepadnaviruses: current models of RNA encapsidation and reverse transcription, *Adv Virus Res* 46:167-196, 1996.
- Flint SJ, et al: ed 3, *Principles of virology: molecular biology, pathogenesis and control of animal viruses*, Washington, DC, 2009, American Society for Microbiology Press.
- Ganem D, Prince AM: Hepatitis B virus infection—natural history and clinical consequences, *N Engl J Med* 350:1118-1119, 2004.
- Hagedorn CH, Rice CM: The hepatitis C viruses, *Curr Top Microbiol Immunol*, vol 242, Berlin, 2000, Springer-Verlag.
- Hoofnagle JH: Type A and type B hepatitis, *Lab Med* 14:705-716, 1983.
- Knipe DM, et al: *Fields virology*, ed 5, Philadelphia, 2006, Lippincott Williams & Wilkins.
- Lauer GM, Walker BD: Medical progress: hepatitis C virus infection, *N Engl J Med* 345:41-52, 2001.
- Lok ASF: Chronic hepatitis B, *N Engl J Med* 346:1682-1683, 2002.
- Mason WS, Seeger C: Hepadnaviruses: molecular biology and pathogenesis, *Curr Top Microbiol Immunol*, vol 162, Berlin, 1991, Springer-Verlag.
- Murray PR, et al: *Manual of clinical microbiology*, ed 9, Washington, DC, 2007, American Society for Microbiology Press.
- Plageman PGW: Hepatitis C virus, *Arch Virol* 120:165-180, 1991.
- Robinson W, Koike K, Will H: *Hepadnavirus*, New York, 1987, Liss.
- Strauss JM, Strauss EG: *Viruses and human disease*, ed 2, San Diego, 2007, Academic.

Tam AW, et al: Hepatitis E virus: molecular cloning and sequencing of the full-length viral genome, *Virology* 185:120-131, 1991.  
Taylor JM: Hepatitis delta virus, *Virology* 344:71-76, 2006.  
Voyles BA: *The biology of viruses*, ed 2, Boston, 2002, McGraw-Hill.

#### Páginas web

Centers for Disease Control and Prevention: *Viral hepatitis*. [www.cdc.gov/hepatitis/](http://www.cdc.gov/hepatitis/). Accessed June 1, 2012.  
Cernescu C, et al: #4: *hepatitis C treatment*, 2011 edition. [www.flyingpublisher.com/0004.php](http://www.flyingpublisher.com/0004.php). Accessed June 1, 2012.  
Gilroy RK, et al: Hepatitis A, 2011. <http://emedicine.medscape.com/article/177484-overview>. Accessed June 1, 2012.  
Hepatitis B Foundation: *Statistics*. [www.hepb.org/hepb/statistics.htm](http://www.hepb.org/hepb/statistics.htm). Accessed June 1, 2012.

Hepatitis C: *Nature* 474:S1-S48, 2011. Website: [www.nature.com/nature/outlook/hepatitis-c/index.html](http://www.nature.com/nature/outlook/hepatitis-c/index.html). Accessed June 1, 2012.  
Mauss S, et al: #11: *the 2012 short guide to hepatitis C*. [www.flyingpublisher.com/0011.php](http://www.flyingpublisher.com/0011.php). Accessed June 1, 2012.  
Mukhrjee S, Dhawan VK: *Hepatitis C*, 2012. <http://emedicine.medscape.com/article/177792-overview>. Accessed June 1, 2012.  
National Institute of Allergy and Infectious Diseases: *Viral hepatitis*. [www.niaid.nih.gov/topics/hepatitis/Pages/default.aspx](http://www.niaid.nih.gov/topics/hepatitis/Pages/default.aspx). Accessed June 1, 2012.  
Pascarella S, Negroa F: *Hepatitis D virus: an update*. [http://emedicine.medscape.com/viewarticle/739954\\_print](http://emedicine.medscape.com/viewarticle/739954_print). Accessed June 1, 2012.  
Sutphen SK: *Hepatitis A and B vaccines*. [http://emedicine.medscape.com/viewprogram/7956\\_pnt](http://emedicine.medscape.com/viewprogram/7956_pnt). Accessed June 1, 2012.

## RESPUESTAS

1. Las náuseas, las molestias abdominales, la febrícula, la orina de color amarillo oscuro y el abdomen distendido y doloroso a la palpación. La evolución cronológica de la enfermedad, la posibilidad de infección crónica (poco probable para el VHA y muy probable para el VHC) y la serología de la infección son diferentes en el caso del VHB.

2. El VHB se transmite por medio de hemoderivados, tejidos y semen contaminados.

3. La infección por el VHB puede prevenirse mediante el cribado de los hemoderivados para evitar la transmisión por esta vía, las relaciones sexuales con protección, no compartiendo ni reutilizando agujas de jeringuillas y siguiendo las precauciones universales durante el manejo de la sangre. La vacunación es el mejor método de prevención. La infección por el VHB puede tratarse con inhibidores de la retrotranscriptasa como lamivudina, entecavir o tenofovir.

4. No, este paciente nunca ha estado infectado sino que ha sido inmunizado y produjo anticuerpos frente al HBsAg de la vacuna contra el VHB.

5. La infección crónica es la evolución más probable en este paciente.

6. El tratamiento puede realizarse con interferón pegilado, rivabirina con un nuevo inhibidor de la proteasa.

## CASOS CLÍNICOS: RESPUESTAS

1. En cada caso, la evolución cronológica y el modo de comienzo de la enfermedad ayudarían a diferenciar los virus de las hepatitis. El comienzo de la hepatitis A es agudo, mientras que el de las hepatitis B y C es más lento e insidioso.

2. Las pruebas serológicas resultarían útiles para determinar la exposición reciente a los tres virus de las hepatitis y el estadio de la infección por el virus de la hepatitis B. También pueden realizarse estudios genómicos para el VHB y el VHC (PCR [VHB], RT-PCR [VHC]).

3. El paciente A probablemente sufra una hepatitis A de origen alimentario. El paciente B puede sufrir una infección por el virus de la hepatitis B o C adquirida por compartir agujas de jeringuillas contaminadas. El paciente C probablemente haya contraído una infección por el VHC (o posiblemente por el VHB) a partir de una transfusión sanguínea antes de que se realizara el cribado de los hemoderivados.

4. La hepatitis A o la B pueden prevenirse mediante la inmunización de la población. El riesgo de infección por los virus de las hepatitis B y C puede reducirse mediante el cribado exhaustivo de los hemoderivados, el uso de jeringuillas y agujas nuevas así como de material quirúrgico esterilizado adecuadamente. Para limitar la propagación del VHA y del VHE se debe prestar atención a las medidas de higiene en los trabajadores de la cadena de alimentación y a la desinfección adecuada de los suministros de agua.

5. El paciente B (VHB) y especialmente el paciente C (VHC) pueden sufrir una enfermedad crónica. La mayoría de los pacientes infectados por el VHC sufren infecciones crónicas.

6. Las infecciones aguda y crónica por el VHB pueden diferenciarse serológicamente. La presencia de HBsAg y de antígeno e de la hepatitis combinado con la incapacidad para detectar anticuerpos frente al HBsAg y anti-HBeAg son buenos indicadores de la infección crónica por el VHB.

7. Las infecciones por el VHB puede prevenirse mediante el uso de técnicas adecuadas en el manejo de hemoderivados, no compartiendo agujas durante el consumo de drogas y manteniendo relaciones sexuales seguras, con métodos de protección.

# Virus lentos no convencionales: priones

Un varón de 73 años presenta un cuadro de debilidad, pérdida de memoria, dificultad para el habla y movimientos involuntarios del brazo derecho. Tres meses después se observaron mioclonías (fasciculaciones musculares) y otros signos neurológicos, por lo que fue ingresado en un hospital. En el líquido cefalorraquídeo se detectó proteína 14-3-3, pero no se observaron signos de infección. La situación clínica del paciente siguió empeorando, entró en coma y falleció 4 meses después del inicio de los síntomas. En la autopsia se observó vacuolización y fibrillas y placas que contenían amiloide en los cortes del cerebro, pero no se detectaron células inflamatorias.

1. ¿Qué signos de la enfermedad indican una enfermedad por priones?
2. ¿Por qué son los priones tan resistentes a la desinfección?
3. ¿Por qué no existían signos de una respuesta inmunitaria?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

Los virus lentos no convencionales provocan encefalopatías espongiiformes, las cuales son enfermedades neurodegenerativas lentas. Entre éstas se incluyen las enfermedades humanas kuru, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), la ECJ variante (ECJv), el síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS), el insomnio familiar fatal (IFF) y el insomnio esporádico fatal. Las enfermedades de animales son la encefalopatía espongiiforme ovina, la encefalopatía espongiiforme bovina (EEB) (enfermedad de las vacas locas), la caquexia crónica (de mulas, ciervos y alces) y la encefalopatía transmisible del visón ([cuadro 64-1](#)). A finales de los años noventa se registraron varios brotes de EEB y una forma de progresión rápida de ECJ (ECJv) que ha afectado a adultos jóvenes (de alrededor de 40 años) del Reino Unido. La ECJ, el IFF y el síndrome de GSS también son trastornos genéticos del ser humano.

Los virus lentos son filtrables y pueden transmitir enfermedades, pero no cumplen ninguna otra propiedad de la definición estándar de un virus ([tabla 64-1](#)). A diferencia de los virus convencionales, estos patógenos no parecen tener una estructura de virión o genoma, no desencadenan ninguna respuesta inmunitaria y son extremadamente resistentes a la inactivación por el calor, los desinfectantes y la radiación. Los agentes víricos lentos representan una forma mutante o dotada de una conformación diferente de una proteína del hospedador conocida como **prión (pequeña partícula infecciosa proteinácea)**, que puede transmitir la enfermedad.

Tras períodos de incubación prolongados, estos agentes provocan lesiones en el sistema nervioso central que causan encefalopatía espongiiforme subaguda. El largo período de incubación, que en el ser humano puede alcanzar hasta 30 años, ha hecho muy difícil el estudio de estos patógenos. Carlton Gajdusek ganó el Premio Nobel al demostrar que el kuru tenía una etiología infecciosa, así como por desarrollar un método para analizar el agente. Stanley Prusiner obtuvo el Premio Nobel en el año 1997 por desarrollar un modelo de infección en hámsteres de la encefalopatía espongiiforme ovina que le permitió, junto a sus colaboradores, purificar, caracterizar y posteriormente clonar los genes del agente etiológico de esta encefalopatía y otros priones, así como para demostrar que la proteína del prión relacionada con la enfermedad basta para originar una infección.

## ESTRUCTURA Y FISIOLÓGÍA

Al principio se sospechó que los agentes víricos lentos eran virus debido a su capacidad de atravesar filtros que impedían el paso de partículas de más de 100 nm de diámetro y continuar transmitiendo la enfermedad. A diferencia de los virus, estos patógenos son resistentes a un amplio abanico de tratamientos químicos y físicos, como el formaldehído, la radiación ultravioleta y las temperaturas de hasta 80 °C.

El prototipo de estos agentes es el prión responsable de la encefalopatía espongiiforme ovina, que se ha adaptado de manera que pudiera infectar a los hámsteres. Los hámsteres infectados por el agente de la encefalopatía espongiiforme ovina presentan fibrillas asociadas a la encefalopatía espongiiforme ovina en el cerebro. Estas fibrillas son infecciosas y contienen el prión. El prión, que carece de ácidos nucleicos detectables, consiste en agregados de glucoproteínas hidrófobas resistentes a las proteasas y se denomina **PrP<sup>Sc</sup>** (prión proteico de la encefalopatía espongiiforme ovina) (27.000 a 30.000 Da). Tanto el ser humano como algunos otros animales codifican una proteína **PrP<sup>C</sup>** (prión proteico celular) de función desconocida que permanece en la membrana celular a través de una unión entre su serina terminal y un lípido especial, el glicofosfatidilinositol (proteína ligada a GPI). La secuencia proteica del PrP<sup>C</sup> presenta una estrecha relación o puede ser idéntica a la del PrP<sup>Sc</sup>, si bien posee una estructura terciaria distinta debido a diferencias en el plegamiento de ambas proteínas ([tabla 64-2](#)). El PrP<sup>Sc</sup> es resistente a proteasas, se agrega en forma de bastón amiloide (fibrillas) y es independiente de las células. Por otra parte, el PrP<sup>C</sup> normal es sensible a proteasas y se localiza en la superficie celular.

La teoría actual que explica cómo puede ser que una proteína anómala provoque una enfermedad se denomina plegamiento de proteína mediado por molde. Un agregado lineal del PrP<sup>Sc</sup> se une a una estructura aniónica de la superficie celular, como un glucosaminoglucano y el PrP<sup>C</sup> normal de la superficie celular. Esto hace que el PrP<sup>C</sup> se pliegue de nuevo y adquiera la estructura del PrP<sup>Sc</sup> y se una a la cadena. La estructura alfa helicoidal de PrP<sup>C</sup> se cambia por una estructura en hoja beta plegada propia del PrP<sup>Sc</sup>. Cuando la cadena de PrP<sup>Sc</sup> se escinde crea nuevos cebadores sobre los que pueden

CUADRO 64-1

**Enfermedades por virus lentos**

**Humanas**

- Kuru
- Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ)
- ECJ variante (ECJv)
- Síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS)
- Insomnio familiar fatal (IFF)
- Insomnio esporádico fatal

**Animales**

- Encefalopatía espongiforme ovina (ovejas y cabras)
- Encefalopatía transmisible del visón
- Encefalopatía espongiforme bovina (EEB; enfermedad de las vacas locas)
- Caquexia crónica (mulas, ciervos y alces)

sintetizarse más priones. La célula sigue sintetizando PrP<sup>C</sup>, y a medida que se unen a los cebadores de PrP<sup>Sc</sup>, el ciclo continúa. La versión humana del PrP<sup>C</sup> se codifica en el cromosoma 20. El hecho de que estas placas estén formadas por proteína procedente del hospedador puede ser responsable de la ausencia de una respuesta inmunitaria frente a estos patógenos en los pacientes aquejados de encefalopatía espongiforme.

Existen distintas cepas de PrP<sup>Sc</sup> debido a la mutación del PrP<sup>C</sup> o al mantenimiento de patrones alternativos de plegamiento de la proteína. Las mutaciones específicas en el codón 129 condicionan la gravedad de la ECJv. Las mutaciones conformacionales, más que genéticas, son otra propiedad que distingue los priones de los virus. Cuando el PrP<sup>Sc</sup> se agrega, el prión actúa como molde para transmitir su conformación a cada nuevo PrP<sup>Sc</sup>, de manera semejante al modo en que un molde genético (ácido desoxirribonucleico [ADN] o ácido ribonucleico [ARN]) transmite su secuencia a un nuevo genoma vírico. Las distintas cepas conformacionales poseen diferentes propiedades y aspectos patológicos (p. ej., período de incubación).

**Tabla 64-1** Comparación entre los virus clásicos y los priones

|   | Virus             | Prión      |
|---|-------------------|------------|
| Microorganismos infecciosos, filtrables       | Sí                | Sí         |
| Presencia de ácidos nucleicos                 | Sí                | No         |
| Morfología definida (microscopía electrónica) | Sí                | No         |
| Presencia de proteína                         | Sí                | Sí         |
| Desinfección con:                             |                   |            |
| Formaldehído                                  | Sí                | No         |
| Proteasas                                     | Algunos           | No         |
| Calor (80 °C)                                 | La mayoría        | No         |
| Radiación ionizante y ultravioleta            | Sí                | No         |
| <b>Patología</b>                              |                   |            |
| Efecto citopatológico                         | Sí                | No         |
| Período de incubación                         | Depende del virus | Prolongado |
| Respuesta inmunitaria                         | Sí                | No         |
| Producción de interferón                      | Sí                | No         |
| Respuesta inflamatoria                        | Sí                | No         |

**Tabla 64-2** Comparación de la proteína del prión de la encefalopatía espongiforme ovina (PrP<sup>Sc</sup>) y la proteína del prión celular (normal) (PrP<sup>C</sup>)

|  | PrP <sup>Sc</sup>                            | PrP <sup>C</sup>    |
|--|--|---------------------|
| Estructura   | Multimérica                                  | Monomérica          |
| Resistencia a la proteasa                                  | Sí   | No                  |
| Presencia en fibrillas de encefalopatía espongiforme ovina | Sí   | No                  |
| Localización dentro o sobre las células                    | Vesículas citoplásmicas y medio extracelular | Membrana plasmática |
| Recambio   | Días   | Horas               |

**PATOGENIA**

La **encefalopatía espongiforme** describe el aspecto de las neuronas vacuoladas, así como su pérdida de función y la ausencia de una reacción inmunitaria o inflamación (cuadro 64-2). Se observa la aparición de vacuolas en las neuronas, la formación de placas que contienen amiloide y fibrillas, la proliferación e hipertrofia de los astrocitos y la vacuolización de las neuronas y las células adyacentes de la glía (fig. 64-1). Las neuronas y los fagocitos absorben el PrP<sup>Sc</sup>, pero es difícil de degradar, una característica que puede contribuir a la vacuolización del tejido cerebral. Además, los priones alcanzan grandes concentraciones en el cerebro, lo que contribuye aún más a la destrucción tisular. Los priones también se pueden aislar de tejidos distintos del cerebral, pero únicamente el cerebro presenta cambios anatomopatológicos. No se genera ninguna reacción inflamatoria ni respuesta inmunitaria ante el agente, lo que distingue esta enfermedad de una encefalitis vírica clásica. En el líquido cefalorraquídeo de las personas sintomáticas se puede detectar un marcador proteico (proteína cerebral 14-3-3), aunque no es específico de las enfermedades por priones.

El período de incubación de la ECJ y el kuru puede ser de hasta 30 años, pero cuando aparecen los síntomas, la enfermedad progresa con rapidez y el paciente suele fallecer en el plazo de 1 año.

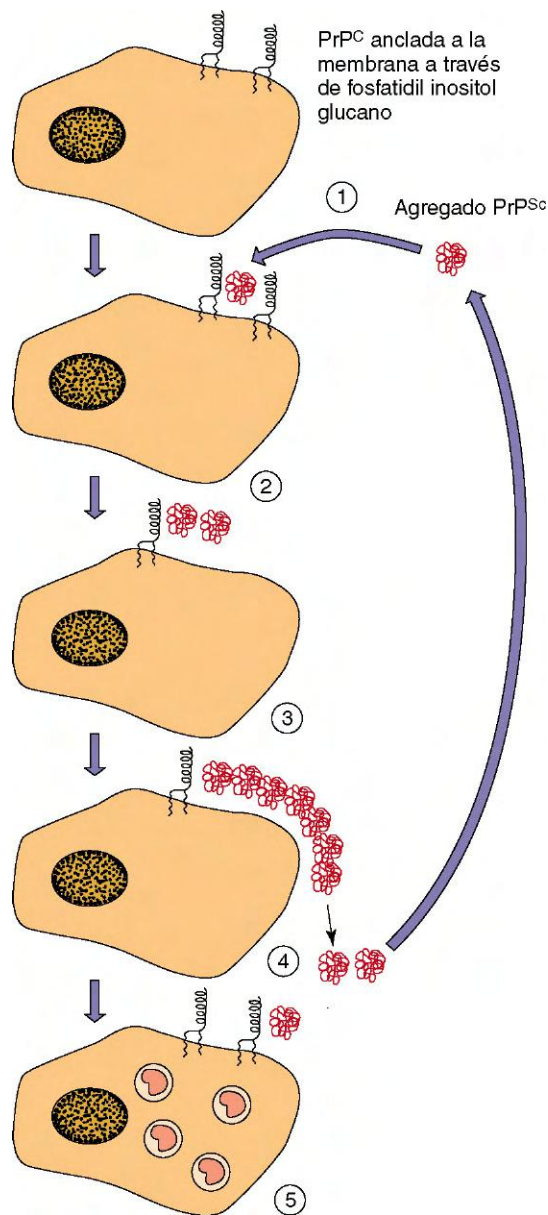
**EPIDEMIOLOGÍA**

La ECJ se transmite principalmente por 1) inyección, 2) trasplante de tejido contaminado (p. ej., córneas), 3) contacto con dispositivos médicos contaminados (p. ej., electrodos

CUADRO 64-2

**Características patógenas de los virus lentos**

- No producen efectos citopatológicos *in vitro*
- Período de replicación muy largo, de 5,2 días por lo menos
- Período de incubación prolongado
- Provocan la vacuolización de las neuronas (espongiforme), placas de tipo amiloide, gliosis
- Síntomas que incluyen pérdida de control muscular, escalofríos, temblores, demencia
- Falta de antigenicidad
- Ausencia de inflamación
- Ausencia de respuesta inmunitaria
- Ausencia de producción de interferón



**Figura 64-1** Modelo de plegamiento de proteína mediado por molde en la proliferación de los priones. PrP<sup>C</sup> es una proteína celular normal anclada en la membrana celular por un fosfatidil inositol glucano. PrP<sup>Sc</sup> es una proteína globular hidrófoba que se agrega consigo misma y con la proteína PrP<sup>C</sup> de la superficie celular (1). PrP<sup>C</sup> adquiere la conformación de PrP<sup>Sc</sup> (2). La célula sintetiza nuevas moléculas de PrP<sup>C</sup> (3) y se forma una cadena en los glucosaminoglicanos aniónicos de la superficie celular (4). La cadena se escinde mediante la fagocitosis o por fuerzas de cizallamiento y libera agregados de PrP<sup>Sc</sup> que actúan como un cristal semilla, de modo que el ciclo se repite. Una forma de PrP<sup>Sc</sup> es internalizada por las neuronas y se acumulan (5). Se han propuesto otros modelos.

cerebrales) y 4) alimentos (cuadro 64-3). Suele afectar a personas mayores de 50 años. La ECJ, el IFF y el síndrome de GSS también son hereditarios, habiéndose identificado familias con antecedentes genéticos de estas entidades. Aunque estas enfermedades sean infrecuentes, se han descrito en todo el mundo.

El kuru estaba limitado a una zona muy pequeña de las montañas de Nueva Guinea. El nombre de la enfermedad significa «escalofríos» o «temblores», y la enfermedad se relacionó con las prácticas caníbales de la tribu Fore de Nueva Guinea. Con anterioridad a la intervención de Gajdusek, este pueblo

### CUADRO 64-3

#### Epidemiología de las enfermedades provocadas por los virus lentos

##### Factores de la enfermedad/víricos

- Los agentes son resistentes a los procedimientos de desinfección vírica estándar
- Las enfermedades tienen períodos de incubación muy prolongados, de hasta 30 años
- La adquisición de la enfermedad puede ser infecciosa, genética o esporádica (ocurrencia aleatoria)

##### Transmisión

- Se transmiten mediante **tejido infectado** o bien se **heredan**
- La infección se produce a través de cortes en la piel, trasplante de tejidos contaminados (p. ej., córneas), uso de instrumentos médicos contaminados (p. ej., electrodos cerebrales) y por ingestión de tejido infectado

##### ¿Quién corre riesgos?

- Los miembros (especialmente las mujeres y los niños) de la tribu Fore de Nueva Guinea corrían riesgo de padecer kuru debido a los rituales de canibalismo
- Los cirujanos y pacientes de trasplantes e intervenciones quirúrgicas en el cerebro corren el riesgo de padecer ECJ y síndrome de GSS

##### Geografía/estación

- El síndrome de GSS y la ECJ son de aparición esporádica en todo el mundo
- No hay incidencia estacional

##### Métodos de control

- No existen tratamientos
- El cese del ritual canibal ha provocado la desaparición del kuru
- Eliminación de productos animales en piensos de ganado con el fin de evitar el desarrollo y la transmisión de la ECJv
- En el caso del síndrome de GSS y la ECJ, los instrumentos neuroquirúrgicos y los electrodos se deben desinfectar con una solución de hipoclorito al 5%, una solución de hidróxido sódico 1 M o con esterilización en autoclave a 15 psi durante 1 hora

ECJ, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob; ECJv, ECJ variante; GSS, Gerstmann-Sträussler-Scheinker.

tenía la costumbre de comer los cuerpos de sus familiares fallecidos. Cuando Gajdusek empezó su estudio, observó que las mujeres y los niños eran los más vulnerables a la enfermedad, y dedujo que el motivo era que las mujeres y los niños eran los que preparaban la comida, y recibían las partes menos apreciadas de la misma, como las vísceras y el cerebro. El riesgo de infección era mayor debido a que manipulaban el tejido contaminado, permitiendo que el agente se introdujera a través de la conjuntiva o cortes en la piel. Además, se comían los tejidos nerviosos, que contienen las máximas concentraciones del agente del kuru. El cese de este hábito canibal ha detenido la difusión del kuru.

Una epidemia de EEB (enfermedad de las vacas locas) que tuvo lugar en el año 1980 en el Reino Unido y la incidencia poco frecuente de una forma de progresión más rápida de ECJ en adultos jóvenes (menores de 45 años) en



1996 despertaron la sospecha de que la carne de vacuno contaminada era el origen de esta nueva variante de ECJ. Con mayor probabilidad, la infección del ganado se debe a la utilización de derivados animales contaminados (p. ej., vísceras de oveja, cerebro) como complemento proteico en los piensos. El consumo de carne de ternera contaminada podría haber originado 153 casos de ECJv, más del 98% de los cuales se registró en el Reino Unido.

Además de la infección, la enfermedad priónica puede ser familiar (genética) o esporádica sin antecedentes conocidos de exposición. El síndrome de GSS y el IFF son enfermedades priónicas familiares.

## ENFERMEDADES CLÍNICAS

### (caso clínico 64-1; cuadro 64-4)

Tal como ya se ha indicado, los agentes víricos lentos provocan una enfermedad neurológica degenerativa y progresiva, con un período de incubación muy largo, pero con progresión rápida hacia la muerte en cuanto aparecen los síntomas (fig. 64-2). Las encefalopatías espongiiformes se caracterizan

#### CASO CLÍNICO 64-1

##### Transmisión de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) mediante transfusión

En un caso publicado por Wroe y cols. (*Lancet* 368:2061-2067, 2006) un varón de 30 años consultó al médico de cabecera por fatiga e incapacidad de concentrarse. Los síntomas se atribuyeron a una infección respiratoria. Las exploraciones neurológicas del paciente eran normales en ese momento. Los antecedentes del paciente incluían una cirugía 7 años antes, durante la cual se le administraron concentrados de eritrocitos de un donante que falleció un año después por enfermedad de Creutzfeldt-Jakob variante (ECJv). A los 6 meses de esta consulta inicial el paciente presentó dificultades para mantener el equilibrio, tendencia a tambalearse, algunos problemas de memoria, temblor en las manos y un «dolor desgarrador» en las piernas. En ese momento no se evidenciaron cambios en la vista o el estado mental. A las 6 semanas el estado mental y la memoria se deterioraron, el equilibrio y la deambulación eran difíciles y dolorosos. Las técnicas de neurorradiología con RM y el electroencefalograma indicaron cambios y un análisis de sangre demostró la presencia de la proteína priónica de la ECJv (PrP<sup>Sc</sup>). El estado mental del paciente y su capacidad física siguieron empeorando y el paciente estaba mudo, encamado, con escasa reactividad y falleció a los 8 años y 8 meses de la transfusión. Los estudios de inmunotransferencia tipo Western blot de las muestras de autopsia del encéfalo y las amígdalas demostraron la proteína PrP<sup>Sc</sup>. En el encéfalo se demostraron placas de PrP y encefalopatía espongiiforme.

Dado el prolongado período de incubación de las enfermedades priónicas resulta difícil prevenir la transmisión de la ECJ mediante una transfusión. La ECJv se manifiesta con mayor rapidez y este caso muestra la progresión clásica en cinco estadios: 1) incubación (6 años), 2) fatiga y dificultad de concentración prodrómicos (18 meses), 3) deterioro neurológico progresivo (9 meses), 4) fase neurológica tardía (4 meses) y 5) fase terminal. El análisis mediante inmunoblots de la proteína priónica tratada permite ahora distinguir el PrP<sup>Sc</sup> de la proteína normal en las muestras de las amígdalas del paciente (o en la autopsia de muestras del encéfalo).

#### CUADRO 64-4

##### Resúmenes clínicos

*Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob*: un hombre de 63 años refirió pérdida de memoria y dificultades de visión y coordinación muscular. A lo largo del siguiente año desarrolló demencia senil y movimientos irregulares en sacudidas, perdió de manera gradual la función muscular y falleció.

*Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob variante*: un hombre de 25 años acude a un psiquiatra debido a problemas de ansiedad y depresión. Después de 2 meses presenta dificultades de equilibrio y control muscular, así como para recordar. Desarrolla mioclonía y muere a los 12 meses del comienzo de la enfermedad.

por pérdida de control muscular, escalofríos, contracciones mioclónicas y temblores, pérdida de coordinación, demencia rápidamente progresiva y muerte.

## DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

No existe ningún método de detección directa del prion en el tejido, ya sea por microscopía electrónica, detección de antígenos o sondas de ácido nucleico. Asimismo, no se dispone de ninguna prueba serológica capaz de detectar anticuerpos frente al prion. El diagnóstico inicial se debe basar en la clínica. La confirmación del diagnóstico se realiza por detección de una forma resistente a proteinasa K de PrP en Western blot utilizando anticuerpos frente a PrP en una biopsia de amígdala. En la autopsia se detectan las placas amiloides características, las vacuolas espongiiformes y PrP mediante métodos inmunohistológicos. La capacidad del PrP<sup>Sc</sup> para iniciar la polimerización del PrP se utiliza en el ensayo cíclico de plegamiento anormal de proteínas (PMCA) para amplificar el número de unidades de PrP<sup>Sc</sup> y puede utilizarse para detectar la presencia de priones.

## TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

No se dispone de ningún tratamiento frente al kuru o la ECJ. Asimismo, los agentes causales son resistentes a los procesos de desinfección utilizados para otros virus, como el formaldehído, los detergentes y la radiación ionizante. Para su eliminación se puede recurrir a un proceso de autoclavado a 15 psi durante 1 hora (en lugar de 20 minutos) o a un tratamiento con una solución de hipoclorito al 5%, o de hidróxido sódico 1 M. Puesto que estos agentes se pueden transmitir a través de los instrumentos y electrodos cerebrales, estos objetos se deben desinfectar cuidadosamente antes de volver a utilizarlos.

El brote de EEB y ECJv del Reino Unido favoreció la introducción de legislación contraria a la utilización de productos derivados de animales en los piensos del ganado junto a una vigilancia más cuidadosa de estos animales. La enfermedad por priones no ha sido un problema en el ganado en Estados

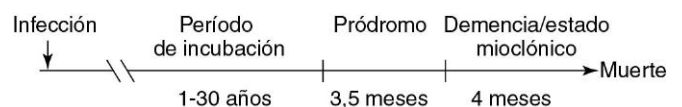


Figura 64-2 Evolución de la enfermedad transmisible de Creutzfeldt-Jakob.

Unidos. El ganado debe ser menor de 5 años para minimizar la posibilidad de acumulación de PrP aberrante, de modo que el tejido muscular tendría la menor cantidad posible de PrP.

## CASO CLÍNICO Y PREGUNTAS

Una mujer de 70 años refirió fuertes dolores de cabeza y tenía aspecto torpe y apático, con un temblor constante en la mano derecha. Un mes más tarde empezó a perder la memoria y sufría instantes de confusión. El estado de la paciente siguió deteriorándose, y 2 meses después de la aparición de los síntomas se observaron resultados anómalos en un electroencefalograma que presentaba complejos periódicos de ondas bifásicas y trifásicas lentas. A los 3 meses la paciente se encontraba en estado comatoso. También presentaba contracciones ocasionales clónicas espásticas de los brazos y de las piernas, y se asustaba ante ruidos intensos respondiendo con contracciones mioclónicas. La paciente murió debido a neumonía 4 meses después del comienzo de la sintomatología. En la autopsia no se observó ninguna lesión macroscópica. El examen microscópico reveló gliosis astrocitaria de la corteza cerebral con fibrillas y vacuolización intracerebral en toda la corteza cerebral. No se observó hinchazón ni inflamación.

1. ¿Qué enfermedades neurológicas víricas se deberían tener en cuenta en el diagnóstico diferencial, basándose en los síntomas descritos? ¿Qué otras enfermedades?
2. ¿Qué características clave de los hallazgos post mortem eran propias de las enfermedades provocadas por agentes víricos lentos no convencionales (p. ej., encefalopatías espongiiformes, priones)?
3. ¿Qué características clave distinguen las enfermedades provocadas por los virus lentos no convencionales de otras enfermedades víricas neurológicas más convencionales?
4. ¿Qué precauciones debería haber tomado el anatomopatólogo para protegerse de la infección durante el examen post mortem?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

## BIBLIOGRAFÍA

- Belay ED: Transmissible spongiform encephalopathies in humans, *Annu Rev Microbiol* 53:283-314, 1999.
- Brown P, et al: Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease by Western blot identification, *N Engl J Med* 314:547-551, 1986.
- Cohen J, Powderly WG: *Infectious diseases*, ed 2, St Louis, 2004, Mosby.
- Flint SJ, et al: *Principles of virology: molecular biology, pathogenesis and control of animal viruses*, ed 3, Washington, DC, 2009, American Society for Microbiology Press.
- Halfmann R, Alberti S, Lindquist S: Prions, protein homeostasis, and phenotypic diversity, *Trends Cell Biol* 20:125-133, 2010.
- Hsich G, et al: The 14-3-3 brain protein in cerebrospinal fluid as a marker for transmissible spongiform encephalopathies, *N Engl J Med* 335:924-930, 1996.
- Knipe DM, et al: *Fields virology*, ed 5, Philadelphia, 2006, Lippincott Williams & Wilkins.
- Lee KS, Caughey B: A simplified recipe for prions, *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:9551-9552, 2007.
- Manson JC: Understanding transmission of the prion diseases, *Trends Microbiol* 7:465-467, 1999.
- Prusiner SB: Molecular biology and genetics of neurodegenerative diseases caused by prions, *Adv Virus Res* 41:241-280, 1992.
- Prusiner SB: *Prions, prions, prions*, Curr Top Microbiol Immunol vol 207, Berlin, 1996, Springer-Verlag.
- Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG: *Clinical virology*, ed 3, Washington, DC, 2009, American Society for Microbiology Press.

### Páginas web

- Centers for Disease Control and Prevention: Prion diseases. [www.cdc.gov/ncidod/dvrd/prions/](http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/prions/). Accessed June 1, 2012.
- Freudenrich CC: How mad cow disease works. <http://science.howstuffworks.com/mad-cow-disease6.htm>. Accessed June 1, 2012.
- Genetics Home Reference: Prion disease. <http://ghr.nlm.nih.gov/condition=priondisease>. Accessed June 1, 2012.
- National Prion Disease Pathology Surveillance Center: Homepage. [www.cjdsurveillance.com/index.html](http://www.cjdsurveillance.com/index.html). Accessed June 1, 2012.

## RESPUESTAS

---

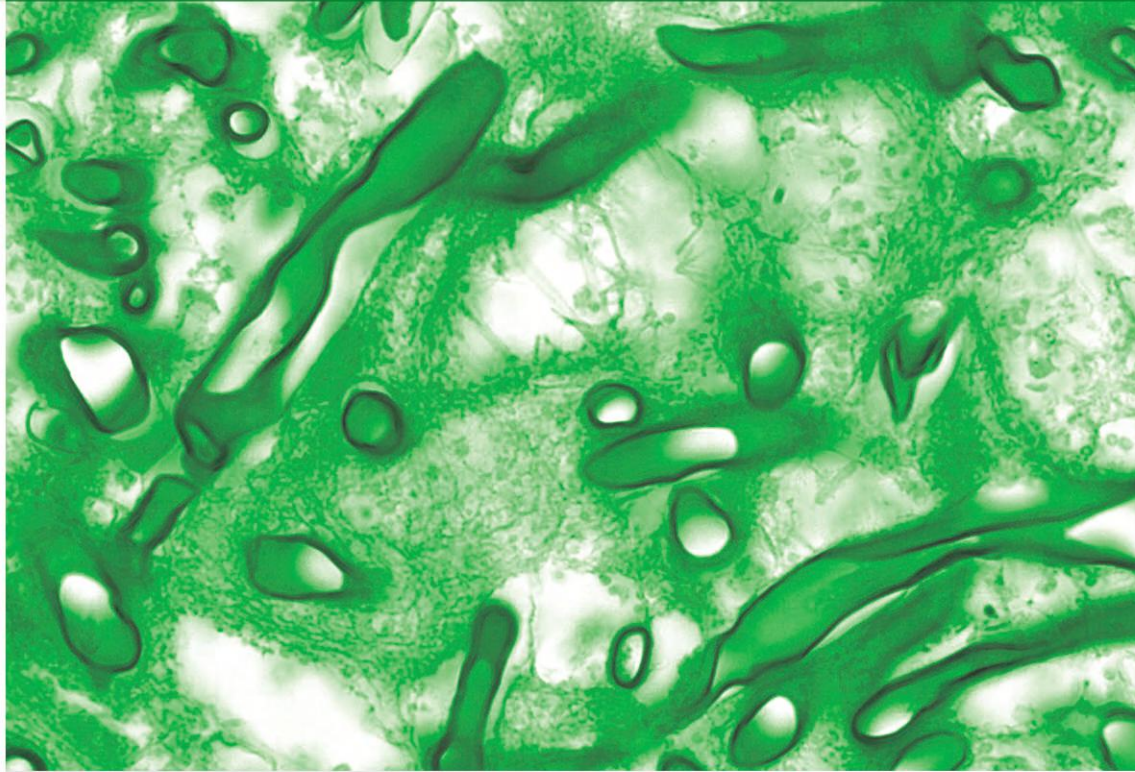
1. Las mioclonías (fasciculaciones musculares) y otros signos neurológicos, sin datos inmunológicos o virológicos de infección, apoyan el diagnóstico de una enfermedad por priones.
2. Los priones consisten en una conformación alternante de una proteína normal de mamíferos que forma multímeros. No existe información genética que pueda ser inactivada y la proteína ya se encuentra desnaturalizada respecto a su forma funcional normal.
3. Los priones consisten en una conformación alternante de una proteína normal de mamíferos y la respuesta inmunitaria del hospedador no los reconoce como proteínas extrañas.

## CASO CLÍNICO: RESPUESTAS

---

1. Los signos de la enfermedad y el inicio lento sugieren la posibilidad de una encefalopatía espongiiforme causada por un prión (p. ej., la ECJ). La ausencia de inflamación diferencia esta enfermedad de la encefalopatía multifocal progresiva causada por el poliomavirus JC.
2. La ausencia de inflamación y la vacuolización del cerebro son indicadores muy sugerentes de enfermedades por priones.
3. La ausencia de tumefacción o inflamación diferencia las enfermedades por priones de otras enfermedades por virus lentos.
4. Los priones son muy resistentes a la mayoría de las técnicas de desinfección. El anatomopatólogo debería seguir las precauciones estándar con el manejo de la sangre; todo el material infectado debe desinfectarse en una solución de hipoclorito al 5% o en autoclave durante al menos 1 hora.

# SECCIÓN 6



## Micología

Página deliberadamente en blanco

Este capítulo ofrece una visión de conjunto de la clasificación, la estructura y la reproducción de los hongos. Se describen los aspectos básicos de la organización y la morfología de las células micóticas, así como las categorías generales de las micosis humanas. Hemos simplificado a propósito la taxonomía de los hongos, y la utilizamos para resaltar las principales clases de hongos que producen enfermedades en el ser humano: Mucormycetes, Basidiomycetes, Pneumocystidiomycetes, Hemiascomycetes y Euscomycetes.

## IMPORTANCIA DE LOS HONGOS

Los hongos representan un grupo ubicuo y variado de microorganismos cuya principal finalidad es degradar materia orgánica. Todos los hongos llevan una existencia heterótrofa como **saprotitos** (microorganismos que se nutren de materia muerta o en descomposición), **simbiontes** (microorganismos que viven juntos, de tal manera que la asociación supone una ventaja mutua), **comensales** (microorganismos que viven en una relación estrecha en la que uno se beneficia de la relación y el otro ni se beneficia ni sale perjudicado) o **parásitos** (microorganismos que viven en el exterior o en el interior de un hospedador del que obtienen beneficios sin hacer ninguna contribución útil a cambio; en el caso de los patógenos, la relación es perjudicial para el hospedador).

En las últimas dos décadas los hongos se han convertido en causas importantes de enfermedades en el ser humano (tabla 65-1), especialmente en personas inmunodeprimidas u hospitalizadas con enfermedades subyacentes graves. En estos grupos de pacientes los hongos actúan como patógenos oportunistas y producen una morbimortalidad elevada. La incidencia total de las micosis invasoras específicas sigue aumentando a lo largo del tiempo (tabla 65-2), y la lista de patógenos micóticos oportunistas también aumenta cada año. En pocas palabras, *¡no hay hongos no patógenos!* Este aumento de las micosis se puede atribuir al creciente número de pacientes inmunodeprimidos, como los pacientes trasplantados, los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), los pacientes con cáncer y que reciben quimioterapia, y los pacientes que están ingresados con otras enfermedades subyacentes graves y a los que se realizan diversas técnicas invasivas.

## TAXONOMÍA, ESTRUCTURA Y REPLICACIÓN DE LOS HONGOS

Los hongos se clasifican en su propio reino, el reino Fungi. Son microorganismos eucariotas que se distinguen de los otros eucariotas porque tienen una pared celular rígida formada por quitina y glucano y una membrana celular en la que el ergosterol sustituye al colesterol como principal componente esterólico (fig. 65-1).

La taxonomía clásica de los hongos se basa fundamentalmente en la morfología y en la forma de producción de esporas. Sin embargo, cada vez se tienen más en consideración las características ultraestructurales, bioquímicas y moleculares, lo que a menudo lleva a cambios de la designación taxonómica original. Los hongos pueden ser unicelulares o multicelulares. El agrupamiento más sencillo, basado en la morfología, divide a los hongos en **levaduras** y **mohos**. Se puede definir morfológicamente una levadura como una célula que se reproduce mediante gemación o fisión (fig. 65-2), de manera que una célula progenitora o «madre» desprende una porción de sí misma para producir una célula descendiente o «hija». Las células hijas se pueden elongar para formar **seudohifas** con forma de salchicha. Las levaduras habitualmente son unicelulares y producen colonias redondeadas, pálidas o mucoides en agar. Por otro lado, los mohos son microorganismos multicelulares formados por estructuras tubulares filiformes denominadas **hifas** (v. fig. 65-2), que se alargan en los extremos mediante un proceso conocido como **extensión apical**. Las hifas pueden ser **cenocíticas** (huecas y multinucleadas) o **tabicadas** (divididas por separaciones o tabiques transversales) (v. fig. 65-2). Las hifas se unen para formar una estructura similar a un tapete denominada **micelio**. A menudo se describen las colonias formadas por mohos como **filamentosas**, **vellosas** o **lanosas**. Cuando crecen en agar o en otras superficies sólidas, los mohos producen las denominadas **hifas vegetativas**, que crecen sobre la superficie del medio de cultivo o por debajo del mismo, y también hifas que se proyectan por encima de la superficie del medio de cultivo, las denominadas **hifas aéreas**. Las hifas aéreas pueden producir estructuras especializadas conocidas como **conidios** (elementos reproductores asexuados) (fig. 65-3). Los conidios pueden estar producidos por un proceso blástico (de gemación) o por un proceso tálco, en el que los segmentos de las hifas se fragmentan para dar lugar a células individuales o **artroconidios**. Los conidios son transportados por el aire con facilidad y sirven para diseminar el hongo. El tamaño, la forma y determinadas características del desarrollo de los conidios se utilizan como método para identificar los hongos en género y especie. Muchos hongos de importancia médica se denominan **dimorfos**, porque pueden aparecer en forma tanto de levadura como de moho.

La mayoría de los hongos tienen respiración aerobia, aunque algunos son anaerobios facultativos (fermentativos) y otros son anaerobios estrictos. Desde el punto de vista metabólico los hongos son heterótrofos, y son versátiles desde el punto de vista bioquímico, de manera que producen metabolitos tanto primarios (p. ej., ácido cítrico, etanol, glicerol) como secundarios (p. ej., antibióticos [penicilina], amanitenos, aflatoxinas). En comparación con las bacterias, los hongos tienen un crecimiento lento, con tiempos de duplicación celular del orden de horas en lugar de minutos.

En la tabla 65-3 se muestra un esquema taxonómico simplificado que presenta los cinco principales taxones de hongos de importancia en medicina. De la cifra estimada de varios centenares de miles de hongos diferentes, sólo se

**Tabla 65-1** Tasas de incidencia y de letalidad de determinadas micosis invasoras

| Patógeno   | N.º de casos por millón y año |   |
|--|-------------------------------|---|
|  | Incidencia                    | Tasa de letalidad (%) del primer episodio |
| Género <i>Candida</i>                              | 72,8                          | 33,9                                      |
| <i>Cryptococcus neoformans</i>                     | 65,5                          | 12,7                                      |
| <i>Coccidioides immitis</i>                        | 15,3                          | 11,1                                      |
| Género <i>Aspergillus</i>                          | 12,4                          | 23,3                                      |
| <i>Histoplasma capsulatum</i>                      | 7,1                           | 21,4                                      |
| Microorganismos productores de la mucormicosis     | 1,7                           | 30,0                                      |
| Microorganismos productores de la hialohifomicosis | 1,2                           | 14,3                                      |
| Microorganismos productores de la feohifomicosis   | 1,0                           | 0   |
| <i>Sporothrix schenckii</i>                        | <1                            | 20,0                                      |
| <i>Malassezia furfur</i>                           | <1                            | 0   |
| Total  | 178,3                         | 22,4                                      |

Modificada de Rees JR y cols.: The epidemiological features of invasive mycotic infections in the San Francisco Bay Area, 1992-1993: results of population-based laboratory active surveillance, *Clin Infect Dis* 27:1138-1147, 1998.

conocen aproximadamente 200 que produzcan enfermedad en el ser humano, aunque este número parece estar aumentando.

Los hongos se reproducen mediante la formación de esporas que pueden ser sexuales (lo que supone una meiosis, precedida por la fusión del protoplasma y el núcleo de dos tipos de apareamiento compatibles) o asexuadas (sólo se produce mitosis). Los hongos de los subfilos Mucormycotina y Entomophthoromycotina y las clases Pneumocystidiomycetes, Basidiomycetes, Saccharomycetes y Euascomycetes producen esporas tanto sexuales como asexuadas (tabla 65-4). La forma de hongo que produce esporas sexuales se denomina **teleomorfo** y la forma que produce esporas asexuadas, **anamorfo**. El hecho de que el teleomorfo y el anamorfo del mismo hongo tengan nombres diferentes (p. ej., *Ajellomyces capsulatum* [teleomorfo] e *Histoplasma capsulatum* [anamorfo]) es un motivo de confusión para los no expertos.

En algunos hongos, la fase asexuada, o anamorfo, ha tenido tanto éxito como medio de dispersión rápida y de adaptación a nuevos hábitats que la fase sexual, o teleomorfo, ha desaparecido o todavía no se ha descubierto. Incluso en

**Tabla 65-2** Incidencia acumulada de determinadas micosis invasoras

| Micosis        | Incidencia por millón y año |         |       |       |
|----------------|-----------------------------|---------|-------|-------|
|                | CPHA                        | CDC     | NHDS  | NHDS  |
|                | 1980-82                     | 1992-93 | 1996  | 2003  |
| Candidiasis    | 2,6                         | 72,8    | 228,2 | 290,0 |
| Histoplasmosis | 13,9                        | 7,1     | 13,6  | ND    |
| Aspergilosis   | 8,4                         | 12,4    | 34,3  | 22,0  |
| Criptococosis  | 4,0                         | 65,5    | 29,6  | ND    |

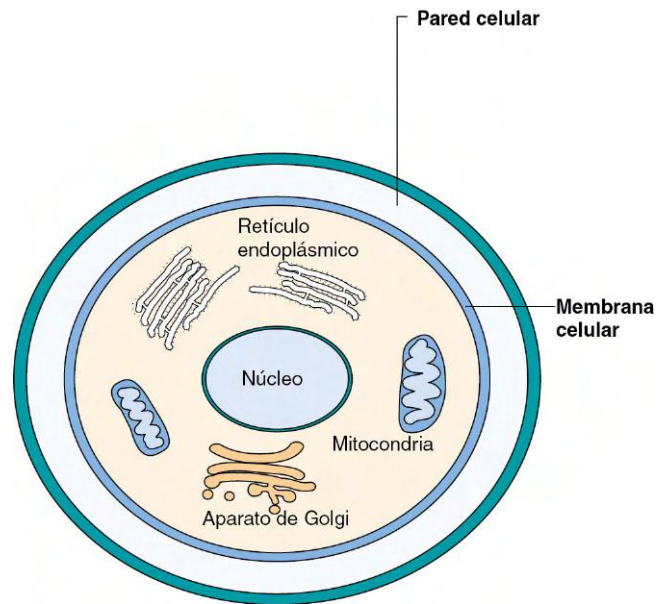
ND, datos no disponibles.

\*CPHA, Commission on Hospital and Professional Activities (Reingold y cols., 1986).

†CDC, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (Rees y cols., 1998).

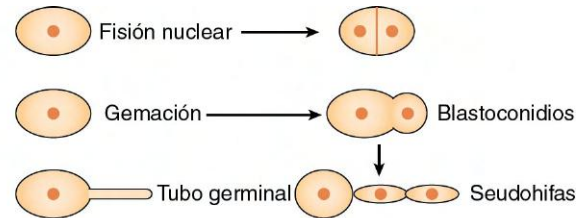
‡NHDS, National Hospital Discharge Survey (Wilson y cols., 2002).

§NHDS, National Hospital Discharge Survey (Pfaller and Diekema, 2007).

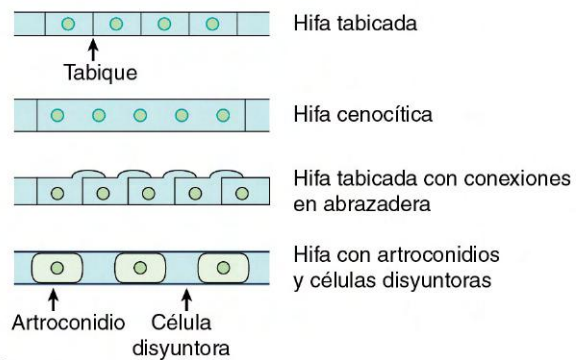


**Figura 65-1** Diagrama de una célula micótica.

ausencia de teleomorfo, a menudo es posible asignar estos hongos a las clases Basidiomycetes, Pneumocystidiomycetes o Saccharomycetes de acuerdo a las secuencias de ácido desoxirribonucleico (ADN) de sus anamorfos. Antes se clasificaban los hongos asexuados en un grupo artificial, los «Fungi Imperfecti» (hongos imperfectos) (forma-división Deuteromycota).

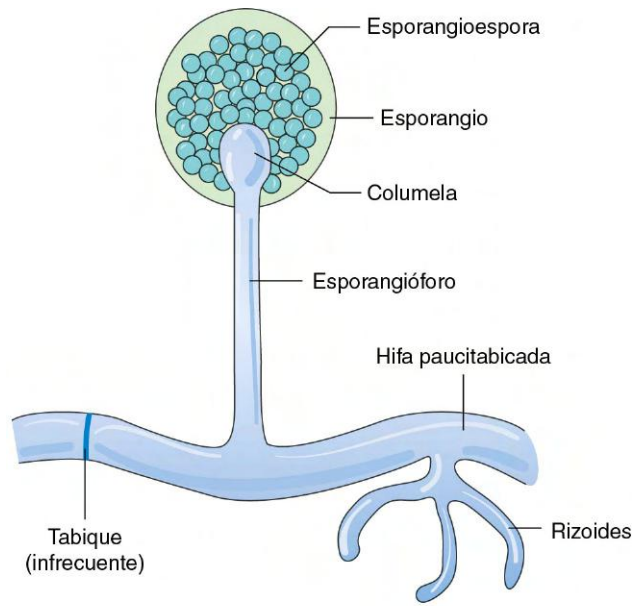


**A** Levadura

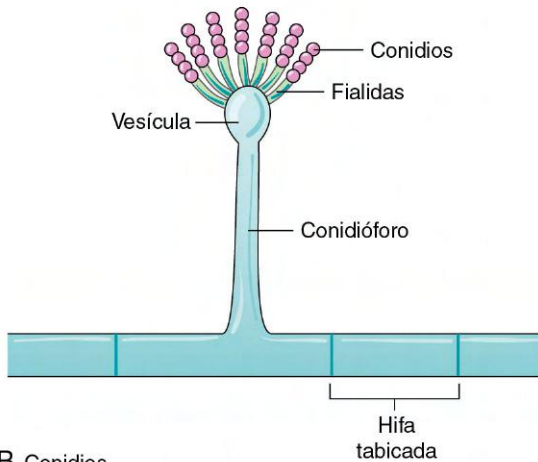


**B** Moho

**Figura 65-2** Morfología de las células micóticas. **A**, Células de una levadura que se reproducen por fisión nuclear y mediante la formación de blastoconidios. Se muestra la elongación de las células de la levadura en gemación para formar pseudohifas, igual que la formación de un tubo germinal. **B**, Se ven los tipos de hifas de varios mohos.



**A** Esporangioesporas Mucormycete (género *Rhizopus*)



**B** Conidios (género *Aspergillus*)

**Figura 65-3** Ejemplos de formación de esporas asexuadas y estructuras asociadas vistas en un hongo del orden Mucorales (**A**) y un hongo del género *Aspergillus* (**B**).

Independientemente de la capacidad de un hongo determinado de producir esporas sexuales, en situaciones clínicas es frecuente referirse a los microorganismos por sus designaciones asexuadas. Esto se debe a que el estado anamorfo (asexuado) se aísla de las muestras clínicas y la fase sexual o teleomorfa se produce sólo en condiciones muy especializadas en el laboratorio.

Las esporas asexuadas comprenden dos tipos generales: **esporangioesporas** y **conidios**. Las esporangioesporas son esporas sexuales que se producen en una estructura que las contiene o **esporangio** (v. fig. 65-3) y son características de los géneros que pertenecen al orden de los Mucorales, como los géneros *Rhizopus* y *Mucor*. Los conidios son esporas asexuadas que se transportan sin envoltura en estructuras

especializadas, tal y como se ve en los géneros *Aspergillus* (v. fig. 65-3) y *Penicillium* y en los dermatofitos.

### Mucormycetes (antes Zygomycetes)

La clase Mucormycetes (Glomeromycota, antes Zygomycota) está formada por mohos con hifas anchas, paucitabadas y cenocíticas. Se ha propuesto que el subfilo Mucoromycotina incluya el orden Mucorales y que el subfilo Entomophthoromycotina incluya el orden Entomophthorales. Estos hongos producen **cigoesporas sexuales** después de la fusión de dos tipos de apareamiento compatibles. Las esporas asexuadas del orden Mucorales (v. fig. 65-3) están contenidas dentro de un esporangio (esporangioesporas). Los esporangios son transportados en las puntas de **esporangioesporas** similares a un tallo que terminan en una tumefacción bulbosa denominada **columela** (v. fig. 65-3). La presencia de estructuras radicales, denominadas **rizoides**, es útil para identificar géneros específicos dentro del orden Mucorales. El orden Mucorales es el más importante desde el punto de vista clínico y comprende los géneros *Lichtheimia* (antes *Absidia*), *Mucor*, *Rhizopus* y *Rhizomucor*. El otro orden, Entomophthorales, es menos frecuente y comprende los géneros *Basidiobolus* y *Conidiobolus*. Estos microorganismos producen mucormicosis subcutánea tropical. Las esporas asexuadas se transportan una a una sobre esporóforos cortos y se expulsan de manera forzada cuando están maduras.

### Basidiomycetes

La mayoría de los miembros de la clase Basidiomycetes tienen una forma filamentosas con filamentos independientes, aunque algunos son levaduras típicas. La reproducción sexual lleva a la formación de basidiosporas haploides en el exterior de una célula generativa denominada **basidio**. Los patógenos humanos más importantes de la clase Basidiomycetes son levaduras basidiomicéticas con fases anamorfos que pertenecen a los géneros *Cryptococcus*, *Malassezia* y *Trichosporon*. El género *Cryptococcus*, que contiene más de 30 especies diferentes, tiene teleomorfos (fases sexuales) que se han asignado a los géneros *Filobasidium* y *Filobasidiella*.

### Pneumocystidiomycetes

Pneumocystidiomycetes es una nueva clase que se describió recientemente para incluir un microorganismo, *Pneumocystis carinii*, al que previamente se había considerado un protozoo. La reclasificación de *Pneumocystis* se basó en datos moleculares que indicaban que estaba relacionado estrechamente con el ascomiceto *Schizosaccharomyces pombe*. Estudios moleculares adicionales hicieron que se cambiara el nombre de las cepas derivadas de seres humanos a *Pneumocystis jirovecii*. Este microorganismo está en una forma trófica vegetativa que se reproduce por mecanismos asexuales mediante fisión binaria. La fusión de tipos de apareamiento compatibles da lugar a un quiste esférico o una bolsa de esporas, que cuando ha madurado contiene ocho esporas.

### Saccharomycetes

La clase Saccharomycetes contiene las levaduras ascomicéticas (orden Saccharomycetales), que se caracterizan por ser células levaduriformes vegetativas que proliferan por gemación o fisión (v. fig. 65-2A). Muchos miembros del orden Saccharomycetales tienen una fase anamorfa que pertenece al género *Candida* (v. tabla 65-3). Este género, que está



**Tabla 65-3** Hongos importantes desde el punto de vista médico (reino Fungi)

| Designación taxonómica  | Géneros representativos   | Enfermedad humana   |
|---|---|---|
| <b>Subfilos Mucoromycotina y Entomophthoromycotina (Mucormycetes)</b> |   |   |
| Orden: Mucorales  | <i>Rhizopus, Mucor, Lichtheimia, Saksenaia</i>  | Mucormicosis: oportunista en pacientes con diabetes, leucemia, quemaduras graves o malnutrición; infecciones rinocerebrales |
| Orden: Entomophthorales   | <i>Basidiobolus, Conidiobolus</i>   | Mucormicosis: infecciones subcutáneas y gastrointestinales  |
| Filo: Basidiomycota (Basidiomycetes)                                  | Teleomorfos de los géneros <i>Cryptococcus, Malassezia</i> y <i>Trichosporon</i>  | Criptococosis y numerosas micosis   |
| Filo: Ascomycota  |   |   |
| Clase: Pneumocystidiomycetes  | <i>Pneumocystis jirovecii</i>   | Neumonía por <i>Pneumocystis</i>  |
| Clase: Saccharomycetes  | Teleomorfo del género <i>Candida</i> ; <i>Saccharomyces</i>   | Numerosas micosis   |
| <b>Subfilo: Euascomycotina</b>  |   |   |
| Orden: Onygenales   | <i>Arthroderma</i> (teleomorfos de <i>Trichophyton</i> y <i>Microsporum</i> ); <i>Ajellomyces</i> (teleomorfos de los géneros <i>Blastomyces</i> e <i>Histoplasma</i> ) | Dermatofitosis; micosis sistémicas  |
| Orden: Eurotiales   | Teleomorfos del género <i>Aspergillus</i>   | Aspergilosis  |
| Orden: Sordariales  | Teleomorfos del género <i>Fusarium</i>  | Queratitis y otras micosis invasoras  |
| Orden: Microascales   | <i>Pseudallescheria</i> (teleomorfo del género <i>Scedosporium</i> )  | Neumonía, micetoma y micosis invasoras  |

Modificada de Brandt ME, Warnock DW: Taxonomy and classification of fungi. En Versalovic J y cols., editores: *Manual of clinical microbiology*, 10.<sup>a</sup> ed., Washington, DC, 2011, American Society for Microbiology Press.

formado por aproximadamente 200 especies anamorfas, tiene teleomorfos en más de 10 géneros diferentes, como *Clavispora*, *Debaromyces*, *Issatchenkia*, *Kluyveromyces* y *Pichia*.

### Euascomycetes

En el subfilo Euascomycotina, la reproducción sexual lleva a la formación de un saco de pared fina, o asco, que contiene las ascosporas haploides. Aunque la mayoría de los mohos tabicados que se aíslan en el laboratorio clínico pertenecen a la clase Euascomycetes, es poco frecuente encontrar sus estructuras reproductivas sexuadas en los cultivos habituales.

Este subfilo tiene 12 órdenes que incluyen especies patógenas para el ser humano. Entre los más importantes están el orden Onygenales, que contiene los dermatofitos y diversos patógenos sistémicos dimorfos (como *H. capsulatum* y *Blastomyces dermatitidis*); el orden Eurotiales, que contiene los géneros teleomorfos o anamorfos *Aspergillus* y *Penicillium*; el orden Sordariales, que contiene los teleomorfos del género anamorfo *Fusarium*, y el orden Microascales, que contiene los teleomorfos (*Pseudallescheria*) del género anamorfo *Scedosporium* (v. tabla 65-3). Además, los teleomorfos de numerosos hongos melanizados (dematiáceos) importantes desde el punto de vista médico pertenecen a órdenes de esta clase.

**Tabla 65-4** Características biológicas, morfológicas y reproductivas de los hongos patógenos

| Grupo de microorganismos | Géneros representativos  | Morfología  | Reproducción  |
|--------------------------|--|---|---|
| Mucormycetes             | <i>Rhizopus, Mucor, Lichtheimia, Basidiobolus</i>  | Hifa cenocítica ancha y de pared fina, de 6-25 $\mu\text{m}$ , con lados no paralelos; esporas dentro de un esporangio; estructuras similares a raíces denominadas <i>rizoides</i> características de algunos géneros | Asexual: producción de esporangioesporas con esporangio. Sexual: producción de cigoesporas formadas por la fusión de tipos de apareamiento compatibles  |
| Basidiomycetes           | Levaduras basidiomicéticas anamorfas ( <i>Cryptococcus, Malassezia, Trichosporon</i> )     | Levaduras en gemación, hifas y arthroconidios. Hifas que producen basidiosporas (no se ven en la naturaleza ni en los pacientes). Hifas con conexiones en abrazadera  | Asexual: producción de conidios mediante gemación a partir de una célula madre o dentro de un fragmento de una hifa. Sexual: fusión de núcleos compatibles seguida por meiosis para formar basidiosporas, o no identificada |
| Pneumocystidiomycetes    | <i>Pneumocystis jirovecii</i>  | Formas tróficas y estructuras de aspecto quístico   | Asexual: fisión binaria. Sexual: fusión de tipos de apareamiento compatibles para formar un cigoto; compartimentación de las esporas dentro del quiste  |
| Saccharomycetes          | <i>Candida</i> y <i>Saccharomyces</i>  | Levaduras en gemación e hifas, pseudohifas  | Asexual: producción de conidios mediante gemación desde una célula madre. Sexual: no se ve, o mediante conjugación entre dos células únicas o mediante conjugación «madre-brote»  |
| Euascomycetes            | Dermatofitos, géneros <i>Blastomyces, Histoplasma, Aspergillus, Fusarium, Scedosporium</i> | Levaduras en gemación, hifas tabicadas, conidios asexuados transportados sobre estructuras especializadas   | Asexual: producción de conidios mediante gemación a partir de una célula madre. Sexual: ascosporas que se producen en una estructura especializada denominada <i>asco</i> , o no se ven                                     |

## CLASIFICACIÓN DE LAS MICOSIS HUMANAS

Además de la clasificación taxonómica formal de los hongos, las micosis se pueden clasificar según los tejidos infectados, así como las características específicas de los grupos de microorganismos. Esta clasificación comprende micosis superficiales, cutáneas, subcutáneas, endémicas y oportunistas (tabla 65-5).

### Micosis superficiales

Las micosis superficiales son infecciones limitadas a las regiones más superficiales de la piel y el cabello. No son destructivas y sólo tienen importancia cosmética. La infección clínica denominada **pitiriasis versicolor** se caracteriza por alteraciones de la coloración o despigmentación y descamación de la piel. La **tiña negra** hace referencia a parches maculares pigmentados de color marrón o negro localizados principalmente en las palmas. Las entidades clínicas de la piedra negra y la piedra blanca afectan al cabello y se caracterizan por nódulos formados por hifas que engloban el tallo piloso. Entre los hongos asociados a estas infecciones superficiales se incluyen *Malassezia furfur*, *Hortae werneckii*, *Piedraia hortae* y el género *Trichosporon*.

### Micosis cutáneas

Las micosis cutáneas son infecciones de la capa queratinizada de la piel, el cabello y las uñas. Estas infecciones pueden producir una respuesta del hospedador y hacerse sintomáticas. Entre los síntomas y signos se incluyen prurito, descamación, rotura de los cabellos, parches anulares en la piel y uñas engrosadas y coloreadas. Los dermatofitos son hongos que se clasifican en los géneros *Trichophyton*, *Epidermophyton* y *Microsporum*. Las infecciones de la piel producidas por estos microorganismos se denominan **dermatofitosis**. La **tiña ungueal** hace referencia a las infecciones de los dedos de los pies producidas por estos

hongos. Entre las onicomicosis se incluyen las infecciones de las uñas producidas por los dermatofitos, además de por hongos no dermatofíticos, como los géneros *Candida* y *Aspergillus*.

### Micosis subcutáneas

Las micosis subcutáneas afectan a las capas profundas de la piel, como la capa córnea, el músculo y tejido conjuntivo, y están producidas por un amplio espectro de hongos diversos desde el punto de vista taxonómico. Los hongos entran en los tejidos más profundos habitualmente por inoculación traumática y permanecen localizados, dando lugar a formación de abscesos, úlceras que no curan y fístulas con drenaje. El sistema inmunitario del hospedador reconoce los hongos, lo que da lugar a una destrucción variable de los tejidos y a menudo a hiperplasia epiteliomatosa. Las infecciones pueden estar producidas por mohos hialinos, como los géneros *Acremonium* y *Fusarium*, y por hongos pigmentados o dematiáceos, como los géneros *Alternaria*, *Cladosporium* y *Exophiala* (feohifomicosis, cromoblastomicosis). Las micosis subcutáneas tienden a estar localizadas y raras veces se diseminan por vía sistémica.

### Micosis endémicas

Las micosis endémicas son infecciones producidas por los patógenos micóticos dimorfos clásicos *H. capsulatum*, *B. dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Coccidioides posadasii*, *Paracoccidioides brasiliensis* y *Penicillium marneffeii*. Estos hongos tienen dimorfismo térmico (aparecen como levaduras o esférulas a 37 °C y como mohos a 25 °C) y generalmente están confinados a regiones geográficas en las que ocupan nichos ambientales o ecológicos específicos. Las micosis endémicas a menudo se denominan **micosis sistémicas** porque estos microorganismos son patógenos verdaderos y pueden producir infecciones en personas sanas. Todos estos patógenos

**Tabla 65-5** Clasificación de las micosis humanas y microorganismos causales representativos

| Micosis superficiales      | Micosis cutáneas y subcutáneas  | Micosis endémicas                     | Micosis oportunistas           |
|----------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|
| Piedra negra               | Dermatofitosis                  | Blastomicosis                         | Aspergilosis                   |
| <i>Piedraia hortae</i>     | Género <i>Microsporum</i>       | <i>Blastomyces dermatitidis</i>       | <i>Aspergillus fumigatus</i>   |
| Tiña negra                 | Género <i>Trichophyton</i>      | Histoplasmosis                        | <i>A. flavus</i>               |
| <i>Hortae werneckii</i>    | <i>Epidermophyton floccosum</i> | <i>Histoplasma capsulatum</i>         | <i>A. niger</i>                |
| Pitiriasis versicolor      | Tiña ungueal                    | Coccidioidomicosis                    | <i>A. terreus</i>              |
| <i>Malassezia furfur</i>   | Género <i>Trichophyton</i>      | <i>Coccidioides immitis/posadasii</i> | Candidiasis                    |
| Piedra blanca              | <i>E. floccosum</i>             | Peniciliosis                          | <i>Candida albicans</i>        |
| Género <i>Trichosporon</i> | Onicomicosis                    | <i>Penicillium marneffeii</i>         | <i>C. glabrata</i>             |
|                            | Género <i>Candida</i>           | Paracoccidioidomicosis                | <i>C. parapsilosis</i>         |
|                            | Género <i>Aspergillus</i>       | <i>Paracoccidioides brasiliensis</i>  | <i>C. tropicalis</i>           |
|                            | Género <i>Trichosporon</i>      |                                       | Criptococosis                  |
|                            | Género <i>Geotrichum</i>        |                                       | <i>Cryptococcus neoformans</i> |
|                            | Queratitis micótica             |                                       | Tricosporonosis                |
|                            | Género <i>Fusarium</i>          |                                       | Género <i>Trichosporon</i>     |
|                            | Género <i>Aspergillus</i>       |                                       | Hialohifomicosis               |
|                            | Género <i>Candida</i>           |                                       | Género <i>Acremonium</i>       |
|                            | Cromoblastomicosis              |                                       | Género <i>Fusarium</i>         |
|                            | Género <i>Fonsecaea</i>         |                                       | Género <i>Paecilomyces</i>     |
|                            | Género <i>Phialophora</i>       |                                       | Género <i>Scedosporium</i>     |
|                            |                                 |                                       | Mucormicosis                   |
|                            |                                 |                                       | Género <i>Rhizopus</i>         |
|                            |                                 |                                       | Género <i>Mucor</i>            |
|                            |                                 |                                       | <i>Lichtheimia corymbifera</i> |
|                            |                                 |                                       | Feohifomicosis                 |
|                            |                                 |                                       | Género <i>Alternaria</i>       |
|                            |                                 |                                       | Género <i>Curvularia</i>       |
|                            |                                 |                                       | Género <i>Bipolaris</i>        |
|                            |                                 |                                       | Género <i>Wangiella</i>        |
|                            |                                 |                                       | Neumocistosis                  |
|                            |                                 |                                       | <i>Pneumocystis jirovecii</i>  |

producen una infección primaria del pulmón, con diseminación posterior a otros órganos y tejidos.

### Micosis oportunistas

Las micosis oportunistas son infecciones que se pueden atribuir a hongos que se encuentran normalmente como comensales humanos o en el medio ambiente. A excepción de *Cryptococcus neoformans* y *Cryptococcus gattii*, estos microorganismos tienen una virulencia inherentemente baja o limitada y producen infección en personas que están debilitadas o inmunodeprimidas o que tienen dispositivos protésicos implantados o catéteres vasculares. Prácticamente todos los hongos pueden actuar como patógenos oportunistas, y la lista de los que se han identificado aumenta cada año. Los patógenos micóticos oportunistas más frecuentes son las levaduras del género *Candida* y *C. neoformans*, mohos del género *Aspergillus* y *P. jirovecii*. Debido su violencia inherente, a menudo se considera que *C. neoformans* es un patógeno «sistémico». Aunque este hongo puede producir infección en personas con un sistema inmunitario normal, es evidente que se ve con más frecuencia como patógeno oportunista en la población inmunodeprimida.

### RESUMEN

Con el creciente número de personas que tienen riesgo de padecer una micosis, es obligatorio que los médicos «piensen en hongos» cuando se encuentren ante una sospecha de infección. La lista de patógenos micóticos documentados es extensa, y ya no se puede ignorar o rechazar a los hongos como «contaminantes» o como microorganismos sin importancia clínica cuando se aíslan en las muestras clínicas. También es evidente que el pronóstico y la respuesta al tratamiento dependen del tipo de hongo que produce la infección, además del estado inmunitario del hospedador. Los médicos deben

familiarizarse con los diversos hongos y sus características epidemiológicas y patógenas, y con los abordajes óptimos para el diagnóstico y el tratamiento. Estos aspectos se tratarán con detalle en los capítulos posteriores, de acuerdo con el esquema de clasificación que se muestra en la [tabla 65-5](#).

### PREGUNTAS

1. ¿En qué se diferencian los hongos de las bacterias (tamaño, núcleo, citosol, membrana plasmática, pared celular, fisiología, tiempo de generación)?
2. ¿En qué se diferencia la membrana plasmática de los hongos de la de otras células procariotas (p. ej., de mamíferos)?
3. ¿Cuál es la diferencia entre una levadura y un moho?
4. ¿Qué significan los términos anamorfo y teleomorfo, y por qué son importantes?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

### BIBLIOGRAFÍA

- Brandt ME, Warnock DW: Taxonomy and classification of fungi. In Versalovic J, et al, editor: *Manual of clinical microbiology*, ed 10, Washington, DC, 2011, American Society for Microbiology Press.
- Pfaller MA, Diekema DJ: The epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem, *Clin Microbiol Rev* 20:133-163, 2007.
- Rees JR, et al: The epidemiological features of invasive mycotic infections in the San Francisco Bay Area, 1992-1993: results of population-based laboratory active surveillance, *Clin Infect Dis* 27:1138-1147, 1998.
- Reingold AL, et al: Systemic mycoses in the United States, 1980-1982, *J Med Vet Mycol* 24:433-436, 1986.
- Wilson LS, et al.: The direct cost and incidence of systemic fungal infections, *Value Health* 5:26-34, 2002.

## RESPUESTAS

---

1. Los hongos se diferencian de las bacterias en varios aspectos. En general, los hongos son de 10 a 100 veces más grandes que las bacterias. Los hongos son microorganismos eucariotas, mientras que las bacterias son procariotas. Los hongos contienen un núcleo bien definido, además de orgánulos citoplásmicos, como mitocondrias, aparato de Golgi y retículo endoplásmico (v. fig. 65-1). La mayoría de los hongos tienen respiración aerobia, aunque algunos son anaerobios facultativos y otros anaerobios estrictos. En comparación con las bacterias, los hongos tienen un crecimiento lento, con tiempos de duplicación del orden de horas en lugar de minutos.

2. A diferencia de otras células eucariotas (p. ej., de mamíferos), las membranas plasmáticas de los hongos contienen ergosteroles en lugar de colesterol como principal esteroide de membrana.

3. A diferencia de los mohos, las levaduras habitualmente son unicelulares, se reproducen por gemación o fisión, y

producen colonias redondas, pálidas o mucoides cuando se cultivan en agar. Por otro lado, los mohos son microorganismos multicelulares formados por estructuras tubulares filiformes, denominadas *hifas* (v. fig. 65-2), que se alargan en las puntas mediante un proceso denominado *extensión apical*. Las hifas se combinan para producir una estructura similar a un tapete denominada *micelio*. Las colonias que forman los mohos a menudo se describen como filamentosas, vellosas o lanosas. Las hifas también pueden producir elementos reproductivos asexuados especializados conocidos como *esporas* o *conidios* (v. fig. 65-3).

4. La forma del hongo que produce esporas sexuales se denomina *teleomorfo*, y la forma que produce esporas asexuadas se denomina *anamorfo*. En situaciones clínicas es frecuente referirse a los microorganismos por sus denominaciones asexuadas. Esto se debe a que el estado anamorfo (asexuado) se aísla en las muestras clínicas. La fase sexual o teleomorfa se produce sólo en condiciones muy especializadas en el laboratorio.

Aunque los conocimientos acerca de los fundamentos moleculares y genéticos de la patogenia de las enfermedades bacterianas y víricas son muy extensos, los datos relativos a la patogenia de las infecciones causadas por hongos son limitados. Un número relativamente pequeño de hongos es lo suficientemente virulento como para que se considere que son **patógenos primarios** (tabla 66-1). Los patógenos primarios son capaces de iniciar una infección en un huésped normal aparentemente inmunocompetente. Pueden también colonizar el hospedador, encontrar un nicho ecológico adecuado con abundantes sustratos para evitar o alterar los mecanismos normales de defensa, y posteriormente multiplicarse en el mismo. Entre los patógenos fúngicos primarios conocidos se encuentran cuatro ascomicetos, los patógenos dimórficos endémicos *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis* (y *Coccidioides posadasii*), *Histoplasma capsulatum* y *Paracoccidioides brasiliensis*. Cada uno de ellos posee posibles factores de virulencia que le permiten atravesar las defensas del hospedador que habitualmente impiden la invasión por otros microorganismos (v. tabla 66-1). Cuando una persona inhala un gran número de conidios de cualquiera de estas cuatro especies, incluso en el caso de un individuo sano inmunocompetente, suele contraer la infección y en él tienen lugar procesos de colonización, invasión hística y diseminación sistémica del patógeno. Al igual que la mayoría de los patógenos microbianos primarios, estos hongos actúan también como **patógenos oportunistas**, ya que las variantes de mayor gravedad de cada micosis se observan más a menudo en individuos con deficiencias en sus defensas inmunitarias innatas y/o adquiridas.

Normalmente, los individuos sanos inmunocompetentes muestran una notable resistencia innata a las micosis, a pesar de verse expuestos de manera constante a las formas infecciosas de varios hongos presentes en la flora comensal normal (endógenos) o su entorno natural (exógenos). Los patógenos fúngicos oportunistas, como el género *Candida*, *Cryptococcus neoformans* y el género *Aspergillus*, generalmente sólo producen infección en los individuos con alteraciones en las barreras protectoras de la piel y las membranas mucosas o con deficiencias del sistema inmunitario que les permiten atravesarlas y colonizar y reproducirse en el huésped (v. tabla 66-1). No obstante, incluso en el caso de estos patógenos oportunistas, algunos factores asociados al microorganismo, no al hospedador, influyen en la capacidad del hongo de causar enfermedad (v. tabla 66-1).

## PATÓGENOS FÚNGICOS PRIMARIOS

Los patógenos fúngicos primarios producen infecciones respiratorias, si bien ninguno de ellos actúa como parásito obligado. Cada hongo posee una **fase saprobia** que se caracteriza por la formación de hifas tabicadas, que suelen encontrarse en el suelo o la materia vegetal en descomposición y producen las células infecciosas transportadas por el aire. De igual modo,

la **fase parasitaria** de cada hongo se adapta al crecimiento a 37 °C y es capaz de reproducirse asexualmente en el nicho ambiental alternativo que supone la mucosa respiratoria del hospedador (v. cap. 72, fig. 72-1). Esta capacidad de desarrollarse en formas morfológicas alternativas (dimorfismo) representa una de las características especiales (factores de virulencia) que permiten a estos hongos superar las condiciones ambientales hostiles imperantes en el huésped (v. tabla 66-1).

### *Blastomyces dermatitidis*

Al igual que otros patógenos fúngicos dimórficos endémicos, *B. dermatitidis* provoca una infección respiratoria de resolución espontánea (v. cap. 72). Sin embargo, la blastomicosis se distingue de las restantes micosis sistémicas por la elevada incidencia de la enfermedad clínica en los individuos infectados durante un brote epidémico en comparación con la forma leve o asintomática. La gravedad clínica de la mayoría de los casos esporádicos de blastomicosis pone de relieve el potencial patógeno de *B. dermatitidis*.

Entre los factores relevantes para la supervivencia *in vivo* de este hongo y, en realidad, de cualquiera de los patógenos dimórficos endémicos, se encuentran la capacidad del patógeno inhalado de alcanzar los alvéolos, transformarse en una fase alternativa (levadura o esférula) que puede replicarse a 37 °C, y colonizar la mucosa respiratoria. Tras la inhalación de conidios o fragmentos de hifas de *B. dermatitidis*, los elementos de la fase saprobia del hongo podrían entrar en contacto con la capa epitelial del alvéolo y adherirse a ella para después transformarse en la fase de levadura parasitaria mediante un proceso conocido como **dimorfismo térmico**. Esta conversión de los conidios (2 a 10 µm de diámetro) en una levadura de mayor tamaño (8 a 30 µm de diámetro) confiere una destacada ventaja de supervivencia al hongo. Los conidios son lo suficientemente pequeños para ser ingeridos y destruidos con facilidad por los neutrófilos, mientras que las células en fase de levadura son capaces de resistir el ataque fagocítico de los neutrófilos y las células mononucleares durante la etapa inicial de la respuesta inflamatoria. En lugar de adaptarse al microambiente intracelular de los fagolisosomas, como hace *H. capsulatum*, las formas de levadura de *B. dermatitidis* se deshacen de su antígeno inmunodominante de pared celular y posteriormente modifican la composición de la misma con el fin de evitar su reconocimiento por los macrófagos. De este modo logran colonizar los tejidos y diseminarse en el torrente circulatorio.

### *Modulación de las interacciones entre las levaduras y el sistema inmunitario del huésped*

La principal estructura molecular inmunorreactiva presente en la superficie de las células en fase de levadura, pero no en los conidios, de *B. dermatitidis* es una glucoproteína de pared celular de 120 kDa, WI-1. Esta glucoproteína parece desempeñar una función clave en la patogenia de la infección por *B. dermatitidis*, ya que promueve la adhesión de la célula en

**Tabla 66-1** Características de los patógenos fúngicos primarios y oportunistas

|   | Hábitat/infección   | Patogenia  | Posibles factores de virulencia   | Formas clínicas de micosis   |
|---|---|--|---|--|
| <b>Patógenos primarios</b>  |   |  |   |  |
| <i>Blastomyces dermatitidis</i><br>Fase saprobia<br>• Micelio tabicado y conidios<br>Fase parasitaria<br>• Levadura de gemación de base ancha de gran tamaño  | Hábitat saprobio<br>• Suelo y residuos orgánicos<br>• rea endémica: sudeste de EE.UU. y valle del río Ohio-Misisipi<br>Mecanismo de infección<br>• Inhalación de los conidios   | Los conidios inhalados se transforman en levaduras; la invasión localizada del hospedador por éstas provoca una reacción inflamatoria; la levadura escapa al reconocimiento por los macrófagos y se disemina por vía hematológica  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Proliferación a 37 °C</li> <li>• Dimorfismo térmico</li> <li>• Modulación de las interacciones entre levadura y sistema inmunitario del huésped</li> <li>• Generación de respuesta TH2</li> <li>• Liberación de WI-1</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Blastomicosis pulmonar primaria</li> <li>• Blastomicosis pulmonar crónica</li> <li>• Blastomicosis diseminada</li> <li>• Piel</li> <li>• Hueso, aparato genitourinario y encéfalo</li> </ul>  |
| <i>Coccidioides immitis (posadasii)</i><br>Fase saprobia<br>• Hifas tabicadas y artroconidios<br>Fase parasitaria<br>• Esférulas con endosporas   | Hábitat saprobio<br>• Suelo del desierto: sudoeste de EE.UU., México, regiones de Centroamérica y Sudamérica<br>Mecanismo de infección<br>• Inhalación de los artroconidios<br>• Inoculación percutánea (infrecuente)   | Los artroconidios inhalados alcanzan los alvéolos; se convierten en esférulas que dan lugar a endosporas, las cuales son fagocitadas y sobreviven; las esférulas de gran tamaño (60-100 mm) escapan a la fagocitosis; el ambiente alcalino permite su supervivencia en el interior del fagolisosoma                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Proliferación a 37 °C</li> <li>• Dimorfismo térmico</li> <li>• Resistencia de los conidios a la destrucción fagocítica</li> <li>• Estimulación de respuesta TH2 ineficaz</li> <li>• Producción de ureasa</li> <li>• Producción de proteinasas extracelulares</li> <li>• Mimetismo molecular</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infección pulmonar inicial</li> <li>• Coccidioidomicosis pulmonar crónica</li> <li>• Coccidioidomicosis diseminada</li> <li>• Meningitis</li> <li>• Hueso y articulaciones</li> <li>• Genitourinaria</li> <li>• Cutánea</li> <li>• Oftálmica</li> </ul> |
| <i>Histoplasma capsulatum</i><br>Fase saprobia<br>• Hifas tabicadas, microconidios y macroconidios tuberculados<br>Fase parasitaria<br>• Levadura de gemación de pequeño tamaño y localización intracelular | Hábitat saprobio<br>• Suelo rico en guano de ave/murciélago<br>• Mitad oriental de EE.UU., casi toda Latinoamérica, regiones de Asia, Europa, Oriente Medio; la variante <i>duboisii</i> se detecta en África<br>Mecanismo de infección<br>• Inhalación de los conidios | Los conidios inhalados se convierten en levaduras; las levaduras son ingeridas por los macrófagos; sobreviven y proliferan en el interior del fagolisosoma; algunas células en esta fase se mantienen latentes en el interior del macrófago, mientras que otras proliferan y destruyen a los macrófagos para liberar a su progenie | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Proliferación a 37 °C</li> <li>• Dimorfismo térmico</li> <li>• Supervivencia en macrófagos</li> <li>• Modulación del pH del fagosoma</li> <li>• Captación de hierro y calcio</li> <li>• Alteración de la composición de la pared celular</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pulmonar clínicamente asintomática y «diseminación criptica»</li> <li>• Histoplasmosis pulmonar aguda</li> <li>• Mediastinitis y pericarditis</li> <li>• Histoplasmosis pulmonar crónica</li> <li>• Mucocutánea</li> <li>• Diseminada</li> </ul>        |
| <i>Paracoccidioides brasiliensis</i><br>Fase saprobia<br>• Hifas tabicadas, conidios<br>Fase parasitaria<br>• Levadura con múltiples yemas  | Hábitat saprobio<br>• Suelo y vegetación<br>• Centroamérica y Sudamérica<br>Mecanismo de infección<br>• Inhalación de los conidios  | Los conidios inhalados se transforman en grandes levaduras multipolares de gemación; son ingeridas, pero no destruidas por los macrófagos; pueden permanecer en estado de latencia durante incluso 40 años. Se diseminan a las mucosas oral y nasofaríngea   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Proliferación a 37 °C</li> <li>• Dimorfismo térmico</li> <li>• Supervivencia intracelular</li> <li>• Influencia endocrina</li> <li>• Alteración de la composición de la pared celular</li> <li>• Respuesta TH2 ineficaz a gp43</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Manifestaciones clínicas variadas</li> <li>• Afectación crónica de un solo órgano</li> <li>• Afectación multifocal crónica (pulmones, boca, nariz)</li> <li>• Enfermedad progresiva juvenil: ganglios linfáticos, piel y afectación visceral</li> </ul> |

fase de levadura a los macrófagos y provoca una intensa respuesta de los sistemas inmunitarios humoral y celular. WI-1 se expresa en todas las cepas virulentas de *B. dermatitidis* aisladas hasta ahora.

Al parecer, las cepas mutantes avirulentas de *B. dermatitidis* con niveles altos de expresión de WI-1 en su superficie celular son reconocidas por los macrófagos, fagocitadas y eliminadas rápidamente del hospedador. Por el contrario, las cepas virulentas se despojan de un gran número de moléculas WI-1 durante su proliferación con el propósito de impedir su reconocimiento por parte de los macrófagos. Por tanto, la presentación de WI-1, ya sea asociada a la superficie celular o bien de forma libre en el entorno intercelular, constituye un aspecto clave de la patogenia de este hongo.

Por otra parte, se cree que la composición de carbohidratos de la célula en fase de levadura desempeña un destacado papel en la presentación y liberación de WI-1 y, por tanto, en la patogenia. Uno de los principales componentes de la pared de esta célula es 1,3- $\alpha$ -glucano. Se ha descrito

la existencia de una relación inversa entre la cantidad de 1,3- $\alpha$ -glucano presente en la pared celular de *B. dermatitidis* y la cantidad de WI-1 detectable en la superficie celular. Las cepas virulentas de este hongo producen células en fase de levadura con paredes engrosadas que contienen abundantes moléculas de 1,3- $\alpha$ -glucano y, cuando han madurado, presentan un reducido número de moléculas detectables de WI-1. En cambio, las cepas avirulentas poseen paredes delgadas que carecen de 1,3- $\alpha$ -glucano y son ricas en WI-1. Se ha propuesto que la incorporación de 1,3- $\alpha$ -glucano a la pared celular enmascararía la glucoproteína de superficie WI-1 y participaría en la liberación de un antígeno modificado (componente de 85 kDa) al microentorno del lugar de la infección. Al enmascarar esta proteína, la forma en fase de levadura logra evitar su reconocimiento por los macrófagos para diseminarse por vía hematológica. La liberación del componente de 85 kDa de WI-1 también facilita la evasión inmunitaria, ya que se une o neutraliza a los anticuerpos y el complemento, y los aleja de la superficie de la

**Tabla 66-1** Características de los patógenos fúngicos primarios y oportunistas (cont.)

|   | Hábitat/infección  | Patogenia  | Posibles factores de virulencia  | Formas clínicas de micosis   |
|---|--|--|--|--|
| <b>Patógenos oportunistas</b>   |  |  |  |  |
| Género <i>Candida</i><br>Las fases saprobia y parasitaria son idénticas; levadura de gemación, hifas, pseudohifas   | Hábitat saprobio<br>• Mucosa gastrointestinal, mucosa vaginal, piel, uñas<br>Mecanismo de infección<br>• Translocación gastrointestinal<br>• Catéteres intravasculares                       | Proliferación mucosa con ulterior invasión; la barrera mucosa suele encontrarse alterada; diseminación hematológica. Transferencia desde las manos del profesional sanitario al gancho del catéter; colonización del catéter y diseminación hematológica | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Proliferación a 37 °C</li> <li>• Transición yema-hifa</li> <li>• Adhesión</li> <li>• Hidrofobicidad de pared celular</li> <li>• Mananos de pared celular</li> <li>• Proteasas y fosfolipasas</li> <li>• Cambio de fenotipo</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Colonización mucosa simple</li> <li>• Candidiasis mucocutánea</li> <li>• Candidiasis bucal/vaginal</li> <li>• Diseminación hematológica</li> <li>• Candidiasis hepatoesplénica</li> <li>• Endoftalmitis</li> </ul>              |
| <i>Cryptococcus neoformans</i><br>Las fases saprobia y parasitaria son idénticas; levadura de gemación dotada de cápsula  | Hábitat saprobio<br>• Suelo rico en guano de ave (paloma)<br>Mecanismo de infección<br>• Inhalación de la levadura transportada por el aire<br>• Inoculación percutánea                      | Las levaduras inhaladas son ingeridas por los macrófagos; sobreviven en el ambiente intracelular; la cápsula inhibe la fagocitosis; la cápsula y la melanina protegen la levadura del daño oxidativo; diseminación hematológica y linfática al cerebro   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Proliferación a 37 °C</li> <li>• Cápsula polisacárida</li> <li>• Melanina</li> <li>• Tipo de apareamiento alfa</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neumonía criptocócica primaria</li> <li>• Meningitis</li> <li>• Diseminación hematológica</li> <li>• Criptococosis genitourinaria (prostática)</li> <li>• Criptococosis cutánea primaria</li> </ul>                             |
| Género <i>Aspergillus</i><br>Fase saprobia<br>• Micelio tabicado, cabezas conidiales y conidios<br>Fase parasitaria<br>• Micelio tabicado, conidios y cabezas conidiales observados generalmente en lesiones cavitarias | Hábitat saprobio<br>• Suelo, plantas, agua, pimienta, aire<br>Mecanismo de infección<br>• Inhalación de los conidios<br>• Transferencia a heridas a través de cintas o vendajes contaminados | Los conidios inhalados se unen al fibrinógeno y la laminina en el alvéolo; los conidios germinan y las hifas secretan proteasas e invaden el epitelio; la invasión vascular produce trombosis e infarto tisular; diseminación hematológica               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Proliferación a 37 °C</li> <li>• Unión a fibrinógeno y laminina</li> <li>• Secreción de elastasa y proteasas</li> <li>• Catalasa</li> <li>• Gliotoxina (?)</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aspergilosis broncopulmonar alérgica</li> <li>• Sinusitis</li> <li>• Aspergiloma</li> <li>• Aspergilosis invasiva</li> <li>• Pulmón</li> <li>• Encéfalo</li> <li>• Piel</li> <li>• Tubo digestivo</li> <li>• Corazón</li> </ul> |

De Cole GT: Fungal pathogenesis. En Anaisie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA, editores: *Clinical mycology*, Nueva York, 2003, Churchill Livingstone.

levadura. De igual modo, el componente liberado de WI-1 puede saturar los receptores de los macrófagos y reducir la eficiencia de unión a las células en fase de levadura y su posterior fagocitosis.

**La presentación del antígeno de superficie modula la diferenciación de linfocitos T cooperadores en la respuesta inmunitaria**

Existen varios subtipos de linfocitos T CD4 cooperadores (TH) que secretan distintas citocinas como respuesta a un estímulo antigénico. Después de un encuentro inicial con un antígeno, los linfocitos TH pueden polarizarse y secretar principalmente interleucina 2 (IL-2) e interferón  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) (respuesta de tipo TH1) o bien IL-4, IL-5 e IL-10 (respuesta de tipo TH2). La IL-2 y el IFN- $\gamma$  activan los macrófagos y los linfocitos T citotóxicos y los linfocitos citolíticos naturales (linfocitos NK), respectivamente, los cuales eliminan los microorganismos intracelulares; las citocinas de la respuesta TH2 promueven la proliferación y la diferenciación de los linfocitos B, el cambio de isotipo a inmunoglobulina E (IgE) y la diferenciación y activación de los eosinófilos, respuestas que pueden conferir protección frente a algunos patógenos, pero a las que también se ha implicado en reacciones alérgicas y de hipersensibilidad.

La respuesta inmunitaria mediada por los linfocitos T frente a *B. dermatitidis* resulta esencial para la protección inmunitaria frente a este patógeno. Los ratones vacunados con WI-1 muestran una enérgica respuesta TH2 frente a

este antígeno. En un modelo murino de blastomicosis, los ratones infectados que desarrollaron las características de una respuesta TH2 murieron con una infección progresiva crónica, mientras que los animales infectados que presentaron una respuesta TH1 restringieron la diseminación del patógeno, lograron responder al tratamiento antifúngico y se recuperaron de la enfermedad. En consecuencia, el desarrollo de una potente respuesta TH2 puede carecer de utilidad en la resolución de la infección por *B. dermatitidis* e, incluso, retrasar su eliminación. Al liberar abundantes fragmentos de WI-1 de un tamaño de 85 kDa, las células en fase de levadura pueden sortear ambos brazos de la respuesta inmunitaria mediante la evasión de la respuesta celular y la estimulación de una respuesta humoral dominante, aunque ineficaz.

**Coccidioides immitis**

*C. immitis* y *C. posadasii* son dos patógenos primarios capaces de causar un amplio abanico de estados patológicos (v. cap. 72). Estos hongos son endémicos en las regiones desérticas del sudoeste de EE.UU. y, aunque presentan morfologías diferentes en sus fases saprobia y parasitaria, se distinguen de otros hongos dimórficos endémicos por las peculiares características de la fase parasitaria (v. cap. 72, fig. 72-1). Entre los diversos posibles factores de virulencia que pueden intervenir en el potencial patógeno del microorganismo se encuentran la resistencia de los conidios infecciosos frente a la destrucción fagocítica, la capacidad de estimular una respuesta inmunitaria TH2 ineficaz (de modo semejante a *B. dermatitidis*),

la producción de ureasa y proteinasas extracelulares y la capacidad de mimetismo molecular (v. tabla 66-1).

### Resistencia de los conidios a la destrucción fagocítica

La fase saprobia de *C. immitis* (y *C. posadasii*) se compone de hifas filamentosas tabicadas que en su madurez se fragmentan en arthroconidios cilíndricos separados entre sí por células de separación vacías. (v. cap. 65, fig. 65-2B; cap. 72, figs. 72-1C y 72-7). Los arthroconidios son muy hidrófobos y originan partículas transportadas por el aire con gran facilidad. Su tamaño (3 a 5  $\mu\text{m}$   $\times$  2 a 4  $\mu\text{m}$ ) es lo suficientemente pequeño para pasar a una porción profunda de las vías respiratorias, con frecuencia hasta los alvéolos. La pared externa del conidio está formada principalmente por proteínas (50%), entre las que aparecen pequeños polipéptidos ricos en cisteína conocidos como **hidrofobinas** debido a sus claras propiedades hidropáticas. Los restantes componentes de la pared celular son lípidos (25%), carbohidratos (12%) y un pigmento no identificado. Se cree que esta capa externa hidrófoba posee propiedades antifagocíticas, dado que su eliminación se tradujo en un incremento de la fagocitosis de los arthroconidios de *C. immitis* por neutrófilos polimorfonucleares (PMN) humanos en comparación con la fagocitosis de los conidios intactos. Sin embargo, es preciso destacar que los PMN fueron incapaces de destruir de forma eficaz los conidios intactos y los conidios carentes de capa externa tras haberlos ingerido. Aparentemente, los arthroconidios infecciosos de *C. immitis* están dotados de mecanismos de protección tanto activos como pasivos frente al ataque de las defensas inmunitarias del hospedador en los pulmones.

### Estimulación de una respuesta inmunitaria TH2 ineficaz por parte de *C. immitis*

Se sabe que los individuos afectados por una infección por *Coccidioides* producen anticuerpos frente a una glucoproteína (SOWgp) predominante de la pared externa de las células parasitarias (esférulas). Esta proteína estimula ambos brazos de la ruta inmunitaria de los linfocitos T, TH1 y TH2. Se ha establecido que la activación de la respuesta TH1 se asocia a la resolución espontánea de la infección coccidioidal en el ratón. Asimismo, se ha comprobado que los ratones vulnerables a la infección por *C. immitis* muestran una respuesta TH2 frente a la infección, mientras que las estirpes resistentes desarrollan fundamentalmente una respuesta TH1. Por tanto, de manera semejante a lo que sucede en el caso de *B. dermatitidis*, es posible que las respuestas TH2 frente a SOWgp no potencien la eliminación de *C. immitis* e, incluso, resulten perjudiciales para el control de la infección. Las formas de mayor gravedad de la coccidioidomicosis se acompañan de una disminución de la inmunidad celular y elevadas concentraciones séricas de anticuerpos fijadores de complemento específico para este patógeno, lo que concuerda con una respuesta de tipo TH2. Aunque los datos relativos al perfil citocínico de los sujetos aquejados de una infección coccidioidal son escasos, parece razonable suponer que los antígenos inmunodominantes de *C. immitis* que originan una notable elevación de las concentraciones de IL-10 e IL-4 podrían orientar la respuesta inmunitaria hacia una respuesta de tipo TH2. Este proceso de inmunomodulación puede incrementar la gravedad de la micosis.

### Producción de ureasa

El nicho ecológico ocupado por la forma saprobia de *C. immitis* se encuentra en el suelo desértico alcalino. Se ha observado

que las dos fases (saprobia y parasitaria) del microorganismo generan amoníaco e iones amonio durante su desarrollo *in vitro*, lo que conlleva la alcalinización del medio de cultivo. Las endosporas de *C. immitis* liberan una cantidad notablemente mayor de amoníaco e iones amonio que las esférulas cuando se desarrollan en condiciones ácidas (pH 5,0). Se ha demostrado que las endosporas recién liberadas están rodeadas de un halo alcalino producido por el amoníaco/iones amonio.

Las endosporas de *C. immitis* son fagocitadas fácilmente por los macrófagos alveolares y pueden sobrevivir en su interior. Se ha comprobado que la superficie celular de las esporas intracelulares viables se rodea de un halo alcalino, lo que indica que la producción de amoníaco e iones amonio podría incidir en la supervivencia del patógeno en el interior del fagosoma del macrófago activado.

La capacidad de *C. immitis* para generar un microambiente alcalino y responder a la acidificación mediante un aumento de la cantidad de amoníaco e iones amonio liberada por las células parasitarias podría intervenir en la patogenia del hongo. Aunque no se conoce detalladamente la producción de amoníaco ni el mecanismo mediante el cual la alcalinidad de la superficie celular afecta a la función fagocítica, se ha propuesto que la fuente principal de amoníaco producida por *C. immitis* sería la actividad ureasa. La ureasa es una metaloenzima que se localiza en la fracción citoplásmica de las células microbianas y cataliza la hidrólisis de urea para producir amoníaco y carbamato. El carbamato se hidroliza posteriormente y genera otra molécula de amoníaco. La cantidad máxima de ureasa detectada en *C. immitis* corresponde a la fase de esférula endosporuladora, lo que concuerda con el estado de desarrollo en el que se han determinado unas concentraciones más elevadas de amoníaco e iones amonio. En conjunto, esta información señala que la actividad ureasa contribuye al potencial patógeno de *C. immitis*.

### Proteinasas extracelulares

Los patógenos fúngicos producen diversas proteinasas ácidas, neutras y alcalinas que presentan actividad a lo largo de un extenso abanico de pH y se caracterizan por su amplia especificidad de sustrato. Se ha propuesto que ciertas enzimas extracelulares secretadas por los hongos podrían desempeñar algunas funciones clave en la proliferación invasiva que conlleva, en última instancia, la muerte del hospedador infectado. Las proteinasas secretadas pueden facilitar el acceso a la piel y las barreras mucosas, la neutralización parcial de las defensas activas del hospedador, la trans migración de las capas endoteliales y la ulterior diseminación hematogena para establecer la infección en distintas localizaciones anatómicas.

Como patógeno fúngico primario, *C. immitis* es capaz de atravesar la barrera mucosa respiratoria, pasar al torrente circulatorio y/o el sistema linfático y diseminarse a otros órganos corporales. Tanto la forma saprobia (célula conidial) como la fase parasitaria del hongo expresan varias proteinasas durante la proliferación celular. La célula conidial produce una proteínasa extracelular de 36 kDa que degrada colágeno, elastina y hemoglobinas, así como IgG e IgA, todas ellas de origen humano. La degradación de inmunoglobulinas secretadas por parte de los patógenos fúngicos oportunistas se ha relacionado con su capacidad de colonización de la mucosa del hospedador. Se cree que *C. immitis* secreta una proteínasa de 66 kDa que digiere proteínas estructurales del tejido pulmonar durante la evolución de la enfermedad. Todos los pacientes aquejados de coccidioidomicosis producen anticuerpos frente a esta enzima, que podría desempeñar



una señalada función en la colonización e invasión de los tejidos del hospedador por las esférulas y las endosporas de esta especie.

### **Mimetismo molecular**

Cuando las moléculas producidas por un microorganismo patógeno son semejantes desde el punto de vista estructural, antigénico y funcional a otras moléculas del hospedador, esta característica recibe el nombre de **mimetismo molecular**. En algunos casos, la infección puede generar anticuerpos en el huésped que provocan una reacción cruzada con sus tejidos y producen una patología de tipo autoinmune. Se ha demostrado que los hongos fabrican moléculas de similares funciones (la estructura puede ser distinta) a las moléculas del hospedador («mimetismo funcional»). Se ha comprobado que las moléculas fúngicas funcionan de forma similar a las integrinas, los receptores de complemento y las hormonas sexuales.

Se ha aislado una proteína de unión a estrógenos a partir de la fracción citosólica de *C. immitis*. Se ha determinado que las concentraciones fisiológicas de progesterona y 17- $\beta$ -estradiol estimulan la tasa de proliferación y la liberación de endosporas de este hongo. Estos datos concuerdan con el reconocimiento del embarazo, en especial a lo largo del tercer trimestre, como un destacado factor de riesgo de coccidioidomicosis diseminada.

### **Histoplasma capsulatum**

Se sabe que casi todos los sujetos infectados por *H. capsulatum* se recuperan sin complicaciones ni necesidad de recibir ningún tratamiento antifúngico específico (v. cap. 72). No obstante, en la bibliografía médica se han descrito diversos casos de reactivación de la histoplasmosis pulmonar y extrapulmonar en pacientes inmunodeficientes con una diseminación críptica previa del hongo. La combinación de la inhalación de conidios presentes en el medio ambiente y la incapacidad de eliminar el hongo a través de los mecanismos mucociliares posibilita la transformación de los conidios inhalados en células en fase de levadura que serán ingeridas por los macrófagos. *H. capsulatum* se encuentra casi exclusivamente en el interior de las células del hospedador, donde puede replicarse activamente o bien permanecer en estado de latencia.

#### **H. capsulatum reside en los macrófagos del hospedador**

La conversión de los conidios inhalados de *H. capsulatum* en células en fase de levadura es clave para la supervivencia del patógeno en el interior del hospedador a lo largo de las horas siguientes al comienzo de la infección. En teoría, un único conidio podría bastar para establecer una infección, aunque generalmente se asume que la enfermedad diseminada en un individuo inmunocompetente sano requiere un inóculo de gran tamaño. Los fagocitos que se movilizan al lugar de la infección destruyen de forma eficaz los conidios ingeridos, pero su eficacia es menor en lo que se refiere a la fase de levadura.

Se sabe que el microorganismo facilita su captación por los fagocitos del hospedador mediante la producción de sustancias que intervienen en la quimiotaxis de los macrófagos alveolares; sin embargo, no se conoce detalladamente el mecanismo de resistencia del patógeno a las acciones destructivas de dichas células. Se ha propuesto que ciertos esfingolípidos con fosoinositol presentes en la pared celular de la levadura podrían interferir en la respuesta oxidativa del macrófago frente a la infección. La elección de los macrófagos como

principal célula en la que se aloja la fase de levadura de *H. capsulatum* parece configurar una destacada estrategia de supervivencia y diseminación del patógeno. Se cree que diversos factores favorecen la capacidad de persistencia del hongo en el interior del fagolisosoma del macrófago y potencian notablemente el potencial patógeno del microorganismo: la modulación del pH, la captación de hierro y calcio, y la alteración de la pared celular de la fase de levadura.

#### **Modulación del pH del fagolisosoma**

Las células en fase de levadura de *H. capsulatum* son ingeridas rápidamente por los macrófagos. Tras su ingestión, el pH del fagolisosoma que contiene una o más de estas células se eleva (6,0 a 6,5) por encima del nivel óptimo para muchas de las enzimas lisosómicas. Esta modulación del pH no solamente afecta a la actividad enzimática, sino que también influye en el procesamiento de antígenos en el interior de la célula y potencia la supervivencia del patógeno *in vivo*. Aunque podría parecer tentador implicar a la ureasa de *H. capsulatum* en este proceso, no se considera que constituya un factor significativo, dado que el pH tan sólo se halla elevado en el fagosoma que contiene la célula en fase de levadura. Si estuviese implicada la actividad ureasa, las moléculas de amoníaco e iones amonio producidas por esta actividad difundirían al exterior del fagosoma y elevarían el pH global de la célula del hospedador.

#### **Captación de hierro y calcio**

El hierro es un destacado cofactor de diversas metaloenzimas y proteínas que contienen grupos hemo. Los microorganismos obtienen hierro de su entorno mediante la producción de sideróforos que quelan ión férrico para formar complejos solubles de hierro. *H. capsulatum* atrapa hierro por medio de un sideróforo hidroxámico, aunque se desconoce la función de esta molécula en la supervivencia del hongo en el interior del macrófago. La capacidad de modulación del pH del fagolisosoma entre 6,0 y 6,5 por parte del hongo reviste una importancia clave en la captación del hierro por las células en fase de levadura. Un pH por encima de 6,5 hace que el hierro quede inaccesible a *H. capsulatum*.

De forma similar al hierro, las células en fase de levadura contenidas por el fagolisosoma han de poseer un mecanismo eficaz de unión y transporte del  $\text{Ca}^{2+}$ . Las células en esta fase, aunque no las formas miceliales, liberan un gran número de moléculas de unión al calcio (CBP1) al ambiente circundante. Se ha señalado que CPB1 podría representar una molécula relevante en la adquisición de calcio durante la fase parasitaria intracelular. La limitación de la expresión de CPB1 a la forma en fase de levadura puede conferir a *H. capsulatum* otro importante mecanismo adaptativo para su supervivencia en el interior del fagolisosoma del macrófago.

#### **Alteración de la composición de la pared celular de la célula en fase de levadura**

De manera semejante a *B. dermatitidis*, la pared celular de la mayor parte de las cepas de *H. capsulatum* contiene 1,3- $\alpha$ -glucano. Se ha demostrado que los mutantes espontáneos que han perdido este componente logran infectar y persistir en el interior de los macrófagos sin ocasionar ningún daño aparente a la célula del hospedador. Por el contrario, las levaduras normales de tipo salvaje con 1,3- $\alpha$ -glucano son capaces de infectar y sobrevivir en el interior de los macrófagos, además de proliferar en el interior del fagolisosoma y, finalmente, destruir el fagocito con el fin de liberar nuevas levaduras que infectarán a otros macrófagos. Por tanto, parece

que algunos microambientes definidos del interior de las células del hospedador pueden influir en la selección de variantes capaces de sobrevivir a largo plazo en ellas, así como de otras caracterizadas por un proceso proliferativo más rápido.

### **Paracoccidioides brasiliensis**

La infección causada por *P. brasiliensis* se contrae por inhalación de sus conidios al interior de los pulmones, después de lo cual el hongo puede diseminarse por vía hematológica o linfática a prácticamente cualquier área del organismo (v. cap. 72). Una característica exclusiva de la paracoccidiodomicosis en comparación con las restantes micosis endémicas es que las infecciones pulmonares primarias que posteriormente se diseminan suelen cursar con lesiones mucosas de la boca, la nariz y, en algunos casos, el tubo digestivo.

La pared de la variante en fase de levadura de *P. brasiliensis* posee abundantes glucanos solubles en álcali, como 1,3- $\alpha$ -glucano. Al igual que en el caso de algunos patógenos fúngicos dimórficos endémicos, se cree que la presencia de 1,3- $\alpha$ -glucano en la capa más externa de la pared celular es indispensable para la supervivencia del hongo *in vivo*. Los macrófagos parecen ser un elemento clave de la respuesta innata a la infección por *P. brasiliensis*. Son capaces de contener la infección por este patógeno, pero generalmente no destruyen las células en fase de levadura. A pesar de la rápida resolución clínica de la infección, las lesiones residuales contienen levaduras viables que pueden reactivarse hasta 40 años después para ocasionar la recidiva y diversas secuelas graves. Entre las características de *P. brasiliensis* con relevancia en la patogenia de la infección se encuentran la respuesta a factores endocrinos, la expresión de 1,3- $\alpha$ -glucano y las respuestas inmunitarias a un antígeno inmunodominante, gp43.

### **Influencia de las hormonas en la infección**

A pesar de que los resultados de la prueba de reactividad cutánea de la paracoccidiodina son comparables en los varones y las mujeres que viven en áreas endémicas de paracoccidiodomicosis, el cociente varón:mujer de enfermedad sintomática es de 78:1. La infección subclínica parece afectar a ambos sexos con una incidencia semejante; no obstante, la progresión a una enfermedad diseminada con manifestaciones clínicas es notablemente más frecuente en el varón. Esta observación parece sugerir que los factores endocrinos podrían desempeñar una función destacada en la patogenia de esta entidad.

A diferencia de *C. immitis*, donde el estrógeno estimula la proliferación y la endosporulación del hongo, esta hormona inhibe la transición de los conidios a la forma de levadura de *P. brasiliensis*. Esto se traduce en una rápida eliminación de la infección en la mujer, mientras que la enfermedad puede progresar en el varón. Otra posible explicación sería que las hormonas sexuales masculinas ejercen un efecto inmunoinhibidor que facilita el establecimiento de la infección. Esta cuestión está siendo objeto de una intensa investigación. Independientemente de lo anterior, los primeros pasos de la interacción entre el huésped y el hongo tras la infección natural parecen estar modulados por factores endocrinos, por lo que son significativamente distintos en el varón y la mujer. Estas diferencias podrían explicar la acusada sensibilidad del varón a la paracoccidiodomicosis.

### **Función de los glucanos de pared celular en la patogenia de *P. brasiliensis***

La pared celular de *P. brasiliensis* contiene cuatro polisacáridos principales: galactomanano, quitina, 1,3- $\alpha$ -glucano y 1,3- $\beta$ -glucano. El componente 1,3- $\alpha$ -glucano tan sólo se

expresa en la célula en fase de levadura del microorganismo, y su producción se relaciona con la virulencia. Las cepas mutantes de *P. brasiliensis* que carecen de este glucano son avirulentas y presentan una sensibilidad notablemente mayor a la digestión por los neutrófilos.

La fracción de 1,3- $\beta$ -glucano de la pared celular actúa como un destacado inmunomodulador y provoca una intensa respuesta inflamatoria cuando se expone en la pared celular fúngica. Los  $\beta$ -glucanos quedan expuestos cuando se reducen las concentraciones de 1,3- $\alpha$ -glucano, lo que ha hecho proponer que el cociente 1,3- $\alpha$ -glucano/1,3- $\beta$ -glucano en la pared celular de *P. brasiliensis* podría tener una trascendencia mayor en la patogenia que cada uno de sus componentes polisacáridos. Es importante recordar que la relación existente entre el cociente 1,3- $\alpha$ -glucano/1,3- $\beta$ -glucano de la pared de este microorganismo y el tipo de respuesta inmunitaria es semejante a la observada en la histoplasmosis y la blastomicosis. En cada caso, un elevado contenido en 1,3- $\alpha$ -glucano en la fase de levadura se relaciona con una mayor virulencia, mientras que la ausencia o la disminución de las concentraciones de este componente se asocia a una reducción de la virulencia. La modificación de la composición de la pared celular de las formas en fase de levadura de estos tres patógenos dimórficos también se relaciona con su capacidad de pasar al interior de células y tejidos y permanecer como elementos viables durante muchos años después de la infección inicial.

### **Respuestas a un antígeno inmunodominante, gp43**

La fase de levadura de *P. brasiliensis* secreta un antígeno inmunodominante (gp43) que representa tanto un antígeno serodiagnóstico relevante como un posible factor de virulencia. El antígeno gp43 es un receptor de laminina-1 y puede ser responsable de la adhesión de la célula a la membrana basal de la célula del hospedador. Este antígeno se une también a los macrófagos y provoca una intensa respuesta humoral como una respuesta de hipersensibilidad retardada en el ser humano.

La defensa inmunológica frente a la infección por *P. brasiliensis* depende más de la inmunidad celular que de la humoral. La alteración de la respuesta de hipersensibilidad retardada se ha relacionado con un proceso de mayor gravedad. Los ratones vacunados con gp43 muestran una respuesta inmunitaria de los tipos TH1 y TH2, mientras que gp43 y un segundo antígeno (gp70) desempeñan un destacado papel en la respuesta humoral en el ser humano. Es posible que la reactividad inmunológica del paciente frente a gp43 y gp70 esté dominada por una respuesta de tipo TH2 con una respuesta inadecuada de linfocitos T. Si la inmunidad celular del sujeto frente a *P. brasiliensis* se encontrase afectada por esta menor capacidad de respuesta, este mecanismo podría subyacer a la inmunopatogenia de la paracoccidiodomicosis, como sucede en la histoplasmosis y la coccidiodomicosis.

### **Patógenos oportunistas**

El estado del hospedador reviste una importancia fundamental en la determinación del potencial patógeno de los patógenos fúngicos oportunistas, como el género *Candida*, *C. neoformans* y el género *Aspergillus*. En la mayoría de los casos, estos microorganismos pueden desarrollarse como colonizadores benignos o bien en forma de saprobios ambientales que únicamente causan una infección grave ante una deficiencia en las defensas del hospedador. Sin embargo, ciertos factores asociados a estos microorganismos pueden considerarse «factores de virulencia», ya que participan en el proceso patológico y, en algunos casos, pueden explicar las diferencias a nivel del potencial patógeno de los distintos microorganismos.

## Género *Candida*

Las especies pertenecientes al género *Candida* representan los patógenos fúngicos oportunistas más frecuentes (v. cap. 73). Actualmente se sabe que estos microorganismos colonizan la mucosa digestiva y pasan al torrente circulatorio mediante un proceso de translocación gastrointestinal o a través de catéteres vasculares contaminados, interaccionan con las defensas del hospedador y abandonan el compartimento intravascular para invadir tejidos profundos de distintos órganos diana, como el hígado, el bazo, el riñón, el corazón y el cerebro. Entre las características del microorganismo que podrían contribuir a su potencial patógeno se encuentran la capacidad de adhesión a tejidos, el dimorfismo levadura-micelio, la hidrofobicidad de su superficie celular, la secreción de proteinasas y el cambio de fenotipo (v. tabla 66-1).

Se cree que la capacidad de adhesión a distintos tejidos y superficies inanimadas es importante en las fases iniciales de la infección por *Candida*. La capacidad de adhesión de las distintas especies de este género presenta una relación directa con su nivel de virulencia según diversos modelos experimentales. La adhesión se lleva a cabo por medio de la combinación de mecanismos específicos (interacción de un ligando con su receptor) e inespecíficos (fuerzas electrostáticas de van der Waals).

Durante mucho tiempo se ha considerado que la capacidad de transformación de la fase de levadura a una forma micelial influye en el potencial patógeno. La mayoría de las especies de *Candida* pueden someterse a esta transformación, que se encuentra regulada por el pH y la temperatura. La transformación dota a *Candida* de un mecanismo de respuesta a las alteraciones ambientales. Las hifas de *C. albicans* muestran **tigmotropismo** (sentido del tacto); esta propiedad les permite crecer a lo largo de surcos y a través de poros, y podría facilitar la infiltración de las superficies epiteliales.

La composición de la superficie celular del género *Candida* puede afectar tanto a la hidrofobicidad de la célula como a la respuesta inmunitaria a la misma. El tipo y el grado de glucosilación de las manoproteínas de superficie pueden incidir en la hidrofobicidad de la célula y, por ende, en la adhesión a las células epiteliales. Los tubos germinales de *C. albicans* son hidrófobos, mientras que las yemas o blastoconidios son hidrófilos. Las distintas glucoproteínas de esta especie inhiben también la respuesta inmunitaria al microorganismo mediante ciertos mecanismos que aún no se conocen adecuadamente.

Como se ha descrito en la sección centrada en los patógenos primarios, la capacidad de secreción de diversas enzimas también puede influir en el potencial patógeno de este género. Algunas especies de *Candida* secretan aspartilproteinasas que hidrolizan proteínas pertenecientes a las defensas del hospedador frente a la infección, lo que permite que atraviesen las barreras del tejido conjuntivo. De la misma manera, casi todas las especies de *Candida* que provocan enfermedad en el ser humano generan fosfolipasas, unas enzimas que provocan daños en las células del hospedador y desempeñan un papel significativo en el proceso de invasión hística.

La capacidad del género *Candida* de pasar rápidamente de un morfotipo a otro se denomina **cambio de fenotipo**. En un principio se aplicó a la modificación de la morfología macroscópica de las colonias, pero en la actualidad se sabe que los distintos cambios fenotípicos observados en los medios de cultivo sólido representan diferencias en la formación de yemas e hifas, la expresión de glucoproteínas de pared celular, la secreción de enzimas proteolíticas, la sensibilidad al daño oxidativo causado por los neutrófilos y la sensibilidad y resistencia al hongo. El cambio de fenotipo contribuye a la

virulencia de este género al permitir que el microorganismo se adapte con rapidez a los cambios acontecidos en su entorno, facilitando su capacidad de supervivencia, invasión de tejidos y evasión de las defensas del hospedador.

## *Cryptococcus neoformans*

*C. neoformans* es una levadura encapsulada que produce infecciones en el ser humano en todo el mundo. Aunque este microorganismo infecta a hospedadores aparentemente normales, provoca enfermedad con una frecuencia y una gravedad notablemente mayores en los individuos inmunodeprimidos. La comprensión de las defensas del hospedador y los posibles factores de virulencia resulta de utilidad para el estudio de la patogenia de la criptococosis.

Se distinguen tres líneas principales de defensa frente a la infección por *C. neoformans*: los macrófagos alveolares, las células fagocíticas inflamatorias y los linfocitos T y B. El desarrollo de la criptococosis depende en gran medida de la competencia de la inmunidad celular del hospedador y del número y la virulencia de las levaduras inhaladas.

Los macrófagos alveolares configuran la primera línea de defensa. Estas células son capaces de ingerir células en fase de levadura, aunque poseen una capacidad limitada para destruirlas. Los macrófagos que contienen levaduras ingeridas producen diversas citocinas con el fin de reclutar neutrófilos, monocitos, linfocitos NK y células del torrente circulatorio hacia el pulmón. Actúan, igualmente, como células presentadoras de antígenos e inducen la diferenciación y la proliferación de los linfocitos T y B específicos para *C. neoformans*. Las células así reclutadas destruyen de manera eficaz las células del patógeno mediante mecanismos intracelulares y extracelulares (tanto oxidativos como no oxidativos).

La respuesta humoral frente a este microorganismo no confiere protección, aunque logra opsonizar las células en fase de levadura y potencia la citotoxicidad celular. Por su parte, el sistema del complemento potencia la eficacia de la respuesta humoral y aporta opsoninas y factores quimiotáxicos para la fagocitosis y el reclutamiento de células inflamatorias.

La respuesta eficaz del hospedador frente a este patógeno se desarrolla a través de una compleja interacción de factores inmunitarios celulares y humorales. La alteración de dichos factores comporta la diseminación de la infección, por lo general por migración de los macrófagos que contienen células viables desde el pulmón a las vías linfáticas y el torrente circulatorio hasta alcanzar el cerebro.

Como factores básicos inherentes a *C. neoformans* que permiten la evasión de las defensas celulares por la forma en fase de levadura y el establecimiento de la infección cabe citar las capacidades de proliferación a 37 °C, producción de una gruesa cápsula polisacárida, síntesis de melanina y transformación en un fenotipo de cruzamiento MAT-alfa (v. tabla 66-1).

La cápsula de *C. neoformans* protege a la célula frente a la fagocitosis y las citocinas inducidas por el proceso fagocítico, al tiempo que inhibe la inmunidad celular y humoral. La cápsula puede impedir físicamente el efecto opsonizante del complemento y los anticuerpos anticriptocócicos, y su carga negativa origina una repulsión eléctrica entre las células en fase de levadura y las células efectoras del hospedador. Además, el material capsular interfiere en la presentación de antígenos y limita la producción de óxido nítrico (tóxico para las células criptocócicas) por parte de las células del hospedador.

El hongo produce melanina por medio de una enzima fenol-oxidasa unida a su membrana y la deposita en el interior

de la pared celular. Se cree que esta molécula refuerza la integridad de la pared celular e incrementa la carga global negativa de la célula, de modo que la protege en mayor medida de la fagocitosis. Se estima que la mielinización es responsable del neutrotropismo de *C. neoformans* y podría conferir protección a la célula frente al estrés oxidativo, las temperaturas extremas, la reducción del hierro y la acción de péptidos microbicidas.

El fenotipo MAT-alfa se asocia a la presencia del gen *STE12alpha*, que modula la expresión de otros genes de funciones relevantes para la producción de la cápsula y las moléculas de melanina.

### Género *Aspergillus*

La aspergilosis representa la infección micelial invasiva más frecuente en el mundo. Los aspergilos son saprobios ubicuos en la naturaleza y pueden subsistir en el suelo, las plantas en maceta, la vegetación en descomposición y las obras. Las especies pertenecientes al género *Aspergillus* producen enfermedad en el ser humano por colonización de las vías respiratorias y la posterior aparición de reacciones alérgicas, colonización de cavidades preexistentes (aspergiloma) o invasión hística.

La vía primaria de infección en la aspergilosis es la inhalación de conidios transportados por el aire (2,5 a 3 mm) que se asientan en los pulmones, la nasofaringe o los senos. En los pulmones, los macrófagos alveolares y los neutrófilos desempeñan una destacada función en las defensas del hospedador frente a estos patógenos. Los macrófagos ingieren y destruyen los conidios, mientras que los neutrófilos se adhieren a las hifas formadas por germinación de los conidios y las destruyen. Las formas miceliales supervivientes pueden invadir el tejido y la vasculatura de los pulmones, produciendo trombosis y necrosis hística local, así como la diseminación hematogena a otros órganos diana (cerebro).

Los aspergilos secretan diversos productos metabólicos, como gliotoxinas, y ciertas enzimas, como elastasa, fosfolipasa, varias proteasas y catalasa, que influyen en la virulencia del patógeno. La gliotoxina inhibe la fagocitosis por el macrófago y la activación y proliferación de los linfocitos T, aunque no se ha determinado si se produce en cantidades significativas desde el punto de vista clínico en la enfermedad humana.

Los conidios de *A. fumigatus* se unen al fibrinógeno humano y a la laminina de la membrana basal alveolar. Se supone que este proceso podría constituir un importante primer paso que permitiría el establecimiento del patógeno en los tejidos del hospedador. Por tanto, la unión al fibrinógeno y la laminina podría facilitar la adhesión de los conidios, mientras que la secreción de elastasa y proteasas ácidas favorecería la invasión de las células del hospedador por las hifas.

La aspergilosis invasiva presenta una estrecha relación con la neutropenia y la alteración de la función de los neutrófilos. Los conidios de *Aspergillus* resisten a la destrucción por los neutrófilos, aunque los conidios en proceso de germinación y las hifas son eliminados con facilidad. En la enfermedad granulomatosa crónica, los neutrófilos son incapaces de generar el estallido respiratorio necesario para destruir los microorganismos productores de catalasas. Los aspergilos generan una catalasa, una enzima que degrada el peróxido de hidrógeno. La estrecha asociación existente entre la aspergilosis y la enfermedad granulomatosa crónica subraya la importancia de la función neutrófila en las defensas del hospedador frente a la aspergilosis y aporta indicios indirectos acerca de la actuación de la catalasa como factor de virulencia. En general, se asume que el mayor riesgo de aspergilosis en los individuos que reciben dosis elevadas de corticoides se debe a la alteración de la función de los macrófagos y, quizás, los linfocitos T. Por otra parte, se ha comprobado que los corticoides potencian la proliferación *in vitro* de *Aspergillus*. Se ignora si este género dispone de proteínas específicas de unión a corticoides semejantes a las observadas en otras especies de hongos.

## PREGUNTAS

1. ¿Qué diferencia a un patógeno primario de un patógeno oportunista?
2. ¿Qué características comunes se observan en la patogenia de los patógenos fúngicos?
3. ¿Cuál es la línea de defensa más importante contra los hongos dimórficos endémicos?
4. ¿Qué posible factor de virulencia comparten los patógenos fúngicos primarios y oportunistas descritos en este capítulo?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

## BIBLIOGRAFÍA

- Cole GT: Fungal pathogenesis. In Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA, editors: *Clinical mycology*, New York, 2003, Churchill Livingstone.
- Cramer RA Jr, Perfect JR: Recent advances in understanding human opportunistic fungal pathogenesis mechanisms. In Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA, editors: *Clinical mycology*, ed 2, New York, 2009, Churchill Livingstone.
- Dignani MC, et al: Candida. In Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA, editors: *Clinical mycology*, ed 2, New York, 2009, Churchill Livingstone.
- Heitman SGF, et al: *Molecular principles of fungal pathogenesis*, Washington D.C, 2006, American Society for Microbiology Press.
- Nemecek JC, et al: Global control of dimorphism and virulence in fungi, *Science* 312:583-588, 2006.

## RESPUESTAS

---

1. Los patógenos primarios pueden iniciar una infección en un huésped normal y aparentemente inmunocompetente. Los patógenos primarios poseen posibles factores de virulencia que les permiten superar de manera activa las defensas del huésped que habitualmente restringen el crecimiento invasivo de otros microorganismos. Por el contrario, los patógenos oportunistas generalmente sólo producen una infección cuando hay alteraciones de las barreras protectoras de la piel y de las membranas mucosas, o cuando defectos del sistema inmunitario del huésped les permiten penetrar en el huésped, colonizarlo y reproducirse en su interior.

2. Todos los patógenos fúngicos sistémicos primarios son responsables de infecciones respiratorias. Todos ellos tienen una fase saprobia que se caracteriza por hifas tabicadas y

filamentosas que se encuentran habitualmente en el suelo o en la vegetación en descomposición y que da lugar a las células infecciosas transportadas por el aire. De igual manera, la fase parasitaria de cada uno de los hongos se adapta al crecimiento a 37 °C y se reproduce asexualmente en el nicho ambiental alternativo de la mucosa respiratoria del huésped. Esta capacidad de existir en formas morfológicas alternativas (dimorfismo) es una de las diversas características especiales (factores de virulencia) que permiten que estos hongos superen las condiciones ambientales hostiles de los hospedadores.

3. La línea de defensa más importante contra los hongos dimórficos endémicos es el macrófago pulmonar.

4. Tanto los patógenos fúngicos primarios como los oportunistas pueden replicarse a 37 °C.

En este capítulo se presenta un resumen de los hongos (levaduras y mohos) que se asocian con más frecuencia a enfermedades humanas. Las micosis en los seres humanos se producen como procesos patogénicos en uno o más sistemas orgánicos. Los sistemas afectados pueden ser tan superficiales como las capas externas de la piel o tan profundos como el corazón, el sistema nervioso central o las vísceras abdominales. Aunque un único hongo se puede asociar la mayoría de las veces a una infección que afecta a un único sistema orgánico (p. ej., *Cryptococcus neoformans* y el sistema nervioso central), en la mayoría de las ocasiones diversos microorganismos diferentes pueden producir un síndrome nosológico similar. Como el tratamiento de una infección determinada puede diferir según el agente etiológico, para guiar el abordaje diagnóstico y terapéutico posterior es útil elaborar un diagnóstico diferencial que incluya los patógenos fúngicos más probables.

Como la aparición de una micosis depende de factores que a menudo superan la capacidad de virulencia del microorganismo infectante, se deben tener en consideración numerosos factores (como el estado inmunitario del huésped, la oportunidad de interacción entre el huésped y el hongo [p. ej., ¿es el hongo **endógeno** al paciente o **exógeno**?]

y la posible dosis infectante [p. ej., en el caso de un hongo dimórfico endémico]) para determinar la posibilidad de una micosis, el significado de los datos microbiológicos (p. ej., los resultados de un cultivo) y la necesidad de tratar y con qué fármaco. Las micosis muchas veces se producen en pacientes muy graves, y no es posible resumir aquí las interacciones increíblemente complejas que en último término dan lugar al establecimiento de la infección y la enfermedad en cada uno de los sistemas orgánicos. Por el contrario, este capítulo ofrece un listado muy general de los diversos hongos que se asocian habitualmente a infecciones en localizaciones corporales específicas y/o manifestaciones clínicas específicas (tabla 67-1). Se pretende que esta información se utilice conjuntamente con la del capítulo 68, tabla 68-1, como ayuda para establecer un diagnóstico diferencial y para seleccionar las muestras clínicas que más probabilidades tienen de ayudar a hacer un diagnóstico etiológico. Otros factores que pueden ser importantes para determinar la frecuencia relativa con la que hongos específicos producen enfermedades (p. ej., edad, comorbilidades, inmunidad del huésped, exposiciones epidemiológicas y factores de riesgo) se abordan en los capítulos individuales de este libro o en los libros más completos de enfermedades infecciosas que se citan en éste y en otros capítulos.

**Tabla 67-1** Resumen de los hongos asociados a enfermedades humanas

| Sistema afectado                                  | Patógenos   |
|---|---|
| <b>Infecciones respiratorias altas</b>            |   |
| Orofaringeas                                      | Género <i>Candida</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Blastomyces dermatitidis</i> , <i>Paracoccidioides brasiliensis</i> , <i>Penicillium marneffeii</i> , <i>Geotrichum candidum</i>  |
| Sinusitis   | Género <i>Aspergillus</i> , Mucormycetes, género <i>Fusarium</i> , mohos dematiáceos (p. ej., <i>Alternaria</i> , <i>Bipolaris</i> , género <i>Exophiala</i> )  |
| Laringeas   | <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Sporothrix schenckii</i> , <i>Blastomyces dermatitidis</i>   |
| Esofágicas  | Género <i>Candida</i>   |
| <b>Infecciones óticas</b>                         |   |
| Otitis externa                                    | <i>Aspergillus niger</i> , género <i>Candida</i>  |
| <b>Infecciones oculares</b>                       |   |
| Endoftalmítis                                     | Género <i>Candida</i> , género <i>Aspergillus</i> , <i>Blastomyces dermatitidis</i> , <i>Coccidioides immitis/posadasii</i> , género <i>Fusarium</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i>   |
| Queratitis  | Género <i>Candida</i> , género <i>Fusarium</i> , mohos dematiáceos, género <i>Scedosporium</i> , <i>Paecilomyces lilacinus</i>  |
| Sinoorbitarias                                    | Mucormycetes, género <i>Aspergillus</i> , mohos dematiáceos   |
| Dacriocistitis y canaliculitis                    | <i>Candida albicans</i> , <i>Aspergillus niger</i>  |
| <b>Infecciones pleuropulmonares y bronquiales</b> |   |
| Bronquitis  | Género <i>Aspergillus</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i>  |
| Neumonía  | Género <i>Aspergillus</i> , Mucormycetes, género <i>Fusarium</i> , <i>Scedosporium apiospermum</i> , género <i>Trichosporon</i> , mohos dematiáceos, <i>Cryptococcus neoformans/gattii</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Blastomyces dermatitidis</i> , <i>Coccidioides immitis/posadasii</i> , <i>Paracoccidioides brasiliensis</i> , <i>Penicillium marneffeii</i> , <i>Pneumocystis jirovecii</i> , género <i>Candida</i> (infrecuente) |
| Micetoma  | Género <i>Aspergillus</i> , Mucormycetes, <i>Scedosporium apiospermum</i> , género <i>Fusarium</i> , género <i>Candida</i>  |
| Empiema   | Género <i>Aspergillus</i> , Mucormycetes, <i>Scedosporium apiospermum</i> , género <i>Fusarium</i> , género <i>Candida</i> , <i>Coccidioides immitis/posadasii</i>  |

(Continúa)

**Tabla 67-1** Resumen de los hongos asociados a enfermedades humanas (*cont.*)

| Sistema afectado                                    | Patógenos   |
|---|---|
| <b>Infecciones del aparato genitourinario</b>       |   |
| Vulvovaginales                                      | Género <i>Candida</i> , <i>Saccharomyces cerevisiae</i>   |
| Cistitis y pielonefritis                            | Género <i>Candida</i> (la más frecuente), <i>Cryptococcus neoformans</i> , género <i>Aspergillus</i> , <i>Coccidioides immitis/posadasii</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Blastomyces dermatitidis</i> (infrecuente), género <i>Trichosporon</i> (infrecuente), <i>Blastoschizomyces capitatus</i> (infrecuente), género <i>Rhodotorula</i> (infrecuente)   |
| Epididimitis y orquitis                             | Género <i>Candida</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , género <i>Aspergillus</i> , <i>Coccidioides immitis/posadasii</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Blastomyces dermatitidis</i> (todos infrecuentes)   |
| Prostatitis   | Género <i>Candida</i> (frecuente), <i>Cryptococcus neoformans</i> (frecuente), <i>Blastomyces dermatitidis</i> (frecuente), <i>Histoplasma capsulatum</i> , género <i>Aspergillus</i> (infrecuente), <i>Coccidioides immitis/posadasii</i> (infrecuente)  |
| <b>Infecciones intraabdominales</b>                 |   |
| Peritonitis   | Géneros <i>Candida</i> , <i>Rhodotorula</i> , <i>Trichosporon</i> y <i>Aspergillus</i> (infrecuente)  |
| Abscesos viscerales                                 | Género <i>Candida</i> , género <i>Trichosporon</i> , <i>Blastoschizomyces capitatus</i>   |
| <b>Infecciones cardiovasculares</b>                 |   |
| Endocarditis  | Género <i>Candida</i> , género <i>Trichosporon</i> , género <i>Rhodotorula</i> , género <i>Aspergillus</i> , otros hifomicetos hialinos (p. ej., <i>Fusarium</i> , <i>Acremonium</i> ), hongos dematiáceos  |
| Pericarditis  | Género <i>Candida</i> , género <i>Aspergillus</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Coccidioides immitis/posadasii</i>   |
| <b>Sistema nervioso central</b>                     |   |
| Meningitis  | Género <i>Candida</i> , <i>Cryptococcus neoformans/gattii</i> , género <i>Aspergillus</i> , Mucormycetes (infrecuente), <i>Coccidioides immitis/posadasii</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Blastomyces dermatitidis</i> (infrecuente), género <i>Rhodotorula</i> , <i>Blastoschizomyces capitatus</i> , <i>Penicillium marneffei</i>  |
| Absceso cerebral                                    | Género <i>Candida</i> , <i>Cryptococcus neoformans/gattii</i> , género <i>Aspergillus</i> , Mucormycetes, <i>Scedosporium apiospermum</i> , género <i>Trichosporon</i> , género <i>Trichoderma</i> , mohos dematiáceos (especialmente <i>Cladophialophora bantiana</i> y <i>Bipolaris hawaiiensis</i> ), hongos dimórficos endémicos (infrecuente)  |
| <b>Infecciones de la piel y los tejidos blandos</b> |   |
| Superficiales y cutáneas                            | Dermatofitos, género <i>Candida</i> , género <i>Scytalidium</i> , género <i>Scopulariopsis</i> , género <i>Aspergillus</i> , género <i>Malassezia</i> , <i>Paecilomyces lilacinus</i>   |
| Subcutáneas   | Mohos dematiáceos, género <i>Fusarium</i> , género <i>Acremonium</i> , <i>Scedosporium apiospermum</i> , <i>Sporothrix schenckii</i> , género <i>Basidiobolus</i> , género <i>Conidiobolus</i>  |
| Heridas (quirúrgicas o traumáticas)                 | Género <i>Candida</i> , Mucormycetes, género <i>Aspergillus</i> , género <i>Fusarium</i> , género <i>Trichosporon</i> , género <i>Rhodotorula</i> , <i>Scedosporium prolificans</i>   |
| Nódulo subcutáneos (hematógenos)                    | Género <i>Candida</i> , género <i>Aspergillus</i> , Mucormycetes, <i>Cryptococcus neoformans</i> , género <i>Trichosporon</i> , <i>Blastomyces dermatitidis</i> , <i>Coccidioides immitis/posadasii</i> , <i>Penicillium marneffei</i> , género <i>Fusarium</i> , género <i>Acremonium</i> , mohos dematiáceos (infrecuente), <i>Histoplasma capsulatum</i> var. <i>duboisii</i>  |
| <b>Infecciones óseas y articulares</b>              |   |
| Osteomielitis                                       | <i>Blastomyces dermatitidis</i> , <i>Coccidioides immitis/posadasii</i> , género <i>Candida</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , género <i>Aspergillus</i> , Mucormycetes, mohos dematiáceos (micetoma), otros hifomicetos hialinos (p. ej., género <i>Scedosporium</i> , <i>Trichosporon</i> ), <i>Histoplasma capsulatum</i> var. <i>duboisii</i>   |
| Artritis  | <i>Coccidioides immitis/posadasii</i> , <i>Blastomyces dermatitidis</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , género <i>Candida</i> , género <i>Aspergillus</i> , mohos dematiáceos (micetoma; infrecuente), <i>Histoplasma capsulatum</i> (infrecuente), <i>Paracoccidioides brasiliensis</i> (infrecuente), <i>Sporothrix schenckii</i> (infrecuente)  |
| <b>Otras infecciones</b>                            |   |
| Articulación protésica                              | Género <i>Candida</i> ; todos los demás muy infrecuentes  |
| Diseminación hematógena                             | Género <i>Candida</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Blastomyces dermatitidis</i> , <i>Coccidioides immitis/posadasii</i> , <i>Cryptococcus neoformans/gattii</i> , <i>Paracoccidioides brasiliensis</i> , <i>Sporothrix schenckii</i> , género <i>Aspergillus</i> , género <i>Fusarium</i> , género <i>Trichosporon</i> , género <i>Malassezia</i> , <i>Blastoschizomyces capitatus</i> , <i>Penicillium marneffei</i> , otros (p. ej., <i>Rhodotorula</i> , <i>Acremonium</i> , género <i>Saccharomyces</i> en pacientes neutropénicos o trasplantados) |

**BIBLIOGRAFÍA**

- Anaisse EJ, McGinnis MR, Pfaller MA: *Clinical mycology*, ed 2, New York, 2009, Churchill Livingstone.
- Guarner J, Brandt ME: Histopathologic diagnosis of fungal infection in the 21st century, *Clin Microbiol Rev* 24:247-280, 2011.
- Pfaller MA, Diekema DJ: Epidemiology of invasive mycoses in North America, *Crit Rev Microbiol* 36:1-53, 2010.

- Pfaller MA, Diekema DJ: Rare and emerging opportunistic fungal pathogens: concern for resistance beyond *Candida albicans* and *Aspergillus fumigatus*, *J Clin Microbiol* 42:4419-4431, 2004.
- Versalovic J, et al: *Manual of clinical microbiology*, ed 10, Washington, DC, 2011, American Society for Microbiology Press.

Las micosis comprenden un abanico de trastornos que abarca desde infecciones cutáneas superficiales y mucosas que pueden originar irritación local a procesos muy invasivos asociados a patógenos sistémicos y oportunistas clásicos. Las infecciones graves se deben a un grupo cada vez más amplio de patógenos, que engloba hongos patógenos habituales, como algunas especies de *Candida*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum* y ciertas especies de *Aspergillus*, así como formas miceliales hialinas y dematiáceas menos conocidas (v. cap. 65, tablas 65-1 y 65-2). La micología médica moderna se ha convertido en el estudio de las micosis causadas por hongos diversos desde un punto de vista taxonómico.

Las micosis oportunistas suponen un destacado reto diagnóstico tanto para los clínicos como para los micólogos debido a la complejidad de la población que conforman los pacientes de riesgo y el abanico cada vez más amplio de hongos capaces de infectar a estos individuos. El diagnóstico y el tratamiento satisfactorio de las infecciones micóticas en el paciente inmunodeprimido depende, en gran medida, de la aplicación de un abordaje multidisciplinar con participación de los médicos, los micólogos clínicos y los anatomopatólogos.

Este capítulo ofrece una descripción general de los principios de recogida y procesamiento de las muestras necesarias para el diagnóstico de la mayoría de las micosis. Se incluye, asimismo, una revisión de la microscopía directa, los cultivos y las pruebas diagnósticas inmunológicas y moleculares. En varias obras de referencia citadas en la bibliografía puede encontrarse información más detallada sobre estas y otras técnicas empleadas en el diagnóstico de las micosis.

## RECONOCIMIENTO CLÍNICO DE LAS MICOSIS

El diagnóstico precoz de las micosis invasivas requiere un elevado índice de sospecha y el reconocimiento de los factores de riesgo específicos que pueden predisponer a un sujeto determinado a estas infecciones. La sospecha clínica, los antecedentes detallados y la exploración física exhaustiva con investigación de posibles lesiones cutáneas y mucosas, inspección de todos los dispositivos implantados (catéteres, etc.) y exploración oftalmológica minuciosa, las pruebas de imagen y, finalmente, la obtención de muestras adecuadas para el diagnóstico de laboratorio, son unos elementos fundamentales para optimizar el diagnóstico y el tratamiento de las micosis. Por desgracia, aunque algunos hongos pueden asociarse a supuestos «clásicos», como la onicomicosis y las lesiones cutáneas de las extremidades inferiores debidas a alguna especie del género *Fusarium* en un paciente con neutropenia o la infección sinusal causada por una cepa perteneciente al género *Rhizopus* en un paciente diabético con cetoacidosis, los signos y síntomas clínicos no son específicos de las micosis y, a menudo, carecen de utilidad en la distinción de las infecciones bacterianas y fúngicas en un paciente con riesgo de padecer cualquiera de ellas. Con una frecuencia cada vez mayor, se hace preciso determinar no solamente si el paciente ha contraído

una infección por un hongo, sino la identidad del hongo con el fin de planificar el tratamiento y la asistencia clínica más adecuados. Por tanto, el diagnóstico de las micosis en el laboratorio depende de tres enfoques básicos: 1) microbiológico; 2) inmunológico y 3) anatomopatológico (cuadro 68-1). Estos abordajes se complementan con los métodos moleculares y bioquímicos de detección e identificación de microorganismos. La utilización de los más modernos métodos de detección de antígenos y ácidos nucleicos fúngicos podría ser de gran utilidad en el diagnóstico rápido de las micosis.

## DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO CONVENCIONAL

### Recogida y procesamiento de muestras

Al igual que sucede en los restantes tipos de procesos infecciosos, el diagnóstico de laboratorio de la infección causada por un hongo depende directamente de la recogida correcta de

CUADRO 68-1

### Métodos de laboratorio para el diagnóstico de las micosis

#### Métodos microbiológicos convencionales

Microscopía directa (tinciones de Gram, Giemsa y blanco de calcoflúor)

Cultivo

Identificación

Pruebas de sensibilidad

#### Métodos anatomopatológicos

Tinciones habituales (H-E)

Tinciones especiales (GMS, PAS, mucicarmín)

Inmunofluorescencia directa

Hibridación *in situ*

#### Métodos inmunológicos

Anticuerpo

Antígeno

#### Métodos moleculares

Detección directa (amplificación de ácidos nucleicos)

Identificación

Tipificación de cepas

#### Métodos bioquímicos

Metabolitos

Componentes de la pared celular

Enzimas

GMS, metenamina argéntica de Gomori; H-E, hematoxilina-eosina; PAS, ácido peryódico de Schiff.



material clínico adecuado y la entrega inmediata de las muestras al laboratorio clínico. La selección de las muestras para cultivo y estudio microscópico se basa no sólo en la información obtenida durante la exploración clínica y radiológica, sino también en la selección del patógeno fúngico que con una probabilidad mayor podría producir un tipo específico de infección (tabla 68-1). Las muestras se deben recoger en condiciones asépticas o después de haber limpiado y descontaminado la zona de obtención. Es preciso remitir de inmediato una cantidad apropiada de material clínico para su cultivo y estudio microscópico. Lamentablemente, muchas de las muestras remitidas al laboratorio presentan una baja calidad, su cantidad es insuficiente y no son adecuadas para elaborar un diagnóstico. Siempre que sea posible, las muestras deben remitirse en un contenedor estéril hermético y acompañarse de unos antecedentes clínicos relevantes. El laboratorio depende de la información clínica para determinar el método más adecuado de procesamiento de la muestra con el objeto de recuperar el

agente etiológico. Los antecedentes clínicos también resultan de utilidad para interpretar los resultados de los cultivos y otras pruebas de laboratorio, en especial cuando se procesan muestras procedentes de zonas no estériles, como el esputo y la piel. Por otra parte, la información clínica alerta al personal del laboratorio de la presencia de un posible patógeno peligroso, como *Coccidioides immitis/posadasii* o *H. capsulatum*.

El transporte de las muestras al laboratorio debe efectuarse sin demora alguna; no obstante, un retraso en el procesamiento de las muestras para su cultivo fúngico puede ser menos perjudicial que en el caso de las muestras remitidas para su estudio bacteriológico, vírico o parasitológico. Por lo general, cuando el procesamiento no va a realizarse de inmediato, las muestras para cultivos fúngicos pueden conservarse a 4 °C durante un corto período sin que ello conlleve una pérdida de viabilidad del microorganismo.

De manera semejante a lo que sucede en el diagnóstico bacteriológico, algunas muestras son más adecuadas que otras

**Tabla 68-1** Localizaciones corporales, recogida de muestras y técnicas diagnósticas en algunas micosis seleccionadas

| Localización de la infección y microorganismo infectante  | Tipos de muestras  | Métodos de recogida                                | Técnica diagnóstica   |
|---|--|--|---|
| <b>Sangre</b>   |  |  |   |
| <i>Candida</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Fusarium</i> , <i>Aspergillus terreus</i> , <i>Penicillium marneffeii</i> , <i>Trichosporon</i>  | Sangre entera  | Venopunción (estéril)                              | Cultivo, caldo, cultivo, lisis-centrifugación   |
|   | Suero  | Venopunción (estéril)                              | Antígeno ( <i>Candida</i> , <i>Cryptococcus</i> e <i>Histoplasma</i> ), amplificación de ácidos nucleicos |
|   | Orina  | Estéril  | Antígeno ( <i>Histoplasma</i> )   |
| <b>Médula ósea</b>  |  |  |   |
| <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Penicillium marneffeii</i>   | Aspirado   | Estéril  | Estudio microscópico, cultivo   |
|   | Suero  | Venopunción (estéril)                              | Serología, ( <i>Histoplasma</i> ) antígeno, anticuerpo  |
|   | Orina  | Estéril  | Antígeno ( <i>Histoplasma</i> )   |
| <b>Sistema nervioso central</b>   |  |  |   |
| <i>Candida</i> , <i>Cryptococcus neoformans/gattii</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Scedosporium</i> , mohos dematiáceos, <i>Mucormycetes</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Coccidioides</i>   | Líquido cefalorraquídeo  | Estéril  | Estudio microscópico, cultivo, antígeno ( <i>Cryptococcus</i> )   |
|   | Biopsia  | Estéril, no estéril para estudio anatomopatológico | Estudio microscópico, cultivo (sin triturar el tejido)  |
|   | Suero  | Estéril  | Antígeno ( <i>Aspergillus</i> , <i>Cryptococcus</i> e <i>Histoplasma</i> )                                |
| <b>Huesos y articulaciones</b>  |  |  |   |
| <i>Candida</i> , <i>Fusarium</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Coccidioides immitis/posadasii</i> , <i>Blastomyces dermatitidis</i> , <i>Penicillium marneffeii</i> , <i>Sporothrix schenckii</i> | Aspirado   | Estéril  | Estudio microscópico, cultivo   |
|   | Biopsia  | Estéril, no estéril para estudio anatomopatológico | Estudio microscópico, cultivo (sin triturar el tejido)  |
|   | Suero  | Venopunción  | Serología, antígeno, anticuerpo   |
| <b>Ojo</b>  |  |  |   |
| <i>Fusarium</i> , <i>Candida</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Mucormycetes</i>  | Córnea   | Raspado o biopsia                                  | Estudio microscópico, cultivo   |
|   | Humor vítreo   | Aspirado estéril                                   | Estudio microscópico, cultivo   |
| <b>Aparato urogenital</b>   |  |  |   |
| <i>Candida</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Trichosporon</i> , <i>Rhodotorula</i>  | Orina  | Estéril  | Estudio microscópico, cultivo   |
|   | Raras veces: <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Blastomyces dermatitidis</i> , <i>Coccidioides immitis/posadasii</i> | Secreciones vaginales, uretrales o prostáticas     | Extensión en solución salina  |
|   | Suero  | Venopunción  | Serología (anticuerpo)  |
|   | Biopsia  | Estéril, no estéril para estudio anatomopatológico | Estudio microscópico, cultivo (sin triturar el tejido)  |

**Tabla 68-1** Localizaciones corporales, recogida de muestras y técnicas diagnósticas en algunas micosis seleccionadas (cont.)

| Localización de la infección y microorganismo infectante   | Tipos de muestras                 | Métodos de recogida                                | Técnica diagnóstica  |
|--|-----------------------------------|--|--|
| <b>Aparato respiratorio</b>  |                                   |  |  |
| <i>Cryptococcus neoformans/gattii</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Fusarium</i> , Mucormycetes, <i>Scedosporium apiospermum</i> , mohos dematiáceos, hongos dimórficos endémicos, <i>Pneumocystis jirovecii</i> | Espuito                           | Inducido, sin conservante                          | Estudio microscópico, cultivo  |
|  | Lavado                            | Sin conservante                                    | Estudio microscópico, cultivo, galactomanano ( <i>Aspergillus</i> )            |
|  | Transbronquial                    | Aspirado o biopsia                                 | Estudio microscópico, cultivo  |
|  | Biopsia pulmonar abierta          | Estéril, no estéril para estudio anatomopatológico | Estudio microscópico, cultivo (sin triturar el tejido)                         |
|  | Suero                             | Venopunción  | Serología, antígeno, anticuerpo, amplificación de ácidos nucleicos             |
|  | Orina                             | Estéril  | Antígeno ( <i>Histoplasma</i> )  |
| <b>Piel y membranas mucosas</b>  |                                   |  |  |
| <i>Candida</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Trichosporon</i> , <i>Aspergillus</i> , Mucormycetes, <i>Fusarium</i> , mohos dematiáceos, hongos dimórficos endémicos, <i>Sporothrix schenckii</i>     | Biopsia                           | Estéril, no estéril para estudio anatomopatológico | Estudio microscópico, cultivo (sin triturar el tejido)                         |
|  | Mucosa                            | Extensión en solución salina                       | Estudio microscópico, preparación en fresco, blanco de calcoflúor/KOH, cultivo |
|  | Raspado cutáneo                   | No estéril   | Blanco de calcoflúor/KOH   |
|  | Suero                             | Venopunción  | Serología, antígeno, anticuerpo, amplificación de ácidos nucleicos             |
|  | Orina                             | Estéril  | Antígeno ( <i>Histoplasma</i> )  |
|  | <b>Múltiples focos sistémicos</b> |  |  |
| <i>Candida</i> , <i>Cryptococcus neoformans/gattii</i> , <i>Trichosporon</i> , mohos hialinos, mohos dematiáceos, hongos dimórficos endémicos  | Sangre entera                     | Venopunción (estéril)                              | Cultivo, caldo o lisis-centrifugación  |
|  | Suero                             | Venopunción (estéril)                              | Serología, antígeno, anticuerpo, amplificación de ácidos nucleicos             |
|  | Orina                             | Estéril  | Antígeno ( <i>Histoplasma</i> )  |
|  | Biopsia                           | Estéril, no estéril para estudio anatomopatológico | Estudio microscópico, cultivo (sin triturar el tejido)                         |

KOH, hidróxido potásico.

en el diagnóstico de las micosis (v. tabla 68-1). El laboratorio debe llevar a cabo hemocultivos y cultivos de otros líquidos corporales que suelen ser estériles cuando las indicaciones clínicas señalen un proceso hematógeno o la afectación de un compartimento cerrado, como el sistema nervioso central. Se deben obtener muestras de biopsia de las lesiones cutáneas y someter el material así obtenido a estudios anatomopatológicos y cultivos. Las infecciones de la mucosa vaginal u oral se diagnostican más correctamente por su presentación clínica y los resultados de la microscopia directa de las secreciones o raspado mucosas, ya que en los cultivos suelen crecer otros microorganismos pertenecientes a la microflora normal o incluso contaminantes. De igual modo, el diagnóstico de las micosis gastrointestinales ha de basarse en los resultados de la biopsia y la exploración anatomopatológica más que en los cultivos. La recogida de 24 horas de esputo u orina no se considera apropiada en la exploración micológica, ya que el material suele estar cubierto de otras especies bacterianas y fúngicas contaminantes.

### Tinciones y exploración por microscopia directa

En general, se considera que el estudio por microscopia directa de los cortes históricos y las muestras clínicas constituye uno de los métodos más rápidos y rentables de diagnosticar las micosis. La detección de la presencia de levaduras o hifas a nivel microscópico en un tejido puede lograrse en un período inferior a una hora, mientras que es posible que los resultados del cultivo no estén disponibles hasta pasados varios días o

incluso semanas. En algunos casos, la microscopia permite no solamente detectar el hongo, sino identificarlo por medio de sus inconfundibles características morfológicas. En concreto, la detección de quistes representativos, células levaduriformes o esférulas puede hacer posible un diagnóstico etiológico de infecciones por *Pneumocystis jirovecii*, *H. capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis* o *C. immitis/posadasii*, respectivamente. A pesar de que el aspecto morfológico de una célula fúngica de *Candida*, Mucormycete o *Trichosporon* en los tejidos puede permitir elaborar el diagnóstico del tipo de infección (p. ej., candidiasis, mucormicosis, tricosporosis), la identificación de la especie causante de la misma quedaría pendiente a la espera de los resultados del cultivo. La detección microscópica de los hongos en el tejido orienta la selección del método de cultivo más adecuado al tiempo que ayuda a determinar la relevancia de los resultados de estos cultivos. Esto último es especialmente cierto cuando el microorganismo aislado en los cultivos forma parte de la microflora normal o se encuentra con frecuencia en el ambiente.

La microscopia directa tiene una clara utilidad en el diagnóstico de las micosis, aunque puede obtener resultados falsos negativos o falsos positivos. La microscopia dispone de una sensibilidad menor que los cultivos, y la obtención de resultados negativos no descarta la existencia de una micosis.

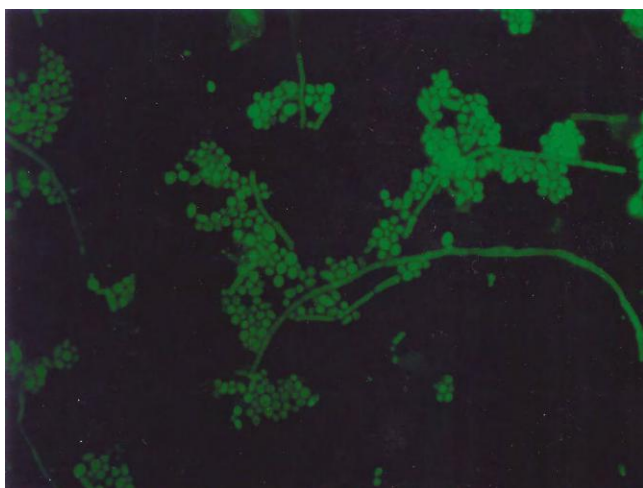
Se emplean diversas tinciones y técnicas microscópicas para detectar y caracterizar directamente los hongos en muestras clínicas (tabla 68-2). Los abordajes utilizados más a

**Tabla 68-2** Algunos métodos y tinciones empleados habitualmente para la detección por microscopía directa de elementos micóticos en muestras clínicas

| Método/tinción   | Uso  | Comentarios   |
|--|--|---|
| Tinción de blanco de calcoflúor                        | Detección de todos los hongos, entre ellos <i>Pneumocystis jirovecii</i>   | Rápido (1-2 min); detecta la quitina de pared fúngica por fluorescencia brillante. Empleada en combinación con KOH. Precisa de un microscopio de fluorescencia con filtros adecuados. La fluorescencia de fondo puede dificultar el estudio de algunas muestras   |
| Tratamiento con anticuerpos monoclonales fluorescentes | Examen de muestras respiratorias para detectar <i>Pneumocystis jirovecii</i>                                     | Método sensible y específico de detección de quistes de <i>Pneumocystis jirovecii</i> . No tiñe las formas extraquisticas (tróficas)  |
| Tinción de Giemsa                                      | Examen de médula ósea, frotis de sangre periférica, preparaciones históicas de contacto y muestras respiratorias | Detecta formas intracelulares de <i>Histoplasma capsulatum</i> y formas tanto intraquisticas como tróficas de <i>Pneumocystis jirovecii</i> . No tiñe la pared quística del género <i>Pneumocystis</i> . Tiñe otros microorganismos además de los pertenecientes a los géneros <i>Histoplasma</i> y <i>Pneumocystis</i> |
| Tinción de Gram  | Detección de bacterias y hongos  | Se realiza con frecuencia en las muestras clínicas. Tiñe la mayor parte de las levaduras y las hifas presentes en las mismas. Casi todos los hongos son grampositivos, aunque algunos muestran un patrón moteado o aparecen como gramnegativos, como <i>Cryptococcus neoformans</i>                                     |
| Tinción de hematoxilina-eosina (H-E)                   | Tinción histológica con fines generales  | Tinción más adecuada para mostrar la reacción del huésped en el tejido infectado. Tiñe la mayoría de los hongos, aunque puede resultar complicado diferenciar del fondo la presencia de un número bajo de microorganismos. Es útil para revelar el pigmento natural de los hongos dematiáceos                           |
| Metenamina argéntica de Gomori (GMS)                   | Detección de hongos en cortes histológicos y quistes de <i>Pneumocystis jirovecii</i> en muestras respiratorias  | Tinción más adecuada para detectar todos los hongos. Tiñe las hifas y las levaduras de negro sobre un fondo verde. Suele realizarse en el laboratorio de anatomía patológica  |
| Tinción de mucicarmín                                  | Tinción anatomopatológica para detectar mucina   | Resulta útil para mostrar la presencia de material capsular de <i>Cryptococcus neoformans</i> . También puede teñir las paredes celulares de <i>Blastomyces dermatitidis</i> y <i>Rhinosporidium seeberi</i>  |
| Tinción de ácido peryódico de Schiff (PAS)             | Tinción anatomopatológica para detectar hongos   | Tiñe tanto levaduras como hifas en los tejidos. Los artefactos positivos para el PAS pueden remedar células de levadura   |

Modificada de Pfaller MA, McGinnis MR: The laboratory and clinical mycology. En Anaisie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA: *Clinical mycology*, 2.ª ed., Nueva York, 2009, Churchill Livingstone.

menudo en el laboratorio de micología clínica son el reactivo fluorescente blanco de calcoflúor o la tinción de frotis y las preparaciones con tinciones de Gram o de Giemsa. El blanco de calcoflúor tiñe las paredes celulares de los hongos haciendo que emitan fluorescencia, lo que hace posible su detección de forma más fácil y rápida (fig. 68-1). La tinción de Gram resulta de utilidad en la detección de levaduras de géneros como *Candida* y *Cryptococcus* (fig. 68-2), aunque también tiñe las hifas de hongos filamentosos, como los incluidos en *Aspergillus* (fig. 68-3). Generalmente, los hongos son grampositivos, aunque pueden adoptar un aspecto moteado o gramnegativo (v. figs. 68-2 y 68-3). La tinción de Giemsa resulta especial-



**Figura 68-1** Tinción con blanco de calcoflúor que muestra la presencia de levaduras de gemación y pseudohifas de *Candida albicans*.

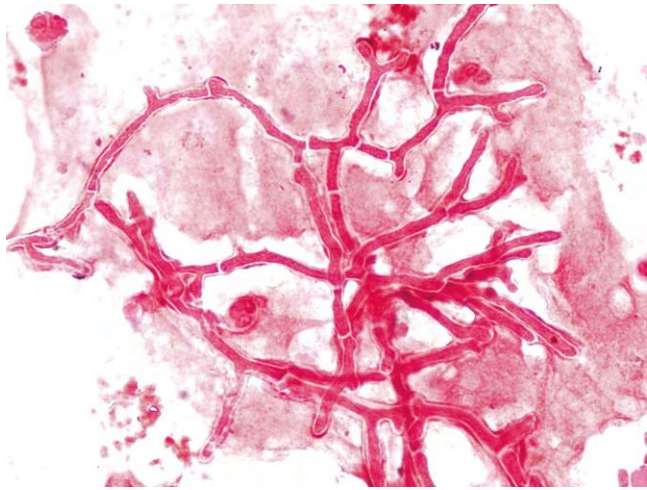
mente útil en la detección de las formas levaduriformes intracelulares de *H. capsulatum* en los frotis de sangre periférica, médula ósea o preparaciones históicas de contacto (fig. 68-4).

El patógeno respiratorio *P. jirovecii* se detecta en muestras de esputo inducido o en material clínico obtenido por broncoscopia. Los quistes pueden ser teñidos mediante la tinción de metenamina argéntica de Gomori (GMS) (fig. 68-5) o también con un anticuerpo monoclonal fluorescente, mientras que las formas trófica e intraquistica pueden teñirse mediante el método de tinción de Giemsa (fig. 68-6).

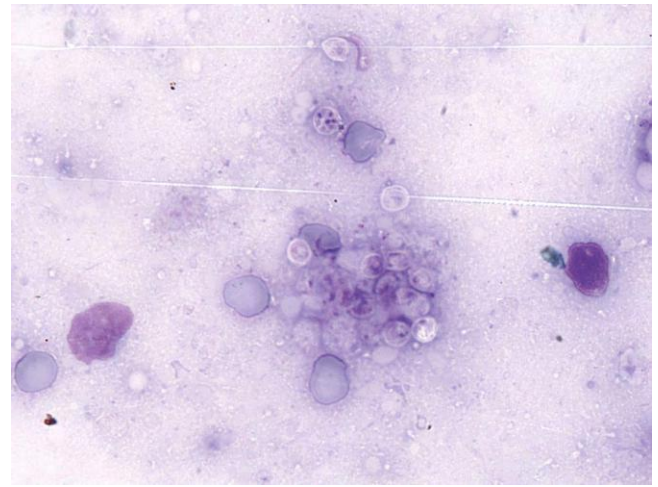
Otras tinciones, como la tinción de hematoxilina-eosina (H-E), GMS y el ácido peryódico de Schiff (PAS), se realizan



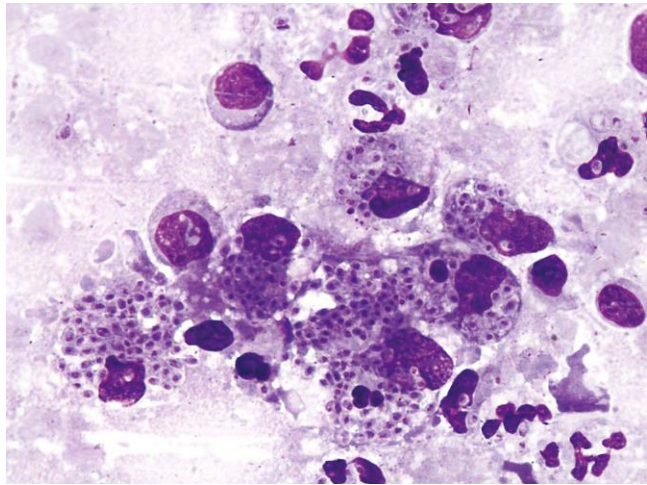
**Figura 68-2** Tinción de Gram de *Cryptococcus neoformans*. Las levaduras de gemación encapsuladas de tamaño variable presentan un patrón moteado debido a la irregular retención de la tinción de violeta de genciana.



**Figura 68-3** Tinción de Gram de *Aspergillus*. Esta muestra no retuvo la tinción de violeta de genciana, por lo que los microorganismos aparecen como gramnegativos.

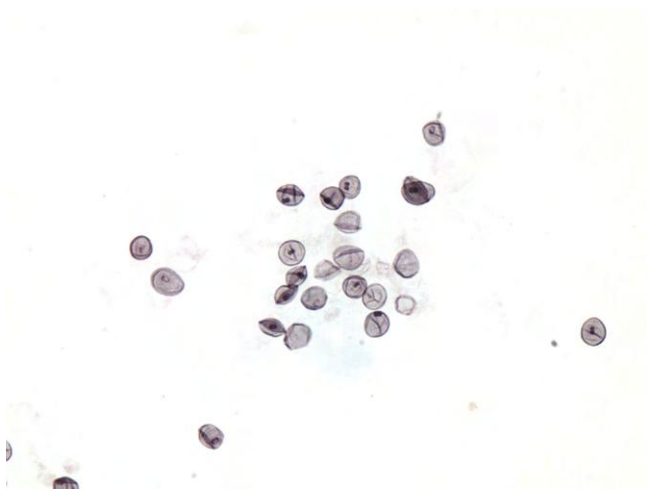


**Figura 68-6** Tinción de Giemsa que revela la presencia de formas intraquísticas y tróficas de *Pneumocystis jirovecii*.

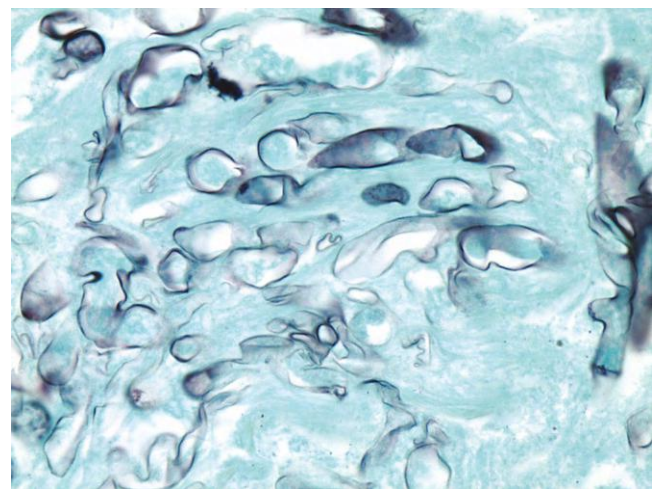


**Figura 68-4** Tinción de Giemsa que muestra formas levaduriformes intracelulares de *Histoplasma capsulatum*.

en el laboratorio de citología y/o anatomía patológica con el fin de detectar la presencia de hongos en preparaciones citológicas, aspirados con aguja fina, tejidos, líquidos corporales y exudado (v. [tablas 68-1 y 68-2](#)). Estas tinciones son capaces de detectar la presencia de hongos como *B. dermatitidis*, *H. capsulatum*, *C. immitis/posadasii*, especies del género *Candida*, *C. neoformans* y las hifas de los Mucormycetes ([fig. 68-7](#)), *Aspergillus* y otros hongos filamentosos. Los hongos se visualizan por medio de la tinción H-E, aunque esta técnica puede pasar por alto un pequeño número de microorganismos. Las tinciones con mayor especificidad para hongos son las tinciones GMS y PAS, que resultan de utilidad para detectar cantidades bajas de microorganismos y definir con claridad las características distintivas de la morfología fúngica. El estudio histológico de tejido fijado permite determinar si existe invasión del tejido por el hongo o bien si éste se encuentra solamente en su superficie; esta información ayuda a diferenciar la infección de la colonización. Las características morfológicas microscópicas de algunos de los hongos patógenos más frecuentes se recogen en la [tabla 68-3](#).



**Figura 68-5** Tinción de plata de quistes de *Pneumocystis jirovecii*.



**Figura 68-7** Tinción de plata de *Rhizopus*.

**Tabla 68-3** Características de algunos hongos oportunistas y patógenos en muestras clínicas y cultivos

| Hongo                                      | Características morfológicas microscópicas en muestras clínicas   | Características morfológicas en cultivo  |   | Otras pruebas de identificación  |
|--|---|--|---|--|
|  |   | Macroscópicas  | Microscópicas   |  |
| <i>Candida</i>                             | Levaduras de gemación ovaladas, diámetro de 2-6 $\mu\text{m}$ . Pueden aparecer hifas y pseudohifas   | Morfología variable. Las colonias suelen ser pálidas, de blancas a bronceadas, y opacas. Pueden presentar una morfología lisa o rugosa   | Grupos de blastoconidios, pseudohifas y/o clamidiosporas terminales en algunas especies   | Producción de tubo germinal por <i>C. albicans</i> , <i>C. dubliniensis</i> y <i>C. stellatoidea</i><br>PNA-FISH, EM con MALDI-TOF, secuenciación génica<br>Asimilación de carbohidratos. Morfología en agar con harina de maíz, CHROMagar, prueba rápida de trehalosa |
| <i>Cryptococcus neoformans</i>             | Levaduras de gemación esféricas de tamaño variable (2-15 $\mu\text{m}$ ). Pueden presentar cápsula. No forman hifas ni pseudohifas  | Las colonias son brillantes, mucoides, en forma de cúpula y de coloración crema a bronceada  | Células esféricas de gemación en diversos tamaños. Presencia de cápsula. No forman pseudohifas. Las células pueden tener numerosas yemas de base estrecha                               | Pruebas para ureasa (+), fenoloxidasa (+) y nitrato reductasa (-). Aglutinación de látex o prueba EIA frente al antígeno polisacárido. Tinciones de mucicarmín y melanina en muestras históicas  |
| <i>Aspergillus</i>                         | Hifas tabicadas con ramificaciones dicotómicas de anchura uniforme (3-6 $\mu\text{m}$ )   | Dependen de la especie. <i>A. fumigatus</i> : verde-azulado a gris; <i>A. flavus</i> : amarillo-verdoso; <i>A. niger</i> : negro   | Dependen de la especie. Conidióforos con vesículas agrandadas y recubiertas de méticas o filidas en forma de matraz. Las hifas son hialinas y tabicadas                                 | Identificación basada en la morfología microscópica y de las colonias<br>Secuenciación génica  |
| Mucormycetes                               | Hifas paucitabicadas, anchas y de pared delgada, de 6-25 $\mu\text{m}$ con lados no paralelos y ramificaciones aleatorias. Las hifas se tiñen mal con la tinción de GMS y suelen hacerlo bien con la tinción de H-E | Las colonias crecen de forma rápida, son lanosas y de coloración gris-marrón a gris-negra  | Hifas anchas y acintadas con tabiques infrecuentes. El esporangióforo produce esporangios o esporangiolos. Algunas especies presentan rizoides  | Identificación basada en las características morfológicas microscópicas<br>Secuenciación génica  |
| Mohos dematiáceos (v. cap. 65, tabla 65-5) | Hifas pigmentadas (marrones, bronceadas o negras) de 2-6 $\mu\text{m}$ de anchura. Pueden ser ramificadas o no ramificadas. Suelen estrecharse en el punto de tabicación  | Las colonias suelen crecer con rapidez, son lanosas y de color gris, verde oliva, negro o marrón   | Dependen del género y la especie. Las hifas presentan pigmentación. Los conidios pueden aparecer aislados o formando cadenas y ser lisos o rugosos y dematiáceos                        | Identificación basada en la morfología microscópica y de las colonias<br>Secuenciación génica  |
| <i>Histoplasma capsulatum</i>              | Levaduras de gemación pequeñas (2-4 $\mu\text{m}$ ) en el interior de los macrófagos  | Las colonias crecen con lentitud y presentan una coloración blanca o beis (25 °C). Las colonias de la fase de levadura (37 °C) son lisas, blancas y pálidas  | Hifas delgadas y tabicadas que dan lugar a macroconidios tuberculados y microconidios de pared lisa (25 °C). Producen levaduras de gemación ovaladas de pequeño tamaño a 37 °C          | Demostración del dimorfismo regulado por temperatura mediante la conversión de la fase micelial a la fase de levadura a 37 °C. Pruebas de exoantígeno y sondas de ácidos nucleicos posibilitan su identificación sin conversión de fase                                |
| <i>Blastomyces dermatitidis</i>            | Levaduras de gemación de base ancha, pared gruesa y gran tamaño (8-15 $\mu\text{m}$ )   | Las colonias comprenden desde colonias levaduriformes membranosas hasta colonias miceliales blancas algodonosas a 25 °C. Cuando se desarrollan a 37 °C, las colonias en fase de levadura son arrugadas, plegadas y glabras | Hifas tabicadas hialinas con conidios unicelulares lisos (25 °C). Levadura de gemación de pared gruesa y gran tamaño a 37 °C  | Demostración del dimorfismo regulado por temperatura; pruebas de exoantígeno y sondas de ácidos nucleicos  |
| <i>Coccidioides immitis/posadasii</i>      | Esférulas esféricas de pared gruesa, 20-200 $\mu\text{m}$ . Las esférulas maduras contienen endosporas pequeñas (2-5 $\mu\text{m}$ )  | Inicialmente las colonias son húmedas y glabras; se vuelven rápidamente vellosas y de color gris-blanco con la parte inferior bronceada o marrón   | Hifas hialinas con arthroconidios rectangulares separados por células de disyunción vacías  | Pruebas de exoantígeno y sondas de ácidos nucleicos  |
| <i>Sporothrix schenckii</i>                | Células levaduriformes de tamaño variable. Algunas pueden adoptar una morfología elongada o de «puro». La reacción hística forma cuerpos asteroides   | Inicialmente, las colonias son lisas, húmedas y levaduriformes; se vuelven aterciopeladas conforme desarrollan hifas aéreas (25 °C). Aparecen como colonias pálidas de color bronceado a marrón a 37 °C                    | Delgadas hifas tabicadas con ramificaciones. Los conidios aparecen en grupos en forma de roseta en el extremo del conidióforo (25 °C). Levaduras de gemación de tamaño variable a 37 °C | Demostración del dimorfismo regulado por temperatura; pruebas de exoantígeno y sondas de ácidos nucleicos  |

**Tabla 68-3** Características de algunos hongos oportunistas y patógenos en muestras clínicas y cultivos (*cont.*)

| Hongo                         | Características morfológicas microscópicas en muestras clínicas  | Características morfológicas en cultivo                  |   | Otras pruebas de identificación  |
|-------------------------------|--|--|---|--|
|                               |  | Macroscópicas  | Microscópicas   |  |
| <i>Penicillium marneffeii</i> | Levaduras intracelulares ovales con tabique  | Las colonias producen un pigmento rojo difusible a 25 °C | Hifas tabicadas con métricas, filidas con cadenas de conidios en una distribución de «pincel» (25 °C). Las células en fase de levadura se dividen mediante fisión (37 °C) | Demostración del dimorfismo regulado por temperatura                           |
| <i>Pneumocystis jirovecii</i> | Quistes redondos, aplastados o en forma de media luna. Las formas tróficas se observan mediante tinciones especiales | (No aplicable)   | (No aplicable)  | Tinción de inmunofluorescencia, GMS, Giemsa, azul de toluidina (v. tabla 68-2) |

EIA, enzimo-inmunoanálisis; EM con MALDI-TOF, espectrometría de masas con ionización/desorción láser asistida por matriz-tiempo de vuelo; GMS, metenamina argéntica de Gomori; H-E, hematoxilina-eosina; PNA-FISH, hibridación *in situ* fluorescente con sondas de ácidos nucleicos peptídicos.

## Cultivo

Por lo general se considera que el método diagnóstico dotado de la mayor sensibilidad frente a las micosis es el aislamiento del hongo en un cultivo. Además, el cultivo suele ser necesario para identificar a los agentes etiológicos en la mayoría de los casos. La recuperación óptima del hongo a partir del material clínico depende de la obtención de una muestra clínica adecuada y la posterior utilización de métodos de cultivo que garanticen la recuperación de los microorganismos que suelen estar presentes en pequeñas cantidades y crecen muy despacio. Ningún medio de cultivo es suficiente por sí mismo para aislar todos los hongos con importancia médica, y normalmente se acepta la utilización de dos tipos de medios: selectivos y no selectivos. El medio no selectivo permite el desarrollo de levaduras y formas filamentosas de crecimiento rápido, así como de los hongos exigentes desde el punto de vista nutricional y de crecimiento más lento. Los hongos son capaces de proliferar en casi todos los medios de cultivo usados para las bacterias; no obstante, su crecimiento puede ser lento y se recomienda la inoculación de un medio más enriquecido, como agar de extracto de corazón y cerebro (BHI) o agar SABHI (dextrosa de Sabouraud y BHI). En general, la recuperación óptima de hongos dimórficos exigentes, como *H. capsulatum* y *B. dermatitidis*, a partir del material clínico suele requerir un medio con sangre, como BHI con un 5-10% de sangre de carnero. A menudo se añade cicloheximida con el propósito de inhibir las levaduras y las formas miceliales de crecimiento más rápido que están presentes en la muestra como contaminantes. Aunque este compuesto no afecta a los patógenos dimórficos endémicos, inhibe la proliferación de un gran número de patógenos oportunistas (como *Candida*, *Aspergillus*) que también podrían ser responsables de la infección. Por ello, se debe combinar siempre un medio con cicloheximida con otros medios complementarios que carecen de esta molécula. Las muestras que podrían presentar contaminación bacteriana deben inocularse en medios selectivos, como SABIH o BHI complementados con antibióticos (a menudo se emplea penicilina asociada a estreptomina). Ciertos hongos pueden precisar de medios especializados. Por ejemplo, la recuperación óptima de *Malassezia furfur*, un patógeno que produce infecciones cutáneas superficiales y en catéteres vasculares, exige la utilización de un medio que contenga aceite de oliva u otra fuente de ácidos grasos de cadena larga.

Se han formulado medios de cultivo que permiten la identificación de presunción de la levadura de acuerdo a sus características morfológicas coloniales. La adición de determinados

sustratos o cromógenos al medio de agar permite la detección directa de actividades enzimáticas específicas características de especies seleccionadas de levaduras. CHROMagar Candida es uno de estos medios que se puede utilizar para el aislamiento simultáneo y la identificación de presunción de *Candida albicans*, *Candida tropicalis* y *Candida krusei*. CHROMagar es selectivo para hongos, y el uso de este medio de cultivo acorta el tiempo hasta la identificación de presunción de los microorganismos y permite una detección más fácil de la presencia de múltiples especies de levaduras en una muestra de acuerdo a los colores característicos de las colonias que producen diferentes especies de *Candida* (v. fig. 73-5). CHROMagar se puede combinar con la prueba rápida de trehalosa para la identificación de *Candida glabrata*, y se ha demostrado que es útil para la identificación rápida en la determinación de la sensibilidad al fluconazol de las especies del género *Candida* obtenidas directamente de los hemocultivos positivos. Se han desarrollado específicamente otros medios cromógenos y una prueba colorimétrica rápida basada en la detección de la L-prolina aminopeptidasa y la beta-galactosa-aminidasa para la identificación rápida de *C. albicans*.

La detección de una fungemia es un importante componente del diagnóstico de una micosis invasiva. Aunque es posible la contaminación de los hemocultivos por un hongo, la obtención de resultados positivos para hongos en la mayoría de estos cultivos se considera significativa. Por desgracia, los hemocultivos arrojan con frecuencia resultados negativos a pesar de la presencia de enfermedad diseminada, en especial cuando el microorganismo que ha causado la infección es una forma micelial. La detección de las fungemias ha mejorado gracias al desarrollo de instrumentos de monitorización continua de los hemocultivos con medios de cultivo mejorados que tienen en cuenta las necesidades de crecimiento de los hongos y las bacterias. Junto con estos sistemas basados en caldos de cultivo, el método de lisis-centrifugación constituye una herramienta flexible y sensible de detección de la fungemia provocada por levaduras y patógenos dimórficos (v. tabla 68-1).

Tras su inoculación, los cultivos fúngicos han de incubarse en una atmósfera aerobia, a una temperatura adecuada y durante un período suficiente para permitir la recuperación del hongo a partir de las muestras clínicas. La mayoría de los hongos crecen bien a una temperatura comprendida entre 25 °C y 30 °C, si bien la mayor parte de las especies pertenecientes al género *Candida* se recuperan de hemocultivos incubados a temperaturas entre 35 °C y 37 °C. Las placas de

cultivo deben sellarse con cinta permeable al gas con el fin de evitar su deshidratación. Las muestras remitidas para el cultivo fúngico suelen incubarse durante 2 semanas; sin embargo, la mayor parte de los hemocultivos se vuelven positivo en un plazo de 5 a 7 días. La determinación de la importancia clínica de una cepa fúngica debe efectuarse en colaboración con el médico responsable a la vista de la situación clínica del paciente.

### Identificación de las características de distintos hongos

La determinación de la identidad del agente etiológico causante de una micosis puede influir directamente en el pronóstico y las consideraciones terapéuticas. Cada vez parece más claro que un abordaje terapéutico basado en un único fármaco, como la utilización de anfotericina B en monoterapia, resulta una opción inadecuada frente a la mayoría de las infecciones fúngicas (v. cap. 69). La identificación de los patógenos fúngicos puede tener también otras implicaciones diagnósticas y epidemiológicas. Conocer el género y la especie del agente infeccioso permite también acceder a los datos contenidos en los registros fúngicos y las publicaciones especializadas, en las que la experiencia de otros autores puede orientar la evolución clínica de la infección y la respuesta al tratamiento, en especial en las micosis oportunistas más infrecuentes.

El primer paso de la identificación de una cepa fúngica consiste en la diferenciación de un hongo levaduriforme de una forma micelial. La morfología macroscópica de las colonias suele orientar el proceso, ya que los hongos levaduriformes crean colonias opacas pálidas, mientras que las formas miceliales dan lugar a grandes colonias filamentosas de textura, color y topografía variables. El estudio microscópico delimita en mayor medida el proceso y, a menudo, es suficiente para identificar numerosas especies de hongos (v. tabla 68-3). La identificación del género y la especie requiere estudios microscópicos más detallados para determinar las estructuras características. La identificación de las esporas suele implicar análisis fisiológicos y bioquímicos adicionales; la identificación tanto de esporas como de formas miceliales mejora mediante procedimientos específicos de caracterización molecular e inmunológica (v. tabla 68-3).

Entre los nuevos métodos rápidos para la identificación de *Candida* y otras levaduras están las técnicas de hibridación *in situ* fluorescente (FISH) con sondas de ácidos nucleicos peptídicos (PNA) y la espectrometría de masas (EM) con ionización/desorción láser asistida por matriz-tiempo de vuelo (MALDI-TOF). Se ha desarrollado un nuevo método de FISH que utiliza sondas de PNA para la identificación de *C. albicans* y *C. glabrata* directamente de los frascos de hemocultivo que han tenido un resultado positivo y en los que se observaron levaduras con la tinción de Gram; este método ha sido autorizado por la Food and Drug Administration de EE.UU. Las pruebas de PNA-FISH para *C. albicans* y *C. albicans/C. glabrata* (AdvanDx, Woburn, Mass.) se basan en una sonda de PNA marcada con fluoresceína que detecta los ácidos nucleicos ribosómicos (ARNr) de *C. albicans* y/o *C. glabrata*. Se añaden las sondas a frotis elaborados directamente a partir del contenido del frasco del hemocultivo y se hibridan durante 90 minutos. Posteriormente se estudian los frotis mediante microscopía de fluorescencia. Se ha demostrado que esta prueba es muy sensible y específica para la identificación tanto de *C. albicans* como de *C. glabrata* directamente de los hemocultivos. Los resultados de la FISH no dependen del tipo de sistema de hemocultivo ni de la formulación del caldo

(p. ej., medio lítico, medio que contiene resina o carbón vegetal). Este abordaje puede ofrecer ahorros de tiempo de 24 a 48 horas en comparación con los métodos de laboratorio convencionales utilizados para la identificación. Permite que se comunique a los médicos la identidad de las levaduras junto con el resultado positivo del hemocultivo. La identificación rápida y exacta de *C. albicans* y *C. glabrata* debería llevar a un tratamiento antimicótico óptimo con los fármacos más rentables, lo que resultaría en una mejora de la evolución y un ahorro significativo en antimicóticos para los hospitales.

La EM con MALDI-TOF utiliza patrones de masas de péptidos y proteínas específicos de especie para identificar los microorganismos. Se ha demostrado que es un método muy exacto para identificar una amplia variedad de bacterias, y recientemente se ha demostrado que es una herramienta rápida y fiable para identificar levaduras y hongos levaduriformes. La técnica supone la extracción de proteínas de las células micóticas, la siembra de la muestra en una rejilla y el recubrimiento de las manchas con una matriz. El espectro se genera rápidamente (aproximadamente 10 minutos por muestra) y se compara con una base de datos de referencia. En varios estudios se ha demostrado que el método es muy exacto y que ofrece una combinación de menor coste de materiales fungibles, facilidad de interpretación de los resultados y reducción del tiempo hasta la obtención de los resultados. Las limitaciones actuales incluyen la ausencia de bases de datos robustas para las levaduras y un rendimiento relativamente bajo para la identificación de mohos.

La identificación de los hongos levaduriformes a nivel de especie suele exigir la determinación de las características bioquímicas y fisiológicas del microorganismo junto con la evaluación de su morfología microscópica (v. tabla 68-3); sin embargo, la identificación definitiva de un hongo filamentosos se basa casi exclusivamente en su morfología microscópica. Entre las características destacadas se encuentran la forma, el método de producción y la organización de los conidios o las esporas, así como el tamaño y el aspecto de las hifas. La preparación del material para su estudio microscópico ha de efectuarse de tal modo que origine una alteración mínima de la organización de las estructuras reproductivas y sus conidios o esporas. La determinación de la presencia de melanina y dimorfismo regulado por temperatura también son importantes. Las pruebas inmunológicas y/o basadas en sondas de ácidos nucleicos se emplean frecuentemente para identificar los patógenos dimórficos endémicos, y la secuenciación de ácidos nucleicos es un complemento a la identificación de diversos hongos filamentosos. La tabla 68-3 recoge las características de algunos hongos patógenos filamentosos y dimórficos aislados de forma frecuente.

Se están desarrollando abordajes moleculares basados en la amplificación para disponer de una identificación más rápida y objetiva de levaduras y mohos que con los métodos fenotípicos tradicionales. Las dianas ribosómicas y las regiones espaciadoras transcritas internas (ITS) han sido particularmente prometedoras para la identificación molecular de algunos hongos. En varios estudios recientes se ha confirmado el tremendo potencial de estos abordajes como potentes herramientas para la identificación de levaduras y mohos con importancia clínica; sin embargo, las bases de datos de secuencias existentes son limitadas en relación tanto con la calidad como con la exactitud de sus entradas. Se prevé que, cuando se disponga de mejores técnicas de secuenciación, bases de datos mayores y más fiables y kits y programas informáticos más asequibles, esta tecnología se convertirá en una alternativa competitiva a las técnicas

clásicas de identificación micológica que se utilizan para hongos con importancia clínica.

## MARCADORES INMUNOLÓGICOS, MOLECULARES Y BIOQUÍMICOS EN LA DETECCIÓN DIRECTA DE LAS MICOSIS INVASIVAS

Las pruebas diagnósticas rápidas, sensibles y específicas permitirían la aplicación más oportuna y centrada de medidas terapéuticas específicas. Por ello, las pruebas de detección de anticuerpos y antígenos, metabolitos y ácidos nucleicos específicos para hongos resultan muy atractivas. Estas áreas han avanzado considerablemente a lo largo de los últimos años (tabla 68-4), aunque, con pocas excepciones, aún se encuentran restringidas a laboratorios de referencia o estudios de investigación.

La determinación de los títulos séricos de anticuerpos (Ac) y/o antígenos (Ag) puede ser útil para diagnosticar infecciones por hongos. Cuando se realizan de forma seriada, los títulos de Ac/Ag también permiten monitorizar la progresión de la enfermedad y la respuesta del paciente al tratamiento. No obstante, con excepción de las pruebas serológicas para histoplasmosis y coccidioidomicosis, la mayor parte de las pruebas humorales carecen de la sensibilidad y la especificidad necesarias para el diagnóstico de las micosis invasivas.

La detección de antígenos citoplásmicos o de la pared celular del hongo y de metabolitos en suero u otros líquidos corporales representa el método más directo de diagnóstico

serológico de una micosis invasiva (v. tabla 68-4). Los mejores ejemplos de este abordaje son las pruebas comercializadas para la detección de antígenos polisacáridos de *C. neoformans* y *H. capsulatum*, que han demostrado ser muy útiles en el diagnóstico rápido de la meningitis criptocócica y la histoplasmosis diseminada, respectivamente. Se han comercializado inmunoanálisis de detección de galactomanano de *Aspergillus* manano y antimanano de *Candida*.

Otro componente de la pared celular específico de los hongos es el 1,3- $\beta$ -glucano, que se puede detectar en el suero de los pacientes infectados por *Candida* o *Aspergillus* mediante su interacción en la prueba de lisado de amebocitos de *Limulus*. Los estudios sobre la utilización de esta prueba para  $\beta$ -glucano, que indica la presencia del hongo pero no identifica el género responsable de la infección, han obtenido unos resultados prometedores en ciertas poblaciones muy seleccionadas de pacientes.

La detección de metabolitos fúngicos podría utilizarse en el diagnóstico rápido de la candidiasis y la aspergilosis (v. tabla 68-4). La detección de D-arabinitol en el suero parece ser indicativa de una candidiasis diseminada por vía hematogena, mientras que la detección de concentraciones elevadas de D-manitol en el líquido de lavado broncoalveolar puede ser útil en el diagnóstico de la aspergilosis pulmonar. La utilidad diagnóstica de la detección de metabolitos continúa siendo incierta debido fundamentalmente a la falta de pruebas comerciales y a problemas de variabilidad de la sensibilidad y la especificidad dependientes del método.

La aplicación de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con el fin de detectar ácidos nucleicos específicos

**Tabla 68-4** Marcadores antigénicos, bioquímicos y moleculares para la detección directa de las micosis invasivas

| Microorganismo                  | Componentes de la pared celular o cápsula   | Antígenos citoplásmicos   | Metabolitos  | Secuencias de ADN genómico   |
|---------------------------------|---|---|--|--|
| <i>Candida</i>                  | Mananos<br>LA<br>RIA<br>EIA<br>1,3- $\beta$ -glucanos<br>Prueba de límulo<br>Quitina<br>Espectrofotometría        | Enolasa<br>EIA<br>Inmunotransferencia<br>Anticuerpo antienolasa<br>EIA<br>Procedente de la degradación de HSP-90<br>EIA sobre nitrocelulosa | D-arabinitol<br>GLC/FID enzimático rápido<br>Espectroscopia de masas/GLC | Actina<br>Quitina sintasa<br>P450<br>ITS<br>Genes del ARN ribosómico                 |
| <i>Cryptococcus neoformans</i>  | Polisacárido capsular<br>LA<br>EIA  |   | D-manitol<br>Espectroscopia de masas/GLC                                 | Genes del ARN ribosómico<br>ITS<br>Gen <i>URA5</i>                                   |
| <i>Aspergillus</i>              | Galactomanano<br>LA<br>EIA<br>RIA<br>1,3- $\beta$ -glucanos<br>Prueba del límulo<br>Quitina<br>Espectrofotometría |   | D-manitol<br>GLC/FID<br>Espectroscopia de masas/GLC                      | P450<br>Genes del ARN ribosómico<br>ITS<br>Proteasa alcalina<br>Genes mitocondriales |
| <i>Blastomyces dermatitidis</i> | Pared celular<br>RIA para proteína de adhesión de pared celular de 120 kDa  |   |  | Genes del ARN ribosómico<br>ITS  |
| <i>Histoplasma capsulatum</i>   | Pared celular<br>RIA y EIA para antígeno polisacárido   |   |  | Genes del ARN ribosómico<br>ITS  |
| <i>Penicillium marneffei</i>    | Manoproteína de pared celular<br>EIA  |   |  | ITS  |
| <i>Coccidioides immitis</i>     |   |   |  | Genes del ARN ribosómico   |

Modificada de Mujeeb I y cols.: Fungi and fungal infections. En McClatchey KD, editor: *Clinical laboratory medicine*, 2.ª ed., Filadelfia, 2002, Lippincott Williams & Wilkins. ADN, ácido desoxirribonucleico; ARN, ácido ribonucleico; EIA, enzimoimmunoanálisis; FID, detector por ionización de llama; GLC, cromatografía de gas-líquido; HSP-90, proteína del shock térmico-90; ITS, región espaciadora transcrita interna; LA, aglutinación de látex; P450, gen de la lanosterol 14-alfa-desmetilasa; RIA, radioinmunoanálisis.

\*Todas las secuencias se detectan mediante reacción en cadena de la polimerasa.



del hongo directamente en el material clínico parece ser una técnica prometedora en el diagnóstico rápido de las micosis. Se han investigado diversas secuencias diana, que tendrían un posible valor diagnóstico para la mayor parte de los hongos patógenos oportunistas y sistémicos más frecuentes (v. [tabla 68-4](#)). Los adelantos que han aparecido más recientemente, como la PCR a tiempo real y la tecnología de *chips* génicos, facilitarán el uso generalizado de estas técnicas, aunque de momento no se dispone de ellas en casi ningún laboratorio de micología. En un reciente metaanálisis de PCR en el diagnóstico de la candidiasis invasiva se encontró que el uso de sangre entera como muestra a analizar, las dianas panmicóticas multilocus (p. ej., ARNr, dianas del gen P450) y un límite de detección *in vitro* no mayor de 10 unidades formadoras de colonias (UFC)/ml ofrecieron una sensibilidad y una especificidad óptimas.

Junto con la detección de los hongos en el material clínico, los métodos inmunológicos y moleculares han demostrado su utilidad en la identificación de hongos en cultivo. Las sondas de ácidos nucleicos son útiles para identificar a los patógenos dimórficos endémicos, y el análisis de las secuencias de ácido desoxirribonucleico ribosómico se está aplicando actualmente a levaduras y hongos filamentosos oportunistas frecuentes y poco frecuentes. Las pruebas de inmunodifusión de exoantígenos se han empleado extensamente para identificar *H. capsulatum*, *B. dermatitidis* y *C. immitis/posadasii*, y obvian la necesidad de demostrar su dimorfismo regulado por temperatura en el proceso de identificación de estos patógenos (v. [tabla 68-3](#)).

## PREGUNTAS

1. ¿Por qué es importante conocer qué hongo está causando una infección determinada?
2. El método de laboratorio empleado para identificar levaduras difiere del aplicado a los mohos. ¿En qué difiere y a qué se debe esta diferencia?
3. Comente los distintos métodos de identificación de los patógenos dimórficos endémicos.
4. ¿Qué ventajas presenta la exploración por microscopía directa del material clínico en el diagnóstico de una micosis?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

## BIBLIOGRAFÍA

- Alexander BD, Pfaller MA: Contemporary tools for the diagnosis and management of invasive mycoses, *Clin Infect Dis* 43(Suppl 1):S15-S27, 2006.
- Avini T, et al: PCR diagnosis of invasive candidiasis: systematic review and meta-analysis, *J Clin Microbiol* 49:665-670, 2011.
- Guarner J, Brandt ME: Histopathologic diagnosis of fungal infections in the 21st century, *Clin Microbiol Rev* 24:247-280, 2011.
- Karageorgopoulos DE, et al:  $\beta$ -D-glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections: a meta-analysis, *Clin Infect Dis* 52:750-770, 2011.
- Murray PR: Rapid identification of clinical yeast isolates by mass spectrometry, *Curr Fungal Infect Rep* 4:145-150, 2011.
- Pfaller MA, McGinnis MR: The laboratory and clinical mycology. In Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA, editors: *Clinical mycology*, ed 2, New York, 2009, Churchill Livingstone.

## RESPUESTAS

---

1. El conocimiento del microorganismo causal específico puede tener implicaciones pronósticas importantes y puede influir directamente en la elección del tratamiento antimicótico.

2. La identificación de hongos levaduriformes hasta el nivel de especie a menudo precisa la determinación del perfil bioquímico y fisiológico del microorganismo, además de la evaluación de la morfología microscópica. Por el contrario, la identificación definitiva de un moho se basa casi por completo en su morfología microscópica.

3. Los patógenos dimórficos endémicos se identifican por sus características morfológicas microscópicas,

mediante la demostración de dimorfismo regulado por temperatura, y con pruebas con sondas de exoantígeno y ácidos nucleicos.

4. Entre las ventajas del estudio microscópico directo del material clínico para el diagnóstico de una micosis se incluyen su bajo coste y la rapidez del diagnóstico. En algunos casos, además de detectarse el hongo, también se puede identificar mediante microscopia porque posee una morfología distintiva. La detección microscópica de hongos en el tejido sirve para guiar al laboratorio en la selección del método más adecuado para cultivar la muestra, y también es útil para determinar el significado de los resultados del cultivo.

El tratamiento antifúngico ha sufrido una transformación radical a lo largo de los últimos años. Durante mucho tiempo este tratamiento ha sido propiedad exclusiva de los fármacos anfotericina B y 5-fluorocitosina (flucitosina, 5-FC), que eran tóxicos y resultaban difíciles de utilizar. En la actualidad el tratamiento de las micosis ha evolucionado gracias a la introducción de nuevos fármacos con actividad sistémica y nuevas formulaciones de compuestos anteriores que aportan una eficacia comparable, si no superior, y una toxicidad significativamente menor.

En este capítulo se revisarán los fármacos antifúngicos disponibles, tanto sistémicos como tópicos (tabla 69-1). Se describirán diversos aspectos, como su espectro, su potencia, su modo de acción y sus indicaciones clínicas de utilización como agentes terapéuticos. Asimismo, se explicarán los mecanismos de resistencia y los métodos de determinación *in vitro* de la sensibilidad y la resistencia de los hongos a los fármacos comercializados.

La terminología empleada se resume en el cuadro 69-1 y la figura 69-1.

## ANTIFÚNGICOS CON ACTIVIDAD SISTÉMICA

La anfotericina B y sus formulaciones lipídicas son antifúngicos del grupo de los macrólidos poliénicos y se emplean en el tratamiento de las micosis graves potencialmente mortales (v. tabla 69-1). Otro polieno, la nistatina, se emplea como fármaco tópico. Se ha desarrollado una formulación lipídica de nistatina de uso sistémico, aunque se encuentra aún en fase de investigación.

La estructura básica de los polienos se compone de un gran anillo lactónico con una cadena lipófila rígida que contiene entre tres y siete enlaces dobles, y una porción hidrófila flexible que porta un número variable de grupos hidroxilo (fig. 69-2). La anfotericina B contiene siete enlaces dobles conjugados y se inactiva por el calor, la luz y los pH extremos. Presenta una baja solubilidad en agua y no se absorbe por vía oral ni intramuscular. La formulación convencional de anfotericina B por vía intravenosa es anfotericina B desoxicolato. El desarrollo de formulaciones lipídicas de anfotericina B obedeció al propósito de eludir la nefrotoxicidad asociada a la anfotericina B

**Tabla 69-1** Fármacos antifúngicos sistémicos y tópicos utilizados actualmente o en fase de desarrollo

| Antifúngicos   | Vía          | Mecanismo de acción   | Comentarios  |
|--|--------------|---|--|
| <b>Alilaminas</b>  |              |   |  |
| Naftifina  | Tópica       | Inhibición de escualeno epoxidasa   | La terbinafina posee un espectro muy amplio y actúa de forma sinérgica con otros antifúngicos  |
| Terbinafina  | Oral, tópica |   |  |
| <b>Antimetabolitos</b>   |              |   |  |
| Flucitosina  | Oral         | Inhibición de la síntesis de ADN y ARN  | Se emplea en combinación con anfotericina B y fluconazol; su toxicidad y la resistencia secundaria son problemáticas   |
| <b>Imidazoles</b>  |              |   |  |
| Ketoconazol, bifonazol, clotrimazol, econazol, miconazol, oxiconazol, sulconazol, terconazol, tioconazol | Oral, tópica | Inhibe enzimas de la 14- $\alpha$ -desmetilasa dependientes del citocromo P450    | El ketoconazol tiene un espectro relativamente amplio y se asocia a problemas de toxicidad   |
| <b>Triazoles</b>   |              |   |  |
| Fluconazol   | Oral, i.v.   | Idéntico a los imidazoles, aunque con mayor especificidad de unión a enzima diana | Espectro limitado de actividad (levaduras); buena penetración en el sistema nervioso central; buena actividad <i>in vivo</i> ; resistencia primaria y secundaria observadas en <i>Candida krusei</i> y <i>Candida glabrata</i> , respectivamente |
| Itraconazol  | Oral         | Idéntico a los imidazoles, aunque con mayor especificidad de unión a enzima diana | Amplio espectro de actividad; absorción inconstante; su toxicidad y la resistencia secundaria son problemáticas  |
| Voriconazol  | Oral, i.v.   | Idéntico a los imidazoles, aunque con mayor especificidad de unión a enzima diana | Amplio espectro de actividad, incluyendo levaduras y formas miceliales; activo frente a <i>Candida krusei</i> ; numerosas interacciones farmacológicas   |
| Posaconazol  | Oral         | Idéntico a los imidazoles, aunque con mayor especificidad de unión a enzima diana | Amplio espectro, con actividad frente a Mucormycetes   |
| Ravuconazol  | Oral, i.v.   | Idéntico a los imidazoles, aunque con mayor especificidad de unión a enzima diana | En investigación; amplio espectro, que incluye levaduras y mohos   |
| Albaconazol, isavuconazol  |              | Igual que otros azoles  | En investigación; amplio espectro, que incluye levaduras y mohos   |

(Continúa)

**Tabla 69-1** Fármacos antifúngicos sistémicos y tópicos utilizados actualmente o en fase de desarrollo (cont.)

| Antifúngicos   | Vía                     | Mecanismo de acción  | Comentarios   |
|--|-------------------------|--|---|
| <b>Equinocandinas</b>  |                         |  |   |
| Caspofungina, anidulafungina, micafungina  | i.v.                    | Inhibición de síntesis de glucanos de la pared celular del hongo     | Se ha aprobado la administración de caspofungina en el tratamiento de la candidiasis invasiva y la aspergilosis; la anidulafungina y la micafungina se han aprobado para el tratamiento de la candidiasis invasiva; actividad fungicida frente a <i>Candida</i> |
| Aminocandina   |                         | Igual que otras equinocandinas                                       | En investigación  |
| <b>Polienos</b>  |                         |  |   |
| Anfotericina B   | i.v., tópica            | Se une al ergosterol y provoca daño oxidativo directo en la membrana | Fármaco conocido; amplio espectro; tóxico   |
| Formulaciones lipídicas (anfotericina B incluida en un complejo lipídico o dispersión coloidal, anfotericina B liposómica) | i.v.                    | Idéntico a anfotericina B  | Amplio espectro; menor toxicidad; caro  |
| Nistatina  | Suspensión oral, tópica | Idéntico a anfotericina B  | Formulación liposómica (i.v.) en fase de investigación  |
| <b>Inhibidor de la síntesis de quitina</b>   |                         |  |   |
| Nikomicina Z   | i.v.                    | Inhibición de la síntesis de quitina de la pared celular del hongo   | Fármaco en fase de investigación; es posible que sea útil en combinación con otros antifúngicos   |
| Derivados de sordarina y azasordarina  |                         | Inhibición del factor de elongación 3                                | Fármaco en fase de investigación; amplio espectro de actividad, incluyendo <i>Pneumocystis jirovecii</i>  |
| <b>Otros</b>   |                         |  |   |
| Amorolfina   | Tópica                  | Otros, variados  |   |
| Butenafina HC  | Tópica                  |  |   |
| Ciclopiroxolamina  | Tópica                  |  |   |
| Griseofulvina  | Oral                    |  |   |
| Haloprogina  | Tópica                  |  |   |
| Tolnaftato   | Tópica                  |  |   |
| Undecilenato   | Tópica                  |  |   |

i.v., intravenosa.

convencional, y estas formulaciones han sustituido a la forma desoxicolato en muchos casos.

La anfotericina B y sus formulaciones lipídicas llevan a cabo su acción antifúngica por medio de al menos dos mecanismos. El mecanismo primario implica la unión de este compuesto al ergosterol, el principal esteroide de membrana

de los hongos. La unión produce canales iónicos que destruyen la integridad osmótica de la membrana de la célula fúngica y provocan la pérdida de constituyentes intracelulares y la muerte celular (fig. 69-3). La anfotericina B se une también al colesterol, el principal esteroide de membrana de las células de mamíferos, aunque lo hace con menor

#### CUADRO 69-1

##### Terminología

**Espectro antifúngico.** Rango de actividad de un compuesto antifúngico frente a los hongos. Un antifúngico de amplio espectro inhibe una amplia variedad de hongos, como hongos levaduriformes y formas miceliales, mientras que un antifúngico de espectro estrecho posee actividad frente a un número limitado de hongos.

**Actividad fungostática.** Nivel de actividad antifúngica que **inhibe** la proliferación de un microorganismo. Se determina *in vitro* al estudiar una concentración estándar de microorganismos frente a una serie de diluciones del fármaco antifúngico. La menor concentración del fármaco que inhiba el crecimiento del hongo se denomina **concentración mínima inhibitoria (CMI)**.

**Actividad fungicida.** Capacidad de un antifúngico de **destruir** un microorganismo *in vitro* o *in vivo*. La menor concentración del fármaco que destruye el 99,9% de la población estudiada se conoce como **concentración mínima fungicida (CMF)**.

**Combinaciones de antifúngicos.** Combinaciones de fármacos antifúngicos que pueden emplearse para: 1) potenciar la eficacia del tratamiento de una micosis resistente; 2) ampliar el espectro de un tratamiento antifúngico empírico; 3) prevenir la aparición de microorganismos resistentes, y 4) lograr un efecto sinérgico de destrucción.

**Sinergia antifúngica.** Combinaciones de fármacos antifúngicos que poseen una mayor actividad antifúngica cuando se emplean combinados en comparación con la actividad de cada uno de los fármacos por separado.

**Antagonismo antifúngico.** Combinación de fármacos antifúngicos en la que la actividad de un compuesto interfiere en la actividad del otro.

**Bombas de eflujo.** Familias de transportadores de fármacos que expulsan de forma activa los antifúngicos hacia el exterior de la célula fúngica, con lo que reducen la cantidad de fármaco intracelular disponible para unirse a su diana.

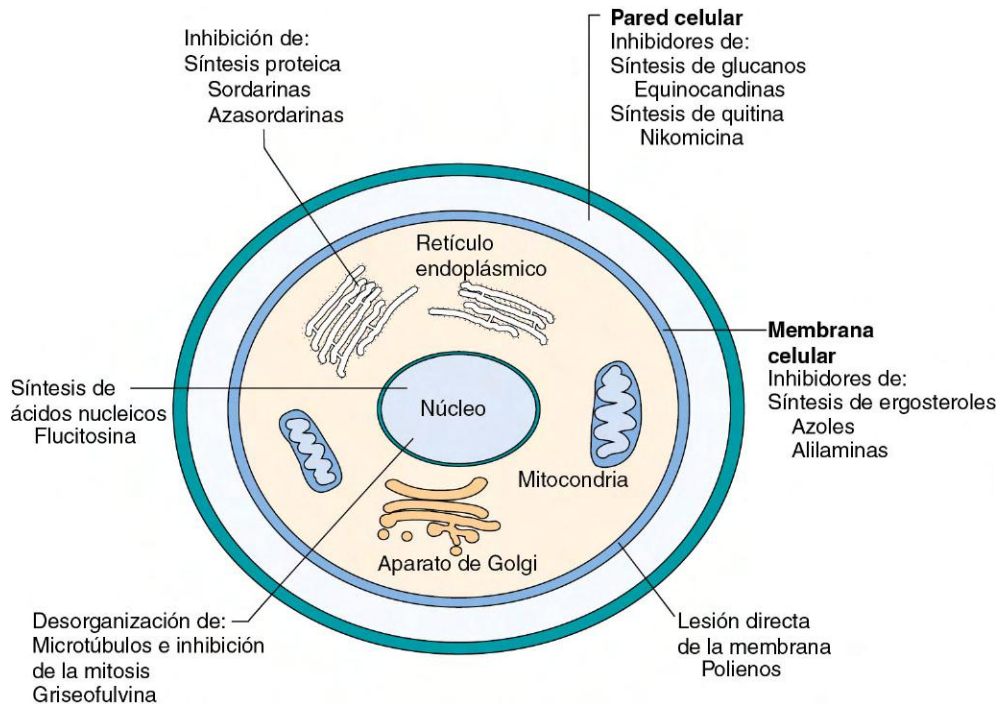


Figura 69-1 Lugares de acción de los antifúngicos.

afinidad que al ergosterol. La unión de la anfotericina B al colesterol origina la mayor parte de la toxicidad asociada a su administración en el ser humano. Otro mecanismo de acción de la anfotericina B consiste en el daño directo a nivel de membrana producido por una cascada de reacciones oxidativas desencadenada por la oxidación del fármaco. Este proceso podría desempeñar un papel destacado en la rápida actividad antifúngica de la anfotericina B mediada por la generación de radicales libres tóxicos.

El espectro de actividad de la anfotericina B es amplio y engloba a la mayoría de las cepas de *Candida*, *Cryptococcus neoformans*, género *Aspergillus*, los Mucormycetes y los patógenos dimórficos endémicos (*Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis* y *Penicillium marneffeii*) (tabla 69-2). *Aspergillus terreus*, el género *Fusarium*, *Pseudallescheria boydii*, *Scedosporium prolificans*, el género *Trichosporon* y varios hongos dematiáceos pueden ser resistentes a este fármaco. De la misma manera, se ha observado una disminución de la sensibilidad a la anfotericina B en algunas cepas de *Candida guilliermondii*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida lusitaniae* y *Candida rugosa*. La resistencia a este compuesto se ha asociado a alteraciones de los esteroides de membrana, generalmente por reducción de la concentración de ergosterol.

La anfotericina B se distribuye ampliamente en diversos tejidos y órganos, como el hígado, el bazo, el riñón, la médula ósea y el pulmón. A pesar de que tan sólo alcanza concentraciones insignificantes en el líquido cefalorraquídeo, el fármaco suele ser eficaz en el tratamiento de las micosis que afectan al sistema nervioso central. Se considera que posee actividad fungicida frente a casi todos los hongos.

Como indicaciones clínicas primarias de la anfotericina B cabe citar la candidiasis, la criptococosis, la aspergilosis, la mucormicosis, la blastomicosis, la coccidioidomicosis, la

histoplasmosis, la paracoccidioidomicosis, la peniciliosis por *Penicillium marneffeii* y la esporotricosis. Las formulaciones lipídicas de anfotericina B ofrecen un perfil superior de eficacia/toxicidad y se recomiendan fundamentalmente como tratamiento de micosis documentadas sin respuesta a la anfotericina B convencional o en pacientes con insuficiencia renal.

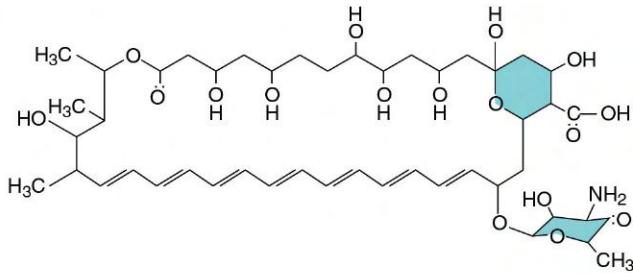
Entre los principales efectos secundarios de la anfotericina B se encuentran la nefrotoxicidad y los efectos relacionados con la infusión del fármaco, como fiebre, escalofríos, mialgias, hipotensión y broncoespasmo. La ventaja más importante de las formulaciones lipídicas radica en una significativa reducción de los efectos secundarios, en especial en lo que se refiere a la nefrotoxicidad. La eficacia de estas formulaciones no supera la de la anfotericina B convencional y su coste es notablemente mayor.

## Azoles

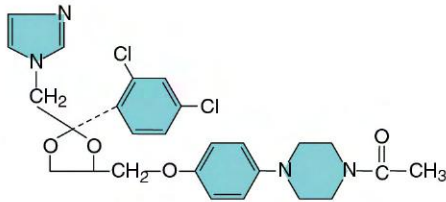
Los antifúngicos azólicos se dividen en dos grupos estructurales: los imidazoles (dos moléculas de nitrógeno en el anillo azólico) y los triazoles (tres moléculas de nitrógeno en el anillo azólico) (v. fig. 69-2). Dentro del grupo de los imidazoles, únicamente el ketoconazol posee actividad sistémica. Todos los triazoles presentan actividad sistémica; en este grupo se incluyen el fluconazol, el itraconazol, el voriconazol y el posaconazol (v. tabla 69-1). El ravuconazol, el albaconazol y el isavuconazol pertenecen también a esta categoría y se encuentran en fase de evaluación clínica (v. tabla 69-1).

Tanto los imidazoles como los triazoles actúan inhibiendo la enzima lanosterol 14- $\alpha$ -desmetilasa dependiente del citocromo P450 fúngico (fig. 69-4). Esta enzima participa en la conversión de lanosterol en ergosterol, y su inhibición altera la síntesis de la membrana celular del hongo. Dependiendo del microorganismo y el azol administrado, la inhibición de

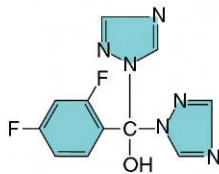
Anfotericina B (polieno)



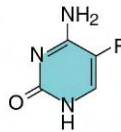
Ketoconazol (imidazol)



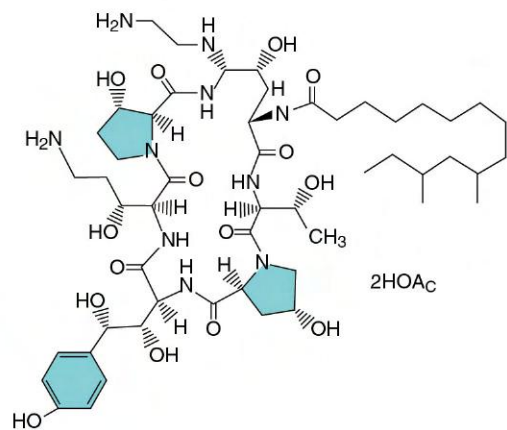
Fluconazol (triazol)



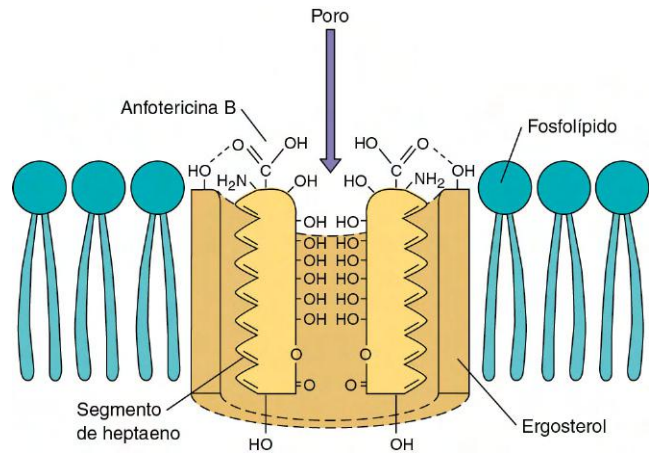
5-fluorocitosina (nucleótido)



Caspofungina (equinocandina)



**Figura 69-2** Estructuras químicas de antifúngicos representativos de cinco clases diferentes.



**Figura 69-3** Mecanismos de acción de la anfotericina B.

la síntesis de ergosterol comporta la inhibición de la proliferación de la célula fúngica (fungostático) o bien la muerte celular (fungicida). En general los azoles presentan actividad fungicida frente a hongos levaduriformes, como las levaduras del género *Candida* y *C. neoformans*; sin embargo, el itraconazol, el voriconazol, el posaconazol y el ravuconazol parecen ser fungicidas frente a hongos pertenecientes al género *Aspergillus*.

El **ketoconazol** es un miembro lipófilo de la clase de antifúngicos imidazólicos y se absorbe por vía oral. Su espectro de actividad engloba los patógenos dimórficos endémicos, el género *Candida*, *C. neoformans* y especies del género *Malassezia*, si bien posee generalmente una actividad inferior que los antifúngicos pertenecientes a la clase de los imidazoles (v. tabla 69-2). Este fármaco tiene una actividad variable frente a *P. boydii* y una actividad escasa o nula frente a los Mucormycetes, el género *Aspergillus*, *S. prolificans* y el género *Fusarium*.

La absorción de ketoconazol por vía oral es inconstante y requiere un pH gástrico ácido. Su lipofilia garantiza su penetración y concentración en los tejidos adiposos y los exudados purulentos; no obstante, su elevado grado de asociación a proteínas (>99%) dificulta su penetración en el sistema nervioso central.

El ketoconazol puede provocar diversos efectos secundarios graves, como gastrotoxicidad, hepatotoxicidad, náuseas, vómitos y exantema. Las dosis elevadas comportan la aparición de efectos secundarios endocrinos como consecuencia de la reducción de las concentraciones de testosterona y cortisol.

Las indicaciones clínicas de ketoconazol son limitadas debido a la existencia de otros fármacos de mayor potencia y menor toxicidad. En el mejor de los casos es un fármaco de segunda línea en el tratamiento de las formas no meníngeas ni potencialmente mortales de la histoplasmosis, la blastomicosis, la coccidioidomicosis y la paracoccidioidomicosis en pacientes inmunocompetentes. Igualmente, puede emplearse como tratamiento de la candidiasis mucocutánea y la esporotricosis linfocutánea.

El **fluconazol** es un triazol de primera generación caracterizado por una excelente biodisponibilidad y una baja toxicidad. Se emplea con frecuencia y posee actividad frente a la mayoría de las especies del género *Candida*, *C. neoformans*, los dermatofitos, el género *Trichosporon*, *H. capsulatum*, *C. immitis* y *P. brasiliensis* (v. tabla 69-2). Dentro del género *Candida*, se ha observado una reducción de la

**Tabla 69-2** Espectro y actividad relativa de antifúngicos con actividad sistémica

| Microorganismo                        | AMB  | FC   | KTZ | ITZ  | FCZ  | VCZ  | ECH  |
|---------------------------------------|------|------|-----|------|------|------|------|
| <b>Género <i>Candida</i></b>          |      |      |     |      |      |      |      |
| <i>C. albicans</i>                    | ++++ | ++++ | +++ | ++++ | ++++ | ++++ | ++++ |
| <i>C. glabrata</i>                    | +++  | ++++ | ++  | ++   | ++   | +++  | ++++ |
| <i>C. parapsilosis</i>                | ++++ | ++++ | +++ | ++++ | ++++ | ++++ | +++  |
| <i>C. tropicalis</i>                  | +++  | ++++ | +++ | +++  | ++++ | ++++ | ++++ |
| <i>C. krusei</i>                      | ++   | +    | +   | ++   | 0    | ++++ | ++++ |
| <i>Cryptococcus neoformans/gattii</i> | ++++ | +++  | +   | ++   | +++  | ++++ | 0    |
| Género <i>Aspergillus</i>             | ++++ | 0    | +   | ++++ | 0    | ++++ | +++  |
| Género <i>Fusarium</i>                | +++  | 0    | 0   | +    | 0    | +++  | 0    |
| Mucormycetes                          | ++++ | 0    | 0   | 0    | 0    | 0    | +    |
| <b>Dimórficos endémicos</b>           |      |      |     |      |      |      |      |
| <i>Blastomyces dermatitidis</i>       | ++++ | 0    | ++  | ++++ | +    | ++++ | ++   |
| <i>Coccidioides immitis</i>           | ++++ | 0    | ++  | ++++ | ++++ | ++++ | ++   |
| <i>Histoplasma capsulatum</i>         | ++++ | 0    | ++  | ++++ | ++   | ++++ | ++   |
| <i>Penicillium marneffei</i>          | ++++ | 0    | ++  | ++++ | ++   | ++++ |      |
| <i>Sporothrix schenckii</i>           | ++++ | 0    | ++  | ++++ | ++   |      |      |
| Hongos miceliales dematiáceos         | ++++ | +    | ++  | ++++ | +    | ++++ | 0    |

AMB, anfotericina B; ECH, equinocandinas (anidulafungina, caspofungina y micafungina); FC, flucitosisina; FCZ, fluconazol; ITZ, itraconazol; KTZ, ketoconazol; VCZ, voriconazol. 0, inactivo o no recomendado; +, actividad ocasional; ++, actividad moderada con descripciones de resistencia; +++ actividad fiable con resistencia ocasional; ++++ muy activo, resistencia infrecuente o no descrita.

sensibilidad de *C. krusei* y *C. glabrata*. La primera especie presenta una resistencia intrínseca al fluconazol, mientras que las infecciones por la segunda se pueden tratar de forma satisfactoria utilizando dosis elevadas de este compuesto (p. ej., 800 mg/día). Puede aparecer resistencia cuando se emplea como tratamiento de la histoplasmosis; el fármaco es poco activo frente a *B. dermatitidis*. El fluconazol carece de actividad frente a los géneros *Aspergillus* y *Fusarium* y los Mucormycetes.

El fluconazol es una molécula soluble en agua cuya administración se efectúa por vía oral o intravenosa. Su grado de asociación a proteínas es bajo y se distribuye a todos los

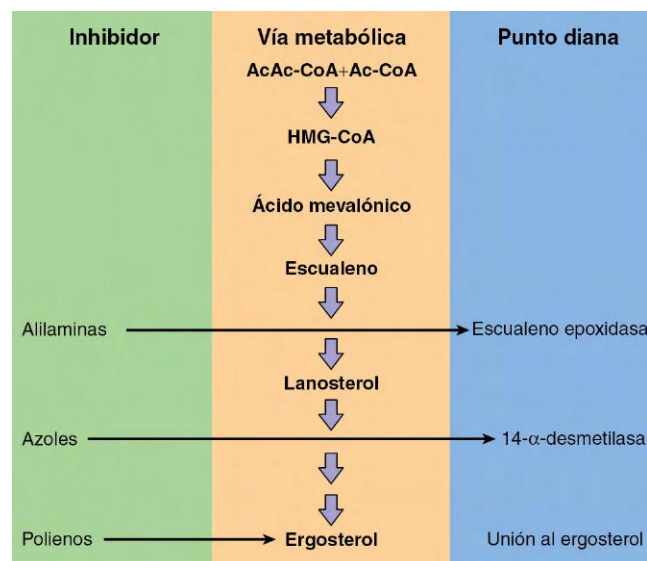
órganos y tejidos, entre ellos el sistema nervioso central. Son infrecuentes los efectos secundarios graves, como la dermatitis exfoliativa o la insuficiencia hepática.

El fluconazol es importante en el tratamiento de la candidiasis, la criptococosis y la coccidioidomycosis gracias a su baja toxicidad, su facilidad de administración y su actividad fungostática frente a la mayoría de los hongos levaduriformes. Se administra como tratamiento primario de la candidemia y la candidiasis mucocutánea, además de como profilaxis en ciertas poblaciones de alto riesgo. Se usa como tratamiento de mantenimiento de la meningitis criptocócica en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y es el fármaco de elección en el tratamiento de la meningitis por *C. immitis*. Por otra parte, es un fármaco de segunda línea frente a la histoplasmosis, la blastomycosis y la esporotricosis.

El itraconazol es un triazol lipófilo que puede administrarse por vía oral en cápsula o solución. Posee un amplio espectro de actividad antifúngica que cubre el género *Candida*, *C. neoformans*, el género *Aspergillus*, los dermatofitos, los hongos miceliales dematiáceos, *P. boydii*, *Sporothrix schenckii* y los patógenos dimórficos endémicos (v. tabla 69-2). Es activo frente a algunas cepas resistentes a fluconazol de *C. glabrata* y *C. krusei*. Se han descrito algunas cepas de *Aspergillus fumigatus* resistentes a itraconazol, aunque son infrecuentes. Los Mucormycetes, *Fusarium* y *S. prolificans* son resistentes a este fármaco.

Al igual que sucede con el ketoconazol, la absorción oral de itraconazol es inconstante y precisa de un pH gástrico ácido. La absorción se potencia cuando la solución oral se administra en ayunas. El itraconazol se caracteriza por un alto grado de unión a proteínas; presenta actividad fungostática frente a los hongos levaduriformes y actividad fungicida frente al género *Aspergillus*.

No se ha evaluado adecuadamente la eficacia de este antifúngico en el tratamiento de la candidiasis hematógena, aunque resulta de utilidad en el tratamiento de las formas cutánea y mucosa de la candidiasis. Se ha administrado de manera frecuente en el tratamiento de las infecciones



**Figura 69-4** Vía metabólica para la síntesis del ergosterol, que muestra los puntos de inhibición por los fármacos antifúngicos de los grupos de las allilaminas, los azoles y los polienos. Ac-CoA, acetil-coenzima A; HMG-CoA, hidroximetilglutaril-coenzima A.

dermatofíticas y es el fármaco de elección frente a la esporotricosis linfocutánea y las variantes sin afectación meníngea ni potencialmente mortales de la histoplasmosis, la blastomicosis y la paracoccidioidomicosis. Puede ser útil frente a la coccidioidomicosis no meníngea, como tratamiento de mantenimiento de la meningitis criptocócica y frente a algunas formas de feohifomicosis (v. tabla 69-2). Se considera un fármaco de segunda línea frente a la aspergilosis invasiva, aunque carece de utilidad como tratamiento de infecciones causadas por el género *Fusarium*, los Mucormycetes o *S. prolificans*.

A diferencia de lo observado en el caso del fluconazol, las interacciones farmacológicas son frecuentes en el caso del itraconazol. La hepatotoxicidad grave es un efecto secundario infrecuente, al igual que otras reacciones adversas, como la intolerancia gastrointestinal, la hipopotasemia, el edema, el exantema y la elevación de las transaminasas.

El voriconazol es un nuevo triazol de amplio espectro con actividad frente al género *Candida*, *C. neoformans*, el género *Trichosporon*, el género *Aspergillus*, el género *Fusarium*, los hongos dematiáceos y los patógenos dimórficos endémicos (v. tabla 69-2). En lo que se refiere al género *Candida*, el voriconazol es activo frente a *C. krusei* y la mayoría de las cepas de *Candida albicans* y *C. glabrata* con menor sensibilidad a fluconazol. A pesar de que carece de actividad frente a los Mucormycetes, es activo frente a los hongos resistentes a anfotericina B, como *A. terreus* y *P. boydii*.

El voriconazol se comercializa en formulaciones tanto orales como intravenosas. Su penetración en el sistema nervioso central y en otros tejidos es excelente. Tiene actividad fungostática frente a los hongos levaduriformes y actividad fungicida frente al género *Aspergillus*.

La indicación primaria de este fármaco es el tratamiento de la aspergilosis invasiva. También se ha aprobado su administración frente a infecciones causadas por *P. boydii* y el género *Fusarium* en pacientes con intolerancia a otros antifúngicos o con infecciones resistentes a estos. Se ha demostrado su eficacia como tratamiento de diversas formas de candidiasis, y ha dado resultados satisfactorios como tratamiento de diversas infecciones causadas por patógenos emergentes o resistentes, como los abscesos cerebrales provocados por el género *Aspergillus* y *P. boydii*.

Aunque alrededor de un tercio de los pacientes sufre alteraciones visuales transitorias, el voriconazol tiene generalmente de una buena tolerancia. Otros efectos secundarios son diversas anomalías de las enzimas hepáticas, reacciones cutáneas y alucinaciones o confusión. Son frecuentes las interacciones con otros fármacos metabolizados por el sistema enzimático hepático P450.

El posaconazol es un derivado triazólico con una estructura química similar al itraconazol. El posaconazol es muy activo frente a *Candida*, *Cryptococcus*, los hongos dimórficos y los hongos filamentosos, como *Aspergillus*, además de los Mucormycetes.

El posaconazol está disponible sólo en forma de suspensión oral de liberación inmediata que contiene polisorbato 80 como emulsionante. A diferencia del voriconazol, la absorción del posaconazol aumenta con la ingesta de alimentos y es máxima cuando se ingiere simultáneamente una comida grasa. Hay una variabilidad de la concentración plasmática máxima relativamente amplia de unos pacientes a otros, lo que indica que puede ser importante la monitorización de la concentración terapéutica del posaconazol para optimizar el uso de este fármaco. De manera similar al voriconazol, el posaconazol tiene actividad fungostática

frente a hongos levaduriformes y es fungicida frente al género *Aspergillus*.

El posaconazol ha sido autorizado por la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense para la profilaxis de las micosis invasivas en receptores de un trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) con enfermedad injerto contra huésped (EICH) y en pacientes con neoplasias hemáticas y neutropenia prolongada. También ha sido autorizado por la FDA para el tratamiento de la candidiasis orofaríngea. En Europa el posaconazol está autorizado además para las siguientes micosis refractarias a anfotericina B y/o itraconazol: aspergilosis, fusariosis, cromoblastomicosis, micetoma y coccidioidomicosis.

El posaconazol generalmente se tolera bien. Los efectos adversos más frecuentes son leves e incluyen síntomas digestivos, exantema, sofocos faciales, sequedad de boca y cefalea. Igual que con otros azoles, se ha descrito toxicidad hepática, y se recomienda el seguimiento de las pruebas funcionales hepáticas antes y durante el tratamiento con posaconazol. Son frecuentes las interacciones con otros fármacos que son metabolizados por el sistema enzimático hepático P450.

## Equinocandinas

Las equinocandinas constituyen una nueva clase muy selectiva de lipopéptidos semisintéticos (v. fig. 69-2) que inhiben la síntesis de 1,3- $\beta$ -glucanos, unos importantes componentes de la pared celular del hongo (fig. 69-5; v. tabla 69-1 y fig. 69-1). Dado que las células de mamífero no contienen 1,3- $\beta$ -glucanos, esta clase de fármacos se asocia a una toxicidad selectiva para los hongos, en los que los glucanos desempeñan una destacada función en el mantenimiento de la integridad osmótica de la célula. Además, los glucanos son importantes en los procesos de división y proliferación celular. La inhibición de la enzima encargada de la síntesis de estas moléculas tiene una acción fungicida frente a *Candida* y fungostática frente a *Aspergillus*. En la actualidad existen tres equinocandinas (anidulafungina, caspofungina y micafungina)

### Equinocandinas

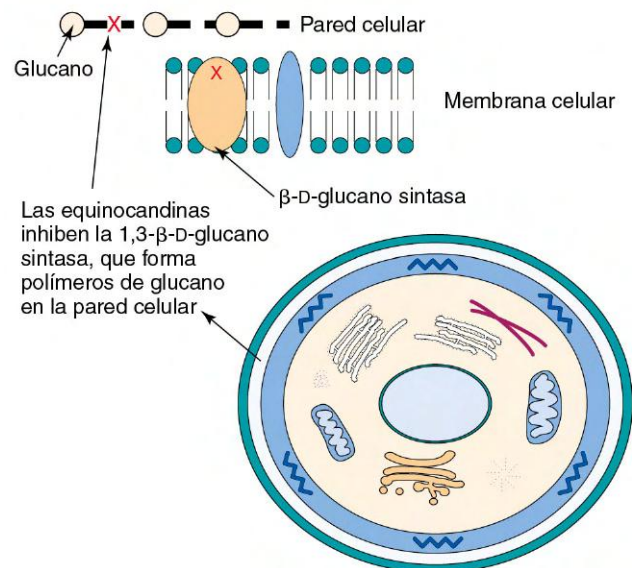


Figura 69-5 Mecanismo de acción de las equinocandinas.



aprobadas para el tratamiento o la prevención de distintas micosis (v. tabla 69-1).

El espectro de actividad de las equinocandinas se limita a aquellos hongos en los que los 1,3- $\beta$ -glucanos constituyen el principal componente de la pared celular. Como tales, son activas frente a los géneros *Candida* y *Aspergillus*, y tienen una actividad variable frente a los hongos dematiáceos y los patógenos dimórficos endémicos (v. tabla 69-2). Carecen de actividad frente a *C. neoformans*, el género *Trichosporon*, el género *Fusarium*, otros hongos miceliales hialinos y los Mucormycetes. Las equinocandinas presentan una actividad excelente frente a las cepas del género *Candida* resistentes a fluconazol. La resistencia primaria a este grupo de compuestos parece ser infrecuente en las cepas clínicas pertenecientes a los géneros *Candida* y *Aspergillus*.

Las equinocandinas se deben administrar por vía intravenosa y se asocian en un grado elevado a proteínas (>95%). Se distribuyen a los principales órganos, aunque alcanzan unas concentraciones bajas en el líquido cefalorraquídeo. Todas las equinocandinas tienen una tolerancia buena y provocan escasas interacciones farmacológicas.

El espectro y la potencia frente a los géneros *Candida* y *Aspergillus* de las tres equinocandinas son similares. La caspofungina está aprobada como tratamiento de la candidiasis invasiva, incluida la candidemia, y también para el tratamiento de pacientes con aspergilosis invasiva que no toleran o que no responden a otros antifúngicos. La anidulafungina está aprobada como tratamiento de la candidiasis esofágica y la candidemia, y la micafungina está aprobada para el tratamiento de la candidiasis esofágica y la candidemia y para la prevención de la candidiasis invasiva.

### Antimetabolitos

La **flucitosina** (5-fluorocitosina [5-FC]) es el único antifúngico comercializado que actúa como antimetabolito. Se trata de un análogo fluorado de la pirimidina que ejerce su actividad antifúngica al interferir en la síntesis del ácido desoxirribonucleico (ADN), el ácido ribonucleico (ARN) y las proteínas en la célula fúngica (v. fig. 69-1). El fármaco penetra en la célula fúngica a través de una citosina permeasa y se desamina para transformarse en 5-fluorouracilo (5-FU) en el citoplasma. La molécula de 5-FU se convierte en ácido 5-fluorouridílico, que compite con el uracilo en la síntesis del ARN y da lugar a errores de codificación en el ARN e inhibición de la síntesis de ADN y proteínas.

El espectro antifúngico de la flucitosina está limitado al género *Candida*, *C. neoformans*, el género *Rhodotorula*, *Saccharomyces cerevisiae* y ciertos hongos dematiáceos (v. tabla 69-2). Aunque la resistencia primaria a flucitosina es infrecuente en las cepas del género *Candida*, durante la monoterapia con flucitosina puede aparecer resistencia tanto en las especies de este género como en *C. neoformans*. Este fármaco carece de actividad frente al género *Aspergillus*, los Mucormycetes y otros hongos miceliales hialinos.

La flucitosina es soluble en agua y presenta una excelente biodisponibilidad cuando se administra por vía oral. Puede alcanzar concentraciones elevadas en el plasma, el líquido cefalorraquídeo y otros líquidos corporales. Se observan efectos tóxicos importantes, como mielosupresión, hepatotoxicidad e intolerancia gastrointestinal, cuando sus concentraciones plasmáticas superan los 100 mg/ml. Para evitar la toxicidad es importante monitorizar las concentraciones plasmáticas de flucitosina.

La flucitosina no se administra en monoterapia debido a la tendencia a la aparición de resistencia secundaria. Se

ha demostrado que la combinación de flucitosina con anfotericina B o fluconazol es eficaz en el tratamiento de la criptococosis y la candidiasis.

### Alilaminas

El grupo de antifúngicos formado por las alilaminas incluye a la terbinafina, que posee actividad sistémica, y la naftifina, un compuesto tópico (v. tabla 69-1). Estos fármacos inhiben la enzima escualeno epoxidasa, lo que origina una disminución de la concentración de ergosterol y un aumento de la de escualeno en la membrana celular del hongo (v. figs. 69-1 y 69-4).

La **terbinafina** es un fármaco antifúngico lipófilo que tiene un amplio espectro de actividad que cubre los dermatofitos, *Candida* spp., *Malassezia furfur*, *C. neoformans*, los géneros *Trichosporon* y *Aspergillus*, *S. schenckii* y *Penicillium marneffeii* (v. tabla 69-2). Se comercializa en dos formulaciones, oral y tópica, y alcanza unas concentraciones elevadas en los tejidos adiposos, la piel, el cabello y las uñas.

La terbinafina es un tratamiento eficaz de casi todas las formas de dermatomicosis, como la onicomycosis, y se asocia a pocos efectos secundarios. Se ha demostrado su eficacia clínica en el tratamiento de la esporotricosis, la aspergilosis y la cromoblastomicosis; por otra parte, ha dado unos resultados prometedores como tratamiento de infecciones causadas por especies de *Candida* resistentes a fluconazol cuando se combina con este fármaco.

### Griseofulvina

La griseofulvina es un compuesto oral que se emplea en el tratamiento de infecciones producidas por los dermatofitos. Se cree que inhibe la proliferación del hongo mediante su interacción con los microtúbulos de la célula fúngica, lo que conlleva la inhibición de la mitosis (v. tabla 69-1 y fig. 69-1).

Se considera que constituye un fármaco de segunda línea en el tratamiento de las dermatofitosis. Ciertos fármacos nuevos, como el itraconazol y la terbinafina, presentan una acción más rápida y tienen una eficacia superior. Asimismo, la griseofulvina se asocia a diversos efectos secundarios leves, como náuseas, diarrea, cefalea, hepatotoxicidad, exantema y reacciones neurológicas.

## ANTIFÚNGICOS TÓPICOS

En la actualidad existe un amplio abanico de preparaciones antifúngicas tópicas para el tratamiento de las micosis cutáneas y mucosas (v. tabla 69-1). Se han comercializado preparaciones tópicas de casi todas las clases de antifúngicos, como los polienos (p. ej., anfotericina B, nistatina, pimaricina), las alilaminas (p. ej., naftifina y terbinafina) y numerosos imidazoles y fármacos pertenecientes a otros grupos (v. tabla 69-1). Se dispone de cremas, lociones, pomadas, polvos y pulverizadores para el tratamiento de las micosis cutáneas y la onicomycosis, mientras que las infecciones mucosas se tratan mejor con suspensiones, comprimidos, pastillas o supositorios.

La elección de un tratamiento tópico o sistémico frente a una micosis cutánea o mucosa suele depender del estado del paciente y del tipo y la extensión de la infección. La mayoría de las infecciones dermatofíticas cutáneas y la candidiasis bucal o vaginal responden al tratamiento tópico, mientras que la naturaleza resistente de otras entidades, como la onicomycosis o la tiña del cuero cabelludo, suele precisar de un tratamiento sistémico a largo plazo.

## ANTIFÚNGICOS EN FASE DE INVESTIGACIÓN

Actualmente varios antifúngicos se encuentran en diversas fases de evaluación clínica. Entre estos fármacos en fase de investigación se incluyen algunos con modos de acción conocidos y nuevas clases de antifúngicos, como una formulación liposómica de nistatina, nuevos triazoles (albaconazol, isavuconazol y ravuconazol), equinocandinas (aminocandina), un inhibidor de la síntesis de la quitina (nikomicina Z) y derivados de la sordarina y la azasordarina (v. tabla 69-1). Los mecanismos de acción y el espectro de actividad de la nistatina liposómica, los nuevos triazoles y las equinocandinas son prácticamente idénticos a los de los fármacos comercializados pertenecientes a esos grupos (v. tablas 69-1 y 69-2). En cierta medida, los nuevos fármacos de cada clase ofrecen unos perfiles farmacocinético y farmacodinámico posiblemente más favorables, una reducción de la toxicidad o de las interacciones farmacológicas, o una posible mejora de la actividad frente a algunos patógenos resistentes a los compuestos comercializados hasta ahora. Por el contrario, los fármacos completamente nuevos, como las sordarinas y las azasordarinas, interactúan con una nueva diana, el factor de elongación 3, que reviste una enorme importancia para la síntesis proteica. La inhibición de la síntesis de la quitina de la pared celular del hongo por la nikomicina Z supone un novedoso abordaje que podría resultar útil en combinación con otros inhibidores de la pared celular o la síntesis de la membrana celular. El desarrollo de fármacos con nuevos mecanismos de acción es una apuesta necesaria, al tiempo que prometedora, para la evolución de los tratamientos antifúngicos.

## COMBINACIONES DE FÁRMACOS ANTIFÚNGICOS EN EL TRATAMIENTO DE LAS MICOSIS

La elevada mortalidad asociada a las micosis oportunistas ha impulsado el desarrollo de nuevos antifúngicos, entre los que se encuentran algunos con novedosos mecanismos de acción (v. tabla 69-1). Además de la utilización intensiva de nuevos fármacos antifúngicos, como el voriconazol y la caspofungina, en monoterapia, la administración de combinaciones basadas en azoles, equinocandinas y polienos frente a las micosis de tratamiento más complejo, como las infecciones por hongos miceliales oportunistas, está siendo objeto de un intenso debate. El fundamento teórico del tratamiento combinado es la posibilidad de obtener un desenlace clínico más favorable mediante la administración de combinaciones de antifúngicos en comparación con la monoterapia. El interés en utilizar politerapia antifúngica es especialmente destacado en infecciones como la aspergilosis invasiva, cuya mortalidad asociada es excesiva.

Al plantear un posible tratamiento combinado, el médico ha de perseguir la **sinergia** y evitar el **antagonismo** de los fármacos empleados. La **sinergia** se alcanza cuando el desenlace obtenido con la combinación de fármacos es significativamente mejor que el correspondiente a cualquiera de ellos por separado. De forma inversa, el **antagonismo** se da cuando la combinación es menos activa o eficaz que cualquiera de los antifúngicos por separado. En el ámbito del tratamiento antifúngico existen algunos mecanismos que hay que tener en cuenta en el diseño de una estrategia combinada eficaz. 1) Se pueden inhibir distintas fases de la misma ruta metabólica. Se trata de un abordaje clásico

para lograr la sinergia entre los fármacos antimicrobianos. Un ejemplo es la combinación de terbinafina y un azol, en la que ambos compuestos actúan sobre la ruta de los esteroides a distintos niveles (v. fig. 69-4) y provocan la inhibición de la síntesis de ergosterol y la alteración de la membrana celular del hongo. 2) Se puede conseguir el aumento de la penetración de un compuesto en la célula gracias a la acción permeabilizadora del otro en la pared o la membrana celular. La combinación de anfotericina B (alteración de la membrana celular) y flucitosina (inhibición intracelular de la síntesis de ácidos nucleicos) representa un ejemplo conocido de esta interacción. 3) Puede realizarse la inhibición del transporte de un fármaco al exterior de la célula gracias a la acción del otro compuesto. Muchos hongos emplean bombas de eflujo dependientes de energía para extraer de forma activa los fármacos antifúngicos de la célula, lo que evita sus efectos tóxicos. La inhibición de dichas bombas por compuestos como la reserpina se ha asociado a un aumento de la actividad de los azoles frente al género *Candida*. 4) Puede conseguirse la inhibición simultánea de distintas dianas de la célula fúngica. La inhibición de la síntesis de la pared celular por un fármaco como la caspofungina, acoplada a la alteración de función de la membrana celular por anfotericina B o azoles, es representativa de este tipo de combinación.

Aunque el tratamiento antifúngico combinado resulta atractivo, se asocia a algunas posibles desventajas. El antagonismo de distintos antifúngicos cuando forman parte de un tratamiento combinado también constituye una posibilidad clara que puede producirse a través de diversos mecanismos: 1) la acción del primer compuesto comporta una disminución de la diana del segundo; la acción de los azoles reduce enormemente la concentración de ergosterol en la membrana celular, el cual es la diana principal de la anfotericina B; 2) la acción de un fármaco modifica la diana del otro compuesto; la inhibición de la síntesis de ergosterol por los azoles conlleva la acumulación de esteroides metilados, a los que la anfotericina B se une con una afinidad menor, y 3) el sitio de la diana de un fármaco puede verse inhibido por el otro compuesto. Las moléculas lipófilas, como el itraconazol, pueden adsorberse a la pared celular del hongo e inhibir la unión de la anfotericina B a los esteroides de membrana.

A pesar de estas posibles ventajas y limitaciones, son pocos los datos que respaldan la obtención de sinergia mediante la administración clínica de diversas combinaciones. De igual modo, aunque el antagonismo puede demostrarse en el laboratorio, no se ha observado un antagonismo significativo en la clínica al emplear combinaciones de antifúngicos. Al considerar todos los datos analíticos y clínicos de estas combinaciones, tan sólo se puede identificar un número limitado de casos en los que el tratamiento combinado haya obtenido resultados beneficiosos frente a las micosis invasivas (tabla 69-3).

Los datos más fiables proceden del tratamiento de la criptococosis, en el que la combinación de anfotericina B y flucitosina ha sido beneficiosa frente a la meningitis criptocócica. Los datos relativos a la combinación de flucitosina con fluconazol o de anfotericina B con triazoles son menos convincentes, aunque estas combinaciones también parecen ser beneficiosas en el tratamiento de la criptococosis.

En general, la candidiasis se trata correctamente con un único fármaco antifúngico, como anfotericina B, caspofungina o fluconazol; sin embargo, el tratamiento combinado puede ser útil en ciertos casos. La combinación de anfotericina B y fluconazol es ventajosa en el tratamiento de la candidemia. Igualmente, la combinación de terbinafina junto con un azol

**Tabla 69-3** Resumen de posibles combinaciones útiles de antifúngicos en el tratamiento de micosis frecuentes

| Infección     | Combinación de antifúngicos | Comentarios   |
|---------------|-----------------------------|---|
| Candidiasis   | AMB + FCZ                   | Buenos resultados clínicos en pacientes con candidemia                            |
|               | AMB + FC                    | Resultados clínicos satisfactorios en pacientes con peritonitis                   |
| Criptococosis | AMB + FC                    | Buenos resultados clínicos en pacientes con meningitis criptocócica               |
|               | AMB + FCZ                   | Resultados clínicos satisfactorios en pacientes con meningitis criptocócica       |
|               | FC + FCZ                    | Resultados clínicos satisfactorios en pacientes con meningitis criptocócica       |
| Aspergilosis  | AMB + FC                    | Efectos beneficiosos <i>in vivo</i> (modelo animal); ningún dato en el ser humano |
|               | AMB + azoles                | Ningún efecto beneficioso en modelos animales                                     |
|               | AMB + equinocandinas        | Efectos beneficiosos <i>in vivo</i> (modelo animal); ningún dato en el ser humano |
|               | Triazoles + equinocandinas  | Efectos beneficiosos <i>in vivo</i> (modelo animal); ningún dato en el ser humano |

AMB, anfotericina B; FC, flucitosina; FCZ, fluconazol.

ha dado unos resultados prometedores como tratamiento de la candidiasis bucofaringea resistente. La flucitosina combinada con anfotericina B o con un triazol tiene efectos positivos en la supervivencia y la carga histórica de la infección en los modelos animales de candidiasis. En la actualidad el tratamiento combinado de esta entidad ha de reservarse a ciertas variantes, como la meningitis, la endocarditis, la infección hepatoesplénica y la candidiasis recurrente o resistente a la monoterapia.

Aunque el tratamiento combinado resulta extremadamente atractivo en el marco de la aspergilosis invasiva, en este momento no existen datos que respalden su utilización. No se ha publicado aún ningún ensayo clínico de evaluación del tratamiento combinado frente a este trastorno. Los estudios *in vitro* y en modelos animales han arrojado unos resultados variables. Las combinaciones de equinocandinas con azoles o anfotericina B han dado resultados favorables. De igual modo, la asociación de anfotericina B a rifampicina parece ser sinérgica. Los trabajos centrados en flucitosina o rifampicina junto con anfotericina B o azoles se han asociado a resultados variables. A pesar de la necesidad urgente de mejores alternativas terapéuticas frente a la aspergilosis invasiva, son escasos los indicios sobre la mejora del pronóstico asociada al tratamiento combinado. Este tratamiento debe administrarse de forma cautelosa hasta la publicación de datos clínicos adicionales.

## MECANISMOS DE RESISTENCIA A LOS FÁRMACOS ANTIFÚNGICOS

A la vista del señalado papel que ocupa el género *Candida* en la etiología de las micosis invasivas, no resulta sorprendente que la mayoría de los datos relativos a los mecanismos

de resistencia a los antifúngicos proceda de estudios sobre *C. albicans* y otras especies de este género. La comprensión de los mecanismos de resistencia en el género *Aspergillus* y *C. neoformans* es más deficiente, y apenas se dispone de información sobre estos mecanismos en otros patógenos fúngicos oportunistas.

A diferencia de los mecanismos de resistencia a los fármacos antibacterianos, no hay indicios sobre la aparición de resistencias por destrucción o modificación de los fármacos antifúngicos por parte de los hongos. De la misma manera, los genes de resistencia antifúngica no se transmiten de una célula a otra de modo semejante a lo que sucede en un gran número de genes de resistencia bacteriana. Se sabe, no obstante, que las bombas de eflujo de múltiples fármacos, las alteraciones de la diana y la restricción del acceso a la diana del fármaco son algunos mecanismos importantes de resistencia a los compuestos antifúngicos, de forma análoga a lo observado en la resistencia a los antibacterianos (tabla 69-4). En contraposición a la rápida aparición y diseminación de multiresistencia de alto nivel registradas en las bacterias patógenas, la resistencia a los fármacos antifúngicos suele desarrollarse de forma progresiva e implica la aparición de especies con resistencia intrínseca o una alteración gradual de las estructuras o funciones celulares que se traduce en la adquisición de resistencia frente a un fármaco al que la célula fúngica se ha expuesto previamente.

### Polienos

La resistencia a los polienos, y especialmente a la anfotericina B, continúa siendo infrecuente a pesar de su utilización generalizada durante más de 30 años. Se ha comunicado la disminución de la sensibilidad a anfotericina B en cepas de *Candida lusitanae*, *C. glabrata*, *C. krusei* y *C. guilliermondii*. Aunque puede observarse una resistencia primaria, la mayor parte de la resistencia a anfotericina B en el género *Candida* se debe a la exposición previa al fármaco. Generalmente, el género *Aspergillus* es sensible a anfotericina B; sin embargo, la especie *A. terreus* destaca por su aparente capacidad de resistencia *in vitro* e *in vivo*. Se ha descrito la aparición de resistencia secundaria a anfotericina B en *C. neoformans*, si bien se trata de un hallazgo infrecuente.

Los mecanismos de resistencia a la anfotericina B parecen deberse a modificaciones cualitativas y cuantitativas de la célula fúngica. Los mutantes resistentes a anfotericina B del género *Candida* y la especie *C. neoformans* poseen un menor contenido en ergosterol, han sustituido los esteroides de unión a polienos (p. ej., ergosterol) por otros con menor afinidad por estas moléculas (p. ej., fecosterol) o han enmascarado el ergosterol presente en sus membranas celulares, de modo que impiden la unión de los polienos a través de diversos factores estéricos o termodinámicos. Se ignora cuál es el mecanismo molecular de resistencia a anfotericina B; no obstante, el análisis de los esteroides de distintas cepas pertenecientes al género *Candida* o de *C. neoformans* indican que presentan defectos en los genes *ERG2*, *ERG3* o *ERG6* que codifican las enzimas esteroil C-8 isomerasa, esteroil C-5 desaturasa y esteroil C-25 metiltransferasa, respectivamente.

### Azoles

La utilización generalizada de los azoles, en especial de fluconazol, como tratamiento y profilaxis de las micosis ha originado la aparición de casos de resistencia a este grupo de

**Tabla 69-4** Mecanismos implicados en la aparición de resistencia a antifúngicos en hongos patógenos

| Hongo                          | Anfotericina B  | Flucitosina   | Itraconazol   | Fluconazol  | Equinocandinas                               |
|--------------------------------|---|---|---|---|--|
| <i>Aspergillus fumigatus</i>   |   |   | Alteración de la enzima diana, 14- $\alpha$ -desmetilasa<br>Disminución de la acumulación de azoles |   |  |
| <i>Candida albicans</i>        | Disminución de ergosterol<br>Sustitución de esteroides de unión a polienos<br>Enmascaramiento de ergosterol | Pérdida de actividad permeasa<br>Desaparición de la actividad citosina desaminasa<br>Pérdida de la actividad uracilo fosforribosiltransferasa |   | Sobreexpresión o mutación de 14- $\alpha$ -desmetilasa<br>Sobreexpresión de bombas de eflujo, genes <i>CDR</i> y <i>MDR</i> | Mutación del gen <i>fkp1</i>                 |
| <i>Candida glabrata</i>        | Alteración o disminución de contenido en ergosterol   | Desaparición de actividad permeasa  |   | Sobreexpresión de bombas de eflujo (genes <i>CgCDR</i> )  | Mutación del gen <i>fkp1</i> y/o <i>fkp2</i> |
| <i>Candida krusei</i>          | Alteración o disminución de contenido en ergosterol   |   |   | Expulsión activa<br>Reducción de la afinidad por la enzima diana, 14- $\alpha$ -desmetilasa                                 | Mutación del gen <i>fkp1</i>                 |
| <i>Candida lusitanae</i>       | Alteración o disminución de contenido en ergosterol<br>Producción de esteroides modificados                 |   |   |   |  |
| <i>Cryptococcus neoformans</i> | Defectos en la síntesis de esteroides<br>Reducción del ergosterol<br>Producción de esteroides modificados   |   |   | Alteraciones en la enzima diana<br>Sobreexpresión de la bomba de eflujo <i>MDR</i>  |  |

antifúngicos. Por suerte, la resistencia primaria al fluconazol es infrecuente en la mayor parte de las especies de *Candida* que producen infecciones fúngicas. De las cinco especies de *Candida* aisladas con una frecuencia mayor de la sangre de pacientes infectados (a saber, *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* y *C. krusei*), únicamente *C. krusei* posee resistencia intrínseca al fluconazol. En lo que se refiere a las restantes especies, aproximadamente un 10% de las cepas de *C. glabrata* presentan resistencia primaria al fluconazol, y menos de un 2% de *C. albicans*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis* son resistentes a este fármaco. Los nuevos triazoles (voriconazol, posaconazol y ravuconazol) son más potentes que el fluconazol frente al género *Candida* y son activos frente a *C. krusei* y algunas cepas de *Candida* resistentes a fluconazol; sin embargo, se ha descrito una intensa correlación positiva entre la actividad del fluconazol y la de otros triazoles, lo que apunta a la existencia de un cierto grado de reactividad cruzada de los componentes de este grupo de antifúngicos.

Igualmente, la resistencia primaria al fluconazol es infrecuente en las cepas clínicas de *C. neoformans*. Se ha descrito resistencia secundaria en cepas procedentes de pacientes con SIDA y meningitis criptocócica recidivante.

Aunque se considera que la resistencia del género *Aspergillus* a los azoles es poco frecuente, se ha observado un aumento de la resistencia en varias regiones geográficas desde 1999. Recientes datos de los Países Bajos y Dinamarca indican la posibilidad de que la resistencia de *A. fumigatus* a los azoles puede ser un efecto secundario del uso de fungicidas en el medio ambiente. La resistencia cruzada entre itraconazol, posaconazol y voriconazol varía dependiendo del mecanismo de resistencia.

La resistencia a los azoles del género *Candida* podría deberse a los siguientes mecanismos: modificación de la cantidad o la estructura de las enzimas diana, reducción del acceso del fármaco a su diana o alguna combinación de ambos mecanismos. Por tanto, las mutaciones puntuales del gen (*ERG11*) que codifica la enzima diana, lanosterol 14- $\alpha$ -desmetilasa, generan una diana modificada con una menor afinidad por los azoles. La sobreexpresión de *ERG11* produce grandes cantidades de la enzima diana, por lo que su inactivación requiere la presencia de más moléculas del fármaco en el interior de la célula. La activación de los genes que codifican bombas de eflujo de múltiples fármacos se traduce en la expulsión activa de los azoles al exterior de la célula fúngica. La activación de los genes que codifican **bombas de eflujo de tipo facilitador principal (MDR)** confiere resistencia al fluconazol, mientras que la activación de los genes que codifican **transportadores con cassette de unión a trifosfato de adenosina (ATP) (CDR)** originan resistencia a varios azoles. Estos mecanismos pueden actuar de forma independiente, secuencial o simultánea y crear cepas de *Candida* con niveles cada vez mayores de resistencia a los azoles.

Los mecanismos de resistencia a los azoles por parte del género *Aspergillus* están bien caracterizados actualmente para *A. fumigatus*, pero no para otras especies de *Aspergillus*. Al parecer, el aumento de actividad de las bombas de eflujo y diversas alteraciones de la enzima diana 14- $\alpha$ -desmetilasa configuran los mecanismos de resistencia a itraconazol, posaconazol y voriconazol en aislados de *A. fumigatus*. Mutaciones específicas del gen *CYP51A* que codifican la enzima diana pueden producir resistencia a uno, a dos o a los tres triazoles. Además, mecanismos de resistencia todavía no definidos

también pueden contribuir a la resistencia a los azoles en aislados de *A. fumigatus* de pacientes que han recibido tratamiento crónico con azoles.

De manera semejante, la resistencia secundaria a fluconazol en cepas de *C. neoformans* se ha asociado a la sobreexpresión de bombas de eflujo MDR y a la modificación de la enzima diana. Asimismo, se ha demostrado que *C. neoformans* posee una bomba de eflujo CDR.

## Equinocandinas

La caspofungina, la anidulafungina y la micafungina tienen una potente actividad fungicida frente al género *Candida*, incluyendo las cepas resistentes a los azoles. Las cepas clínicas de este género con una sensibilidad disminuida a las equinocandinas son infrecuentes pero se reconocen con una incidencia cada vez mayor en pacientes que reciben tratamiento crónico con estos fármacos. La creación en el laboratorio de cepas mutantes de *C. albicans* con resistencia a caspofungina ha demostrado que la frecuencia de aparición de estos mutantes es muy baja (1 de 10<sup>8</sup> células) y parece indicar un bajo potencial de aparición de resistencia en el contexto clínico. La resistencia a las equinocandinas también ha sido poco frecuente en aislados clínicos de *Aspergillus*; sin embargo, se han seleccionado mutantes resistentes a equinocandinas obtenidos en el laboratorio.

El mecanismo de resistencia a las equinocandinas que se ha caracterizado en cepas de laboratorio de *C. albicans* y en cepas clínicas de *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei* y *C. lusitaniae* se basa en la alteración del complejo enzimático encargado de la síntesis de glucanos, que presenta una sensibilidad notablemente menor a la inhibición por los fármacos de esta clase. Estas cepas contienen mutaciones puntuales en el gen *FKS1* o *FKS2* (*C. glabrata*) que codifica una proteína integral de membrana (Fks1p o Fks2p), que constituye la subunidad catalítica del citado complejo enzimático. La mutación en *FKS* produce cepas resistentes a todas las equinocandinas, aunque continúan siendo sensibles a los polienos y los azoles. El gen *FKS* también es esencial en el género *Aspergillus*, y se ha demostrado que cepas de *A. fumigatus* con mutaciones de *FKS1* tienen menor sensibilidad a todas las equinocandinas *in vitro* e *in vivo*. Se demostró que una cepa de *A. fumigatus* resistente a las equinocandinas tenía menor capacidad de producir infección que una cepa natural, lo que indica que esto puede explicar la escasez de cepas clínicas que expresan resistencia a las equinocandinas.

## Flucitosina

La resistencia primaria a la flucitosina es infrecuente en las cepas clínicas pertenecientes al género *Candida* o a *C. neoformans*. Sin embargo, se ha descrito la aparición de resistencia secundaria en especies de *Candida* y en *C. neoformans* durante la monoterapia con este fármaco.

La resistencia a la flucitosina puede aparecer como consecuencia de una disminución de la captación del compuesto (pérdida de actividad permeasa) o de la desaparición de una actividad enzimática necesaria para convertir flucitosina en 5-FU (citosina desaminasa) y ácido 5-fluorouridílico (FUMP pirofosforilasa). La uracilo fosforribosiltransferasa, otra enzima de la ruta de recuperación de pirimidinas, también lleva a cabo una destacada función en la formación de 5-fluorouracilmonofosfato (FUMP), y la pérdida de su actividad basta para conferir resistencia a flucitosina.

## Alilaminas

Aunque son posibles los fracasos clínicos durante el tratamiento de las micosis con terbinafina y naftifina, no se ha logrado demostrar que estén relacionados con la resistencia a estos fármacos. Se ha observado que la bomba de eflujo de múltiples fármacos CDR1 emplea la terbinafina como sustrato, por lo que podría existir un mecanismo de resistencia a las alilaminas basado en ella.

## Factores clínicos que influyen en la aparición de resistencia

El tratamiento antifúngico puede fracasar a nivel clínico incluso cuando el fármaco empleado disponga de actividad frente al hongo causante de la infección. La compleja interacción del hospedador, el fármaco y el patógeno fúngico se ve influida por diversos factores, como el estado inmunitario del hospedador, la localización y la gravedad de la infección, la presencia de un cuerpo extraño (p. ej., catéter, injerto vascular), la actividad del fármaco en el foco de la infección, la dosis y la duración del tratamiento, y el cumplimiento terapéutico. Es preciso recordar que la presencia de neutrófilos, la administración de fármacos inmunomoduladores, las infecciones concomitantes (p. ej., por virus de la inmunodeficiencia humana), las intervenciones quirúrgicas y la edad y el estado nutricional del hospedador pueden revestir una importancia mayor en el desenlace de la infección que la capacidad del antifúngico de inhibir o destruir el microorganismo responsable del proceso.

## Pruebas de sensibilidad a antifúngicos

Las pruebas de sensibilidad *in vitro* a los antifúngicos pretenden determinar la actividad relativa de uno o más fármacos frente al patógeno con el propósito de seleccionar la alternativa terapéutica más adecuada como tratamiento de la infección. Por tanto, las pruebas de sensibilidad a los antifúngicos se llevan a cabo por las mismas razones por las que se realizan pruebas con fármacos antibacterianos. Las pruebas de sensibilidad a antifúngicos permiten: 1) obtener una estimación fiable de la actividad relativa de dos o más antifúngicos frente al microorganismo estudiado; 2) determinar la correlación existente con la actividad antifúngica *in vivo* y predecir el desenlace más probable del tratamiento; 3) vigilar la aparición de resistencia en una población normalmente sensible de microorganismos, y 4) predecir el potencial terapéutico de los nuevos fármacos en fase de investigación.

Los métodos estandarizados de realización de pruebas de sensibilidad a antifúngicos son reproducibles, precisos y posibles para un laboratorio clínico. En la actualidad, estas pruebas se utilizan con una frecuencia cada vez mayor como complemento rutinario al tratamiento de las micosis. Se han elaborado diversas directrices con el fin de regular la utilización de estas pruebas como complemento de otros estudios analíticos. La aplicación selectiva de las pruebas de sensibilidad a antifúngicos, asociada a la identificación del hongo a nivel de especie, es especialmente útil en las infecciones de tratamiento complejo. Sin embargo, es preciso recordar que la sensibilidad *in vitro* del microorganismo causante de la infección al antimicrobiano representa únicamente uno de los varios factores implicados en la probabilidad de éxito del tratamiento frente a la infección (v. Factores clínicos que influyen en la aparición de resistencia).

## PREGUNTAS

---

1. *¿Cuál es el mecanismo de acción de los fármacos antifúngicos del grupo de las equinocandinas? ¿Por qué esto se considera una ventaja en esta clase de compuestos?*
2. *Describa los mecanismos de resistencia a los azoles por parte de Candida albicans.*
3. *¿Por qué es atractivo el tratamiento combinado con fármacos antifúngicos? Cite un ejemplo de un mecanismo que podría producir sinergia.*

---

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

## BIBLIOGRAFÍA

- Gubbins PO, Anaissie EJ: Antifungal therapy. In Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA, et al, editors: *Clinical mycology*, ed 2, New York, 2009, Churchill Livingstone.
- Howard SJ, Arendrup MC: Acquired antifungal drug resistance in *Aspergillus fumigatus*: epidemiology and detection, *Med Mycol* 49(Suppl 1):S90-S95, 2011.
- Johnson EM, Espinel-Ingroff AV, Pfaller MA: Susceptibility test methods: yeasts and filamentous fungi. In Versalovic J, et al, editor: *Manual of clinical microbiology*, ed 10, Washington, DC, 2011, American Society for Microbiology Press.
- Johnson MD, et al: Combination antifungal therapy, *Antimicrob Agents Chemother* 48:693-715, 2004.
- Kanafani ZA, Perfect JR: Resistance to antifungal agents: mechanisms and clinical impact, *Clin Infect Dis* 46:120-128, 2008.
- Perlin DS: Resistance to echinocandin-class antifungal drugs, *Drug Resist Updates* 10:121-130, 2007.

## RESPUESTAS

---

1. Los fármacos antifúngicos del grupo de las equinocandinas inhiben el complejo enzimático responsable de la síntesis de 1,3- $\beta$ -glucano, lo que da lugar a la producción de una pared celular deficiente. Como las células de mamíferos no contienen 1,3- $\beta$ -glucanos, esta clase de fármacos tiene una toxicidad selectiva para los hongos. La mayoría de los demás antifúngicos activos por vía sistémica actúan sobre dianas que en cierta medida comparten con las células de los mamíferos, y de esta manera pueden producir toxicidad en el huésped además de en el hongo infectante.

2. La resistencia de *C. albicans* a los azoles puede estar producida por sobreexpresión o mutación de la 14- $\alpha$ -desmetilasa y por sobreexpresión de bombas de eflujo, genes *CDR* y *MDR*.

3. El atractivo del tratamiento combinado radica en que, mediante la utilización de combinaciones de antifúngicos, se puede conseguir un mejor resultado clínico que con la monoterapia. La sinergia se puede conseguir combinando dos fármacos, como terbinafina y un azol, que actúan simultáneamente sobre la vía de los esteroides en diferentes puntos, lo que da lugar a una inhibición más eficaz de la síntesis de ergosterol y a la rotura de la membrana de la célula fúngica.

Darrell, un estudiante de medicina de 24 años de edad, *adora* a su nuevo cachorro de bulldog, Delbert. Hace poco tiempo compró la mascota a un criador ilegal. Darrell se ha aficionado a besuquear a Delbert en el hocico, algo que le encanta al perro porque ha aprendido que a continuación recibirá un premio. Después de unos 3 meses de presentarse como orgulloso propietario de la mascota, Darrell observó que presentaba prurito en la zona del bigote y su labio superior empezaba a hincharse. A lo largo de un período de 1 semana, el labio superior se hinchó y se inflamó, y aparecieron pequeñas zonas pustulosas entre los escasos pelos del bigote. En el hocico de Delbert se produjeron unas alteraciones similares. Darrell se preocupó y acudió inmediatamente al veterinario con Delbert. El veterinario les echó un vistazo a los dos, escribió una receta para Delbert y recomendó a Darrell que consultase a un dermatólogo.

1. *¿Cuál era la causa más probable del problema de Darrell/Delbert? Sea preciso.*
2. *¿Cómo elaboraría el diagnóstico?*
3. *¿Cómo trataría esta infección?*
4. *¿Quién ha transmitido qué a quién?*

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

Las micosis que afectan a la piel y las estructuras cutáneas son muy frecuentes. Estas infecciones suelen clasificarse en función de las estructuras colonizadas o invadidas por los hongos en los siguientes grupos:

1. **Micosis superficiales**, que se limitan a las capas más externas de la piel y el cabello.
2. **Micosis cutáneas**, que afectan a capas más profundas de la epidermis y sus anejos, el cabello y las uñas.
3. **Micosis subcutáneas**, que afectan a la dermis, los tejidos subcutáneos, el músculo y las fascias. Las micosis subcutáneas se describen aparte en el [capítulo 71](#). Este capítulo se centra en las micosis superficiales y cutáneas.

## MICOSIS SUPERFICIALES

Los microorganismos causantes de las micosis superficiales son hongos que colonizan las capas más externas queratinizadas de la piel, el cabello y las uñas. Las infecciones debidas a estos microorganismos desencadenan una respuesta inmunitaria escasa o nula por parte del hospedador y no son destructivas, por lo que no producen síntomas. Generalmente obligan a consultar al médico por razones estéticas, y su diagnóstico y su tratamiento son sencillos.

### Pitiriasis (tiña) versicolor

La pitiriasis versicolor es una frecuente micosis superficial de distribución universal. En ciertos climas tropicales llega a afectar a un 60% de la población. Se debe a la infección por la levadura lipófila *Malassezia furfur*.

#### Morfología

Cuando se observa en muestras de raspado de piel, *M. furfur* aparece formando grupos de células levaduriformes esféricas u ovaladas de pared gruesa y un diámetro comprendido entre

3 y 8  $\mu\text{m}$  ([fig. 70-1](#)). Las células levaduriformes pueden mezclarse con hifas cortas poco ramificadas cuyos extremos tienden a alinearse. Las células levaduriformes representan fialoconidios y muestran la formación polar de yemas con un «labio» o collarete alrededor del punto de iniciación de la yema en la célula progenitora ([fig. 70-2](#)). Al ser cultivado en un medio estándar que contenga o esté recubierto de aceite de oliva, *M. furfur* crece en colonias levaduriformes de color crema a bronceado que se componen de células levaduriformes en gemación; las hifas aparecen de modo infrecuente.

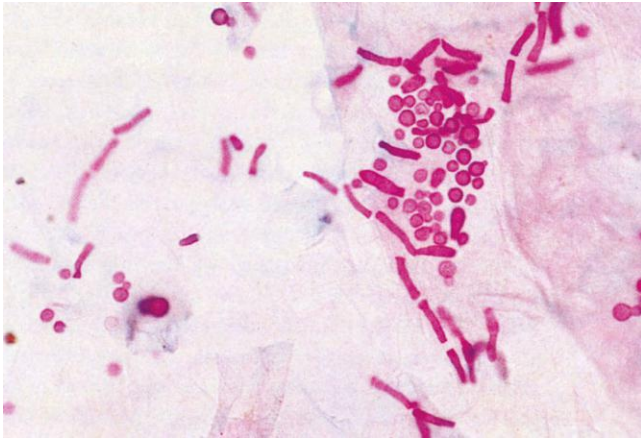
#### Epidemiología

La pitiriasis versicolor es una enfermedad que afecta a individuos sanos y cuya distribución es universal, si bien es más prevalente en las regiones tropicales y subtropicales. Los adultos jóvenes resultan afectados con mayor frecuencia. *M. furfur* no se desarrolla como un microorganismo saprofito en la naturaleza y no se ha descrito la pitiriasis versicolor en animales. Se cree que la infección del ser humano se debe a la transferencia directa o indirecta de material queratinoso infectado de una persona a otra.

#### Síndromes clínicos

Las lesiones de la pitiriasis versicolor son pequeñas lesiones maculares hipopigmentadas o hiperpigmentadas. Aparecen con mayor frecuencia en la parte alta del torso, los brazos, el tórax, los hombros, la cara y el cuello, aunque pueden afectar a cualquier zona del organismo ([fig. 70-3](#)). Las lesiones son máculas con alteración de la coloración, irregulares y bien delimitadas que pueden sobre elevarse y recubrirse de una delgada escama. Las lesiones presentan hipopigmentación en las personas de tez oscura debido a que *M. furfur* tiende a alterar la producción de melanina. En los sujetos de tez clara, las lesiones presentan una coloración rosada a marrón claro y se tornan más evidentes cuando no se broncean





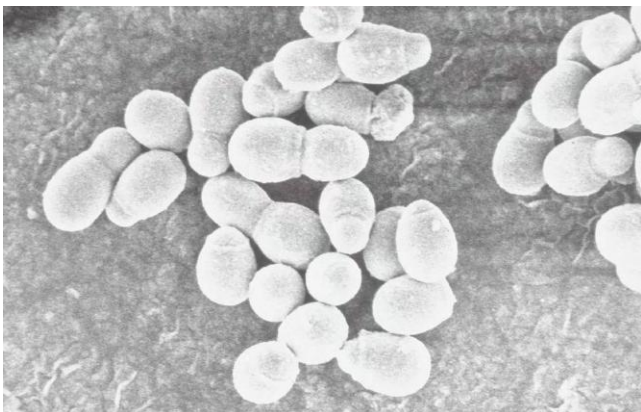
**Figura 70-1** Pitiriasis versicolor. Muestra de raspado de piel teñida con ácido peryódico de Schiff en la que pueden observarse células levaduriformes e hifas cortas poco ramificadas cuyos extremos suelen alinearse ( $\times 100$ ). (De Connor DH y cols.: *Pathology of infectious diseases*, Stamford, Conn, 1997, Appleton & Lange.)

tras ser expuestas al sol. La reacción del hospedador es pequeña o inexistente y las lesiones son asintomáticas, con excepción de un leve prurito en algunos casos. La infección de los folículos pilosos, que produce foliculitis, perifoliculitis y abscesos dérmicos, es una complicación infrecuente de la enfermedad.

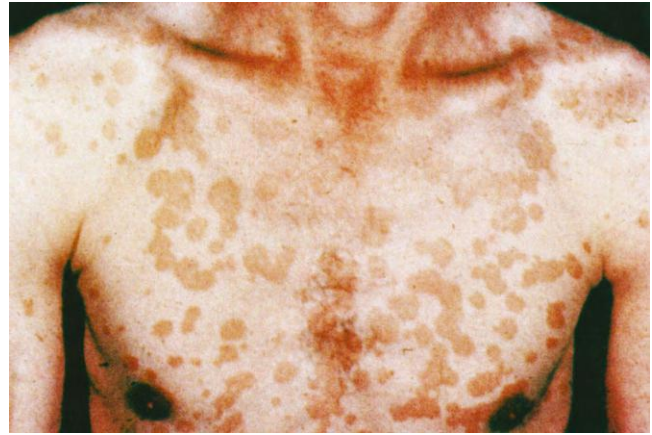
#### Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico de laboratorio de la pitiriasis versicolor se efectúa mediante la visualización microscópica directa de los elementos fúngicos en muestras de escamas epidérmicas tratadas con hidróxido potásico (KOH) al 10% con o sin blanco de calcoflúor. Los microorganismos suelen abundar y también se visualizan por medio de las tinciones de hematoxilina-eosina (H-E) y de ácido peryódico de Schiff (PAS) (v. fig. 70-1). Las lesiones emiten fluorescencia de color amarillento al ser expuestas a la lámpara de Wood.

Aunque no suelen ser necesarios para elaborar el diagnóstico, los cultivos pueden llevarse a cabo en medios micológicos sintéticos complementados con aceite de oliva como fuente de ácidos grasos. El crecimiento de colonias levaduriformes se observa después de un período de incubación de 5 a 7 días a 30 °C. Microscópicamente, las colonias se componen de células levaduriformes en gemación y algunas hifas esporádicas.



**Figura 70-2** Microfotografía electrónica de barrido de *Malassezia furfur* en la que se aprecia el collar que rodea el punto de inicio de la yema en la célula progenitora. (Cortesía de S. A. Messer.)



**Figura 70-3** Pitiriasis versicolor. Se observa un gran número de máculas hiperpigmentadas de color marrón claro en el tórax y los hombros. (De Chandler FW, Watts JC: *Pathologic diagnosis of fungal infections*, Chicago, 1987, American Society for Clinical Pathology Press.)

#### Tratamiento

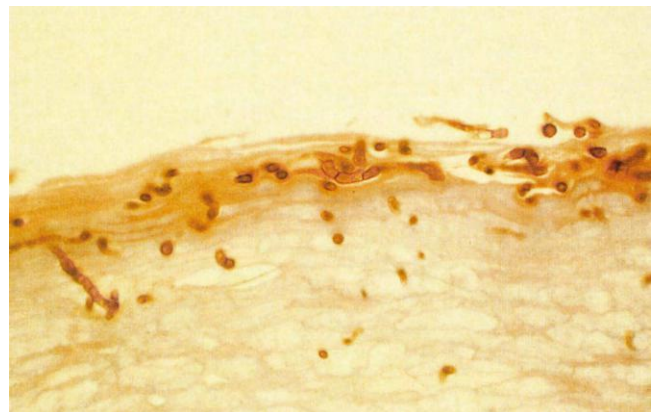
Se ha referido algún caso de curación espontánea, aunque la enfermedad acostumbra a ser crónica y persistente. El tratamiento consiste en la administración de azoles tópicos o de champú de sulfuro de selenio. En las infecciones más amplias se emplea ketoconazol o itraconazol por vía oral.

#### Tiña negra

La tiña negra es una feohifomicosis superficial causada por el hongo productor de pigmentos *Hortaea werneckii* (antes conocido como *Exophiala werneckii*).

#### Morfología

En el estudio microscópico, *H. werneckii* presenta hifas dematiáceas tabicadas con ramificaciones frecuentes y de una anchura comprendida entre 1,5 y 3  $\mu\text{m}$ . Se aprecia, asimismo, la presencia de arthroconidios y células alargadas en proceso de gemación (fig. 70-4). *H. werneckii* crece también en los cultivos con medios micológicos estándar a una temperatura de 25 °C, en los que aparece como un hongo negro que produce aneloconidios (conidios portadoras de anillos), que suelen deslizarse por ambos lados del conidióforo.



**Figura 70-4** Tiña negra. Hifas dematiáceas de *Hortaea werneckii* (hematoxilina y eosina,  $\times 100$ ). (De Connor DH y cols.: *Pathology of infectious diseases*, Stamford, Conn, 1997, Appleton & Lange.)



**Figura 70-5** Tiña negra. Máculas con pigmentación oscura y bordes irregulares presentes en la palma de la mano. (De Chandler FW, Watts JC: *Pathologic diagnosis of fungal infections*, Chicago, 1987, American Society for Clinical Pathology Press.)

### Epidemiología

La tiña negra constituye un trastorno tropical o subtropical. La infección se contrae por la inoculación traumática del hongo en las capas superficiales de la epidermis. Su prevalencia es más elevada en África, Asia, Centroamérica y Sudamérica. Los niños y los adultos jóvenes se ven afectados de forma más frecuente, y su incidencia es mayor en la mujer.

### Síndromes clínicos

La tiña negra se manifiesta con una mácula pigmentada (marrón a negra) irregular solitaria que se localiza generalmente en las palmas o las plantas (fig. 70-5). No se observa la formación de escamas ni la invasión de los folículos pilosos, y la infección no es contagiosa. Como consecuencia de su localización superficial ocasiona pocas molestias o incluso ninguna reacción en el hospedador. La reacción puede remedar un melanoma maligno a nivel macroscópico, por lo que se puede considerar la realización de una biopsia o su escisión local. El examen microscópico de muestras de raspado de piel del área afectada puede evitar estas intervenciones invasivas.

### Diagnóstico de laboratorio

La tiña negra se diagnostica con facilidad mediante el examen microscópico de muestras de raspado de piel tratadas con KOH al 10-20%. Las hifas y las células levaduriformes pigmentadas se localizan en las capas más externas del estrato córneo y se detectan fácilmente en cortes teñidos con H-E (v. cuadro 68-1 y fig. 70-4). Se deben introducir las muestras de raspado de piel en medios micológicos con antibióticos cuando se haya detectado la presencia de elementos fúngicos en dichas muestras. En un plazo de 3 semanas debe aparecer una colonia dematiácea que se volverá aterciopelada con el paso del tiempo. La microscopia revela la presencia de formas levaduriformes cilíndricas bicelulares y, dependiendo de la edad de la colonia, hifas toruloides.

### Tratamiento

La infección responde bien a tratamiento tópico, como la pomada de Whitfield, las cremas de azoles y la terbinafina.

### Piedra blanca

La piedra blanca es una infección superficial del cabello producida por hongos levaduriformes pertenecientes al género *Trichosporon*: *T. inkin*, *T. asahii* y *T. mucoides*.

### Morfología

El examen microscópico pone de manifiesto la presencia de hifas, artroconidios (células rectangulares formadas como consecuencia de la fragmentación de las células de las hifas) y blastoconidios (células en fase de levadura de gemación).

### Epidemiología

Esta infección se registra en regiones tropicales y subtropicales y se relaciona con una higiene deficiente.

### Síndromes clínicos

La piedra blanca afecta al pelo de la ingle y las axilas. El hongo rodea el tallo del cabello infectado y forma un collarín tumefacto de coloración blancuzca a marrón alrededor del mismo. El collarín es blando y de consistencia pastosa, y puede eliminarse con facilidad al desplazar una sección del cabello entre el pulgar y el dedo índice. La infección no daña el tallo del cabello.

### Diagnóstico de laboratorio

Cuando el examen microscópico revele la presencia de hifas, artroconidios y/o células levaduriformes en gemación, se introducirá el cabello infectado en medios micológicos carentes de cicloheximida (que inhibe la proliferación de los hongos del género *Trichosporon*). Las especies de este género forman colonias arrugadas secas de color crema a lo largo de un período de incubación de 48 a 72 horas a temperatura ambiente. Las distintas especies de *Trichosporon* se identifican de manera semejante a las cepas de levaduras. Se deben llevar a cabo pruebas bioquímicas de asimilación de carbohidratos, asimilación de nitrato potásico ( $\text{KNO}_3$ ) (negativa), producción de ureasa (positiva) y morfología en agar harina de maíz (presencia de artroconidios y blastoconidios).

### Tratamiento

El tratamiento se compone de azoles tópicos; no obstante, la mejora de las medidas higiénicas y el afeitado del cabello afectado también son eficaces y suelen obviar la necesidad de un tratamiento farmacológico.

### Piedra negra

Otro trastorno que afecta al cabello, fundamentalmente a nivel del cuero cabelludo, es la piedra negra. El agente etiológico de esta entidad es *Piedraia hortae*.

### Morfología

El microorganismo se desarrolla como un hongo micelial pigmentado (marrón a negro rojizo). A medida que el cultivo envejece se forman ascosporas fusiformes dentro de estructuras especializadas (ascas). Ambas estructuras (ascas y ascosporas) se producen también en el interior de la masa de hifas de consistencia muy dura que rodea el tallo del cabello.

### Epidemiología

La piedra negra es una enfermedad infrecuente. Se ha descrito en áreas tropicales de Latinoamérica y África Central. Se cree que es consecuencia de una higiene deficiente.

### Síndromes clínicos

La piedra negra cursa con pequeños nódulos oscuros que rodean el tallo del cabello. Constituye un trastorno asintomático que suele afectar al cuero cabelludo. La masa de hifas está compactada por una sustancia cementadora y contiene ascas y ascosporas, la fase sexual del hongo.

**Tabla 70-1** Agentes frecuentes e infrecuentes responsables de las dermatomicosis y dermatofitosis superficiales y cutáneas

| Hongo                             | Tipo de infección |     |    |     |     |     |   |    |    |    |
|-----------------------------------|-------------------|-----|----|-----|-----|-----|---|----|----|----|
|                                   | TP                | TCO | TI | TCA | TBA | TVR | O | TN | PN | PB |
| <b>Dermatofítico</b>              |                   |     |    |     |     |     |   |    |    |    |
| <i>Trichophyton rubrum</i>        | X                 | X   | X  |     |     |     | X |    |    |    |
| <i>T. mentagrophytes</i>          | X                 | X   | X  | X   |     |     | X |    |    |    |
| <i>T. tonsurans</i>               |                   | X   |    | X   |     |     | X |    |    |    |
| <i>T. verrucosum</i>              |                   | X   |    | X   | X   |     |   |    |    |    |
| <i>T. equinum</i>                 |                   |     |    | X   |     |     |   |    |    |    |
| <i>T. violaceum</i>               |                   |     |    | X   |     |     |   |    |    |    |
| <i>T. schoenleinii</i>            |                   |     |    | X   |     |     |   |    |    |    |
| <i>T. megnini</i>                 |                   |     |    |     |     |     | X |    |    |    |
| <i>Epidermophyton floccosum</i>   | X                 |     | X  |     |     |     | X |    |    |    |
| <i>Microsporum canis</i>          |                   | X   |    | X   |     |     |   |    |    |    |
| <i>M. audouinii</i>               |                   |     |    | X   |     |     |   |    |    |    |
| <b>No dermatofítico</b>           |                   |     |    |     |     |     |   |    |    |    |
| <i>Scopulariopsis brevicaulis</i> |                   |     |    |     |     |     | X |    |    |    |
| Género <i>Scytalidium</i>         | X                 |     |    |     |     |     | X |    |    |    |
| Género <i>Malassezia</i>          |                   |     |    |     |     | X   |   |    |    |    |
| <i>Candida albicans</i>           | X                 |     | X  |     |     |     | X |    |    |    |
| <i>Aspergillus terreus</i>        |                   |     |    |     |     |     | X |    |    |    |
| Género <i>Acremonium</i>          |                   |     |    |     |     |     | X |    |    |    |
| Género <i>Fusarium</i>            |                   |     |    |     |     |     | X |    |    |    |
| Género <i>Trichosporon</i>        |                   |     |    |     |     |     |   |    |    | X  |
| <i>Piedraia hortae</i>            |                   |     |    |     |     |     |   |    | X  |    |
| <i>Hortaea werneckii</i>          |                   |     |    |     |     |     |   | X  |    |    |

O, onicomicosis; PB, piedra blanca; PN, piedra negra; TBA, tiña de la barba; TCA, tiña del cuero cabelludo; TCO, tiña corporal; TI, tiña inguinal; TN, tiña negra; TP, tiña del pie; TVR, tiña versicolor; X, agentes etiológicos de las dermatomicosis o las dermatofitosis.

### Diagnóstico de laboratorio

El examen del nódulo pone de manifiesto la presencia de hifas pigmentadas ramificadas compactadas por una sustancia cementadora. *P. hortae* crece en los medios micológicos empleados habitualmente. A 25 °C se observa una proliferación muy lenta que puede manifestarse inicialmente con colonias levaduriformes para adoptar después un aspecto aterciopelado como consecuencia del desarrollo de hifas. La microscopía permite observar las ascas, que tienen un tamaño comprendido entre 4 y 30 μm y contienen hasta ocho ascosporas.

### Tratamiento

El tratamiento de la piedra negra consiste en el corte del cabello y en un lavado adecuado y frecuente.

## MICOSIS CUTÁNEAS

Las micosis cutáneas comprenden infecciones causadas por hongos dermatofíticos (dermatofitosis) o no dermatofíticos (dermatomicosis) (tabla 70-1). Gran parte de esta sección se centra en los dermatofitos debido a su destacado papel como agentes etiológicos de las micosis cutáneas. La descripción de los hongos no dermatofíticos se limita a su función en la patogenia de la onicomicosis. Las infecciones superficiales y cutáneas producidas por el género *Candida* se comentan en el capítulo 73.

### Dermatofitosis (casos clínicos 70-1 y 70-2)

El término **dermatofitosis** hace referencia a un complejo de entidades causadas por algunos hongos filamentosos relacionados desde el punto de vista taxonómico que perte-

necen a los géneros *Trichophyton*, *Epidermophyton* y *Microsporum* (tablas 70-1 a 70-3). En conjunto, estos hongos se conocen como **dermatofitos** y todos ellos pueden causar enfermedad en el ser humano y/o en animales. Este grupo de hongos comparte la capacidad de invadir la piel, el cabello o las uñas. En cada caso, los hongos son queratinófilos y queratinolíticos, por lo que son capaces de degradar las superficies de queratina de dichas estructuras. En el caso de las infecciones cutáneas, los dermatofitos invaden solamente

### CASO CLÍNICO 70-1

#### Dermatofitosis en un paciente inmunodeprimido

Squeo y cols. (*J Am Acad Dermatol* 39:379-380, 1998) describieron el caso de un receptor de trasplante renal de 55 años con una onicomicosis y una tiña del pie crónica que consultó por presentar nódulos dolorosos en la cara medial del talón izquierdo. Posteriormente desarrolló pápulas y nódulos en el pie y la pantorrilla derechos. La biopsia cutánea mostró células redondeadas de pared gruesa positivas con el ácido peryódico de Schiff (PAS) de 2-6 μm de diámetro en la dermis. El cultivo de la biopsia cutánea mostró *Trichophyton rubrum*. *T. rubrum* se ha descrito como patógeno invasivo en hospedadores inmunodeprimidos. La presentación clínica, la histopatología y el crecimiento inicial en el cultivo para hongos sugirieron en este caso *Blastomyces dermatitidis* como diagnóstico diferencial antes de identificar *T. rubrum*.

## CASO CLÍNICO 70-2

## Tiña del cuero cabelludo en una mujer adulta

Martin y Elewski (*J Am Acad Dermatol* 49:S177-S179, 2003) describieron el caso de una mujer de 87 años con antecedentes de 2 años de una erupción dolorosa pruriginosa y descamativa en el cuero cabelludo, con caída del cabello. Los tratamientos previos por esta lesión habían incluido múltiples ciclos de antibioterapia sistémica y prednisona sin resultado. Cabe destacar dentro de sus antecedentes sociales que la paciente había adquirido recientemente varios gatos callejeros que vivían en su domicilio. A la exploración física se reconocieron numerosas pústulas en todo el cuero cabelludo con eritema difuso, formación de costras y descamación que llegaban al cuello. Se encontró una escasez extrema de cabello en el cuero cabelludo con adenopatías cervicales posteriores prominentes. No tenía punteado ungueal. La exploración con lámpara de Wood del cuero cabelludo fue negativa. Se obtuvo una muestra de biopsia y cultivos para hongos, bacterias y virus. En el cultivo de bacterias crecieron aisladas bacterias del género *Enterococcus*, mientras que el cultivo vírico fue negativo. La muestra de biopsia del cuero cabelludo reveló una infección por dermatofitos de tipo endótrico. En el cultivo de hongos creció *Trichophyton tonsurans*. La paciente recibió tratamiento con griseofulvina y champú Selsun. Cuando se revisó a la paciente a las 2 semanas, el pelo había vuelto a crecer y la erupción pustulosa se había resuelto. Dada la rápida respuesta clínica y la presencia en el cultivo de *T. tonsurans*, se optó por mantener el tratamiento con griseofulvina durante 8 semanas. El cuero cabelludo volvió a crecer con normalidad sin alopecia permanente. En los adultos con alopecia se debe descartar la tiña del cuero cabelludo y realizar cultivos para hongos.

la capa más externa de la epidermis, el estrato córneo. Es infrecuente la penetración por debajo de la capa granular de la epidermis. De igual forma, tan sólo invaden las capas queratinizadas más externas del cabello y las uñas, puesto que forman parte de la piel. Las diversas formas de dermatofitosis reciben el nombre de tiñas. Clínicamente, las tiñas se clasifican en función de su localización anatómica o la estructura afectada: 1) tiña del cuero cabelludo, las cejas y las pestañas; 2) tiña de la barba; 3) tiña corporal de la piel lisa o glabra; 4) tiña inguinal; 5) tiña de los pies, y 6) tiña ungueal (también llamada **onicomicosis**). Los signos y síntomas clínicos de las dermatofitosis dependen del agente

etiológico responsable de la infección, la reacción del hospedador y la localización de la infección.

## Morfología

Cada género dermatofítico se caracteriza por un patrón específico de crecimiento en cultivo y la producción de macroconidios y microconidios (v. [tabla 70-2](#)). La identificación a nivel de especie tiene en cuenta la morfología de las colonias, la producción de esporas y las necesidades nutricionales *in vitro*.

En el examen microscópico, el género *Microsporum* se identifica por la observación de macroconidios, mientras que los microconidios representan las estructuras características del género *Trichophyton* (v. [tabla 70-2](#)). *Epidermophyton floccosum* no genera microconidios, aunque son inconfundibles sus macroconidios de pared lisa agrupados en parejas o tríos ([fig. 70-6](#)). *Microsporum canis* produce unos macroconidios multicelulares característicos (5 a 8 células por conidio) de pared gruesa y rugosa ([fig. 70-7](#)). *Trichophyton rubrum* da lugar a microconidios piriformes que expone a ambos lados de sus hifas ([fig. 70-8](#)), mientras que *Trichophyton mentagrophytes* genera macroconidios solitarios en forma de puro o racimos de microconidios esféricos ([fig. 70-9](#)). *T. tonsurans* origina microconidios de tamaño y forma variables, y un número relativamente grande de conidios esféricos se halla en la proximidad de pequeñas conidios de paredes paralelas y otros microconidios de diversos tamaños y formas ([fig. 70-10](#)).

En las biopsias cutáneas, los dermatofitos son semejantes desde el punto de vista morfológico y aparecen como hifas tabicadas hialinas, cadenas de arthroconidios o cadenas disociadas de arthroconidios que invaden el estrato córneo, los folículos pilosos y los cabellos. En el cabello infectado, el patrón de invasión fúngica puede ser **ectótrico**, **endótrico** o **fávico** según cuál sea la especie responsable de la infección ([fig. 70-11](#)). En los tres modelos de invasión se puede observar la presencia de hifas tabicadas en el interior del tallo del cabello. El patrón **ectótrico** se caracteriza por la formación de **arthroconidios** en la superficie externa del cabello ([fig. 70-12](#); v. [fig. 70-11](#)); en el **endótrico** se aprecia la formación de arthroconidios en el interior del cabello (v. [fig. 70-11](#)), y en el **fávico** se forman hifas, arthroconidios y espacios vacíos que remedan burbujas de aire (patrón «en panal de abeja») en el interior del cabello y la raíz del tallo (v. [fig. 70-11](#)). Por lo general, los dermatofitos se tiñen con H-E, aunque su visualización óptima se lleva a cabo mediante las tinciones especiales para hongos, como metenammina argéntica de Gomori (GMS) y PAS (v. [fig. 70-12](#) y [cap. 68](#)).

**Tabla 70-2** Propiedades características *in vitro* e *in vivo* de los dermatofitos

| Género                | <i>In vitro</i>   |  | Cabello <i>in vivo</i>  |                  |
|-----------------------|---|--|-------------------------|------------------|
|                       | Macroconidios   | Microconidios                                  | Invasión                | Fluorescencia    |
| <i>Epidermophyton</i> | Pared lisa, reunidos en grupos de dos o tres                | Ausentes                                       | NA                      | NA               |
| <i>Microsporum</i>    | Abundantes, gran tamaño, pared gruesa y rugosa <sup>†</sup> | Infrecuentes                                   | Ectótrica               | +/- <sup>‡</sup> |
| <i>Trichophyton</i>   | Infrecuentes, lisos, pared delgada                          | Abundantes, esféricos, piriformes <sup>§</sup> | Endótrica <sup>  </sup> | +/- <sup>¶</sup> |

NA, no aplicable.

<sup>\*</sup>Fluorescencia con lámpara de Wood.

<sup>†</sup>Excepto *M. audouinii*.

<sup>‡</sup>*M. gypseum* no es fluorescente.

<sup>§</sup>Excepto *T. schoenleinii*.

<sup>||</sup>*T. verrucosum*, ectótrico; *T. schoenleinii*, fávico.

<sup>¶</sup>*T. schoenleinii* es fluorescente.

**Tabla 70-3** Clasificación de los dermatofitos en función de su nicho ecológico

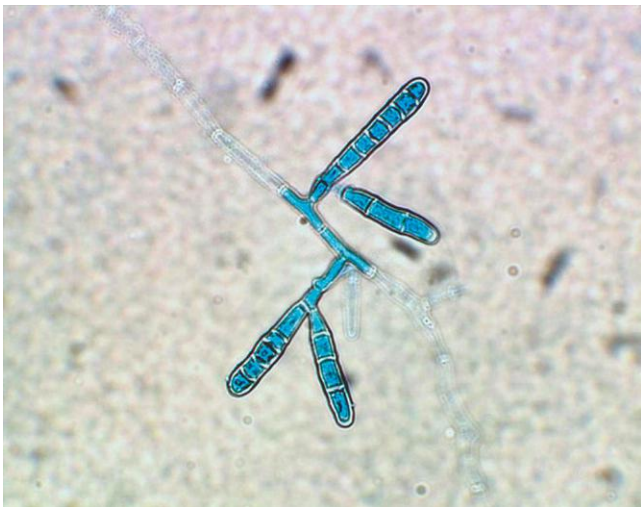
| Nicho ecológico | Especie   | Principales hospedadores | Distribución geográfica       | Prevalencia |
|-----------------|---|--------------------------|-------------------------------|-------------|
| Antropófilo     | <i>Epidermophyton floccosum</i>                     |                          | Universal                     | Frecuente   |
|                 | <i>Microsporum audouinii</i>                        |                          | Universal                     | Frecuente   |
|                 | <i>M. ferrugineum</i>                               |                          | África, Asia                  | Endémico    |
|                 | <i>Trichophyton concentricum</i>                    |                          | Asia, islas del Pacífico      | Endémico    |
|                 | <i>T. megnini</i>                                   |                          | Europa, África                | Endémico    |
|                 | <i>T. mentagrophytes</i> var. <i>interdigitale</i>  |                          | Universal                     | Frecuente   |
|                 | <i>T. rubrum</i>                                    |                          | Universal                     | Frecuente   |
|                 | <i>T. schoenleinii</i>                              |                          | Europa, África                | Endémico    |
|                 | <i>T. soudanese</i>                                 |                          | África                        | Endémico    |
|                 | <i>T. tonsurans</i>                                 |                          | Universal                     | Frecuente   |
|                 | <i>T. violaceum</i>                                 |                          | Europa, África, Asia          | Frecuente   |
| Zoófilo         | <i>M. canis</i>                                     | Gato, perro, caballo     | Universal                     | Frecuente   |
|                 | <i>M. gallinae</i>                                  | Aves de corral           | Universal                     | Infrecuente |
|                 | <i>M. nanum</i>                                     | Cerdo                    | Universal                     | Infrecuente |
|                 | <i>M. persicolor</i>                                | Ratón de campo           | Europa, Estados Unidos        | Infrecuente |
|                 | <i>T. equinum</i>                                   | Caballo                  | Universal                     | Infrecuente |
|                 | <i>T. mentagrophytes</i> var. <i>mentagrophytes</i> | Roedores                 | Universal                     | Frecuente   |
|                 | var. <i>erinacei</i>                                | Erizo                    | Europa, Nueva Zelanda, África | Ocasional   |
|                 | var. <i>quinckeanum</i>                             | Ratón                    | Universal                     | Infrecuente |
|                 | <i>T. sinii</i>                                     | Mono                     | India                         | Ocasional   |
|                 | <i>T. verrucosum</i>                                | Vaca                     | Universal                     | Frecuente   |
|                 | <i>M. gypseum</i>                                   |                          | Universal                     | Ocasional   |
|                 | <i>M. fulvum</i>                                    |                          | Universal                     | Ocasional   |

De Hiruma M, Yamaguchi H: Dermatophytes. En Anaisie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA, editores: *Clinical mycology*, Nueva York, 2003, Churchill Livingstone.

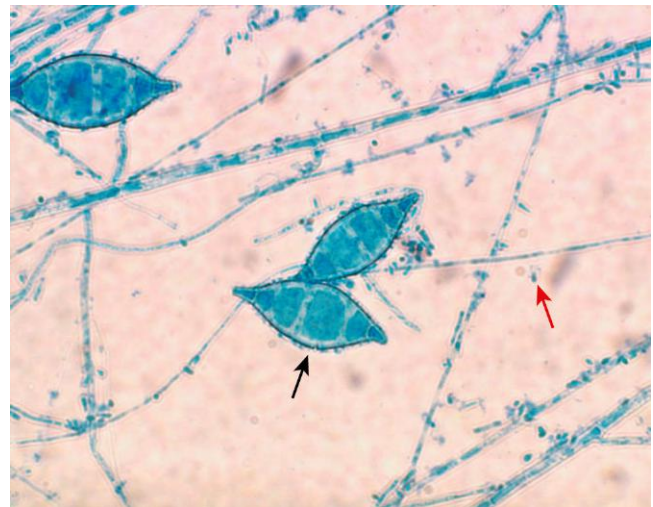
### Ecología y epidemiología

Los dermatofitos se clasifican en tres categorías diferentes en función de cuál sea su hábitat natural (v. tabla 70-3): 1) geófilos, 2) zoófilos, y 3) antropófilos. Los dermatofitos geófilos viven en el suelo y son patógenos ocasionales de los animales y el ser humano. Los dermatofitos zoófilos suelen parasitar el pelo y la piel de los animales, aunque pueden transmitirse al ser humano. Por último, los dermatofitos antropófilos infectan generalmente al ser humano y se transmiten directa o indirectamente de una persona a otra. Esta

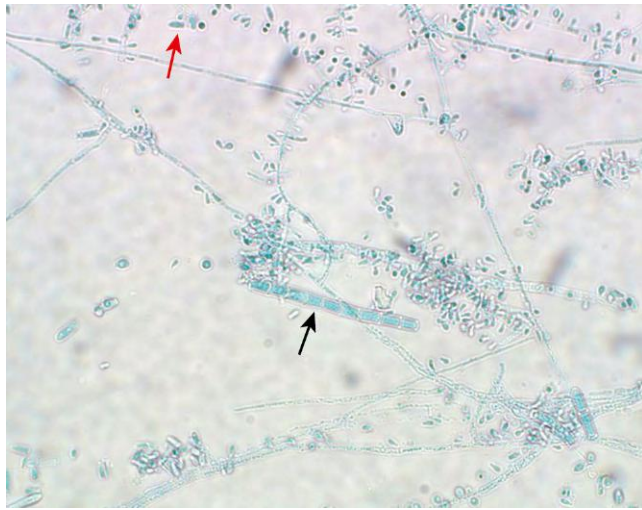
clasificación resulta de utilidad en la elaboración del pronóstico de la enfermedad y subraya la importancia que reviste la identificación del agente etiológico de las dermatofitosis. Las especies dermatofíticas que se consideran antropófilas tienden a causar infecciones crónicas relativamente poco inflamatorias y de difícil curación. Por el contrario, los dermatofitos zoófilos y geófilos suelen provocar una llamativa reacción del hospedador que origina lesiones con un elevado componente inflamatorio que responden bien al tratamiento. En algunos casos la infección remite de manera espontánea.



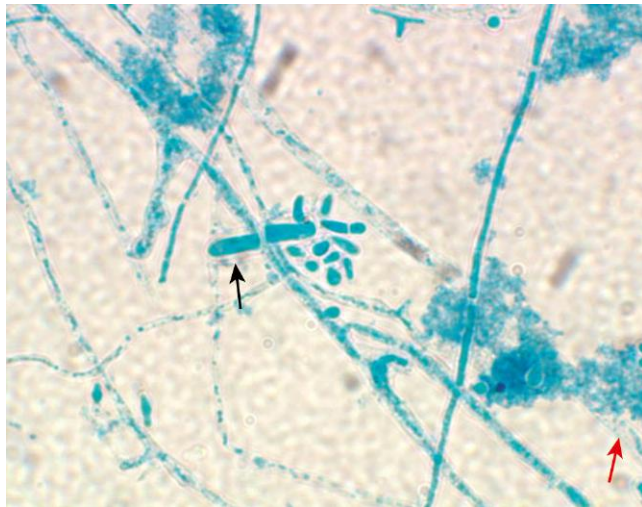
**Figura 70-6** *Epidermophyton floccosum*. Tinción con azul algodón de lactofenol que pone de manifiesto la presencia de macroconidios de pared lisa.



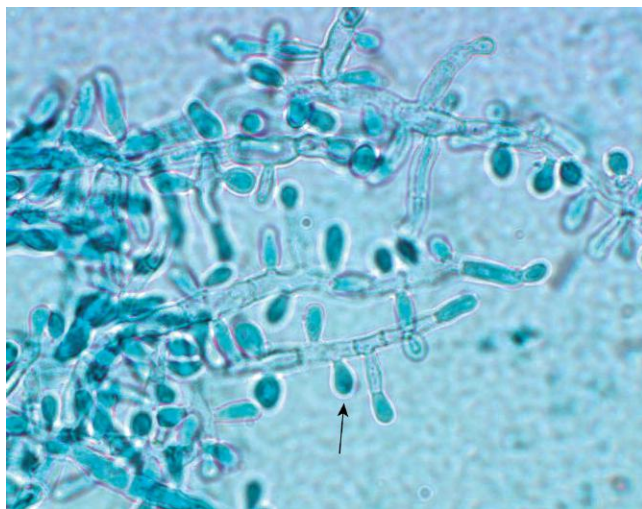
**Figura 70-7** *Microsporum canis*. Tinción con azul algodón de lactofenol que revela la presencia de macroconidios de pared rugosa (flecha negra) y microconidios (flecha roja).



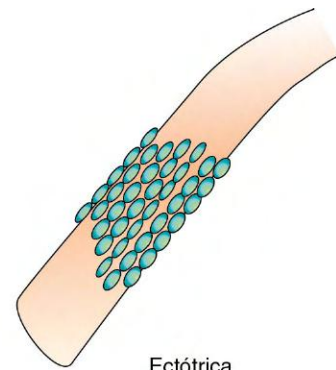
**Figura 70-8** *Trichophyton rubrum*. Tinción con azul algodón de lactofenol que muestra macroconidios multicelulares (flecha negra) y microconidios piriformes (flecha roja).



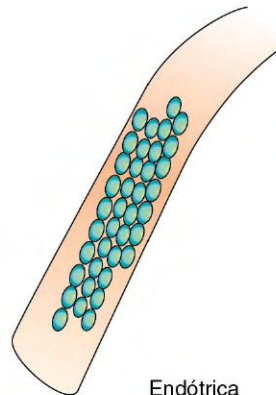
**Figura 70-9** *Trichophyton mentagrophytes*. Tinción con azul algodón de lactofenol que permite observar la presencia de macroconidios en forma de puro (flecha negra) y racimos de microconidios (flecha roja).



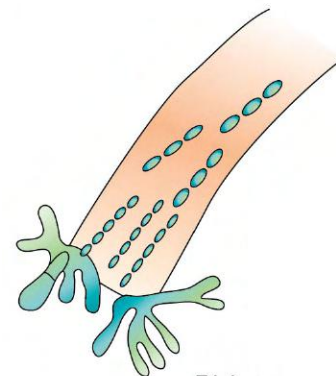
**Figura 70-10** *Trichophyton tonsurans*. Tinción con azul algodón de lactofenol que revela la presencia de microconidios (flecha negra).



**A** Ectótrica



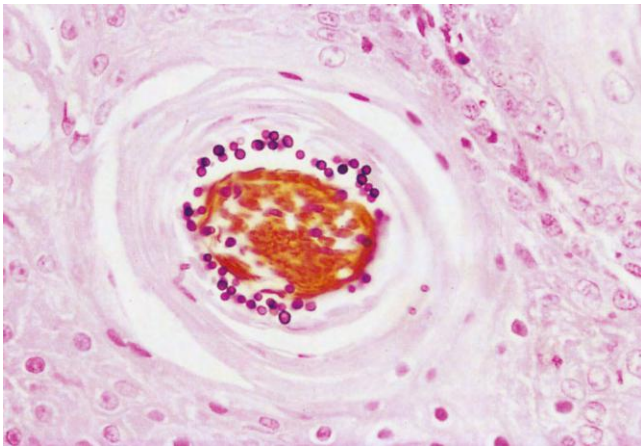
**B** Endótrica



**C** Fávica

**Figura 70-11** Representación esquemática de infección ectótrica del cabello (A), infección endótrica del cabello (B) e infección fávica del cabello (C).

Los dermatofitos presentan una distribución universal (v. tabla 70-3) y la infección se adquiere por transferencia de arthroconidios o hifas, o de material queratinoso que contenga cualquiera de estos elementos, de un hospedador infectado a otro hospedador susceptible no infectado. Los dermatofitos son capaces de persistir en escamas de piel o cabello desprendido durante períodos prolongados, y la infección puede contraerse por contacto directo o de forma indirecta a través de vectores pasivos. Los individuos de ambos sexos y cualquier edad son vulnerables a esta infección, aunque la tiña del cuero cabelludo es más prevalente en niños prepúberes, y la tiña inguinal y la tiña del pie afectan principalmente a

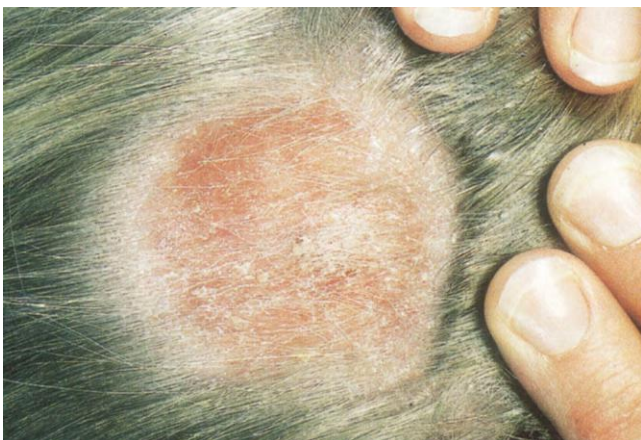


**Figura 70-12** Artroconidios que rodean el tallo de un cabello. Infección ectótrica del cabello producida por *Microsporium canis* (metenamina argéntica de Gomori-hematoxilina y eosina,  $\times 160$ ). (De Connor DH y cols.: *Pathology of infectious diseases*, Stamford, Conn, 1997, Appleton & Lange.)

varones adultos. Aunque las dermatofitosis se registran en todo el planeta, especialmente en las regiones tropicales y subtropicales, la distribución geográfica y la virulencia en el ser humano difieren en cada especie de dermatofitos (v. tabla 70-3). Por ejemplo, la distribución de *Trichophyton concentricum*, agente etiológico de la *tinea imbricata*, se restringe a las islas del Pacífico Sur y Asia, mientras que *T. tonsurans* ha sustituido a *Microsporium audouinii* como principal causa de la tiña del cuero cabelludo en EE.UU. En general, las infecciones producidas por los dermatofitos son endémicas, si bien pueden asumir unas proporciones epidémicas en ciertas situaciones (p. ej., tiña del cuero cabelludo en escolares). De forma global, *T. rubrum* y *T. mentagrophytes* son responsables de un 80-90% de las dermatofitosis.

### Síndromes clínicos

Las dermatofitosis presentan diversas manifestaciones clínicas, que dependen de factores como la especie de dermatofito implicada, el tamaño del inóculo, la localización anatómica del proceso y el estado inmunitario del hospedador. Cualquier manifestación de la enfermedad puede deberse a varias especies de dermatofitos, como se muestra en la tabla 70-1.



**Figura 70-13** Tiña del cuero cabelludo causada por *Microsporium canis*. (De Hay RJ: Cutaneous and subcutaneous mycoses. En Anaisie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA, editores: *Clinical mycology*, Nueva York, 2003, Churchill Livingstone.)



**Figura 70-14** Tiña de la barba causada por *Trichophyton verrucosum*. (De Chandler FW, Watts JC: *Pathologic diagnosis of fungal infections*, Chicago, 1987, American Society for Clinical Pathology Press.)

El modelo clásico de dermatofitosis corresponde a un modelo de tiña con un anillo de descamación inflamatoria con disminución de la inflamación hacia el centro de la lesión. Las tiñas de regiones cutáneas con barba se manifiestan a menudo con placas circulares elevadas de alopecia con eritema y descamación (fig. 70-13) o en forma de pápulas, pústulas, vesículas o queriones (inflamación intensa que afecta al tallo del cabello) de distribución difusa (fig. 70-14). El cabello infectado por determinadas especies, como *M. canis*, *M. audouinii* y *Trichophyton schoenleinii*, suele emitir una fluorescencia amarillo-verdosa cuando se expone a la lámpara de Wood (v. tabla 70-2). Las infecciones de la piel lisa suelen manifestarse con máculas eritematosas descamativas que se expanden en sentido centrípeto creando una zona alopecica central. Las dermatofitosis del pie y la mano se complican con frecuencia por la onicomicosis (fig. 70-15), en la que existe invasión y destrucción de la placa ungueal por parte del hongo. La onicomicosis (tiña de las uñas) se debe a la infección por diversas especies de dermatofitos (v. tabla 70-1) y se estima que afecta a alrededor de un 3% de la población en la mayoría de los países templados. La enfermedad suele afectar más a adultos y las uñas del pie se ven afectadas con



**Figura 70-15** Onicomicosis causada por *Trichophyton rubrum*. (De Hay RJ: Cutaneous and subcutaneous mycoses. En Anaisie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA, editores: *Clinical mycology*, Nueva York, 2003, Churchill Livingstone.)

mayor frecuencia que las de la mano. La infección suele ser crónica y provoca engrosamiento, alteración de la coloración, elevación, aumento de la fragilidad y deformación de las uñas (v. fig. 70-15). *T. rubrum* representa el agente etiológico más frecuente en casi todos los países. En los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) se ha descrito una forma de progresión rápida de la onicomiosis que se inicia en el pliegue ungueal proximal y afecta a las porciones superior y laterales de la uña.

### Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico de laboratorio de las dermatofitosis se basa en la demostración de la presencia de hifas fúngicas mediante microscopia directa de muestras de piel, cabello o uña, y el aislamiento *in vitro* de los microorganismos. Las muestras se tratan con una gota de KOH al 10-20% en un portaobjetos y se examinan a nivel microscópico. Se pueden observar hifas filamentosas hialinas características de los dermatofitos en las muestras de raspado de piel y uñas y de cabello. El blanco de calcoflúor se ha empleado para examinar muestras en busca de elementos fúngicos y se ha asociado a unos resultados excelentes.

Los cultivos son útiles y se practican mediante la introducción de raspados de piel, cabello o uña de las áreas afectadas en medios micológicos estándar, como agar de Sabouraud, con o sin antibióticos, o medio de prueba para el aislamiento de dermatofitos. Las colonias se visualizan tras un período de incubación comprendido entre 7 y 28 días. El aspecto macroscópico y microscópico de las colonias y las necesidades nutricionales se integran en el proceso de identificación.

### Tratamiento

Las infecciones dermatofíticas de carácter localizado que no afectan al cabello ni a las uñas se tratan generalmente de forma eficaz mediante agentes tópicos; las restantes infecciones requieren un tratamiento por vía oral. Entre los agentes tópicos se encuentran los azoles (miconazol, clotrimazol, econazol, tioconazol e itraconazol), la terbinafina y la haloprogrina. La pomada de Whitfield (ácidos benzoico y salicílico) es una alternativa óptima frente a las dermatofitosis, aunque la respuesta al tratamiento suele ser más lenta que las observadas en el caso de otros fármacos con actividad antimicótica específica.

Como fármacos antifúngicos orales con actividad sistémica frente a los dermatofitos cabe citar la griseofulvina, el itraconazol, el fluconazol y la terbinafina. Los azoles y la terbinafina actúan con mayor rapidez y presentan un espectro de actividad más amplio que la griseofulvina, en especial en el tratamiento de la onicomiosis.

### Onicomiosis causada por hongos no dermatofíticos

Algunos hongos miceliales no dermatofíticos, así como especies del género *Candida*, se han asociado a infecciones ungueales (v. tabla 70-1), como *Scopulariopsis brevicaulis*, *Scytalidium dimidiatum*, *Scytalidium hyalinum* y otros hongos pertenecientes a los géneros *Aspergillus*, *Fusarium* y *Candida*. Entre ellos, *S. brevicaulis* y el género *Scytalidium*

son patógenos ungueales bien conocidos. No cabe duda de la capacidad de producción de patología ungueal de los hongos restantes, aunque la interpretación de los cultivos de muestras de uña de estos microorganismos debe efectuarse de forma cautelosa, puesto que pueden representar la mera colonización saprofítica de material ungueal anómalo. Los criterios empleados para determinar la función etiológica de estos hongos engloban su aislamiento en varios casos y la presencia de hifas anómalas o estructuras conidiales en el examen microscópico del material ungueal.

El tratamiento de las infecciones por *S. brevicaulis*, *S. dimidiatum* y *S. hyalinum* reviste una notoria dificultad, ya que estas especies no son sensibles a ningún fármaco antifúngico. La extirpación quirúrgica parcial de las uñas infectadas, junto con la administración de itraconazol o terbinafina por vía oral o un tratamiento intensivo con solución para uñas a base de amorolfina al 5% o pomada de Whitfield, puede lograr una respuesta clínica.

## CASO CLÍNICO Y PREGUNTAS

Una lactante de 6 meses de edad presentó un exantema anular con descamación y bordes elevados en la región lateral de la cara y el cuello.

1. ¿Cuál de las siguientes exposiciones probablemente sea responsable de esta infección?
  - a. Contacto con su manta favorita
  - b. Acurrucarse con el gato de la familia
  - c. Jugar en el arenero del exterior
  - d. Contacto con un jabón «seguro para niños»
2. ¿Cuál de los siguientes es el probable microorganismo causal de la infección?
  - a. *M. canis*
  - b. *M. audouinii*
  - c. *Candida albicans*
  - d. *T. tonsurans*
3. ¿Cómo haría usted el diagnóstico?
  - a. Estudio microscópico de un raspado cutáneo tratado con KOH
  - b. Serología
  - c. Biopsia cutánea teñida con GMS
  - d. Hemocultivo

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

### BIBLIOGRAFÍA

- Chandler FW, Watts JC: *Pathologic diagnosis of fungal infections*, Chicago, 1987, American Society for Clinical Pathology Press.
- Hay RJ: Cutaneous and subcutaneous mycoses. In Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA, editors: *Clinical mycology*, New York, 2003, Churchill Livingstone.
- Hiruma M, Yamaguchi H: Dermatophytes. In Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA, editors: *Clinical mycology*, New York, 2003, Churchill Livingstone.
- Summerbell RC: *Trichophyton, Microsporum, Epidermophyton*, and agents of superficial mycoses. In Versalovic J, et al, editor: *Manual of clinical microbiology*, ed 10, Washington, DC, 2011, American Society for Microbiology Press.



## RESPUESTAS

---

1. Los dos pacientes parecen estar sufriendo una dermatofitosis. A la vista de los datos clínicos y epidemiológicos, cabría esperar la infección por un patógeno zoófilo, como *M. canis* o una especie del género *Trichophyton*.

2. El primer paso para hacer el diagnóstico sería examinar los raspados cutáneos y el cabello utilizando KOH y blanco de calcoflúor. El diagnóstico etiológico específico precisa el cultivo del cabello y de los raspados cutáneos, seguido por una evaluación del aspecto macroscópico y microscópico del hongo cultivado. En el caso de los dermatofitos, la identificación adicional se puede realizar evaluando las necesidades nutricionales del hongo utilizando medios de cultivo especiales para dermatofitos.

3. Esta infección, tiña de la barba, precisará tratamiento con un fármaco como terbinafina o itraconazol. Además, se debe desaconsejar el contacto boca-hocico.

4. La transmisión habitual de un dermatofito zoófilo es del animal al ser humano.

## CASO CLÍNICO: RESPUESTAS

---

1. b. Acurrucarse con el gato de la familia
2. a. *M. canis*
3. a. Estudio microscópico de un raspado cutáneo tratado con KOH

# Micosis subcutáneas

Una ecoturista de 40 años realizó un viaje extenso por la selva de Costa Rica. A lo largo de sus vacaciones acampó, trepó a árboles, vadeó riachuelos, caminó a través de fango y soportó lluvias torrenciales. Perdió los zapatos alrededor de 2 semanas después del comienzo de su aventura y continuó caminando descalza durante otras tantas semanas. En esta última etapa sufrió pequeños cortes y abrasiones en ambos pies. Aproximadamente 6 meses después de regresar a su domicilio, en el medio oeste de EE.UU., observa la presencia de una ligera tumefacción en el pie derecho, sin dolor ni inflamación ni secreción, por lo que decide acudir a consulta.

1. ¿Cuál es el diagnóstico diferencial de este proceso?
2. ¿Qué tipos de hongos podrían haber causado esta infección?
3. ¿Cómo elaboraría usted el diagnóstico de este caso?
4. ¿Qué alternativas terapéuticas existen y qué probabilidad de éxito tiene cada una de ellas?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

Un gran número de patógenos fúngicos produce lesiones subcutáneas que forman parte de su proceso patológico; sin embargo, algunos hongos suelen introducirse de forma traumática en la piel y tienden a afectar las capas profundas de la dermis, el tejido subcutáneo y el hueso. Aunque en última instancia pueden cursar con lesiones en la superficie cutánea, rara vez se diseminan a órganos distantes. En general, la evolución clínica de estas micosis es crónica e insidiosa, y las infecciones establecidas son resistentes a casi todos los tratamientos antifúngicos. Las principales micosis subcutáneas son la esporotricosis linfocutánea, la cromoblastomicosis, el micetoma eumicótico, la cigomicosis subcutánea y la feohifomicosis subcutánea. En el [capítulo 74](#) se describen por separado dos procesos fúngicos o pseudofúngicos subcutáneos, la lobomicosis y la rinosporidiosis.

La esporotricosis linfocutánea se debe a un único patógeno fúngico, *Sporothrix schenckii*, mientras que las restantes micosis subcutáneas son síndromes clínicos de diversas etiologías fúngicas ([tabla 71-1](#)). Generalmente se considera que el potencial patógeno de los hongos causantes de las micosis subcutáneas es bajo; estos microorganismos se aíslan con frecuencia en el suelo, la madera o la vegetación en descomposición. En su mayor parte, la exposición es profesional o está relacionada con aficiones (p. ej., jardinería, recogida de leña). Los pacientes infectados no suelen presentar ninguna deficiencia inmunológica subyacente.

## ESPOROTRICOSIS LINFOCUTÁNEA (caso clínico 71-1)

El agente etiológico de la esporotricosis linfocutánea es *Sporothrix schenckii*, un hongo dimórfico ubicuo en el suelo y la vegetación en descomposición. La infección es crónica y se caracteriza por la aparición de lesiones nodulares y ulceradas a lo largo de los vasos linfáticos que drenan el punto primario de inoculación ([fig. 71-1](#)). La diseminación a otras localizaciones, como el hueso, el ojo, el pulmón o el sistema nervioso central, es muy infrecuente (<1% de todos los casos) y

no se incluye en este capítulo. A temperatura ambiente, *S. schenckii* crece en forma de un hongo micelial ([fig. 71-2](#)), y a 37 °C y en tejidos se desarrolla como una levadura pleomorfa ([fig. 71-3](#); v. [tabla 71-1](#)).

### Morfología

*S. schenckii* presenta dimorfismo térmico. Los cultivos de las formas miceliales proliferan con rapidez y poseen una superficie membranosa arrugada que gradualmente adopta una coloración marrón, bronceada o negruzca. A nivel microscópico, la forma micelial se compone de hifas tabicadas hialinas y estrechas que producen un gran número de conidios ovalados (2 × 3 μm a 3 × 6 μm) situados en unos delicados esterigmas u organizadas en una roseta o una formación de «pétalos de margarita» sobre los conidióforos (v. [fig. 71-2](#)). La fase de levadura está formada por células levaduriformes esféricas, ovaladas o alargadas (en forma de «puro»), con un diámetro comprendido entre 2 y 10 μm, y yemas únicas o (rara vez) múltiples (v. [tabla 71-1](#) y [fig. 71-3](#)). Aunque ésta es la «fase tisular» de *S. schenckii*, en raras ocasiones se observan formas de levadura en el estudio histopatológico del tejido.

### Epidemiología

Generalmente, la esporotricosis es una enfermedad esporádica cuya frecuencia es mayor en los climas más templados. En la actualidad, las principales zonas conocidas de endemidad corresponden a Japón, Norteamérica y Sudamérica, especialmente México, Brasil, Uruguay, Perú y Colombia. Se han descrito algunos brotes de la infección asociados a actividades forestales, mineras y de jardinería. La infección clásica se asocia a la inoculación traumática de tierra, vegetales o materia orgánica contaminados por el hongo. La transmisión zoonótica se ha relacionado con actividades de caza de armadillo y con gatos infectados. Se ha comunicado un brote reciente de esporotricosis transmitida por gatos que afectó a 178 individuos entre 1998 y 2001 en Río de Janeiro (Brasil).

**Tabla 71-1** Hongos implicados con frecuencia en las micosis subcutáneas

| Enfermedad                     | Agente(s) etiológico(s)  | Morfología típica en tejidos  | Reacción habitual del hospedador   |
|--------------------------------|--|---|--|
| Esporotricosis                 | <i>Sporothrix schenckii</i>  | Levaduras pleomorfas, esféricas, ovaladas o en forma de puro, diámetro de 2-10 $\mu\text{m}$ con yemas solitarias o múltiples (infrecuentes)<br>Véase la <a href="#">figura 71-3</a>  | Un material mixto granulomatoso y supurativo de Splendore-Hoepli rodea al hongo (cuerpo asteroide)<br>Véase la <a href="#">figura 71-4</a> |
| Cromoblastomicosis             | <i>Cladophialophora (Cladosporium) carrionii</i><br><i>Fonsecaea compacta</i><br><i>Fonsecaea pedrosoi</i><br><i>Phialophora verrucosa</i><br>Género <i>Rhinodadiella</i><br>Género <i>Exophiala</i>                 | Grandes células muriformes esféricas de pared gruesa, de diámetro de 6-12 $\mu\text{m}$ y color marrón (cuerpos escleróticos) con tabiques a lo largo de uno o dos planos; pueden existir hifas pigmentadas<br>Véase la <a href="#">figura 71-6</a>     | Mixta granulomatosa y supurativa<br>Hiperplasia pseudoepiteliomatosa   |
| Micetoma eumicótico            | Género <i>Phaeoacremonium</i><br>Género <i>Fusarium</i><br><i>Aspergillus nidulans</i><br><i>Scedosporium apiospermum</i><br>Género <i>Madurella</i><br><i>Exophiala jeanselmei</i> entre otros                      | Gránulos, de diámetro comprendido entre 0,2 y varios mm, formados por hifas tabicadas hialinas (gránulos pálidos) o dematiáceas (gránulos oscuros) anchas (2-6 $\mu\text{m}$ ) que se ramifican y forman clamidoconidios                                | Supurativa con abundantes abscesos, fibrosis y fístulas; material de Splendore-Hoepli  |
| Entomofotoromicosis subcutánea | <i>Basidiobolus ranarum (haptosporus)</i><br><i>Conidiobolus coronatus</i>   | Fragmentos cortos de hifas teñidos débilmente, diámetro de 6-25 $\mu\text{m}$ , lados no paralelos, paucitabicadas, ramificaciones aleatorias<br>Véase la <a href="#">figura 71-10</a>  | Abscesos eosinófilos y tejido de granulación; material de Splendore-Hoepli rodeando a las hifas  |
| Feohifomicosis subcutánea      | <i>Exophiala jeanselmei</i><br><i>Wangiella dermatitidis</i><br>Género <i>Bipolaris</i><br>Género <i>Alternaria</i><br>Género <i>Chaetomium</i><br>Género <i>Curvularia</i><br>Género <i>Phialophora</i> entre otros | Hifas pigmentadas (marrones), diámetro de 2-6 $\mu\text{m}$ , con o sin ramificaciones; a menudo presentan constricciones en los tabiques prominentes; pueden existir células levaduriformes y clamidoconidios<br>Véase la <a href="#">figura 71-11</a> | Granulomas subcutáneos quísticos o sólidos; la epidermis suprayacente rara vez se ve afectada  |

Modificada de Chandler FW, Watts JC: *Pathologic diagnosis of fungal infections*, Chicago, 1987, American Society for Clinical Pathology Press.

## Síndromes clínicos

La esporotricosis linfangítica se desarrolla habitualmente tras un traumatismo local en una extremidad. El lugar inicial de la infección adopta el aspecto de un nódulo pequeño que puede ulcerarse. Alrededor de 2 semanas después de la aparición de la lesión inicial se forman nódulos linfáticos secundarios que se componen de una cadena lineal de nódulos subcutáneos indoloros que se extienden en sentido proximal a lo largo de la trayectoria del drenaje linfático de la lesión

primaria (v. [fig. 71-1](#)). Con el paso del tiempo, los nódulos se ulceran y secretan pus. Las lesiones cutáneas primarias pueden mantenerse «fijas» sin diseminación linfangítica. Desde el punto de vista clínico, las lesiones son nodulares, verrugosas o ulceradas y, a nivel macroscópico, remedian un proceso neoplásico, como un carcinoma epidermoide. Es preciso descartar también otras causas infecciosas de lesiones linfangíticas y ulcerosas, como las infecciones por micobacterias y nocardias.

### CASO CLÍNICO 71-1

#### Esporotricosis

Haddad y cols. (*Med Mycol* 40:425-427, 2002) describieron un caso de esporotricosis linfangítica tras una lesión con un espina de pescado. El paciente era un pescador de 18 años residente en una zona rural del estado de São Paulo que se produjo lesiones en el tercer dedo de la mano izquierda con las espinas dorsales de un pez que capturó mientras trabajaba. Posteriormente, el paciente presentó edema, ulceración, dolor y secreción purulenta alrededor de la zona lesionada. El médico de cabecera interpretó la lesión como un proceso piógeno bacteriano y le recetó un ciclo de tetraciclina oral durante 7 días. No se observó mejoría alguna y se cambió el tratamiento por cefalexina, con resultados parecidos.

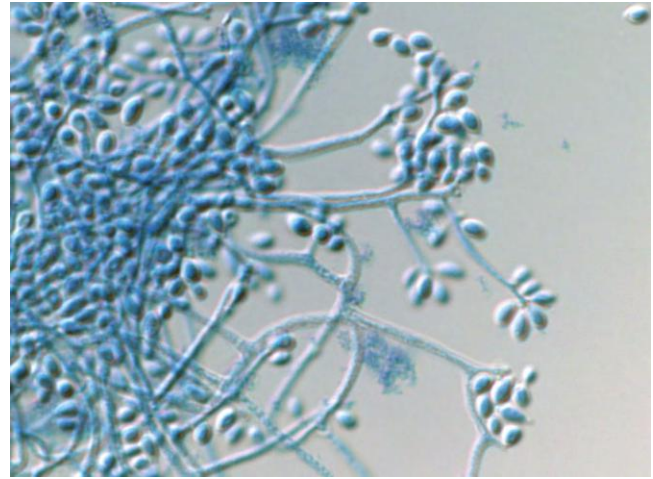
A la exploración a los 15 días del accidente, el paciente tenía una úlcera supurada con nódulos en el dorso de la mano y el brazo izquierdo que formaba un patrón linfangítico nodular ascendente. Los diagnósticos que se plantearon fueron esporotricosis linfangítica localizada, leishmaniasis esporotricótica y micobacteriosis

atípica (*Mycobacterium marinum*). El estudio histológico de la lesión mostró un patrón de inflamación granulomatosa crónico ulcerado, con microabscesos intraepidérmicos. No se identificaron bacilos ácido-alcohol resistentes ni hongos. El cultivo de la biopsia en medio de agar Sabouraud mostró un hongo caracterizado por hifas delgadas tabicadas con conidios organizados en forma de una roseta en el extremo de los conidióforos, compatible con *Sporothrix schenckii*. La reacción intradérmica frente a esporotriquina también fue positiva. El paciente recibió tratamiento con yoduro potásico oral y el cuadro se resolvió tras 2 meses de tratamiento.

La presentación clínica de este caso es típica de esporotricosis, pero la fuente de la infección (espina de pescado) es rara. A pesar de la mayor incidencia de infecciones por *M. marinum* entre los marineros y los trabajadores de acuarios, se debe pensar en la esporotricosis cuando estos trabajadores muestren lesiones con un patrón linfangítico ascendente tras haberse lesionado mientras manipulaban pescado.



**Figura 71-1** Forma linfocutánea clásica de la esporotricosis en la que se observa una cadena de nódulos subcutáneos a lo largo de las vías linfáticas de drenaje del brazo. (De Chandler FW, Watts JC: *Pathologic diagnosis of fungal infections*, Chicago, 1987, American Society for Clinical Pathology Press.)



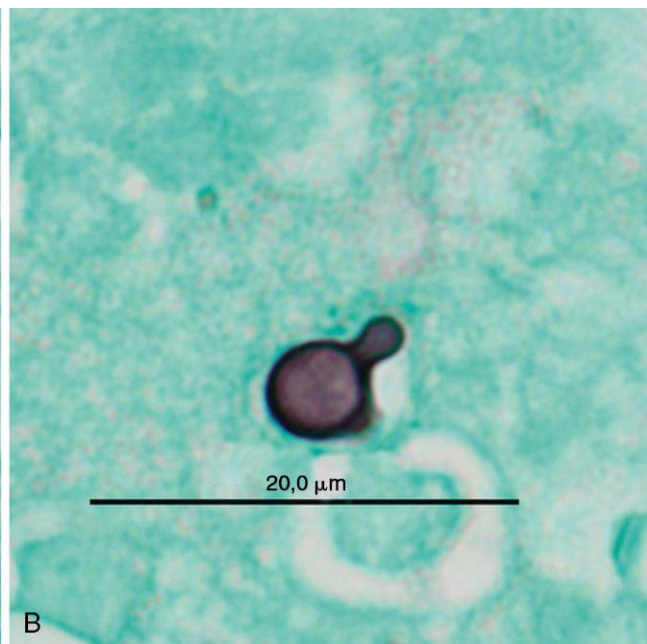
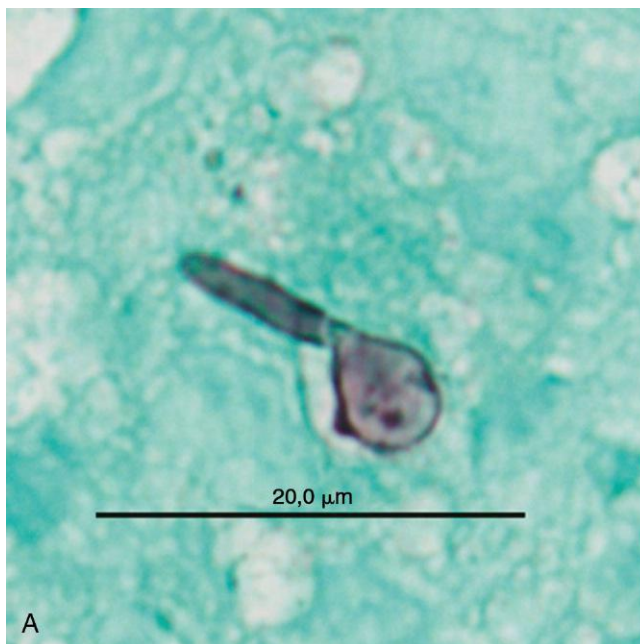
**Figura 71-2** Fase micelial de *Sporothrix schenckii*.

### Diagnóstico de laboratorio

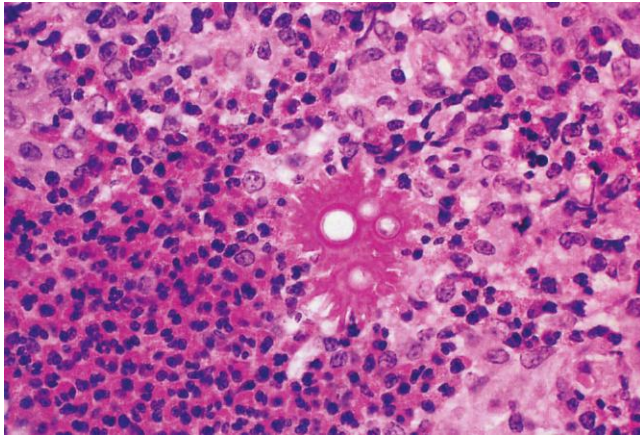
El diagnóstico definitivo suele necesitar el cultivo de pus o tejido infectado. *S. schenckii* es capaz de crecer en diversos medios micológicos tras un período de incubación de 2 a 5 días, y se desarrolla como una levadura de gemación a 35 °C o una forma micelial a 25 °C (v. figs. 71-2, 71-3). La confirmación de laboratorio se logra mediante la conversión de la forma micelial en la forma en fase de levadura mediante el subcultivo a 37 °C o bien a través de la prueba inmunológica de exoantígenos. En los tejidos, el microorganismo se desarrolla como una levadura pleomorfa de gemación de tamaño comprendido entre 2 y 10  $\mu\text{m}$  (v. fig. 71-3), la cual se observa de forma muy infrecuente en el ser humano. El aspecto del material de Splendore-Hoeppli que rodea a las células en fase de levadura (cuerpo asteroide) puede resultar de utilidad (v. fig. 71-4), aunque también se observa en otros tipos de infección (v. tabla 71-1).

### Tratamiento

El tratamiento clásico de la esporotricosis linfocutánea consiste en la administración de yoduro de potasio en solución saturada. La eficacia y el bajo coste de este fármaco lo convierten en una opción conveniente, especialmente en los países en vías de desarrollo; no obstante, ha de administrarse a diario a lo largo de 3 o 4 semanas y produce efectos secundarios (como náuseas, hipertrofia de glándulas salivales) con cierta frecuencia. Se ha demostrado que el itraconazol es una alternativa segura y muy eficaz a dosis bajas, por lo que actualmente constituye el tratamiento de elección. A los pacientes que no responden se les pueden pautar dosis más altas de itraconazol, terbinafina o yoduro potásico. El fluconazol debe reservarse para los que no toleran estos fármacos. Aunque es rara, la remisión espontánea se describió en 13 de los 178 casos registrados en Brasil. La aplicación local de calor también ha demostrado ser eficaz.



**Figura 71-3** A y B, Biopsia pulmonar de una esporotricosis diseminada. La levadura de A tiene un brote largo con forma de puro (tinción de metenamina argéntica de Gomori). (De Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA, editores: *Clinical mycology*, Londres, 2009, Churchill Livingstone.)



**Figura 71-4** Cuerpo asteroide en un caso de esporotricosis. Las células levaduriformes esféricas están rodeadas de material de Splendore-Hoeppli (hematoxilina y eosina,  $\times 160$ ). (De Connor DH y cols.: *Pathology of infectious diseases*, Stamford, Conn, 1997, Appleton & Lange.)



**Figura 71-5** Cromoblastomicosis del pie y la pierna. (De Connor DH y cols.: *Pathology of infectious diseases*, Stamford, Conn, 1997, Appleton & Lange.)

## CROMBLASTOMICOSIS (caso clínico 71-2)

La cromoblastomicosis (cromomicosis) es una infección fúngica crónica que afecta a la piel y los tejidos subcutáneos y se caracteriza por el desarrollo de nódulos o placas verrugosas de crecimiento lento (v. fig. 71-5). La cromoblastomicosis es más prevalente en los trópicos, en los que el ambiente templado húmedo y la costumbre de no utilizar calzado ni ropa protectora predisponen a la inoculación directa con tierra o materia orgánica infectada. Los microorganismos que se asocian más a menudo a la cromoblastomicosis son hongos pigmentados (dematiáceos) pertenecientes a los géne-

ros *Fonsecaea*, *Cladosporium*, *Exophiala*, *Cladophialophora* y *Phialophora* (v. tabla 71-1).

### Morfología

Los hongos responsables de la cromoblastomicosis son hongos miceliales dematiáceos (con pigmentación natural) y la mayoría de ellos son capaces de producir diversas formas cuando se cultivan *in vitro*. Por ejemplo, las especies del género *Exophiala* pueden crecer como formas miceliales y generar células portadoras de conidios denominados **anélidas** y como células levaduriformes en las colonias recién aisladas. Aunque la forma básica de estos microorganismos es un hongo micelial tabicado pigmentado, los distintos mecanismos de esporulación producidos en cultivo dificultan su identificación específica.

En contraposición a la diversidad morfológica observada en los cultivos, los hongos causantes de cromoblastomicosis forman en los tejidos células muriformes (es decir, cuerpos escleróticos de Medlar) de color marrón castaño como consecuencia de la melanina presente en sus paredes celulares (fig. 71-6; tabla 71-1). Las células muriformes se dividen por septación interna y aparecen como células con líneas verticales y horizontales en un mismo plano o en diferentes planos (v. fig. 71-6). Junto con las células muriformes pueden aparecer hifas pigmentadas. Las células fúngicas pueden hallarse en forma libre en el tejido, aunque la mayoría de las veces se encuentran en el interior de macrófagos o células gigantes.

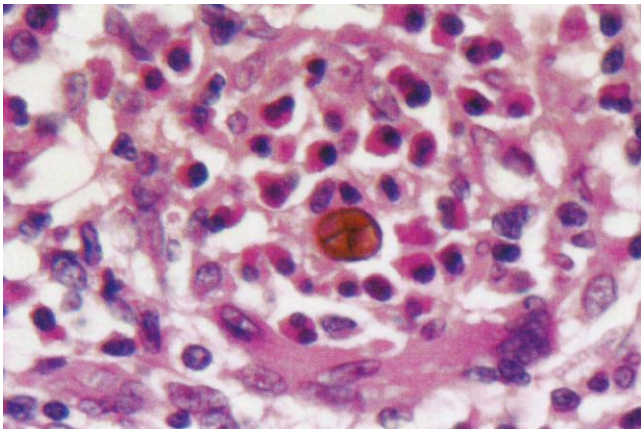
### Epidemiología

Por lo general, la cromoblastomicosis afecta a personas que trabajan en zonas rurales de las regiones tropicales. Los agentes etiológicos crecen en las plantas leñosas y el suelo. La mayor parte de las infecciones se dan en varones y afectan a las piernas y los brazos, posiblemente como consecuencia de una exposición profesional. Otras localizaciones corporales son los hombros, el cuello, el tronco, las nalgas, la cara y las orejas. Algunos factores climáticos locales pueden influir en la distribución de las distintas infecciones y los agentes etiológicos. Por ejemplo, las infecciones causadas por *Fonsecaea pedrosoi* en Madagascar se observan en zonas con altas precipitaciones (200-300 cm anuales), mientras que las causadas por *Cladophialophora carrionii* en esa misma isla se dan en áreas de escasas precipitaciones (50-60 cm anuales). En el continente americano, *F. pedrosoi* representa el principal

### CASO CLÍNICO 71-2

#### Cromoblastomicosis

Marques y cols. (*Med Mycol* 42:261-261, 2004) describieron el caso de un granjero brasileño de 52 años que consultó por lesiones cutáneas oscuras pruriginosas. El problema había surgido 2 años antes y había progresado lentamente desde ese momento. El paciente no refería traumatismos previos, pero recordaba una picadura de insecto en el brazo izquierdo. Inicialmente la lesión se había originado a este nivel en forma de una pápula pequeña eritematosa y elevada. Posteriormente, el paciente presentó un nuevo brote de lesiones en la pierna izquierda y, de forma más reciente, en la frente y la mitad izquierda de la cara. La exploración física mostró lesiones extensas en forma de placas descamativas en distintos lugares de la cara, la pierna y el brazo. El estudio directo de las biopsias de las lesiones con KOH mostró numerosas células escleróticas redondeadas pigmentadas y con división bilateral (cuerpos de Medlar), lo que confirmaba el diagnóstico de cromoblastomicosis. Los cultivos de las biopsias mostraron un hongo muy pigmentado, que se pudo reconocer por la formación característica de conidios como *Rhinocladiella aquaspersa*. Las lesiones mejoraron con ketoconazol y se redujo el prurito. Por desgracia, no se pudo continuar el seguimiento del paciente. La cromoblastomicosis por *R. aquaspersa* es relativamente infrecuente. Además, este caso es poco frecuente porque las lesiones se dispersaron por tres regiones anatómicas distintas. Es muy rara la afectación de la cara.



**Figura 71-6** Célula muriforme de color marrón, o cuerpo de Medlar, de la cromoblastomycosis (hematoxilina y eosina,  $\times 250$ ). (De Connor DH y cols.: *Pathology of infectious diseases*, Stamford, Conn, 1997, Appleton & Lange.)

microorganismo implicado en las cromoblastomycosis y sus lesiones suelen afectar a las extremidades inferiores. Por el contrario, el agente etiológico más frecuente en Australia es *C. carrionii* y las lesiones se localizan la mayoría de las veces en las extremidades superiores, especialmente en las manos. No se ha descrito la transmisión horizontal en el ser humano.

### Síndromes clínicos

La cromoblastomycosis tiende a ser una entidad pruriginosa progresiva indolente crónica y resistente al tratamiento. En la mayor parte de los casos los pacientes no consultan hasta que la infección está bien establecida. La enfermedad se manifiesta con pequeñas pápulas verrugosas cuyo tamaño aumenta lentamente. Se han descrito varias variantes morfológicas de la enfermedad que comprenden desde lesiones verrugosas hasta placas aplanadas. Las infecciones establecidas se manifiestan con grandes proliferaciones verrugosas semejantes a una coliflor que suelen agruparse en una misma región (v. fig. 71-5). Pueden formarse lesiones secundarias debidas a la autoinoculación. A menudo, las lesiones tipo placa desarrollan una cicatriz central conforme aumenta su tamaño. Pueden tener lugar procesos de ulceración y formación de quistes. Las lesiones de gran tamaño son hiperqueratósicas y la extremidad está muy distorsionada debido a la fibrosis y el linfedema secundario (v. fig. 71-5). El individuo puede contraer una infección bacteriana secundaria que contribuye a la linfadenitis regional, la linfangiectasia y la elefantiasis final.

### Diagnóstico de laboratorio

Las manifestaciones clínicas (v. fig. 71-5), los hallazgos anatómopatológicos de células muriformes marrones (v. fig. 71-6) y el aislamiento en cultivo de uno de los hongos implicados en esta infección (v. tabla 71-1) permiten confirmar el diagnóstico. Las muestras por raspado obtenidas a partir de la superficie de lesiones verrugosas con pequeños puntos oscuros pueden revelar las células características cuando se tratan con hidróxido potásico (KOH) al 20%. Las muestras de biopsia sometidas a la tinción de hematoxilina-eosina (H-E) (v. cap. 68) también ponen de manifiesto la presencia del microorganismo en la epidermis o microabscesos que contienen macrófagos y células gigantes. La reacción inflamatoria es supurativa y granulomatosa, y se observa fibrosis dérmica e hiperplasia pseudoepiteliomatosa. Los microorganismos se cultivan con facilidad a partir de las lesiones, aunque su identificación puede entrañar algunas dificultades. No se ha

comercializado ninguna prueba serológica para la cromoblastomycosis.

### Tratamiento

Con frecuencia, el tratamiento con antifúngicos específicos carece de eficacia debido al avanzado estado de la infección en el momento de la presentación. El itraconazol y la terbinafina parecen constituir los fármacos más eficaces. Más recientemente se ha empleado el posaconazol, con resultados limitados. En los casos resistentes, estos compuestos se suelen combinar con flucitosina. Estos fármacos se combinan con frecuencia con flucitosina en los casos refractarios. Se ha tratado de reducir las lesiones de mayor tamaño mediante la aplicación de calor o frío local antes de la administración de antifúngicos con el propósito de mejorar la respuesta. La cirugía no está indicada debido al riesgo de recidivas en la cicatriz. Las lesiones de larga duración pueden presentar un carcinoma epidermoide, por lo que es preciso practicar una biopsia de cualquier lesión con áreas atípicas o proliferaciones carnosas para descartar esta complicación.

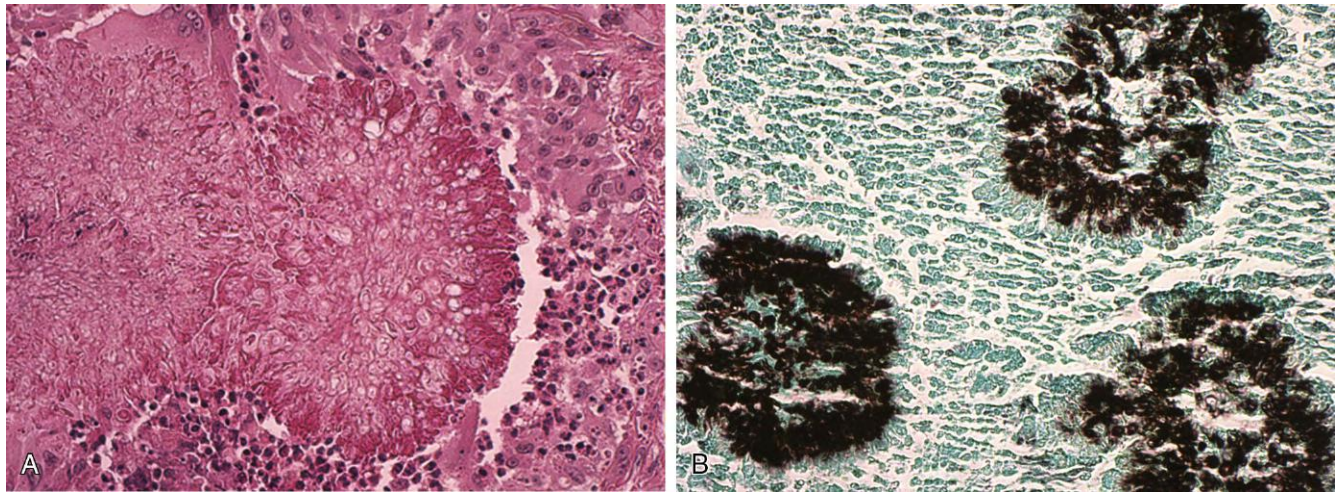
## MICETOMA EUMICÓTICO

Los micetomas eumicóticos se deben a la infección por un hongo verdadero, a diferencia de los micetomas actinomicóticos, que están causados por actinomicetos aerobios (bacterias). Esta sección se ocupará exclusivamente de los micetomas eumicóticos.

Al igual que sucede en la cromoblastomycosis, la mayor parte de los micetomas eumicóticos se registran en las regiones tropicales. Desde el punto de vista clínico, un micetoma se define como un proceso infeccioso granulomatoso crónico localizado que afecta a tejidos cutáneos y subcutáneos. Se caracteriza por la formación de numerosos granulomas y abscesos, los cuales contienen grandes agregados de hifas fúngicas conocidos como **gránulos** o **granos**. Estos granos albergan células que presentan unas llamativas modificaciones de sus estructuras internas y externas, desde reduplicaciones de la pared celular hasta la formación de una matriz extracelular que actúa como cemento. Los abscesos drenan al exterior a través de la piel y con frecuencia expulsan gránulos. El proceso puede ser bastante amplio y deformador, y conlleva la destrucción de músculo, fascias y hueso. Los hongos responsables de los micetomas eumicóticos conforman un grupo muy diverso; pertenecen a géneros como *Phaeoacremonium*, *Curvularia*, *Fusarium*, *Madurella*, *Exophiala*, *Pyrenochaeta*, *Leptosphaeria* y *Scedosporium* (v. tabla 71-1).

### Morfología

Los gránulos de los micetomas eumicóticos están formados por hifas fúngicas tabicadas con una anchura de 2 a 6  $\mu\text{m}$  (o más); son dematiáceos (granos negros) o hialinos (granos pálidos o blancos), dependiendo de cuál sea el agente etiológico de la enfermedad (v. fig. 71-7). Con frecuencia, las hifas están distorsionadas y adoptan morfologías y tamaños singulares. Con frecuencia se observa la presencia de grandes clamidoconidios esféricos de pared gruesa. Las hifas pueden embeberse en una sustancia amorfa que actúa como cemento. El material de Splendore-Hoeppli suele hallarse entre los elementos miceliales en la periferia del gránulo. Los gránulos eumicóticos se diferencian de los actinomicóticos en sus características morfológicas (filamentos ramificados frente a hifas tabicadas y clamidoconidios) y de tinción (bacilos en rosario grampositivos frente a hifas positivas para la tinción de ácido peryódico de Schiff [PAS] y metenamina argéntica



**Figura 71-7** A, Gránulo de micetoma de *Curvularia geniculata*. B, Hifas dematiáceas compactas y clamidoconidios en el seno de una sustancia parecida al cemento.

de Gomori [GMS]) (v. cap. 68). La identificación definitiva del hongo (o actinomiceto) implicado suele exigir el cultivo del microorganismo.

### Epidemiología

Los micetomas se observan principalmente en regiones tropicales con escasas precipitaciones. Los micetomas eumicóticos son más prevalentes en África y el subcontinente indio, aunque también se observan en Brasil, Venezuela y Oriente Medio. Los pacientes se infectan a partir de fuentes ambientales por la introducción percutánea traumática del agente etiológico en alguna parte corporal expuesta. La afectación más frecuente se da en los pies y las manos, aunque también se pueden observar infecciones en la espalda, los hombros y la pared torácica. Los varones se ven afectados con una frecuencia mayor que las mujeres. Los hongos causantes de los micetomas eumicóticos son distintos en cada país, y las especies que son prevalentes en una zona geográfica no suelen serlo en otras. Los micetomas no son contagiosos.

### Síndromes clínicos

De modo semejante a lo que sucede en la cromoblastomycosis, los pacientes con un micetoma eumicótico suelen acudir a consulta con una infección de larga duración. La lesión inicial es un nódulo o placa subcutánea indolora de pequeño tamaño que crece de forma lenta y progresiva. Conforme se desarrolla el micetoma, el área afectada se hipertrofia gradualmente hasta desfigurarse como consecuencia de la inflamación y la fibrosis crónicas. Con el paso del tiempo aparecen fistulas en la superficie cutánea que drenan un líquido serosanguinolento que suele contener gránulos visibles a simple vista. La infección suele atravesar los planos tisulares y origina la destrucción local de músculo y hueso. Es muy infrecuente la diseminación hematogena o linfática desde un foco primario hasta una localización distante o las vísceras.

### Diagnóstico de laboratorio

La clave del diagnóstico del micetoma eumicótico radica en la demostración de la presencia de granos o gránulos. Los granos pueden observarse a simple vista en las fistulas de drenaje o en una preparación microscópica. También se puede obtener material mediante una biopsia quirúrgica profunda.

Los granos se tratan con KOH al 20% para su visualización a nivel microscópico. Habitualmente se observa con claridad la presencia de hifas y de pigmentación. Se pueden lavar los granos con el fin de cultivarlos o fijarlos y cortarlos para estudio anatomopatológico.

Los granos se visualizan con facilidad en tejidos teñidos con H-E (v. fig. 71-7). Pueden ser valiosas algunas tinciones especiales, como las tinciones de PAS y GMS. A pesar de que el color, la forma, el tamaño y la morfología microscópica pueden ser característicos de cada agente etiológico, la identificación definitiva del microorganismo suele precisar su cultivo. Casi todos los microorganismos son capaces de crecer en los medios micológicos estándar; sin embargo, la inclusión de un antibiótico, como la penicilina, permite inhibir el crecimiento de bacterias contaminantes que podrían desplazar al hongo.

### Tratamiento

El tratamiento del micetoma eumicótico no suele obtener resultados satisfactorios. La respuesta de los distintos hongos causantes de la enfermedad a la anfotericina B, el ketoconazol o el itraconazol es variable y, a menudo, escasa, aunque estos tratamientos pueden ralentizar la evolución del proceso. Recientemente se han descrito respuestas prometedoras con el tratamiento con terbinafina, voriconazol y posaconazol. En general, la escisión local carece de eficacia o es inviable, y la amputación constituye el único tratamiento definitivo. La decisión de proceder a la amputación ha de tener en cuenta la velocidad de progresión, los síntomas, la disponibilidad de prótesis adecuadas y las circunstancias de cada paciente, ya que se trata de infecciones de progresión lenta que pueden ralentizarse al administrar un tratamiento antifúngico específico. Por todas estas razones, es obligatorio diferenciar el micetoma eumicótico del micetoma actinomicótico. El tratamiento farmacológico suele ser eficaz en los pacientes con esta última entidad.

## ENTOMOFTOROMICOSIS SUBCUTÁNEA

La entomoftoromicosis subcutánea, también llamada cigomycosis subcutánea, se debe a la infección por Mucormycetes del orden Entomophthorales: *Conidiobolus coronatus* y *Basidiobolus ranarum* (*haptosporus*) (v. tabla 71-1).



**Figura 71-8** Cigomicosis subcutánea causada por *Conidiobolus coronatus*. (De Chandler FW, Watts JC: *Pathologic diagnosis of fungal infections*, Chicago, 1987, American Society for Clinical Pathology Press.)



**Figura 71-9** Entomofotoromicosis subcutánea causada por *Basidiobolus ranarum*. El muslo derecho está muy inflamado e indurado. (De Chandler FW, Watts JC: *Pathologic diagnosis of fungal infections*, Chicago, 1987, American Society for Clinical Pathology Press.)

Ambas especies de hongos causan una forma subcutánea crónica de mucormicosis que se produce esporádicamente como consecuencia de la inoculación traumática del hongo presente en residuos vegetales en los climas tropicales. Los patógenos se diferencian en la localización anatómica de la infección: *B. ranarum* causa una infección subcutánea de las extremidades proximales en la población pediátrica, mientras que la infección por *C. coronatus* se localiza en el área facial, predominantemente en el adulto (figs. 71-8, 71-9).

### Morfología

La morfología de los hongos causantes de la entomofotoromicosis subcutánea en los tejidos difiere de la de los Mucormycetes mucoráceos. Las hifas aparecen en un número reducido y, a menudo, en forma de fragmentos rodeados de material de Splendore-Hoeppli muy eosinófilo (fig. 71-10). La respuesta inflamatoria es granulomatosa y rica en eosinófilos. Los fragmentos de hifa presentan una pared delgada y se tiñen débilmente. Aunque son infrecuentes, los tabiques son más prominentes que los observados en la familia Mucoraceae. Las hifas de la familia Entomophthoraceae no invaden los vasos sanguíneos.

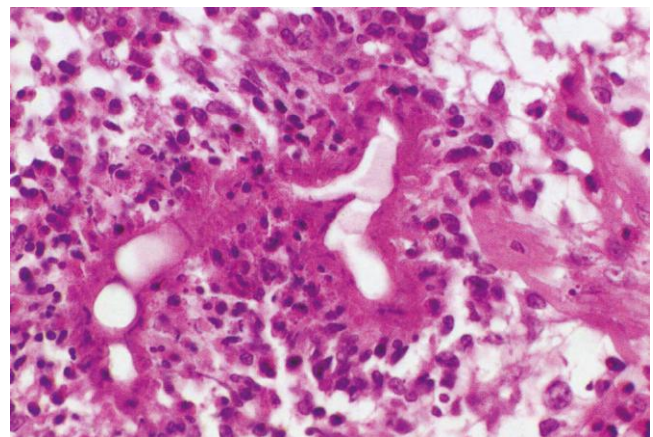
### Epidemiología

Ambos tipos de entomofotoromicosis subcutánea son más prevalentes en África y, en menor medida, en India. La infección producida por *B. ranarum* se ha descrito también en Oriente Medio, Asia y Europa, mientras que la causada por *C. coronatus* se ha descrito en Latinoamérica, África e India. Ambos hongos son saprofitos que subsisten en hojas y residuos vegetales. *B. ranarum* también se desarrolla en los contenidos intestinales de pequeños reptiles y anfibios. Ambas entidades son infrecuentes y no se conoce ningún factor predisponente de la enfermedad (p. ej., acidosis o inmunodeficiencia). Se cree que la infección por *B. ranarum* se contrae como consecuencia de la introducción traumática del hongo en los tejidos subcutáneos de los muslos, las nalgas

y el tronco. Esta forma de entomofotoromicosis subcutánea afecta mayoritariamente a niños (el 80% de los pacientes tienen menos de 20 años) con una proporción varón:mujer de 3:1. La infección por *C. coronatus* comienza tras la inhalación de sus esporas, las cuales invaden a continuación los tejidos de la cavidad nasal, los senos paranasales y los tejidos blandos fasciales. Se ha descrito una proporción varón:mujer de 10:1, y la enfermedad se registra fundamentalmente en adultos jóvenes. La infección pediátrica es poco frecuente.

### Síndromes clínicos

Los pacientes infectados por *B. ranarum* presentan masas móviles gomosas discoides que pueden alcanzar unas dimensiones considerables y se localizan en el hombro, la pelvis, la cadera y los muslos (v. fig. 71-9). Las masas pueden



**Figura 71-10** Entomofotoromicosis subcutánea. Los anchos fragmentos de hifas se rodean de material eosinófilo de Splendore-Hoeppli (hematoxilina y eosina,  $\times 160$ ). (De Chandler FW, Watts JC: *Pathologic diagnosis of fungal infections*, Chicago, 1987, American Society for Clinical Pathology Press.)



expandirse localmente y terminar por ulcerarse. Es infrecuente la diseminación o la afectación de otras estructuras más profundas. Recientemente se ha comunicado la basidiobolomycosis gastrointestinal en el sudoeste de EE.UU.

La infección por *C. coronatus* se restringe al área rinofacial y el paciente no suele acudir a consulta hasta presentar una notable tumefacción de labio superior o la cara (v. fig. 71-8). La tumefacción es firme e indolora y puede progresar con lentitud hasta afectar al puente nasal y la cara superior e inferior, incluyendo la órbita. La deformidad facial puede ser muy llamativa; no se produce, sin embargo, la extensión intracraneal, dado que la invasión del patógeno no incluye los vasos sanguíneos.

### Diagnóstico de laboratorio

A pesar de las llamativas características clínicas de la infección, el diagnóstico de ambos tipos de entomoftoromicosis subcutánea exige la realización de una biopsia. Los hallazgos anatomopatológicos son idénticos para ambos microorganismos (v. fig. 71-10); destacan los focos de inflamación con eosinófilos y las hifas típicas de los mucormicetos, que se rodean frecuentemente de material eosinófilo de Splendore-Hoeppli. Se pueden cultivar los hongos a partir del material clínico en medios micológicos estándar.

### Tratamiento

Las dos infecciones citadas se tratan con itraconazol. También se ha utilizado el yoduro de potasio en solución saturada por vía oral como tratamiento alternativo. La cirugía plástica puede ser necesaria en los pacientes infectados por *C. coronatus* debido a la extensa fibrosis residual tras la erradicación del hongo.

## FEOHIFOMICOSIS SUBCUTÁNEA

### (caso clínico 71-3)

El término *feohifomicosis* se emplea para describir un grupo heterogéneo de micosis producidas por varios hongos pigmentados o dematiáceos que se desarrollan en los tejidos en forma de hifas irregulares (v. fig. 71-11) en lugar de las células muriformes escleróticas observadas en la cromoblastomicosis (v. tabla 71-1 y fig. 71-6). Estas infecciones pueden deberse a un amplio abanico de hongos, todos los cuales se desarrollan como saprofitos en el suelo, la madera y la vegetación en descomposición. Los procesos feohifomicóticos pueden dividirse en superficiales, subcutáneos y profundos o diseminados. Las formas superficiales (v. cap. 70) y profundas (v. cap. 73) se comentan en los capítulos correspondientes. Las formas subcutáneas se describen en esta sección.

### Morfología

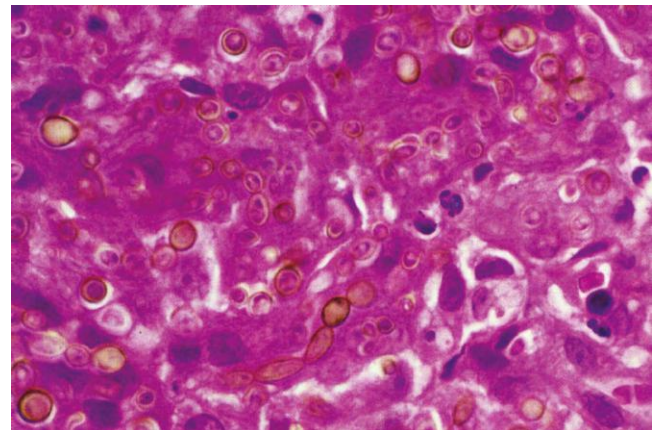
Los agentes etiológicos de la feohifomicosis subcutánea conforman un grupo numeroso y diverso (v. tabla 71-1), aunque todos ellos se desarrollan *in vitro* como hongos miceliales productores de pigmento y aparecen como hifas irregulares de pared oscura y células levaduriformes en los tejidos (v. fig. 71-11). Las hifas tienen una anchura comprendida entre 2 y 6  $\mu\text{m}$ , pueden ser ramificadas o tabicadas y a menudo presentan una constricción en el punto de septación. Pueden existir estructuras vesiculares de morfologías anormales de pared gruesa y diámetro de hasta 25  $\mu\text{m}$ , así como estructuras levaduriformes de gemación. La pigmentación de la pared celular puede variar de clara a oscura, y la confirmación de la naturaleza dematiácea del hongo puede requerir tinciones especiales, como la tinción de melanina de Fontana-Masson.

### CASO CLÍNICO 71-3

#### Feohifomicosis en un paciente con trasplante renal

Marques y cols. (*Med Mycol* 44:671-676, 2006) describieron el caso de una feohifomicosis subcutánea en un receptor de trasplante renal. El paciente era un diabético de 49 años que había recibido tratamiento inmunosupresor durante 5 años con prednisona y ciclosporina A tras un trasplante renal. Consultó por una historia de 1 año de evolución de lesiones en el pie con secreción. El paciente no refería traumatismos locales, pero había estado trabajando en actividades rurales cuando presentó la primera clínica. Había recibido tratamiento por una posible infección bacteriana sin respuesta. La exploración dermatológica mostró dos tumores quísticos eritematosos confluyentes en el dorso del pie izquierdo con puntos de drenaje por los que manaba una secreción serosanguinolenta. La TC local mostró lesiones hipodensas delimitadas. Se realizó una punción-aspiración y una biopsia para confirmar el diagnóstico de sospecha de feohifomicosis. El estudio histológico mostró un intenso infiltrado inflamatorio con escasas hifas. El cultivo de la biopsia mostró un hongo de crecimiento lento que al final adoptó una coloración beis a gris-marrón. Finalmente se identificó el microorganismo como *Phaeoacremonium parasiticum* mediante una combinación de métodos de identificación morfológicos y moleculares. El paciente recibió tratamiento con itraconazol combinado con irrigación local y una reducción de la dosis de ciclosporina A y se consiguió una respuesta satisfactoria.

Este caso ilustra la aparente tendencia de los receptores de trasplantes de órganos inmunodeprimidos que sufren infecciones localizadas por *P. parasiticum* a adquirir estas infecciones sin traumatismos reconocidos. No está claro si estas infecciones se adquieren a través de fisuras cutáneas menores o mediante la inhalación o ingesta de partículas infecciosas, con posterior translocación a los lechos capilares subcutáneos, en los que una temperatura levemente disminuida u otras condiciones locales pueden inducir su crecimiento.



**Figura 71-11** Feohifomicosis subcutánea. La figura muestra las células levaduriformes dematiáceas y las hifas tabicadas de *Exophiala spinifera* (hematoxilina y eosina,  $\times 250$ ). (De Chandler FW, Watts JC: *Pathologic diagnosis of fungal infections*, Chicago, 1987, American Society for Clinical Pathology Press.)

En los cultivos, los distintos hongos proliferan como formas miceliales de color negro o marrón y se identifican por el modo característico de esporulación.

## Epidemiología

Se ha descrito la implicación de más de 20 hongos dematiáceos diferentes en la feohifomicosis subcutánea. Los agentes etiológicos que con mayor frecuencia se asocian a esta entidad son *Exophiala jeanselmei*, *Alternaria*, *Curvularia*, *Phaeoacremonium* y el género *Bipolaris* (v. tabla 71-1). Se cree que la infección se debe a la inoculación traumática del patógeno, ya que estos hongos se desarrollan en el suelo y los residuos vegetales. En efecto, se ha detectado la presencia de astillas de madera en el material anatomopatológico, lo que parece indicar este modo de inoculación y la posibilidad de que la formación del quiste feohifomicótico característico sea una reacción a la implantación. No se ha elaborado ninguna explicación al hecho de que algunos microorganismos produzcan quistes feohifomicóticos y otros den lugar a micetomas.

## Síndromes clínicos

La mayoría de las veces las feohifomicosis subcutáneas comienzan con un quiste inflamatorio solitario. Por lo general, las lesiones aparecen en los pies y las piernas, aunque también pueden verse afectadas las manos y otras regiones corporales. Las lesiones crecen de forma lenta y se expanden a lo largo de varios meses o años. Pueden ser firmes o fluctuantes, y suelen ser indoloras. Cuando se localizan en la proximidad de una articulación, pueden confundirse con un quiste sinovial e hipertrofiarse hasta dificultar los movimientos. Otras manifestaciones de la enfermedad son la formación de lesiones pigmentadas tipo placa que presentan induración pero no producen dolor a la palpación.

## Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico se elabora tras la escisión quirúrgica del quiste. En el examen anatomopatológico, se observa un quiste inflamatorio rodeado de una cápsula fibrosa, una reacción granulomatosa y un área de necrosis central. Existen elementos fúngicos dematiáceos solitarios y agrupados tanto en el interior de células gigantes como en los residuos necróticos de la matriz extracelular (v. fig. 71-11). En general, la pigmentación se aprecia con facilidad en el tejido teñido con H-E. El microorganismo crece *in vitro* y se identifica por su modo de esporulación.

## Tratamiento

El principal tratamiento es la escisión quirúrgica. Es posible que las lesiones tipo placa no sean susceptibles a este

abordaje, aunque suelen mostrar una respuesta al tratamiento con itraconazol asociado o no con flucitosina de forma simultánea. El posaconazol, el voriconazol y la terbinafina pueden ser también activos frente a este grupo de hongos.

## CASO CLÍNICO Y PREGUNTAS

Una mujer presentó lesiones cutáneas nodulares supurativas en la cara tenar de la mano, que se extendían proximalmente por el antebrazo, después de podar rosales en el jardín.

1. ¿Cuál de los siguientes es el probable microorganismo causal de esta infección?
  - a. *B. ranarum*
  - b. *Scedosporium apiospermum*
  - c. *S. schenckii*
  - d. Género *Phaeoacremonium*
2. ¿Cómo diagnosticaría usted la infección?
3. ¿Cuál de los siguientes antifúngicos se puede utilizar para tratar esta infección?
  - a. Fluconazol
  - b. Itraconazol
  - c. Flucitosina
  - d. Griseofulvina

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

## BIBLIOGRAFÍA

- Ahmed AOA, De Hoog GS: Fungi causing eumycotic mycetoma. In Versalovic J, et al, editor: *Manual of clinical microbiology*, ed 10, Washington, DC, 2011, American Society for Microbiology Press.
- Basto de Lima Barros M, et al: Cat-transmitted sporotrichosis epidemic in Rio de Janeiro, Brazil: description of a series of cases, *Clin Infect Dis* 38:529-535, 2004.
- Chandler FW, Watts JC: *Pathologic diagnosis of fungal infections*, Chicago, 1987, American Society for Clinical Pathology Press.
- Connor DH, et al: *Pathology of infectious diseases*, Stamford, Conn, 1997, Appleton & Lange.
- García-Hermoso D, et al: Agents of systemic and subcutaneous mucormycosis and entomophthoromycosis. In Versalovic J, et al, editor: *Manual of clinical microbiology*, ed 10, Washington, DC, 2011, American Society for Microbiology Press.
- Guarro J, De Hoog GS: *Bipolaris*, *Exophiala*, *Scedosporium*, *Sporothrix*, and other melanized fungi. In Versalovic J, et al, editor: *Manual of clinical microbiology*, ed 10, Washington, DC, 2011, American Society for Microbiology Press.
- Kauffman CA, et al: Clinical practice guidelines for the management of sporotrichosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis* 45:1255, 2007.

## RESPUESTAS

1. El diagnóstico diferencial de este proceso incluye un proceso bacteriano subagudo producido por las bacterias grampositivas y gramnegativas aerobias y anaerobias habituales, una infección producida por micobacterias no tuberculosas, un micetoma actinomicótico o un micetoma eumicótico.
2. La lista de hongos que con mayor probabilidad están implicados en este proceso es extensa; entre ellos se incluyen los géneros *Acremonium*, *Fusarium*, *Scedosporium*, *Madurella* y *Exophiala*.
3. La evaluación de este proceso debe incluir radiografías de la extremidad más el estudio microscópico directo de cualquier secreción. Si hay fistulas, se deben explorar para detectar la presencia de gránulos. Si no hay secreción ni gránulos se debe realizar una biopsia quirúrgica profunda. Se debe realizar una tinción sistemática con H-E, Gram, tinciones ácido-alcohol resistentes y tinciones para hongos (p. ej., PAS o GMS). Se deben cultivar las secreciones, los gránulos y el material de biopsia en medios habituales para bacterias, bacilos ácido-alcohol resistentes y hongos (medios selectivos y no selectivos).
4. El tratamiento de los micetomas eumicóticos habitualmente no es eficaz, mientras que el tratamiento médico (con antibacterianos) habitualmente es eficaz en los casos de micetoma actinomicótico. La progresión de un micetoma eumicótico se puede ralentizar mediante la administración de antifúngicos activos por vía sistémica, como la anfotericina B, la terbinafina, el ketoconazol o el itraconazol. La amputación es el único tratamiento definitivo, aunque se debe sopesar en relación con la velocidad de progresión, los síntomas, la disponibilidad de prótesis adecuadas y las circunstancias individuales del paciente.

## CASO CLÍNICO: RESPUESTAS

1. c. *S. schenckii*
2. El abordaje general sería hacer una biopsia de la lesión y enviarla para estudio anatomopatológico (con tinciones para hongos) y cultivos fúngicos. Aunque la anatomía patológica raras veces muestra el microorganismo en la esporotricosis linfocutánea, sí puede descartar otros patógenos, como *Nocardia*, que pueden producir lesiones similares. El cultivo es la prueba con mayor rendimiento, aunque puede ser tardío. La serología habitualmente no está disponible y no es especialmente útil. En el futuro podrá ser útil la reacción en cadena de la polimerasa.
3. b. Itraconazol

Jane y Joan son dos mujeres treintañeras que disfrutaban de las actividades al aire libre. A lo largo de los últimos 5 años han hecho espeleología en el sur del estado de Misuri, han viajado con mochila en el norte de Wisconsin y han acampado en Arizona. Últimamente han estado renovando una vieja granja en Iowa, por lo que se han visto obligadas a derribar un viejo gallinero adosado a la parte trasera del edificio. Una semana después de esta tarea, las dos desarrollaron una afecciónseudogripal y Jane presentó tos y dificultad respiratoria. Acudieron a su médico de cabecera para someterse a una exploración. En la consulta Joan parecía estar bien, pero Jane mostraba una acusada disnea y parecía encontrarse grave. El médico pensó que sería conveniente realizar a Jane una radiografía de tórax, que también se realizó a Joan «por si acaso». Los resultados de la radiografía de Jane revelaron una neumonía bilateral difusa. Aunque la radiografía de Joan no mostraba esta entidad, se observó la presencia de un nódulo solitario en el lóbulo superior derecho.

1. ¿A qué patógenos fúngicos dimórficos se habían expuesto Jane y Joan?
2. ¿Qué es un hongo dimórfico?
3. Aparte del dimorfismo, ¿qué otra característica comparten todas las micosis endémicas?
4. Describa los ciclos vitales de los seis patógenos fúngicos dimórficos endémicos.
5. ¿Cuál cree que es la causa de la neumonía de Jane? ¿Cómo elaboraría el diagnóstico?
6. ¿Cómo trataría su neumonía?
7. ¿Qué patógeno podría ser responsable del nódulo de Joan? ¿Cómo realizaría el diagnóstico? ¿Qué tratamiento le administraría?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

Los patógenos fúngicos **dimórficos** son microorganismos que se desarrollan en forma filamentosa en la naturaleza o en el laboratorio a una temperatura comprendida entre 25 °C y 30 °C, y en forma de levadura o esférula en los tejidos o cuando crecen en un medio enriquecido en el laboratorio a 37 °C (fig. 72-1). Los microorganismos pertenecientes a este grupo se consideran patógenos primarios **sistémicos** debido a su capacidad de producir infección en hospedadores tanto «normales» como inmunodeprimidos y su tendencia a afectar las vísceras profundas después de la diseminación del hongo desde los pulmones tras su inhalación a partir de un foco ambiental. Entre los patógenos dimórficos se encuentran *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Coccidioides posadasii*, *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*, *H. capsulatum* var. *duboisii*, *Paracoccidioides brasiliensis*, y *Penicillium marneffeii* (tabla 72-1). Estos microorganismos también se definen como patógenos **endémicos**, ya que su hábitat natural se restringe a ciertas regiones geográficas (fig. 72-2), y la infección ocasionada por un hongo particular se adquiere por la inhalación de esporas pertenecientes a ese entorno y localización geográfica específicos (v. tabla 72-1). *H. capsulatum*, *C. immitis* (*C. posadasii*) y *P. marneffeii* se han convertido en patógenos oportunistas destacados en individuos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y otras formas de inmunodepresión. El reconocimiento de estas micosis endémicas se complica debido a que tan sólo se manifiestan cuando el paciente ha abandonado la

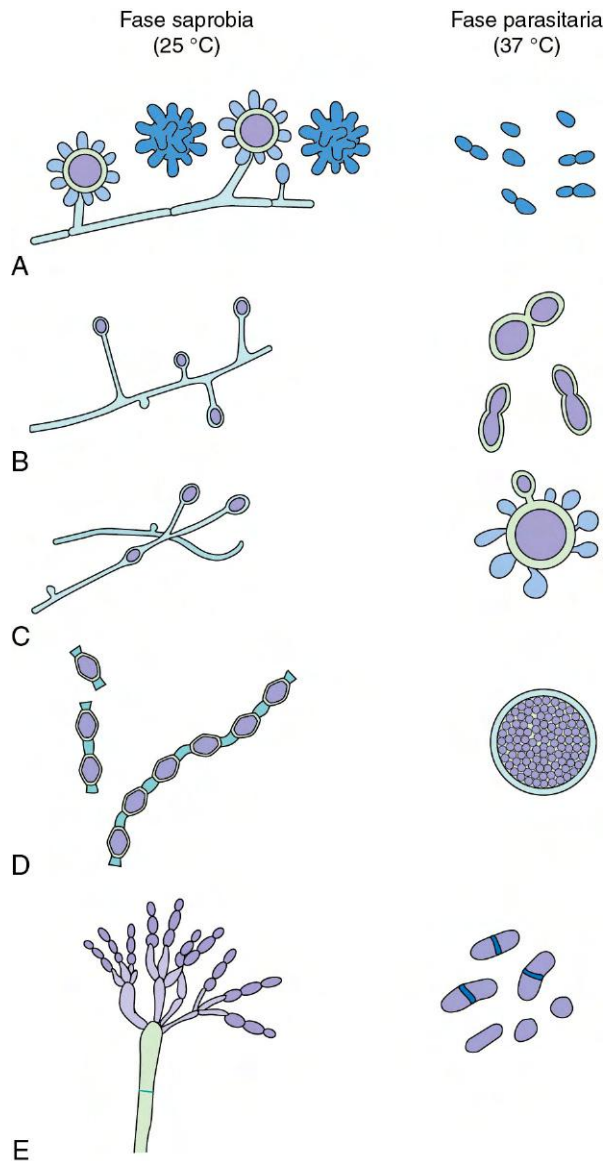
zona de endemidad. Con frecuencia, la infección es latente y únicamente se reactiva cuando el individuo presenta un estado de inmunodepresión y reside en un área en la que el hongo no es endémico.

### BLASTOMICOSIS (caso clínico 72-1)

La blastomicosis es una micosis sistémica producida por el patógeno dimórfico *Blastomyces dermatitidis*. Al igual que otras micosis endémicas, esta infección se limita a regiones geográficas específicas; casi todas las infecciones se originan en la cuenca del río Misisipi, alrededor de los Grandes Lagos y en el sureste de EE.UU. (v. fig. 72-2). Asimismo, se han diagnosticado algunos casos en otras regiones del mundo, como África, Europa y Oriente Medio.

### Morfología

Como consecuencia de su dimorfismo térmico, *B. dermatitidis* produce células en fase de levadura no encapsuladas en el tejido e *in vitro* en medios enriquecidos a 37 °C y formas filamentosas de color blanco a marrón en medios micológicos estándar a 25 °C. La forma micelial genera conidios redondos, ovalados o piriformes (de 2 a 10 µm) que se sitúan en las porciones terminales de ramificaciones largas o cortas (fig. 72-3). Los cultivos más antiguos también dan lugar a clamidosporas de pared gruesa y un diámetro comprendido entre 7 y 18 µm. Esta forma de *B. dermatitidis* no se considera diagnóstica y es posible que no se diferencie de las especies



**Figura 72-1** Fases saprobia y parasitaria de hongos dimórficos endémicos. **A**, *Histoplasma capsulatum*. **B**, *Blastomyces dermatitidis*. **C**, *Paracoccidioides brasiliensis*. **D**, *Coccidioides immitis*. **E**, *Penicillium marneffeii*.

monomorfas del género *Chrysosporium* o de un cultivo joven de *H. capsulatum*.

La forma levaduriforme de *B. dermatitidis* se observa en tejidos y cultivos incubados a 37 °C y es inconfundible (fig. 72-4). Las células en fase de levadura son esféricas, hialinas y multinucleadas y poseen un diámetro de 8 a 15  $\mu\text{m}$  y paredes gruesas de «doble contorno». A menudo, el citoplasma aparece separado de la rígida pared celular como consecuencia de su contracción durante el proceso de fijación. Estas células se reproducen mediante la formación de yemas o **blastoconidios**. Por lo general, las yemas son únicas y se encuentran unidas a la célula progenitora por una base ancha (v. fig. 72-4).

Las formas en fase de levadura se pueden visualizar en tejidos teñidos con hematoxilina y eosina (H-E); sin embargo, las tinciones fúngicas de metenammina argéntica de Gomori (GMS) y ácido peryódico de Schiff (PAS) facilitan la localización de los microorganismos y la definición de su morfología.

## Epidemiología

El nicho ecológico de *B. dermatitidis* parece localizarse en la materia orgánica en descomposición. Los estudios realizados en el ser humano y en animales indican que la infección se adquiere como consecuencia de la inhalación de conidios transportados por el aire producidos por el hongo en fase de proliferación en el suelo y la materia en descomposición (fig. 72-5). Los brotes de esta micosis se han relacionado con el contacto profesional o recreativo con suelo, y los individuos afectados son de cualquier edad y sexo. La blastomicosis no se transmite de un paciente a otro, aunque se ha descrito la adquisición de las formas primarias cutánea y pulmonar en el laboratorio.

En Norteamérica, la zona de endemidad se solapa con la de la histoplasmosis (v. fig. 72-2) y comprende los estados centrales meridionales y surorientales, en especial los que rodean las cuencas de los ríos Ohio y Misisipi, los estados del medio oeste y las provincias canadienses que limitan con los Grandes Lagos, así como las áreas de Nueva York y Canadá a lo largo del río San Lorenzo. La blastomicosis también es endémica en África. Se estima que se producen entre uno y dos casos de blastomicosis sintomática por 100.000 habitantes/año en las zonas de endemidad de la enfermedad. Entre los animales, los perros son los más afectados; se ha calculado que la tasa de infección es 10 veces mayor que en el ser humano.

## Síndromes clínicos

La vía habitual de infección en la blastomicosis es la inhalación de conidios (v. fig. 72-5). Como sucede en la mayoría de las micosis endémicas, la gravedad de los síntomas y la evolución de la enfermedad dependen del grado de exposición y el estado inmunitario de la persona expuesta. De acuerdo con los datos procedentes de brotes de blastomicosis, la enfermedad sintomática parece darse en una proporción inferior al 50% de los individuos infectados. La enfermedad clínica causada por *B. dermatitidis* puede cursar con una enfermedad pulmonar o una forma diseminada extrapulmonar. Dos terceras partes de los pacientes afectados por la diseminación extrapulmonar presentan afectación cutánea y ósea. Otras localizaciones de diseminación hematogena son la próstata, el hígado, el bazo, el riñón y el sistema nervioso central (SNC).

La blastomicosis pulmonar puede ser asintomática o bien cursar con una enfermedad pseudogripal leve. La infección de mayor gravedad remeda una neumonía bacteriana de inicio agudo, fiebre alta, infiltrados lobulares y tos. El cuadro puede evolucionar a un síndrome disneico agudo del adulto con fiebre alta, infiltrados difusos e insuficiencia respiratoria. Una forma respiratoria más subaguda o crónica de blastomicosis puede remedar la tuberculosis o el cáncer de pulmón por los hallazgos radiológicos de infiltrados fibronodulares o masas pulmonares.

La afectación cutánea crónica es una variante clásica de la blastomicosis. Esta forma suele deberse a la diseminación hematogena de la infección desde el pulmón, en la mayoría de los casos en ausencia de lesiones pulmonares evidentes o síntomas sistémicos. Las lesiones pueden ser papulosas, pustulosas o indolentes, así como ulcerativas, nodulares y verrugosas con costras superficiales y márgenes serpiginosos elevados. Acostumbran a ser indoloras y se localizan en áreas expuestas, como la cara, el cuello y las manos. Pueden confundirse con un carcinoma epidermoide. En ausencia de tratamiento, la blastomicosis cutánea se cronifica y presenta remisiones, exacerbaciones y un incremento gradual del tamaño de las lesiones.

**Tabla 72-1** Características de las micosis dimórficas endémicas

| Micosis  | Etiología  | Ecología   | Distribución geográfica   | Morfología en el tejido   | Manifestación clínica   |
|--|--|--|---|---|---|
| Blastomicosis  | <i>Blastomyces dermatitidis</i>                              | Materia orgánica en descomposición   | Norteamérica (valles de los ríos Ohio y Misisipi)<br>África                           | Levaduras de gemación de base ancha (8-15 $\mu\text{m}$ de diámetro)  | Enfermedad pulmonar (<50%)<br>Extrapulmonar: piel, hueso, genitourinaria, sistema nervioso central<br>Enfermedad diseminada en pacientes inmunodeprimidos   |
| Coccidioidomicosis   | <i>Coccidioides immitis</i><br><i>Coccidioides posadasii</i> | Suelo, polvo   | Suroeste de Estados Unidos, México, Centroamérica y Sudamérica                        | Esférulas (20-60 $\mu\text{m}$ ) que contienen endosporas (2-4 $\mu\text{m}$ )  | Infección pulmonar asintomática (60%) en personas sanas<br>Infección pulmonar progresiva y diseminación (piel, hueso, articulaciones, meninges) en pacientes inmunodeprimidos   |
| Histoplasmosis por <i>H. capsulatum</i> var. <i>capsulatum</i> | <i>Histoplasma capsulatum</i> var. <i>capsulatum</i>         | Suelo con elevado contenido de nitrógeno (deyecciones de aves/murciélagos) | Norteamérica (valles de los ríos Ohio y Misisipi), México, Centroamérica y Sudamérica | Levaduras de gemación de base ancha, forma ovalada y pequeño tamaño (2-4 $\mu\text{m}$ ) (intracelulares)             | Infección pulmonar asintomática (90%) en personas sanas y exposición de baja intensidad<br>Enfermedad diseminada en pacientes inmunodeprimidos y niños  |
| Histoplasmosis por <i>H. capsulatum</i> var. <i>duboisii</i>   | <i>Histoplasma capsulatum</i> var. <i>duboisii</i>           | Suelo con elevado contenido de nitrógeno                                   | Regiones tropicales de África   | Levaduras de gemación de pared gruesa y mayor tamaño (8-15 $\mu\text{m}$ )<br>Istmo prominente y cicatriz de gemación | Baja incidencia de enfermedad pulmonar.<br>Mayor frecuencia de afectación cutánea y ósea  |
| Paracoccidioidomicosis   | <i>Paracoccidioides brasiliensis</i>                         | Probable asociación al suelo   | Sudamérica y Centroamérica  | Levadura de gemación múltiple y pared delgada a moderadamente gruesa (15-30 $\mu\text{m}$ ; rueda de timón)           | Enfermedad pulmonar de resolución espontánea. Infección pulmonar progresiva y diseminación (piel, mucosas, huesos, ganglios linfáticos, vísceras y meninges).<br>Más frecuente en niños y en pacientes inmunodeprimidos |
| Peniciliosis por <i>P. marneffei</i>                           | <i>Penicillium marneffei</i>                                 | Suelo<br>Rata del bambú  | Sureste asiático  | Levaduras en forma de salchicha alargada o globosa (3-5 $\mu\text{m}$ ) de vida intracelular y división por fisión    | Infección diseminada (piel, tejidos blandos, vísceras) más frecuente en pacientes con SIDA<br>Semejante a la histoplasmosis, la criptococosis y la tuberculosis   |

Modificada de Anstead GM, Patterson TF: Endemic mycoses. En Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA, editores: *Clinical mycology*, 2.ª ed., Nueva York, 2009, Churchill Livingstone.

SIDA, síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

La blastomicosis es relativamente poco frecuente en individuos con SIDA u otros trastornos inmunodepresores. Sin embargo, tiende a representar una entidad aguda con afectación del SNC y tiene un pronóstico mucho más desfavorable cuando se registra en estos individuos.

### Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico de la blastomicosis se basa en la detección microscópica del microorganismo en tejidos u otro material clínico junto con la confirmación mediante cultivo (tabla 72-2). Las muestras más útiles para el diagnóstico de la blastomicosis pulmonar son las de esputo, lavado broncoalveolar o biopsia

pulmonar. Es preciso realizar un examen directo de material teñido mediante GMS, PAS, Papanicolaou o Giemsa. Igualmente, se pueden examinar preparaciones frescas de esputo, líquido cefalorraquídeo, orina, pus, raspado de piel e impresiones tisulares por medio de blanco de calcoflúor y microscopia de fluorescencia con el propósito de detectar las formas levaduriformes características. La presencia de levaduras de gemación de base ancha permite elaborar un diagnóstico definitivo.

Se debe cultivar el material clínico en medios micológicos selectivos y no selectivos a 25-30 °C y 37 °C. La forma micelial del hongo se desarrolla fácilmente a una temperatura

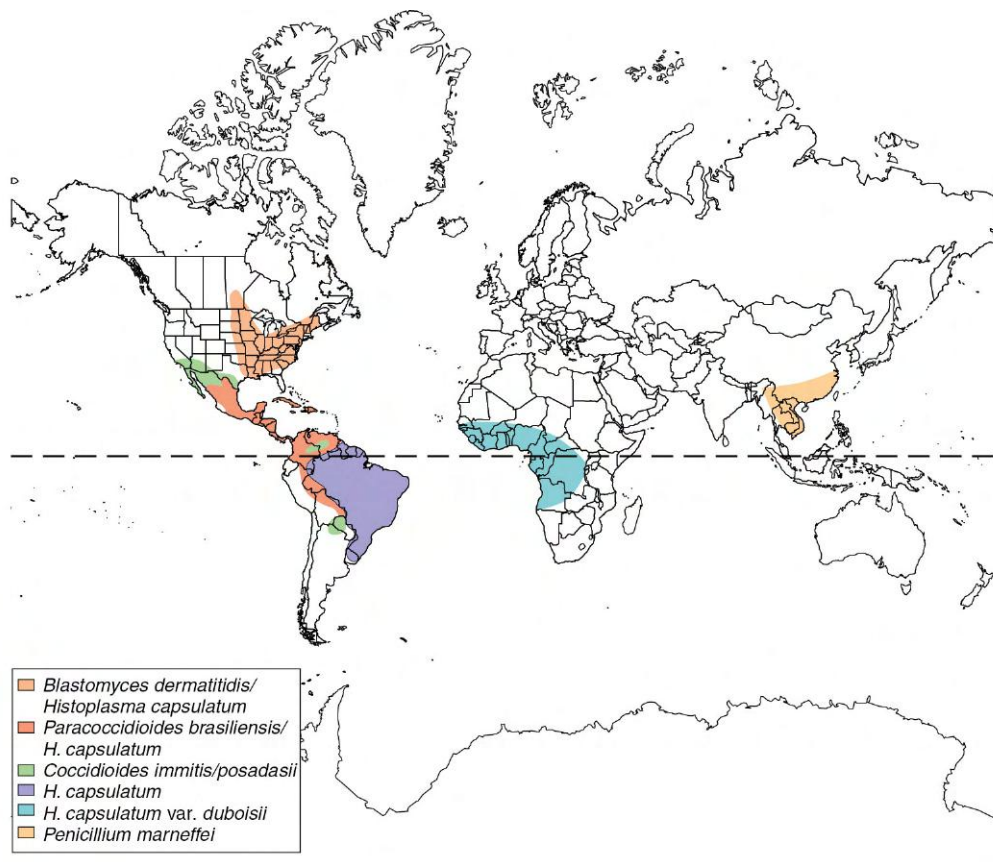


Figura 72-2 Distribución geográfica básica de las micosis endémicas.

### CASO CLÍNICO 72-1

#### Blastomycosis del sistema nervioso central (SNC)

Buhari y cols. (*Infect Med* 24(Suppl 8):12-14, 2007) publicaron un caso de blastomycosis del SNC. Se trataba de un indigente de 56 años de Detroit que consultó por una historia de 2 semanas de evolución con hemiparesia izquierda, afasia y cefalea generalizada. No contaba con antecedentes de exantema, síntomas respiratorios o fiebre. Tenía antecedentes médicos de craneotomía izquierda de hacía 30 años por una hemorragia intracraneal secundaria a un traumatismo. Vivía en un edificio abandonado y no tomaba ningún fármaco. A la exploración tenía una afasia de expresión, una hemiparesia izquierda de nueva aparición y soplos carotídeos bilaterales. El resto de la exploración física era normal, como también lo eran las pruebas bioquímicas y hematológicas de rutina. Los anticuerpos frente al virus de la inmunodeficiencia humana eran negativos. La radiografía de tórax era normal. La tomografía computarizada craneal con contraste mostró múltiples lesiones con realce anular en el hemisferio cerebral derecho con edema vasogénico circundante y desplazamiento de la línea media; en el hemisferio cerebral izquierdo

se reconoció una encefalomalacia importante con atrofia generalizada.

Las pruebas en plasma y orina fueron negativas para los antígenos de *Cryptococcus* (plasma) e *Histoplasma* (plasma y orina). Las pruebas cutáneas de la tuberculina fueron arreactivas y los estudios radiológicos de los senos, el tórax y el abdomen fueron normales. La biopsia cerebral realizada mostró inflamación granulomatosa con levaduras en gemación compatibles con *Blastomyces dermatitidis*. Los cultivos posteriores confirmaron el diagnóstico de blastomycosis del SNC. El paciente recibió dexametasona y anfotericina B, pero presentó hipertensión y bradicardia, con la consiguiente parada cardiopulmonar, y falleció.

Se trata de un ejemplo de una presentación infrecuente de blastomycosis del SNC sin otras pruebas de enfermedad diseminada. El síndrome clínico de hipertensión, bradicardia y parada cardiopulmonar sugiere que el paciente falleció por hipertensión intracraneal, bien como complicación de la infección o por la biopsia diagnóstica del encéfalo.

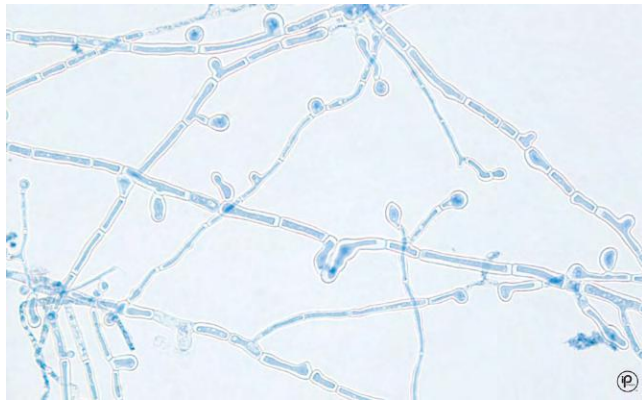


Figura 72-3 Fase micelial de *Blastomyces dermatitidis*.

comprendida entre 25 °C y 30 °C, aunque su crecimiento suele ser lento y llega a requerir 4 semanas o más. Esta forma micelial (v. fig. 72-3) carece de capacidad diagnóstica, por lo que es preciso confirmar su identidad mediante la conversión a la célula en fase de levadura a 37 °C, pruebas de exoantígenos (detección inmunológica de antígeno A libre) o hibridación de sondas de ácidos nucleicos. La manipulación de los cultivos se debe efectuar en una cabina de bioseguridad, ya que los conidios son infecciosos.

Existen algunas pruebas serológicas de detección de anticuerpos frente a *B. dermatitidis* (v. tabla 72-2), pero su sensibilidad y especificidad son insuficientes y su utilidad es escasa para el diagnóstico. Se ha comercializado una prueba de detección de antígenos en la orina, aunque hay una elevada reacción cruzada con otras micosis endémicas, y se desconoce qué utilidad podría tener en el diagnóstico.

### Tratamiento

La decisión de tratar a un paciente con blastomycosis ha de tener en cuenta la forma clínica y la gravedad del proceso, así como el estado inmunitario del paciente y la toxicidad de los compuestos antifúngicos. Evidentemente, es necesario administrar un tratamiento frente a la blastomycosis pulmonar en los pacientes inmunodeprimidos o afectados por una enfermedad pulmonar progresiva. De igual modo, los pacientes con indicios de diseminación hematogena (p. ej., piel, hueso y localizaciones extrapulmonares) precisan de un tratamiento antifúngico. La anfotericina B, preferible-



Figura 72-4 Tinción de Giemsa de *Blastomyces dermatitidis* en la que se aprecia la levadura de gemación de base ancha.

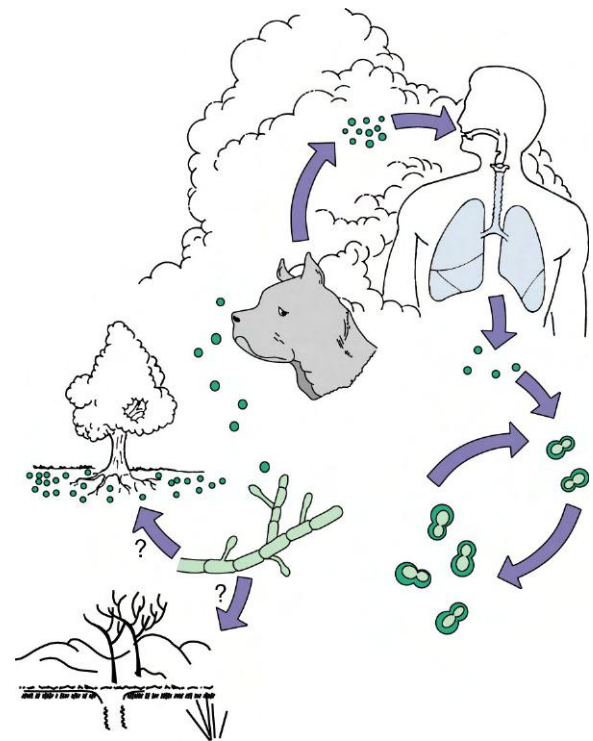


Figura 72-5 Ciclo vital de las fases micelial (saprobia) y levaduriforme (parasitaria) de *Blastomyces dermatitidis*.

mente una formulación lipídica, constituye el fármaco de elección como tratamiento de la enfermedad meníngea potencialmente mortal. La enfermedad leve o moderada se puede tratar con itraconazol. El fluconazol, el posaconazol y el voriconazol pueden ser alternativas en pacientes que no toleran el itraconazol. En función de la gravedad del proceso y del estado inmunitario del hospedador, las tasas de éxito terapéutico de anfotericina B o antifúngicos del grupo de los azoles varían entre un 70% y un 95%. La supervivencia de los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y otras inmunodeficiencias se reduce a la mitad de estas cifras. Este grupo de pacientes puede precisar un tratamiento supresor prolongado con itraconazol para evitar la recidiva de la infección.

### COCCIDIOIDOMICOSIS (caso clínico 72-2)

La coccidioidomycosis es una micosis endémica causada por una de dos especies indistinguibles, *Coccidioides immitis* y *C. posadasii*. La enfermedad se desarrolla como consecuencia de la inhalación de artroconidios infecciosos (fig. 72-6) y comprende desde una infección asintomática (en la mayoría de las personas) hasta una infección progresiva y la muerte. Las dos especies se diferencian por su distribución geográfica y su genotipo: *C. immitis* se localiza en California (EE.UU.), mientras que *C. posadasii* es responsable de casi todos los casos registrados fuera de ese estado. Exceptuando estas diferencias, no parece existir ninguna diferencia adicional en su fenotipo o su potencial patogénico. Por ello, en este capítulo se empleará la designación más frecuente de *C. immitis*.

Al igual que la sífilis y la tuberculosis, la coccidioidomycosis origina diversas lesiones y se ha bautizado como «la gran imitadora». Entre otros, ha recibido también el nombre de granuloma coccidioideo y fiebre del valle de San Joaquín.



**Tabla 72-2** Diagnóstico de las micosis dimórficas endémicas

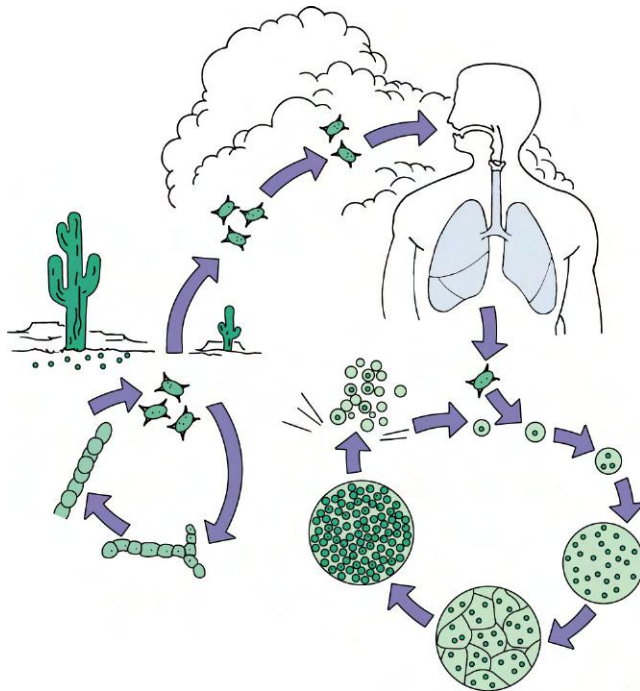
| Micosis                                 | Cultivo  | Morfología en cultivo  |   | Anatomía patológica                                       | Serología  |
|---|--|--|---|---|--|
|   |  | 25 °C  | 37 °C   |   |  |
| Blastomicosis                           | Espudo, LBA, tejido pulmonar, biopsia cutánea, LCR | Micelio, conidios redondos a ovalados o piriformes (diámetro, 2-10 $\mu\text{m}$ )   | Levadura de gemación de base ancha y pared gruesa (8-15 $\mu\text{m}$ )     | Levadura de gemación de base ancha                        | Anticuerpos: FC, ID, EIA (baja sensibilidad y especificidad)<br>Antígeno: plasma y orina (rendimiento no definido) |
| Coccidioidomicosis                      | Espudo, LBA, tejido, LCR                           | Micelio con artroconidios en forma de barril (3-6 $\mu\text{m}$ )  | NA  | Esférulas (20-60 $\mu\text{m}$ ) que contienen endosporas | Anticuerpos: PT, FC, ID, APL (diagnóstica y pronóstica)<br>Antígeno: orina (rendimiento no definido)               |
| Histoplasmosis por <i>H. capsulatum</i> | Espudo, LBA, sangre, médula ósea, tejido, LCR      | Micelio con macroconidios tuberculados (8-15 $\mu\text{m}$ ) y microconidios ovalados y pequeños (2-4 $\mu\text{m}$ )          | Levadura de gemación pequeña (2-4 $\mu\text{m}$ )                           | Levadura de gemación intracelular                         | Anticuerpos: FC, ID<br>Antígeno: plasma y orina (sensibilidad del 92% en enfermedad diseminada)                    |
| Paracoccidioidomicosis                  | Espudo, LBA, tejido                                | Micelio, microconidios redondos (2-3 $\mu\text{m}$ ) y clamidosporas intercalares  | Levadura de gemación múltiple de gran tamaño (15-30 $\mu\text{m}$ )         | Levadura de gemación múltiple de gran tamaño              | Anticuerpos: ID, FC (especificidad variable; FC útil para monitorizar la respuesta)                                |
| Peniciliosis por <i>P. marneffe</i>     | Sangre, médula ósea, tejido, LCR                   | Micelio con un pigmento rojo pleomorfo<br>Los conidióforos terminan en conidios lisos y elipsoidales con un penicilio evidente | Levadura pleomorfa alargada (1-8 $\mu\text{m}$ ) con tabiques transversales | Levadura intracelular alargada con tabiques transversales | En fase de desarrollo  |

APL, aglutinación de partículas de látex; EIA, enzimoimmunoanálisis; FC, fijación del complemento; ID, inmunodifusión; LBA, lavado broncoalveolar; LCR, líquido cefalorraquídeo; NA, no aplicable; PT, precipitina en tubo.

**CASO CLÍNICO 72-2****Coccidioidomicosis**

Stafford y cols. (*Infect Med* 24(Suppl 8):23-25, 2007) describieron el caso de un soldado afroamericano de la Armada de EE.UU. de 31 años que consultó por fiebre, escalofríos, sudoración nocturna y tos seca de 4 semanas de duración. Además, recientemente se había notado una masa indolora en la mama derecha. No tenía antecedentes médicos de interés. Estaba trabajando en Fort Irwin, California, como reparador de teléfonos. La exploración física era normal, excepto por que presentaba una masa firme e indolora de 3 cm en el tejido subcutáneo de la mama derecha. Se palpaban varias adenopatías indoloras y pequeñas (menos de 1 cm) en las axilas y las ingles. Los estudios de laboratorio mostraron un recuento de leucocitos de  $11,9/\mu\text{l}$ , con un 30% de eosinófilos. La bioquímica plasmática mostró un aumento de la fosfatasa alcalina. Los resultados de los hemocultivos, las pruebas de antígeno de *Cryptococcus* en plasma, el antígeno de *Histoplasma* en orina y los anticuerpos frente al virus de la inmunodeficiencia humana fueron negativos, igual que la prueba cutánea de la tuberculina. La radiografía de tórax mostró micronódulos intersticiales bilaterales con un patrón miliar y ocupación paratraqueal derecha. La tomografía computarizada (TC) torácica confirmó la existencia de micronódulos intersticiales de 1-2 mm difusos en todos los lóbulos. La TC mostró también una masa parenquimatosa lobulillar en el lóbulo medio derecho y una masa en la pared torácica derecha. Una punción-aspiración con aguja

final de la masa mamaria derecha mostró esférulas rellenas de endosporas, compatibles con coccidioidomicosis. En el cultivo de este material se recuperó *Coccidioides immitis*. El panel serológico para *C. immitis* fue positivo y mostró títulos de inmunoglobulina G mediante fijación de complemento con una dilución superior a 1:256. Los análisis del LCR fueron normales, pero la gammagrafía ósea mostró múltiples regiones con aumento de la actividad osteoblástica que afectaban a la escápula izquierda, la parte anterior de la quinta costilla derecha y las regiones de las vértebras torácicas medias. Se inició tratamiento con anfotericina B, pero el dolor progresivo a nivel cervical obligó a realizar más estudios radiológicos, que mostraron una lesión lítica en el cuerpo vertebral C1 con una masa paravertebral. A pesar de los tratamientos antifúngicos, la masa aumentó de tamaño de forma progresiva y fue preciso su desbridamiento quirúrgico. El paciente siguió recibiendo tratamiento con anfotericina B lipídica, y se plantea el tratamiento antifúngico a largo plazo, incluso de por vida. Se trata de un ejemplo de los graves problemas que plantea la coccidioidomicosis. Los indicios para el diagnóstico de la forma diseminada de esta enfermedad en este caso son el pródromo infeccioso, la eosinofilia periférica, las adenopatías hiliares, el patrón característico de afectación orgánica (pulmones, huesos, tejidos blandos), la residencia en un área endémica y el origen afroamericano (grupo con mayor riesgo de diseminación).

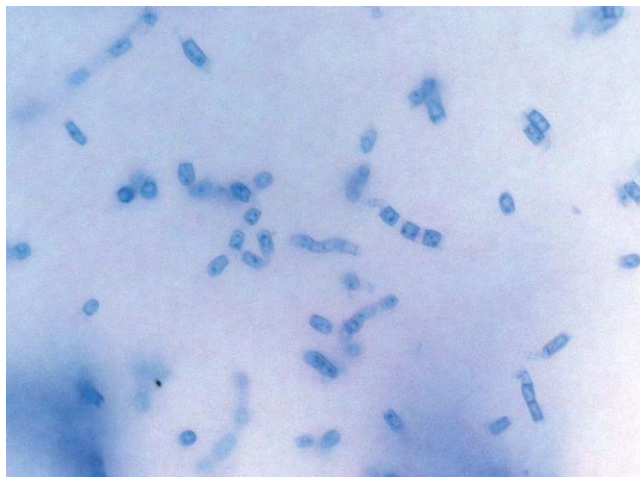


**Figura 72-6** Ciclo vital de las fases micelial (saprobia) y levaduriforme (parasitaria) de *Coccidioides immitis*.

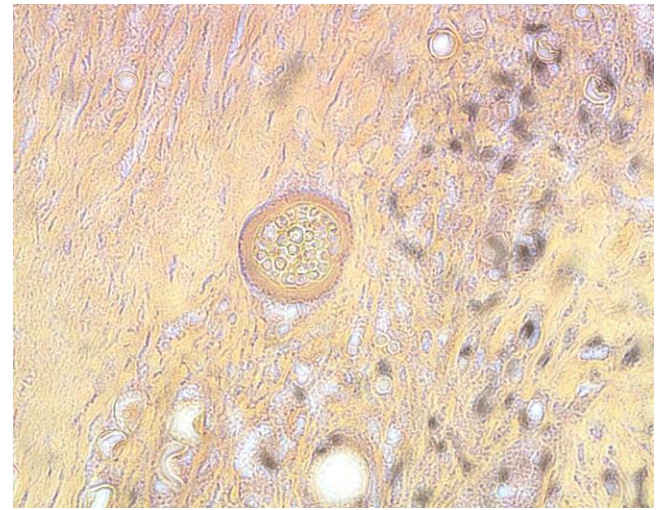
## Morfología

*C. immitis* (*C. posadasii*) es un hongo dimórfico que se desarrolla como una forma micelial en el ambiente y los cultivos *in vitro* a 25 °C, y como una esférula endosporuladora en tejido y en algunas condiciones *in vitro* (figs. 72-7 y 72-8; v. tabla 72-2 y fig. 72-1). En los cultivos a 25 °C se observan varias morfologías miceliales. La proliferación inicial se compone de colonias húmedas, glabras y de color blanco a grisáceo, y aparece tras un período de incubación de 3 a 4 días. Se forman rápidamente abundantes micelios aéreos, y la colonia aumenta su tamaño hasta convertirse en una «floración» circular. Las colonias maduras suelen adoptar un color desde bronceado a marrón o color lavanda.

Microscópicamente, las hifas vegetativas originan hifas fértiles que producen artroconidios hialinos alternos (espaciados



**Figura 72-7** Fase micelial de *Coccidioides immitis*.



**Figura 72-8** Esférula de *Coccidioides immitis* llena de endosporas.

por células de separación) (v. fig. 72-7). Cuando se liberan, los artroconidios infecciosos suelen tener forma cilíndrica y presentan una estructura anular en ambos extremos. Las hifas vegetativas también se fragmentan para formar artroconidios a medida que envejece el cultivo.

Tras ser inhalados, los artroconidios (anchura comprendida entre 2,5 y 4  $\mu\text{m}$ ) se redondean conforme se transforman en esférulas en el pulmón (v. fig. 72-8). Cuando alcanzan la madurez, las esférulas (diámetro de 20 a 60  $\mu\text{m}$ ) forman endosporas por medio de un proceso conocido como **división progresiva**. La rotura de la pared de la esférula libera las endosporas, que darán lugar a nuevas esférulas (v. fig. 72-6). Se pueden observar hifas tabicadas y artroconidios en alrededor de un 10-30% de las cavidades pulmonares asociadas a la coccidioidomycosis.

## Epidemiología

La coccidioidomycosis es una enfermedad endémica de los estados desérticos del sureste de EE.UU., el norte de México y algunas áreas dispersas de Centroamérica y Sudamérica (v. fig. 72-2). *C. immitis* se encuentra en el suelo, y la presencia de excrementos de murciélago y roedores favorece su proliferación. La exposición a los artroconidios infecciosos es más intensa a finales del verano y durante el otoño, épocas en las que prevalecen condiciones de polvo. Los ciclos de sequía y precipitaciones potencian la dispersión del microorganismo, ya que la lluvia intensa facilita el desarrollo del hongo en el suelo rico en residuos de nitrógeno y la posterior sequía y los vientos favorecen la formación de partículas portadoras de artroconidios (v. fig. 72-6). La coccidioidomycosis se contrae principalmente por inhalación de artroconidios, y las tasas de infección en las zonas de endemidad oscilan entre un 16% y un 42% hacia el comienzo de la edad adulta. La incidencia de esta entidad se aproxima a 15 casos por 100.000 habitantes/año en el área de endemidad, si bien afecta de manera desproporcionada a personas de 65 años de edad o mayores (~36 por 100.000) y personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (~20 por 100.000).

## Síndromes clínicos

*C. immitis* es probablemente el patógeno fúngico más virulento en el ser humano. La inhalación de un pequeño número de artroconidios produce una coccidioidomycosis

**Tabla 72-3** Factores de riesgo de la coccidioidomicosis diseminada

| Factor de riesgo                              | Riesgo máximo  |
|---|--|
| Edad  | Lactantes y ancianos   |
| Sexo  | Varones  |
| Genética                                      | Filipinos > afroamericanos > indios americanos > hispanos > asiáticos    |
| Título de anticuerpos plasmáticos mediante FC | > 1:32   |
| Embarazo                                      | Último trimestre de la gestación y puerperio                             |
| Prueba cutánea                                | Negativa   |
| Inmunodepresión celular                       | Neoplasia, quimioterapia, tratamiento con corticoides, infección por VIH |

De Mitchell TG: Systemic fungi. En Cohen J, Powderly WG, editores: *Infectious diseases*, 2.ª ed., St Louis, 2004, Mosby.  
FC, fijación del complemento; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

primaria, que puede consistir en una enfermedad pulmonar asintomática (~60% de los pacientes) o un proceso pseudogripal de resolución espontánea que se caracteriza por la presencia de fiebre, tos, dolor torácico y pérdida de peso. Los pacientes con coccidioidomicosis primaria pueden presentar diversas reacciones alérgicas (~10%) como consecuencia de la formación de complejos inmunitarios; entre ellas cabe citar el exantema maculoeritematoso, el eritema multiforme y el eritema nudoso.

La enfermedad primaria suele remitir sin necesidad de tratamiento alguno y confiere una potente inmunidad específica frente a la reinfección, que se puede detectar a través de la prueba cutánea de la coccidioidina. En los pacientes con síntomas durante 6 semanas o más, la enfermedad evoluciona hacia una coccidioidomicosis secundaria con nódulos, enfermedad cavitaria o enfermedad pulmonar progresiva (5% de los casos); la diseminación uni o multisistémica tiene lugar en un 1% de esta población. Como localizaciones extrapulmonares de la infección se han descrito la piel, los tejidos blandos, los huesos, las articulaciones y las meninges. Las personas pertenecientes a ciertos grupos étnicos (p. ej., filipinos, afroamericanos, indios americanos, hispanos) presentan el riesgo más elevado de diseminación, y la afectación meníngea es una secuela frecuente en este grupo (tabla 72-3). Junto con el origen étnico, los varones (9:1), las mujeres en el tercer trimestre de gestación, los individuos con inmunodeficiencias celulares (como el SIDA, el trasplante de órganos y los tratados con antagonistas del factor de necrosis tumoral [TNF]) y los individuos con edades extremas tienen mayor riesgo de padecer una forma diseminada (tabla 72-3). La mortalidad de la enfermedad diseminada supera el 90% en ausencia de tratamiento y es frecuente la infección crónica.

### Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico de la coccidioidomicosis exige el estudio anatomopatológico de material tisular o material clínico de otro tipo, el aislamiento del hongo en cultivo y la realización de pruebas serológicas (v. tabla 72-2). La visualización microscópica directa de esférulas endosporuladoras en muestras de esputo, exudados o tejido se considera suficiente para establecer el diagnóstico (v. fig. 72-8) y se prefiere al cultivo debido a la elevada infectividad del hongo micelial en condiciones *in vitro*. Es preciso examinar directamente los exudados clínicos en hidróxido potásico (KOH) al 10-20% con blanco de calcoflúor; las muestras tisulares de biopsia se

tiñen mediante H-E o tinciones específicas para hongos, como GMS o PAS (v. fig. 72-8)

Las muestras clínicas se pueden cultivar en medios micológicos estándar a 25 °C. Las colonias de *C. immitis* se desarrollan en un plazo de 3-5 días, y la esporulación típica se observa después de 5-10 días. Debido a la elevada infectividad del patógeno, se deben sellar las placas o tubos con cinta permeable a gases (placas) o tapones de rosca (tubos), y únicamente se examinarán en una cabina de bioseguridad. La identificación de *C. immitis* a partir de un cultivo se logra mediante las pruebas de inmunodifusión (ID) de exoantígenos o de hibridación de ácidos nucleicos. La conversión *in vitro* de la forma micelial en esférulas no se suele llevar a cabo fuera del ámbito de los estudios de investigación.

Se dispone de varias pruebas serológicas para el cribado inicial, la confirmación o la evaluación pronóstica (v. tabla 72-2). En la fase inicial del diagnóstico, la combinación de la prueba de ID y la prueba de aglutinación de partículas de látex (APL) logra detectar alrededor de un 93% de los casos. Las pruebas de fijación del complemento (FC) y de precipitina en tubo (PT) también se emplean en el diagnóstico y el pronóstico. Con frecuencia, los estudios pronósticos utilizan títulos seriados de fijación del complemento; los títulos en aumento suponen un signo pronóstico desfavorable, mientras que los títulos en disminución son indicativos de mejoría. No se dispone de pruebas comerciales para la detección de antígenos; sin embargo, en pacientes con enfermedad aguda a menudo se ven resultados falsos positivos con la prueba de antígenos de *Histoplasma*.

### Tratamiento

La mayor parte de los pacientes con coccidioidomicosis primaria no requieren ningún tratamiento antifúngico específico. Se debe instaurar un tratamiento en las personas con factores de riesgo (v. tabla 72-3), como las receptoras de un trasplante de órganos, las infectadas por VIH, las tratadas con dosis altas de corticoides o aquellas con indicios de una infección de excepcional gravedad. La coccidioidomicosis primaria en el tercer trimestre del embarazo o en el transcurso del puerperio precisa de un tratamiento con anfotericina B.

Los pacientes inmunodeprimidos o con neumonía difusa han de recibir anfotericina B seguida de un azol (fluconazol, itraconazol, posaconazol o voriconazol) como tratamiento de mantenimiento. La duración mínima del tratamiento debe ser de 1 año. Los pacientes inmunodeprimidos deben continuar con un azol oral como profilaxis secundaria.

La neumonía cavitada crónica se debe tratar con un azol oral durante al menos 1 año. En los individuos con una respuesta subóptima se puede emplear otro azol (p. ej., cambio de itraconazol a fluconazol), incrementar la dosis del azol en el caso del fluconazol o sustituir el azol por anfotericina B. La cirugía es necesaria en caso de rotura de la cavidad hacia el espacio pleural, hemoptisis o lesiones resistentes localizadas.

El tratamiento de las infecciones diseminadas extrapulmonares no meníngeas se basa en la administración de azoles por vía oral, ya sea con fluconazol o con itraconazol (también se puede administrar posaconazol o voriconazol). En los pacientes con afectación vertebral o una respuesta clínica inadecuada se recomienda el tratamiento con anfotericina B junto con el desbridamiento quirúrgico y la estabilización de la lesión.

La coccidioidomicosis meníngea se trata mediante la administración de fluconazol o itraconazol (alternativa

secundaria debido a la deficiente penetración en el SNC) de forma indefinida. También se puede administrar posaconazol o voriconazol. La administración intratecal de anfotericina B tan sólo se recomienda en caso de fracaso del tratamiento con azoles como consecuencia de la toxicidad asociada a esta vía de administración.

## HISTOPLASMOSIS (caso clínico 72-3)

La histoplasmosis se debe a la infección por dos variedades de *Histoplasma capsulatum*: *H. capsulatum* var. *capsulatum* y *H. capsulatum* var. *duboisii* (v. tabla 72-1). *H. capsulatum* var. *capsulatum* causa infecciones pulmonares y diseminadas en la mitad oriental de EE.UU. y la mayor parte de Latinoamérica, mientras que *H. capsulatum* var. *duboisii* produce principalmente lesiones cutáneas y óseas, y se localiza en las zonas tropicales de África (v. fig. 72-2).

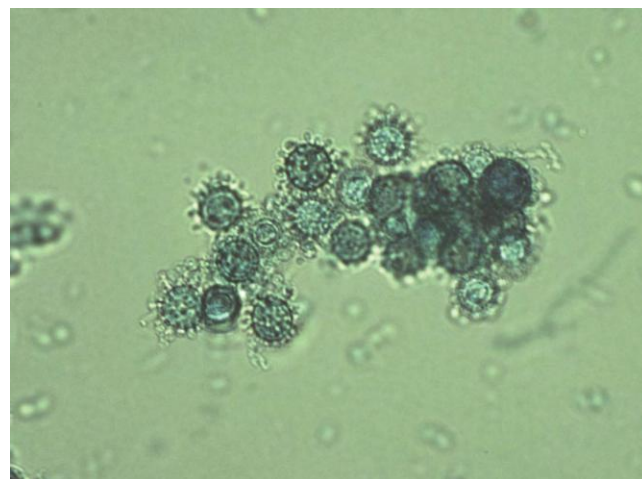
### CASO CLÍNICO 72-3

#### Histoplasmosis diseminada

Mariani y Morris (*Infect Med* 24(Suppl 8):17-19, 2007) describieron un caso de histoplasmosis diseminada en una paciente con síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Se trataba de una mujer de El Salvador de 42 años que fue ingresada en el hospital para valorar una dermatosis progresiva que afectaba a la narina, la mejilla y el labio derechos, a pesar del tratamiento antibiótico. La mujer era positiva para el VIH (recuento de linfocitos CD4, 21/ $\mu$ l) y había residido en Miami durante los últimos 18 años. La lesión comenzó en la narina derecha 3 meses antes del ingreso. La mujer acudió a consulta y recibió tratamiento con antibióticos orales, sin respuesta. Durante los 2 meses siguientes la lesión creció hasta afectar a la narina derecha y la región malar y se acompañó de fiebre, malestar y pérdida de 25 kg de peso. Se desarrolló un área necrótica en la parte superior de la narina derecha, que se extendió hasta el labio superior. Se planteó el diagnóstico de sospecha de leishmaniasis, en parte por el país de origen de la paciente y la posible exposición a picaduras por flebotomos.

Los estudios de laboratorio mostraron anemia con linfopenia. La radiografía de tórax fue normal y la TC craneal mostró una masa de tejidos blandos en la cavidad nasal derecha. La valoración anatomopatológica de la biopsia cutánea mostró inflamación crónica con levaduras de gemación intracitoplásmicas. El cultivo de la biopsia mostró la presencia de *Histoplasma capsulatum*, y los resultados de una prueba para detección del antígeno de *Histoplasma* en la orina fueron positivos. La paciente recibió tratamiento con anfotericina B seguida de itraconazol, con buenos resultados.

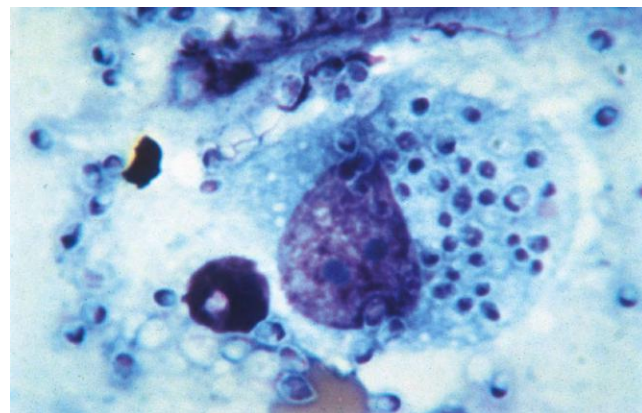
Este caso muestra la capacidad de *H. capsulatum* de permanecer latente durante muchos años y reactivarse cuando el hospedador se encuentra inmunodeprimido. Las manifestaciones cutáneas de la histoplasmosis suelen ser consecuencia de la progresión de una enfermedad de primaria (latente) a diseminada. La histoplasmosis no es endémica en el sur de Florida, pero es endémica en gran parte de Latinoamérica, donde la paciente había vivido antes de trasladarse a Miami. Un elevado índice de sospecha y la confirmación mediante biopsia cutánea, cultivos y determinación de antígenos en la orina resultan fundamentales para realizar un tratamiento oportuno y adecuado de la histoplasmosis diseminada.



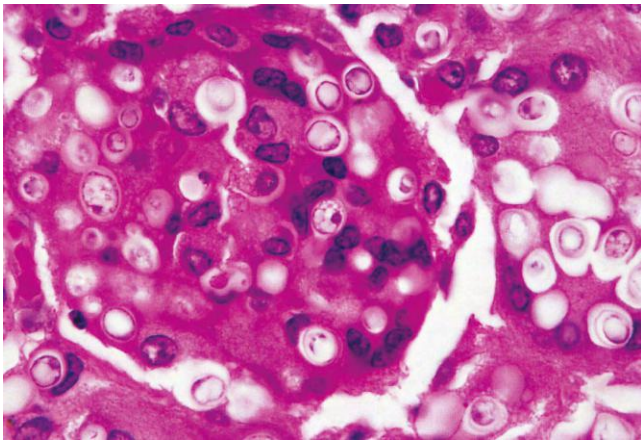
**Figura 72-9** Fase micelial de *Histoplasma capsulatum* que muestra macroconidios con forma de tubérculo.

#### Morfología

Ambas variedades de *H. capsulatum* presentan dimorfismo térmico y son capaces de desarrollarse como formas filamentosas hialinas en la naturaleza y los cultivos a 25 °C, y como una levadura intracelular de gemación en tejido y cultivos incubados a 37 °C (figs. 72-9, 72-10 y 72-11; v. tabla 72-2). En cultivo, las formas miceliales de *H. capsulatum* var. *capsulatum* y var. *duboisii* no se diferencian entre sí a nivel macroscópico ni microscópico. Las colonias filamentosas crecen lentamente y se desarrollan como colonias de hifas blanquecinas o marrones tras un período de varios días a 1 semana. La forma filamentosa produce dos tipos de conidios: 1) macroconidios esféricos de pared gruesa y gran tamaño (8 a 15  $\mu$ m) con proyecciones espículas (macroconidios tuberculados) que surgen de unos cortos conidióforos (fig. 72-12; v. fig. 72-1) y 2) pequeños microconidios ovalados (2 a 4  $\mu$ m) con paredes lisas o algo rugosas, sésiles o situados en pedúnculos cortos (v. figs. 72-1 y 72-12). Las formas levaduriformes presentan una pared delgada, son ovaladas y miden entre 2 y 4  $\mu$ m (var. *capsulatum*) (v. fig. 72-10) o bien poseen una pared más gruesa y un tamaño comprendido entre 8 y 15  $\mu$ m (var. *duboisii*) (v. fig. 72-11). Las levaduras de ambas variedades de *H. capsulatum* son intracelulares *in vivo* y son uninucleadas (v. figs. 72-10 y 72-11).



**Figura 72-10** Preparación teñida con Giemsa en la que se aprecia la fase levaduriforme intracelular de *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*.

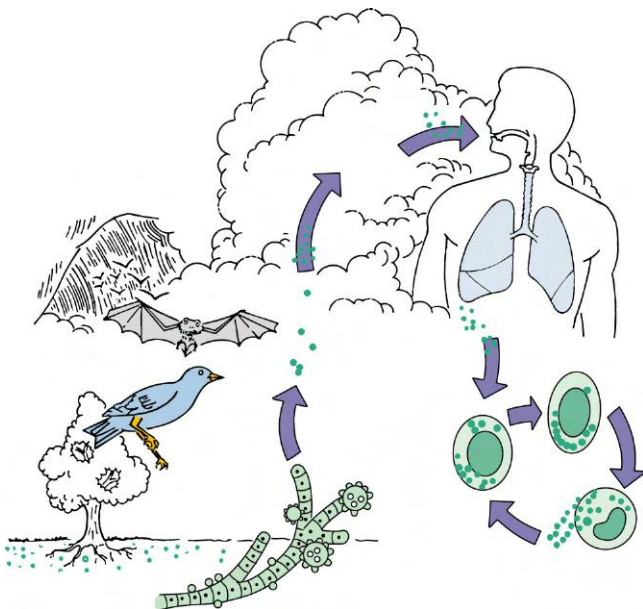


**Figura 72-11** Corte tisular teñido con hematoxilina y eosina en el que se observan las formas levaduriformes intracelulares de *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii*. (De Connor DH y cols.: *Pathology of infectious diseases*, Stamford, Conn, 1997, Appleton & Lange.)

## Epidemiología

La histoplasmosis producida por la variedad *capsulatum* se localiza en las extensas regiones de los valles de los ríos Ohio y Misisipi en EE.UU., en México, en Centroamérica y Sudamérica (v. fig. 72-2 y tabla 72-1). La histoplasmosis debida a la variedad *duboisii*, o histoplasmosis africana, se distribuye en las zonas tropicales de África (como Gabón, Uganda y Kenia) (v. fig. 72-2 y tabla 72-1).

El hábitat natural de la forma micelial de ambas variedades de *H. capsulatum* es el suelo con un elevado contenido en nitrógeno, como el existente en áreas contaminadas por excrementos de ave o murciélago. Los brotes de histoplasmosis se han asociado a la exposición a dormitorios de aves, cuevas, edificios deteriorados y proyectos de renovación urbana con actividades de excavación y demolición. Se cree que los brotes son consecuencia de la formación de partículas aerosolizadas portadoras de macroconidios y fragmentos miceliales a partir del suelo alterado y de su ulterior inha-



**Figura 72-12** Ciclo vital de las fases micelial (saprobia) y levaduriforme (parasitaria) de *Histoplasma capsulatum*.

lación por parte de los individuos expuestos (v. fig. 72-12). Aunque las tasas de ataque pueden alcanzar un 100% en algunas de estas exposiciones, la mayoría de los casos suelen ser asintomáticos y únicamente se detectan por medio de pruebas cutáneas. Los individuos inmunodeprimidos y los niños presentan una tendencia más acusada a padecer una enfermedad sintomática con cualquiera de las variedades de *Histoplasma*. La reactivación del proceso y su diseminación son frecuentes en las personas inmunodeprimidas, especialmente las afectadas por el SIDA.

## Síndromes clínicos

La vía habitual de infección por ambas variedades de *Histoplasma* consiste en la inhalación de microconidios, que germinan para dar lugar a levaduras en el interior del pulmón, donde pueden permanecer localizadas o bien diseminarse por vía hematógica o linfática (v. fig. 72-12). Los microconidios son fagocitados con rapidez por los macrófagos y los neutrófilos pulmonares, y se cree que su conversión a la forma de levadura parasitaria tiene lugar en el interior de estas células.

### Histoplasmosis por *H. capsulatum* var. *capsulatum*

La presentación clínica de la histoplasmosis producida por *H. capsulatum* var. *capsulatum* depende de la intensidad de la exposición y el estado inmunológico del hospedador. Un 90% de los individuos sometidos a una exposición leve presentan una infección asintomática. Sin embargo, la mayor parte de las personas muestran síntomas tras su exposición a un inóculo de gran tamaño. La forma de resolución espontánea de la histoplasmosis pulmonar aguda se caracteriza por un proceso pseudogripal con fiebre, escalofríos, cefalea, tos, mialgia y dolor torácico. Pueden existir indicios radiológicos de linfadenopatía hilar o mediastínica e infiltrados pulmonares parcheados. La mayoría de las infecciones agudas remiten en ausencia de asistencia complementaria y no exigen la administración de tratamiento antifúngico específico alguno. En algunos casos poco frecuentes, generalmente tras una exposición de gran intensidad, se puede observar un síndrome disneico agudo. En alrededor del 10% de los pacientes se puede apreciar la presencia de secuelas inflamatorias, como una linfadenopatía persistente con obstrucción bronquial, artritis, artralgiás o pericarditis. Otra complicación infrecuente de la histoplasmosis es un trastorno conocido como **fibrosis mediastínica**, en la que la persistencia de la respuesta del huésped frente al microorganismo puede originar una fibrosis masiva con constricción de ciertas estructuras mediastínicas, como el corazón y los grandes vasos.

La histoplasmosis pulmonar progresiva puede seguir a la infección aguda en cerca de 1 de 100.000 casos/año. Los síntomas pulmonares crónicos se asocian a la presencia de cavidades apicales y fibrosis, y son más probables en los pacientes con una enfermedad pulmonar subyacente previa. Por lo general, estas lesiones no remiten de forma espontánea y la persistencia del microorganismo provoca un proceso progresivo de destrucción y fibrosis desencadenado por la respuesta inmunitaria del hospedador.

La histoplasmosis diseminada sigue a la infección aguda en 1 de cada 2.000 adultos y es notablemente más frecuente en los niños y los adultos inmunodeprimidos. La enfermedad diseminada puede adquirir una evolución crónica, subaguda o aguda. La histoplasmosis crónica diseminada se caracteriza por pérdida de peso y fatiga, acompañada o no de fiebre. Es frecuente la presencia de úlceras bucales y hepatoesplenomegalia.

La histoplasmosis diseminada subaguda se caracteriza por fiebre, pérdida de peso y malestar. Son prominentes las

úlceras orofaríngeas y la hepatoesplenomegalia. La afectación de la médula ósea puede producir anemia, leucopenia y trombocitopenia. Otras localizaciones que pueden verse afectadas son las glándulas suprarrenales, las válvulas cardíacas y el SNC. En ausencia de tratamiento, la histoplasmosis diseminada subaguda comporta la muerte del paciente en un plazo de 2 a 24 meses.

La histoplasmosis diseminada aguda constituye un proceso fulminante que afecta con una frecuencia mayor a los individuos con una acusada inmunodepresión, como pacientes con SIDA, receptores de un trasplante de órganos y pacientes tratados con corticoides u otros fármacos inmunodepresores. Por otra parte, los niños menores de 1 año de edad y los adultos con afecciones inmunodepresoras también presentan riesgo de contraer la infección con posterioridad a una exposición suficiente al hongo. A diferencia de otras formas de histoplasmosis, la enfermedad diseminada aguda puede cursar con un cuadro semejante al del shock septicémico, con fiebre, hipotensión, infiltrados pulmonares y disnea aguda. El paciente también puede presentar úlceras y hemorragias bucales y gastrointestinales, insuficiencia suprarrenal, meningitis o endocarditis. En ausencia de tratamiento, la histoplasmosis diseminada aguda provoca la muerte en días o semanas.

### Histoplasmosis por *H. capsulatum* var. *duboisii*

A diferencia de lo que se observa en la histoplasmosis clásica, las lesiones pulmonares son infrecuentes en la histoplasmosis africana. La forma localizada de histoplasmosis por *H. capsulatum* var. *duboisii* representa un proceso crónico caracterizado por una linfadenopatía regional con lesiones cutáneas y óseas. Las lesiones cutáneas son papulosas o nodulares y dan lugar a abscesos que se ulceran posteriormente. Alrededor de una tercera parte de los pacientes presentan lesiones óseas en las que destacan la osteólisis y la afectación de las articulaciones contiguas. Los huesos del cráneo, el esternón, las costillas y las vértebras resultan afectados con una mayor frecuencia, a menudo con abscesos y fistulas suprayacentes.

En los individuos muy inmunodeprimidos se puede observar una forma diseminada más fulminante de la histoplasmosis por *H. capsulatum* var. *duboisii*. Se produce una diseminación por vía hematogena y linfática a la médula ósea, el hígado, el bazo y otros órganos que se caracteriza por la presencia de fiebre, linfadenopatía, anemia, pérdida de peso y organomegalia. Esta forma de la enfermedad es siempre mortal, excepto en los pacientes que reciben un diagnóstico y tratamiento precoces.

### Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico de la histoplasmosis se puede efectuar mediante microscopia directa, cultivos de sangre, médula ósea u otro material clínico, y pruebas serológicas, como la detección de antígeno en sangre y orina (tablas 72-4; v. tabla 72-2). La fase levaduriforme del microorganismo se detecta en el esputo, líquido de lavado broncoalveolar, frotis de sangre periférica, muestras de médula ósea y tejidos teñidos con Giemsa, GMS o PAS (v. fig. 72-10). En los cortes tisulares, las células de *H. capsulatum* var. *capsulatum* son células levaduriformes, uninucleadas, hialinas, esféricas a ovaladas, de diámetro comprendido entre 2 y 4  $\mu\text{m}$ , y portan gemaciones solitarias unidas a ellas por una estrecha base. Las células suelen ser intracelulares y aparecen formando grupos. Las células de *H. capsulatum* var. *duboisii* también son células levaduriformes intracelulares uninucleadas, aunque son notablemente mayores (8 a 15  $\mu\text{m}$ ) y presentan unas gruesas paredes con «doble contorno». Por lo general, se hallan en el interior de macrófagos y células gigantes (v. fig. 72-11).

**Tabla 72-4** Pruebas analíticas de detección de la histoplasmosis

| Prueba              | Sensibilidad (% de verdaderos positivos en la enfermedad) |                  |                          |
|---------------------|---|------------------|--------------------------|
|                     | Diseminada  | Pulmonar crónica | De resolución espontánea |
| Antígeno            | 92  | 21               | 39                       |
| Cultivo             | 85  | 85               | 15                       |
| Anatomía patológica | 43  | 17               | 9                        |
| Serología           | 71  | 100              | 98                       |

De Wheat LJ: Endemic mycoses. En Cohen J, Powderly WG, editores: *Infectious diseases*, 2ª ed, St Louis, 2004, Mosby.

\*Comprende histoplasmosis pulmonar aguda, síndrome reumático y pericarditis.

Los cultivos de muestras respiratorias, sangre, médula ósea y tejido resultan de utilidad en los pacientes con enfermedad diseminada como consecuencia de la elevada cantidad de hongos. Su valor se ve reducido en la enfermedad de resolución espontánea o localizada (v. tabla 72-4). El desarrollo *in vitro* de la forma micelial es lento y, una vez aislada, se debe confirmar la identificación mediante la conversión a la fase de levadura o la aplicación de pruebas de exoantígenos o hibridación de ácidos nucleicos. Como sucede en el caso de otros patógenos dimórficos, los cultivos de *Histoplasma* se deben manipular en el interior de una cabina de bioseguridad.

El diagnóstico serológico de la histoplasmosis exige la realización de pruebas de detección de antígenos y anticuerpos (v. tabla 72-2). Entre las pruebas de detección de anticuerpos se encuentra la prueba de FC y la prueba de ID. Por lo general, estas pruebas se realizan de forma conjunta con el fin de maximizar la sensibilidad y la especificidad, aunque ninguna de ellas resulta útil en el contexto agudo y ambas suelen arrojar resultados negativos en los pacientes inmunodeprimidos con una infección diseminada.

La detección del antígeno de *Histoplasma* en plasma y orina por medio del enzimoimmunoanálisis se ha convertido en una prueba de gran utilidad, en especial en el diagnóstico de la enfermedad diseminada (v. tablas 72-2 y 72-4). La sensibilidad de la detección antigénica es mayor en las muestras de orina que en las de sangre y abarca de un 21% en la enfermedad pulmonar crónica a un 92% en la forma diseminada. Las determinaciones seriadas del antígeno se pueden usar para valorar la respuesta al tratamiento y confirmar la recidiva de la enfermedad.

### Tratamiento

La primera decisión ha de centrarse en la necesidad de un tratamiento antifúngico específico, ya que la mayoría de los pacientes con histoplasmosis se recuperan en ausencia de tratamiento. Algunos individuos inmunodeprimidos afectados por una forma más grave de la infección pueden presentar síntomas prolongados y beneficiarse de la administración de itraconazol. En los casos de histoplasmosis pulmonar aguda grave con hipoxemia y síndrome disneico agudo se debe administrar anfotericina B seguida de itraconazol por vía oral a lo largo de 12 semanas.

La histoplasmosis pulmonar crónica también requiere tratamiento, ya que suele progresar en ausencia de éste. Se recomienda utilizar anfotericina B seguida de itraconazol durante un período de 12 a 24 meses.

En general, la histoplasmosis diseminada responde adecuadamente al tratamiento con anfotericina B. Una vez estabilizado, el paciente puede recibir itraconazol por vía oral

a lo largo de un período comprendido entre 6 y 18 meses. Los individuos con SIDA pueden precisar un tratamiento de por vida con itraconazol. Entre los azoles alternativos están el posaconazol, el voriconazol y el fluconazol; sin embargo, se ha descrito resistencia secundaria al fluconazol en pacientes que reciben tratamiento de mantenimiento crónico.

La histoplasmosis del SNC siempre es mortal en el paciente no tratado. El fármaco de elección es la anfotericina B, seguida de fluconazol durante un período de 9 a 12 meses.

Los pacientes con histoplasmosis mediastínica obstructiva grave han de recibir un tratamiento basado en anfotericina B. El itraconazol se emplea en el tratamiento ambulatorio.

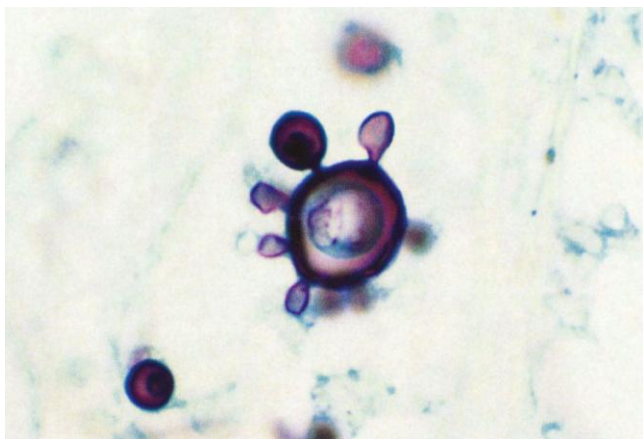
## PARACOCCIDIOIDOMICOSIS

La paracoccidiodomicosis es una micosis sistémica causada por el patógeno dimórfico *Paracoccidioides brasiliensis*. La infección se conoce también como **blastomicosis sudamericana** y representa la principal micosis producida por un hongo patógeno dimórfico en los países latinoamericanos. La paracoccidiodomicosis primaria suele afectar a individuos jóvenes y constituye un proceso pulmonar de resolución espontánea. En esta fase, rara vez muestra una evolución aguda o subaguda progresiva. La reactivación de una lesión latente primaria puede tener lugar algunos años después y originar una entidad pulmonar progresiva crónica con o sin afectación de otros órganos.

### Morfología

La fase filamentosa de *P. brasiliensis* crece lentamente *in vitro* a 25 °C. Tras un período de incubación de 3 a 4 semanas, se observa la presencia de colonias blancas que finalmente adoptan un aspecto aterciopelado. También se pueden observar colonias arrugadas glabras de color marrón. La forma micelial no es descriptiva ni diagnóstica, ya que se compone de hifas tabicadas hialinas con clamidoconidios intercalados. La identificación específica se basa en la conversión a la fase levaduriforme o los resultados de las pruebas de exoantígenos.

La forma típica en fase de levadura se observa en tejidos y cultivos incubados a 37 °C. Las células levaduriformes ovaladas o redondas de tamaño variable (diámetro de 3 a más de 30 μm) con paredes refringentes dobles y yemas solitarias o múltiples (blastoconidios) son características de este hongo (fig. 72-13). Los blastoconidios se conectan a la célula



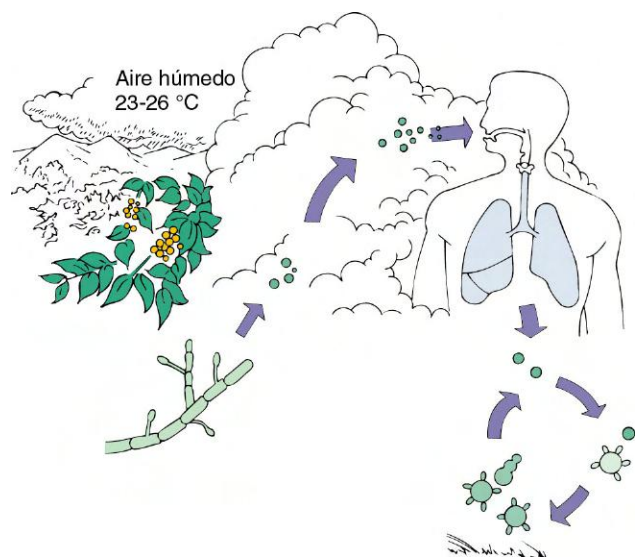
**Figura 72-13** Forma levaduriforme teñida con metenammina argéntica de Gomori de *Paracoccidioides brasiliensis*. Se aprecia la morfología de «rueda de timón» con numerosas yemas. (De Connor DH y cols.: *Pathology of infectious diseases*, Stamford, Conn, 1997, Appleton & Lange.)

progenitora a través de un delgado istmo y una única célula puede originar seis o más tamaños, la denominada morfología de «rueda de timón». La variabilidad del tamaño y el número de blastoconidios y su conexión con la célula progenitora son características distintivas del patógeno (v. fig. 72-13). La tinción de GMS es la más adecuada para revelar dichas características, aunque también pueden visualizarse en tejidos teñidos con H-E o preparaciones de material clínico tratado con KOH.

### Epidemiología

La paracoccidiodomicosis es una enfermedad endémica en Latinoamérica, aunque es más prevalente en Sudamérica que en Centroamérica (v. fig. 72-2). La incidencia más alta corresponde a Brasil, seguido de Colombia, Venezuela, Ecuador y Argentina. Todos los pacientes diagnosticados fuera de Latinoamérica habían vivido previamente en esta región. La ecología de las zonas endémicas incluye una humedad elevada, una vegetación exuberante, temperaturas moderadas y suelo ácido. Estas condiciones imperan en los ríos de la selva amazónica y en pequeños bosques autóctonos de Uruguay. Se ha recuperado *P. brasiliensis* a partir de muestras edáficas obtenidas en estas áreas; sin embargo, no se conoce adecuadamente el nicho ecológico del patógeno. Se considera que la vía de entrada en el hospedador consiste en la inhalación o la inoculación traumática del hongo (fig. 72-14), aunque tampoco se ha caracterizado de manera detallada. La infección natural se ha comprobado exclusivamente en los armadillos.

A pesar de que los niños pueden contraer la infección (incidencia máxima, 10 a 19 años), la enfermedad sintomática es poco frecuente en niños y adolescentes. En el adulto, la enfermedad se observa más a menudo en varones de edades comprendidas entre 30 y 50 años. La mayoría de los pacientes con enfermedad con manifestaciones clínicas residen en zonas rurales y tienen un contacto directo con el suelo. No se ha descrito ninguna epidemia ni la transmisión horizontal en el ser humano. La forma aguda progresiva de esta entidad se ha relacionado con una reducción de la inmunidad celular.



**Figura 72-14** Ciclo vital de las fases micelial (saprobia) y levaduriforme (parasitaria) de *Paracoccidioides brasiliensis*.

## Síndromes clínicos

La paracoccidioidomycosis puede ser subclínica o progresiva con formas pulmonares agudas o crónicas o formas diseminadas agudas, subagudas o crónicas de la enfermedad. La mayor parte de las infecciones primarias remiten espontáneamente; no obstante, el microorganismo puede persistir en estado de latencia durante períodos prolongados y reactivarse posteriormente para provocar una enfermedad clínica concomitante con alteración de las defensas inmunitarias. En pacientes jóvenes y en individuos inmunodeprimidos con una notable linfadenopatía, organomegalia, afectación medular y manifestaciones osteoarticulares semejantes a la osteomielitis se observa una forma diseminada subaguda. La fungemia recurrente comporta la diseminación del patógeno y da lugar a abundantes lesiones cutáneas. Esta forma de la enfermedad no se asocia a lesiones pulmonares y mucosas.

Habitualmente, los adultos acuden a consulta con una forma pulmonar crónica caracterizada por la presencia de problemas respiratorios, que constituyen con frecuencia la única manifestación de la infección. La enfermedad evoluciona lentamente a lo largo de meses o años con una tos persistente, esputo purulento, dolor torácico, pérdida de peso, disnea y fiebre. Las lesiones pulmonares son nodulares, infiltrantes, fibróticas y cavitarias.

A pesar de que un 25% de los afectados presentan solamente manifestaciones pulmonares de la enfermedad, la infección puede diseminarse a localizaciones extrapulmonares en ausencia de diagnóstico y tratamiento. Las localizaciones extrapulmonares más señaladas son la piel y la mucosa, los ganglios linfáticos, las glándulas suprarrenales, el hígado, el bazo, el SNC y los huesos. Las lesiones mucosas presentan dolor a la palpación y se ulceran, y suelen localizarse en la boca, los labios, las encías y el paladar. Más del 90% de los afectados son varones.

## Diagnóstico de laboratorio

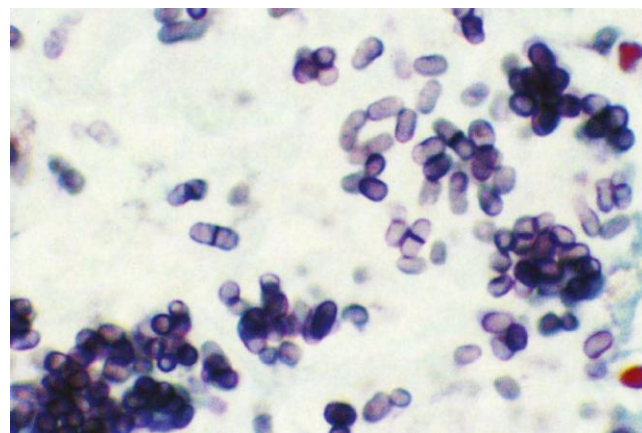
El diagnóstico se fundamenta en la demostración de la presencia de formas levaduriformes características en el examen microscópico del esputo, líquido del lavado broncoalveolar, muestras de raspado o biopsia de las úlceras, drenado de pus de los ganglios linfáticos, líquido cefalorraquídeo o tejido (v. tabla 72-2). La visualización del microorganismo se lleva a cabo por medio de diversos métodos de tinción, como la fluorescencia con blanco de calcoflúor, H-E, GMS, PAS o Papanicolaou (v. fig. 72-13). La presencia de múltiples yemas diferencia a *P. brasiliensis* de *Cryptococcus neoformans* y *B. dermatitidis*.

El aislamiento *in vitro* del hongo debe confirmarse mediante la demostración de su dimorfismo térmico o las pruebas de exoantígenos (detección de exoantígenos 1, 2 y 3). Es preciso manipular los cultivos en una cabina de bioseguridad.

Las pruebas serológicas de inmunodifusión o fijación del complemento pueden resultar de utilidad para elaborar el diagnóstico y evaluar la respuesta al tratamiento (v. tabla 72-2).

## Tratamiento

El itraconazol es el fármaco de elección frente a casi todas las formas de la enfermedad; por lo general se administra durante un período de al menos 6 meses. Las infecciones de mayor gravedad o resistencia pueden necesitar un tratamiento con anfotericina B, seguido de itraconazol o sulfamidas. Son frecuentes las recidivas asociadas al tratamiento con sulfamidas, cuya dosis y duración deben ajustarse en función



**Figura 72-15** Formas levaduriformes teñidas con metenammina argéntica de Gomori de *Penicillium marneffeii*, incluidas formas con un tabique único, transversal, ancho (centro). (De Connor DH y cols.: *Pathology of infectious diseases*, Stamford, Conn, 1997, Appleton & Lange.)

de parámetros clínicos y micológicos. El fluconazol posee actividad frente al microorganismo, aunque las frecuentes recidivas han limitado su administración como tratamiento de la enfermedad.

## PENICILIOSIS POR *P. MARNEFFEI*

La peniciliosis por *P. marneffeii* es una micosis diseminada producida por el hongo dimórfico *Penicillium marneffeii*. Esta infección afecta al sistema fagocítico mononuclear y se registra principalmente en personas infectadas por el VIH en Tailandia y el sur de China (v. fig. 72-2).

### Morfología

*P. marneffeii* es la única especie patógena dimórfica del género *Penicillium*. En su fase micelial en cultivos a 25 °C desarrolla estructuras esporuladoras características de este género (v. fig. 72-1). El proceso de identificación se ve facilitado por la formación de un pigmento rojo soluble que difunde hacia el agar (v. tabla 72-3).

En los cultivos y los tejidos a 37 °C, *P. marneffeii* crece como un microorganismo levaduriforme que se divide por fisión y presenta un tabique transversal (fig. 72-15). La forma en fase de levadura es intracelular *in vivo*, por lo que remeda la infección por *H. capsulatum*, aunque es más pleomorfa y alargada y carece de yemas (v. tabla 72-2 y figs. 72-10 y 72-15).

### Epidemiología

*P. marneffeii* se ha erigido en un destacado patógeno fúngico en las personas infectadas por VIH en el sureste asiático (v. fig. 72-2). Se han comunicado casos importados en Europa y EE.UU. A pesar de que la infección se ha descrito en individuos inmunocompetentes, la gran mayoría de los casos referidos desde 1987 se han dado en pacientes con SIDA u otros individuos inmunodeprimidos que residían en el sureste asiático o el sur de China o habían visitado esas regiones. La peniciliosis por *P. marneffeii* constituye actualmente un indicador precoz de la infección por VIH en esa zona geográfica. Se ha aislado *P. marneffeii* en ratas del bambú y, en ciertas ocasiones, en el suelo. Se ha referido un caso de infección adquirida en el laboratorio en un individuo inmunodeprimido expuesto a la forma micelial en cultivo.



## Síndromes clínicos

La peniciliosis por *P. marneffeii* se debe a la inhalación de conidios de *P. marneffeii* presentes en el medio ambiente por parte de un sujeto susceptible y el desarrollo de la infección diseminada. La infección puede remedar la tuberculosis, la leishmaniasis y otras infecciones oportunistas relacionadas con el SIDA, como la histoplasmosis y la criptococosis. Los pacientes presentan fiebre, tos, infiltrados pulmonares, linfadenopatía, organomegalia, anemia, leucopenia y trombocitopenia. Las lesiones cutáneas reflejan la diseminación hematogena y son semejantes a las del molusco contagioso en la cara y el tronco.

## Diagnóstico de laboratorio

*P. marneffeii* se recupera con facilidad de muestras clínicas, como las de sangre, médula ósea, lavado broncoalveolar y tejidos. El aislamiento en cultivos incubados entre 25 °C y 30 °C de una forma micelial con la morfología típica de *Penicillium* y un pigmento rojo difusible es muy característico del patógeno. La conversión a la fase de levadura a 37 °C confirma el diagnóstico de sospecha. La detección microscópica de las levaduras elípticas de fisión en el interior de fagocitos en frotis de médula ósea, lesiones cutáneas ulceradas o de ganglios linfáticos o en preparaciones de capa leucoplaquetaria tiene capacidad diagnóstica (v. fig. 72-15). Las pruebas serológicas están en fase de desarrollo.

## Tratamiento

El tratamiento de elección es anfotericina B, acompañada o no de flucitosina. La administración de anfotericina B durante 2 semanas se debe seguir de itraconazol a lo largo de otras 10 semanas. Los pacientes con SIDA pueden precisar un tratamiento de por vida con itraconazol para evitar la recidiva de la infección. El tratamiento con fluconazol se ha asociado a una elevada tasa de fracaso, por lo que no se recomienda.

## CASO CLÍNICO Y PREGUNTAS

Un hombre de 44 años de Ottumwa, Iowa, decidió limpiar la chimenea con una bola de jugar a los bolos, que se estrelló en la chimenea entre una nube de polvo, suciedad y plumas. Diez días después su hijo y su esposa, que estaban en el salón cuando tiró la bola, ingresaron en el hospital con fiebre, tos e infiltrados pulmonares difusos en la radiografía de tórax.

1. ¿Cuál es el diagnóstico más probable?
  - a. Fiebre del valle
  - b. Blastomicosis pulmonar aguda
  - c. Legionelosis
  - d. Histoplasmosis pulmonar aguda
2. ¿Cómo confirmaría usted el diagnóstico?
3. ¿Cómo trataría usted a estos pacientes?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

## BIBLIOGRAFÍA

- Anstead GM, Patterson TF: Endemic mycoses. In Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA, editors: *Clinical mycology*, ed 2, New York, 2009, Churchill Livingstone.
- Brandt ME, et al: *Histoplasma, Blastomyces, Coccidioides*, and other dimorphic fungi causing systemic mycoses. In Versalovic J, et al, editor: *Manual of clinical microbiology*, ed 10, Washington, DC, 2011, American Society for Microbiology Press.
- Chu JH, et al: Hospitalization for endemic mycoses: a population-based national study, *Clin Infect Dis* 42:822, 2006.
- Connor DH, et al: *Pathology of infectious diseases*, Stamford, Conn, 1997, Appleton & Lange.
- Kauffman CA: Histoplasmosis: a clinical and laboratory update, *Clin Microbiol Rev* 20:115, 1997.
- Mitchell TG: Systemic fungi. In Cohen J, Powderly WG, editors: *Infectious diseases*, ed 2, St Louis, 2004, Mosby.
- Vanittanakom N, et al: *Penicillium marneffeii* infection and recent advances in the epidemiology and molecular biology aspects, *Clin Microbiol Rev* 19:95, 2006.
- Wheat LJ: Endemic mycoses. In Cohen J, Powderly WG, editors: *Infectious diseases*, ed 2, St Louis, 2004, Mosby.

## RESPUESTAS

---

1. En los viajes estuvieron expuestas a *H. capsulatum* (cuevas en Misuri y gallineros en Iowa), *B. dermatitidis* (Wisconsin) y *C. posadasii* (*immitis*) (Arizona).

2. Los hongos dimórficos son microorganismos que aparecen en forma de mohos en la naturaleza o en el laboratorio a 25-30 °C (fase saprobia) y en forma de levadura o de esférula en los tejidos o cuando se cultivan en un medio enriquecido en el laboratorio a 37 °C (fase parasitaria).

3. Además del dimorfismo, todos los microorganismos de las micosis endémicas comparten la capacidad de replicarse a 37 °C.

4. En general, los ciclos vitales de los seis patógenos dimórficos suponen la inhalación de las esporas infectantes en la naturaleza, seguida por la transformación dentro del pulmón en la fase de levadura, que escapa a la destrucción por las células fagocíticas y se replica tanto intracelularmente como extracelularmente. Los aspectos específicos de cada uno se muestran en las figuras 72-5, 72-6, 72-12 y 72-14.

5. Es muy probable que la neumonía de Jane represente una histoplasmosis pulmonar aguda. El diagnóstico se puede realizar mediante serología (detección del antígeno en orina y/o de anticuerpos en el plasma), cultivo de secreciones respiratorias y estudio microscópico del esputo o del líquido del lavado broncoalveolar. La mayoría de las infecciones agudas se resuelven con tratamiento sintomático y no es necesario un tratamiento antifúngico específico. En algunos casos, habitualmente después de una exposición intensa, se puede ver síndrome de dificultad respiratoria aguda. En estos casos graves puede ser necesario el tratamiento antifúngico específico con itraconazol aparte del tratamiento sintomático.

6. El diagnóstico diferencial del nódulo de Joan incluye cáncer, histoplasmosis (son poco frecuentes los nódulos solitarios), granuloma coccidioideo (frecuente) o un nódulo causado por la filaria del perro *Dirofilaria immitis*. La tuberculosis también se puede incluir en el diagnóstico diferencial. Debido a la posibilidad de que sea una neoplasia, es necesaria una biopsia con estudio anatomopatológico. Debe realizarse un cultivo para hongos y micobacterias, aunque puede no ser necesario si se observan los elementos fúngicos característicos en el estudio anatomopatológico. A la vista de las exposiciones que ha tenido, es muy probable que no represente una coccidioidomicosis (granuloma coccidioideo). No precisa ningún tratamiento antifúngico.

## CLASO CLÍNICO: RESPUESTAS

---

1. d. Histoplasmosis pulmonar aguda

2. El diagnóstico de histoplasmosis se puede realizar mediante microscopía directa de las secreciones respiratorias, estudio anatomopatológico de biopsias de tejido, cultivos de sangre, médula ósea u otro material clínico, y estudios serológicos, como detección de antígenos en sangre y orina. En la histoplasmosis pulmonar aguda en personas por lo demás inmunocompetentes, los estudios serológicos utilizando pruebas de ID y FC ofrecen una sensibilidad y una especificidad óptimas.

3. En la mayoría de los casos, la histoplasmosis pulmonar aguda es autolimitada y precisa tan sólo tratamiento sintomático. En los casos más graves, el itraconazol es el antifúngico de elección. La anfotericina B generalmente se reserva para los casos en los que hay síndrome de dificultad respiratoria aguda o enfermedad diseminada.

George es un hombre de 45 años al que se realizó un alotrasplante de células madre dentro del tratamiento de una leucemia aguda. El trasplante evolucionó bien y George recibió el alta después del prendimiento del injerto. Durante la intervención del trasplante los médicos de George instauraron una pauta antifúngica con voriconazol como profilaxis de la aspergilosis, que había constituido un problema en el hospital durante los últimos años. Tras recibir el alta George se recuperó bien y mantuvo la profilaxis antifúngica; sin embargo, en una visita clínica 140 días después del trasplante se observó que presentaba un exantema e incremento de los parámetros de la función hepática. Una semana después comenzó a presentar diarrea sanguinolenta, y su médico de cabecera consideró la posibilidad de una enfermedad injerto contra huésped (EICH). Se realizó una biopsia rectal que confirmó esta sospecha y se intensificó la pauta inmunodepresora, al igual que la dosis diaria de voriconazol. Los signos y síntomas de la EICH se mantuvieron y George hubo de ingresar de nuevo en el hospital. Se observó que se encontraba confuso, febril y disneico. Una radiografía de tórax reveló un infiltrado cuneiforme en el campo pulmonar inferior derecho y las pruebas de imagen de los senos mostraron una opacificación bilateral.

1. ¿Cuál es el diagnóstico diferencial de este proceso?
2. ¿Qué patógenos fúngicos consideraría en un paciente inmunodeprimido que recibe tratamiento profiláctico con voriconazol?
3. ¿Cómo elaboraría el diagnóstico?
4. ¿Qué pauta terapéutica instauraría?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

La frecuencia de micosis invasivas debidas a hongos patógenos oportunistas ha aumentado considerablemente a lo largo de las dos últimas décadas (v. cap. 65, tabla 65-2). Este incremento se asocia a una morbimortalidad excesiva (v. cap. 65, tabla 65-1) y presenta una relación directa con la ampliación de las poblaciones de riesgo de contraer infecciones fúngicas graves. Los grupos de alto riesgo incluyen pacientes sometidos a trasplantes de médula ósea (TMO) y de sangre periférica, trasplantes de órganos sólidos y cirugía mayor (especialmente cirugía del aparato digestivo [AD]), y los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) o enfermedades neoplásicas, los sometidos a un tratamiento inmunodepresor, los ancianos y los niños prematuros (v. tabla 73-1). Los agentes etiológicos mejor conocidos de las micosis oportunistas son *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* y *Aspergillus fumigatus* (v. cuadro 73-1). La incidencia anual estimada de micosis invasivas por estos tres patógenos comprende entre 72 y 290 infecciones por millón de personas en el caso de *Candida*, 30-66 por millón en el de *C. neoformans*, y 12-34 por millón en el de *Aspergillus* (v. cap. 65, tabla 65-2). Junto con estos hongos, el listado cada vez más amplio de «otros» hongos patógenos reviste una importancia cada vez mayor (v. cuadro 73-1). Dentro de la categoría de nuevos hongos patógenos se encuentran especies de *Candida* y *Aspergillus* distintas de *C. albicans* y *A. fumigatus*, hongos levaduriformes oportunistas pertenecientes a géneros como *Trichosporon*, *Malassezia* y *Rhodotorula* y *Blastoschizomyces capitatus*, los Mucormycetes, hongos filamentosos hialinos de géneros como *Fusarium*, *Acremonium*, *Scedosporium*, *Scopulariopsis*, *Paecilomyces* y

*Trichoderma*, y diversos hongos dematiáceos (v. cuadro 73-1). Las infecciones debidas a estos microorganismos abarcan desde la fungemia relacionada con catéteres y peritonitis a infecciones más localizadas con afectación pulmonar, cutánea y de los senos paranasales o diseminación hematogena extensa. Antes se creía que muchos de estos hongos no eran patógenos, pero en la actualidad se reconoce su capacidad de producir micosis invasivas en pacientes inmunodeprimidos. Las estimaciones de la incidencia anual de las micosis menos frecuentes son prácticamente inexistentes; no obstante, los datos procedentes de un estudio poblacional realizado por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades indican una incidencia de mucormicosis de 1,7 infecciones por millón/año, 1,2 infecciones por millón/año en el caso de la hialohifomicosis (*Fusarium*, *Acremonium*) y 1 infección por millón/año para la feohifomicosis (hongos miceliales dematiáceos) (v. cap. 65, tabla 65-1).

A la vista de la complejidad de los pacientes con riesgo de contraer una infección y la diversidad de posibles patógenos fúngicos, las micosis oportunistas suponen un destacado desafío diagnóstico y terapéutico. El diagnóstico depende de una elevada sospecha clínica (piense en hongos) y la obtención de material adecuado para su cultivo y análisis anatomopatológico. El aislamiento y la identificación de microorganismos infecciosos son fundamentales para lograr controlar de modo adecuado las infecciones causadas por hongos oportunistas menos frecuentes. Algunos de estos microorganismos poseen una resistencia inherente al tratamiento convencional con azoles o polienos (v. cap. 69) y pueden obligar a utilizar fármacos antifúngicos alternativos junto con

**Tabla 73-1** Factores predisponentes a las micosis oportunistas

| Factor   | Posible función en la infección   | Principales patógenos oportunistas  |
|--|---|---|
| Antimicrobianos (número y duración)                                    | Favorecen la colonización por hongos<br>Posibilitan el acceso al sistema vascular | Género <i>Candida</i> , otros hongos levaduriformes   |
| Corticoides suprarrenales  | Inmunodepresión   | <i>Cryptococcus neoformans</i> , género <i>Aspergillus</i> ,<br>Mucormycetes, otros hongos filamentosos,<br><i>Pneumocystis</i>         |
| Quimioterapia  | Inmunodepresión   | Género <i>Candida</i> , género <i>Aspergillus</i> ,<br><i>Pneumocystis</i>  |
| Neoplasias hematológicas/de órganos sólidos                            | Inmunodepresión   | Género <i>Candida</i> , género <i>Aspergillus</i> ,<br>Mucormycetes, otros hongos filamentosos<br>y levaduriformes, <i>Pneumocystis</i> |
| Colonización previa  | Translocación a través de la mucosa   | Género <i>Candida</i>   |
| Catéter permanente (venoso central, transductor de presión, Swan-Ganz) | Acceso vascular directo<br>Producto contaminado                                   | Género <i>Candida</i> , otros hongos levaduriformes   |
| Nutrición parenteral total   | Acceso vascular directo<br>Contaminación de la solución infundida                 | Género <i>Candida</i> , género <i>Malassezia</i> ,<br>otros hongos levaduriformes   |
| Neutropenia (LEU <500/mm <sup>3</sup> )                                | Inmunodepresión   | Género <i>Aspergillus</i> , género <i>Candida</i> ,<br>otros hongos filamentosos y levaduriformes                                       |
| Cirugía o quemaduras extensas  | Vía de infección<br>Acceso vascular directo                                       | Género <i>Candida</i> , género <i>Fusarium</i> ,<br>Mucormycetes  |
| Ventilación asistida   | Vía de infección  | Género <i>Candida</i> , género <i>Aspergillus</i>   |
| Hospitalización o estancia en una unidad de cuidados intensivos        | Exposición a patógenos<br>Exposición a otros factores de riesgo                   | Género <i>Candida</i> , otros hongos levaduriformes,<br>género <i>Aspergillus</i>   |
| Hemodiálisis, diálisis peritoneal                                      | Vía de infección<br>Inmunodepresión   | Género <i>Candida</i> , género <i>Rhodotorula</i> ,<br>otros hongos levaduriformes  |
| Desnutrición   | Inmunodepresión   | <i>Pneumocystis</i> , género <i>Candida</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i>  |
| Infección por VIH/SIDA   | Inmunodepresión   | <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Pneumocystis</i> ,<br>género <i>Candida</i>   |
| Edades extremas  | Inmunodepresión<br>Numerosas comorbilidades                                       | Género <i>Candida</i>   |

LEU, leucocitos; SIDA, síndrome de inmunodeficiencia adquirida; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

**CUADRO 73-1****Hongos causantes de micosis oportunistas\*****Género *Candida***

*C. albicans*  
*C. glabrata*  
*C. parapsilosis*  
*C. tropicalis*  
*C. krusei*  
*C. lusitaniae*  
*C. guilliermondii*  
*C. dubliniensis*  
*C. rugosa*

***Cryptococcus neoformans* y otros hongos levaduriformes oportunistas**

*C. neoformans/gattii*  
Género *Malassezia*  
Género *Trichosporon*  
Género *Rhodotorula*  
*Blastoschizomyces capitatus*

**Género *Aspergillus***

*A. fumigatus*  
*A. flavus*  
*A. niger*  
*A. versicolor*  
*A. terreus*

**Mucormycetes**

Género *Rhizopus*  
Género *Mucor*  
Género *Rhizomucor*  
*Lichtheimia corymbifera*  
Género *Cunninghamella*

**Otros hongos miceliales hialinos**

Género *Fusarium*  
Género *Acremonium*  
Género *Scedosporium*  
Género *Paecilomyces*  
Género *Trichoderma*  
Género *Scopulariopsis*

**Hongos miceliales dematiáceos**

Género *Alternaria*  
Género *Bipolaris*  
Género *Cladophialophora*  
Género *Curvularia*  
Género *Exophiala*  
Género *Exserohilum*  
Género *Wangiella*  
*Pneumocystis jirovecii*

\*Listado no exhaustivo.

**Tabla 73-2** Infecciones septicémicas asociadas a los catéteres centrales: patógenos asociados con una mayor frecuencia (National Healthcare Safety Network, 2006-2007)

| Puesto | Patógeno                          | % de cepas |
|--------|-----------------------------------|------------|
| 1      | Estafilococos coagulasa-negativos | 34,1       |
| 2      | Género <i>Enterococcus</i>        | 16,0       |
| 3      | Género <i>Candida</i>             | 11,8       |
| 4      | <i>Staphylococcus aureus</i>      | 9,9        |
| 5      | <i>Klebsiella pneumoniae</i>      | 4,9        |
| 6      | Género <i>Enterobacter</i>        | 3,9        |
| 7      | <i>Pseudomonas aeruginosa</i>     | 3,1        |
| 8      | <i>Escherichia coli</i>           | 2,7        |
| 9      | <i>Acinetobacter baumannii</i>    | 2,2        |
| 10     | <i>Klebsiella oxytoca</i>         | 0,9        |

Datos de Hidron Aly cols.: Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007, *Infect Control Hosp Epidemiol* 29:996-1011, 2008.

\*Porcentaje de un total de 11.428 infecciones.

medidas quirúrgicas y a invertir el proceso subyacente de las defensas del huésped.

## CANDIDIASIS

Se ha determinado que las especies del género *Candida* conforman el grupo más importante de hongos patógenos oportunistas. Las especies incluidas en este género constituyen la tercera causa más frecuente de infecciones septicémicas (IS) asociadas a catéteres centrales, y superan a cualquier patógeno gramnegativo individual (v. [tabla 73-2](#) y [caso clínico 73-1](#)). Desde 1980, la frecuencia de IS por *Candida* se ha incrementado a un ritmo constante en hospitales de cualquier tamaño y en todos los grupos de edad (v. [cap. 5](#), [tabla 65-2](#)).

Aunque se han descrito más de 100 especies del género *Candida*, tan sólo un pequeño número de ellas está implicado en infecciones clínicas (v. [cuadro 73-1](#)). *C. albicans* es la especie aislada con una mayor frecuencia a partir de muestras clínicas y generalmente representa entre un 90% y un 100% de las cepas aisladas de muestras de mucosa, y entre un 40% y un 70% de las cepas procedentes de pacientes con IS, dependiendo del servicio clínico y de la enfermedad de base del paciente (v. [tabla 73-3](#)). Alrededor de un 95% de estas últimas corresponde a cuatro especies: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis* (v. [tabla 73-3](#)). De ellas, *C. glabrata* es la única especie que se considera «emergente» como causa de IS, debido en parte a su resistencia intrínseca y adquirida a los azoles y otros antifúngicos empleados de forma frecuente. El 5% restante de IS por *Candida* engloba entre 12 y 14 especies diferentes, como *C. krusei*, *C. lusitanae*, *C. dubliniensis* y *C. rugosa* (v. [cuadro 73-1](#)). Aunque estas especies se consideran causas «infrecuentes» de candidiasis, se ha observado que varias de ellas se aglutinan en grupos nosocomiales o bien presentan una resistencia innata o adquirida a uno o más fármacos antifúngicos conocidos.

### Morfología

Todas las especies del género *Candida* se desarrollan como células levaduriformes ovaladas (3 a 5  $\mu\text{m}$ ) que forman yemas

## CASO CLÍNICO 73-1

### Candidemia

Posteraro y cols. (*J Clin Microbiol* 44:3046-3047, 2006) describieron un caso de fungemia recurrente en una mujer de 35 años. La paciente consultó a las 5 semanas de gestación tras inseminación intrauterina. Presentaba fiebre, taquicardia e hipotensión. El recuento de leucocitos era de 23.500/ $\mu\text{l}$  con un 78% de neutrófilos. Sufrió un aborto espontáneo. Se diagnosticó una corioamnionitis grave y se realizaron cultivos de los tejidos placentarios y fetales, y se obtuvieron hemocultivos y frotis vaginales. La paciente recibió tratamiento con antibacterianos de amplio espectro. A los 5 días la paciente no había mejorado clínicamente. En los cultivos de la sangre y las muestras de placenta creció la levadura *Candida glabrata*, que también se encontró en los cultivos vaginales de la paciente. Dado que las concentraciones mínimas inhibitorias de fluconazol indicaban que el microorganismo era sensible, se empezó a administrar este fármaco a la paciente. A las 4 semanas los síntomas habían desaparecido por completo y el hongo desapareció del torrente circulatorio. Se interrumpió el tratamiento antifúngico y la paciente recibió el alta con buena evolución. A los 6 meses ingresó de nuevo en el hospital por escalofríos, fiebre y astenia. El recuento de leucocitos estaba elevado hasta 21.500/ $\mu\text{l}$  con un 73% de neutrófilos. Los hemocultivos fueron positivos otra vez para *C. glabrata*, que también se identificó en los cultivos de las secreciones vaginales. Todos los microorganismos aislados eran resistentes a fluconazol. Ante este hallazgo, la paciente recibió anfotericina B y en 1 semana la situación clínica mejoró. Tras 1 mes de tratamiento con este compuesto, la paciente tenía hemocultivos estériles y se le dio el alta hospitalaria. A los 3 años seguía libre de infección.

Se trata de un caso poco frecuente porque la paciente no estaba inmunodeprimida, pero sufrió candidemia de repetición por *C. glabrata*. El uso de fluconazol como tratamiento inicial, aunque en apariencia tuvo buenos resultados, indujo la activación de las bombas de eflujo de fármacos de este microorganismo y permitió que los aislados identificados posteriormente se hicieran resistentes a fluconazol y otros azoles.

o blastoconidios. A excepción de *C. glabrata*, las especies de *Candida* producen también pseudohifas e hifas verdaderas ([fig. 73-1](#); v. también [cap. 65](#), [fig. 65-2A](#), y [cap. 68](#), [fig. 68-1](#)). Por otra parte, *C. albicans* genera tubos germinales ([cap. 5](#), [fig. 65-2](#)) y clamidoconidios terminales de pared gruesa (v. [fig. 73-2](#)). *C. glabrata*, la segunda especie más frecuente de *Candida* en numerosas situaciones, carece de la capacidad de originar pseudohifas, tubos germinales o hifas verdaderas en la mayoría de las condiciones. En los cortes histológicos, las especies de *Candida* se tiñen débilmente con hematoxilina-eosina (H-E) e intensamente con las tinciones de ácido peryódico de Schiff (PAS), metenamina argéntica de Gomori (GMS) y Gridley.

En condiciones *in vitro*, casi todas las especies de este género dan lugar a colonias lisas en forma de domo de color blanco a crema. *C. albicans* y otras especies pueden sufrir **cambio de fenotipo**, en el que una cepa de *Candida* se transforma de manera reversible en alguna de las varias morfologías diferentes que comprenden desde la típica colonia lisa blanca formada principalmente por células levaduriformes de gemación a colonias muy «peludas» o «vellosas» compuestas

**Tabla 73-3** Distribución por especies de cepas de *Candida* implicadas en infecciones septicémicas por servicio clínico en Estados Unidos\*

| Especie                | % de cepas por especie y servicio clínico (n.º estudiado) |             |             |              |              |             |              |                  | TOTAL<br>(2.019) |
|------------------------|---|-------------|-------------|--------------|--------------|-------------|--------------|------------------|------------------|
|                        | MEDG<br>(1.339)   | NH<br>(197) | TCM<br>(58) | UCIN<br>(26) | TOS<br>(166) | TS<br>(351) | CIR<br>(662) | VIH/SIDA<br>(41) |                  |
| <i>C. albicans</i>     | 46,3  | 27,4        | 22,4        | 69,2         | 39,2         | 47,6        | 47,9         | 43,9             | 45,6             |
| <i>C. glabrata</i>     | 26,6  | 25,9        | 32,8        | 0,0          | 38,6         | 26,8        | 24,0         | 29,3             | 26,0             |
| <i>C. parapsilosis</i> | 15,7  | 11,7        | 15,5        | 26,9         | 12,0         | 12,8        | 17,7         | 9,8              | 15,7             |
| <i>C. tropicalis</i>   | 7,5   | 17,3        | 8,6         | 0,0          | 6,0          | 7,4         | 7,3          | 7,3              | 8,1              |
| <i>C. krusei</i>       | 1,9   | 13,7        | 15,5        | 0,0          | 1,8          | 2,6         | 1,4          | 4,9              | 2,5              |
| Otras†                 | 2,0   | 4,0         | 5,2         | 3,9          | 2,4          | 2,8         | 1,7          | 4,8              | 2,1              |

CIR, cirugía (no de trasplante); MEDG, medicina general; NH, neoplasia hematológica; TCM, trasplante de células madre; TOS, trasplante de órganos sólidos; TS, tumor sólido; UCIN, unidad de cuidados intensivos neonatales; VIH/SIDA, virus de la inmunodeficiencia humana/síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

\*Datos recogidos de Horn DL y cols.: Clinical characteristics of 2,019 patients with candidemia: data from the PATH Alliance Registry, *Clin Infect Dis* 48:1695-1703, 2009.

†Otros: 17 casos de *C. lusitanae*, 5 de *C. guilliermondii*, 7 de *C. dubliniensis*, 11 de otros y 3 especies de *Candida* desconocidas.

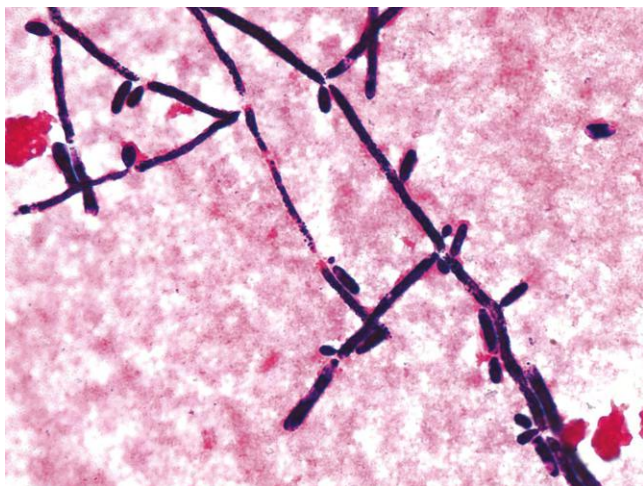
fundamentalmente por pseudohifas o hifas. La frecuencia del fenómeno de cambio fenotípico es excesivamente alta para deberse a mutaciones génicas y demasiado baja para deberse a conversiones en masa en las que la totalidad de la población modificaría su fenotipo como respuesta a señales ambientales. Es probable que el cambio actúe como un sistema dominante en *C. albicans* y otras especies para lograr una rápida respuesta a alteraciones de su microambiente local por parte de cada célula individual. Se ha propuesto que este cambio fenotípico conferiría a *C. albicans* la capacidad de supervivencia en micronichos ambientales muy diversos en el interior del hospedador humano.

### Epidemiología

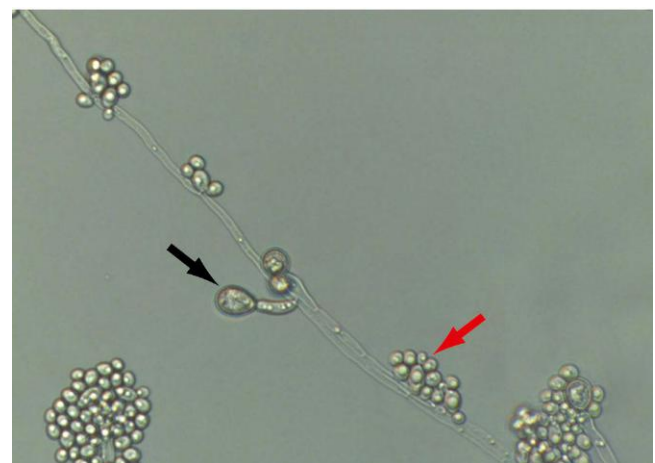
Las especies del género *Candida* colonizan el ser humano y otros animales de sangre caliente, por lo que se encuentran tanto en las personas como en los ambientes naturales. El lugar primario de colonización es el aparato digestivo desde la cavidad bucal hasta el recto. También se desarrollan como comensales en la vagina y la uretra, la piel y bajo las uñas del pie y la mano. Se ha detectado la presencia de *C. albicans*, el principal agente etiológico de enfermedad en el ser humano, en el aire, el agua y el suelo, además de en el ser humano y los animales.

Se estima que entre un 25% y un 50% de las personas sanas porta microorganismos del género *Candida* en la microflora normal de la cavidad bucal; *C. albicans* representaría entre un 70% y un 80% de las cepas. Las tasas de portadores orales son significativamente mayores en la población pediátrica, los pacientes ingresados, los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), las personas con dentaduras postizas, los diabéticos, los individuos sometidos a quimioterapia antineoplásica o antibioterapia y los niños. Prácticamente todos los seres humanos pueden albergar una o más especies de *Candida* en su aparato digestivo, y los niveles del estado de portador sano pueden aumentar hasta niveles de enfermedad detectable u otras situaciones de alteración de los mecanismos de defensa del hospedador.

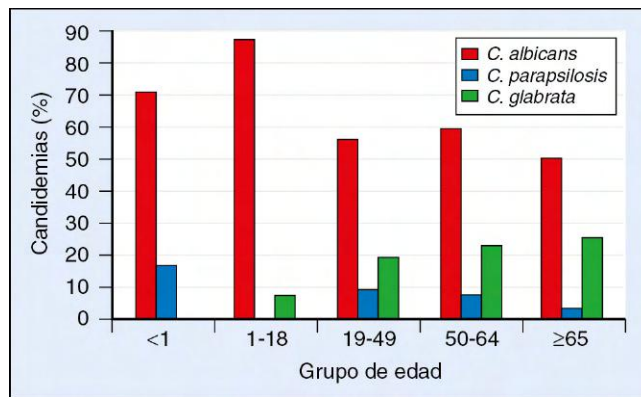
La principal fuente de infección causada por las especies de *Candida* (desde la enfermedad mucosa y cutánea superficial hasta la diseminación hematógena) es el propio paciente. Es decir, la mayoría de los tipos de candidiasis representan una infección **endógena** en la que la microflora comensal aprovecha la «oportunidad» para producir una infección. Para ello, debe existir alguna deficiencia en las barreras del huésped frente a *Candida*. En el caso de IS por *Candida*, la transferencia del microorganismo desde la mucosa digestiva hasta el torrente circulatorio exige la proliferación excesiva



**Figura 73-1** Blastoconidios y pseudohifas de *Candida tropicalis* (tinción de Gram,  $\times 1.000$ ).



**Figura 73-2** *Candida albicans*. Morfología microscópica en agar harina de maíz que muestra clamidosporas grandes (flecha negra), blastoconidios (flecha roja), hifas y pseudohifas.



**Figura 73-3** Porcentaje de candidemias producidas por algunas especies de *Candida* en diferentes grupos de edad. Datos tomados de The Emerging Infections and the Epidemiology of Iowa Organisms Survey, 1998 a 2001. (De Pfaller MA, Diekema DJ: Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem, *Clin Microbiol Rev* 20:133, 2007.)

de las levaduras en su nicho comensal junto con un fallo de la integridad de la mucosa digestiva.

La transmisión **exógena** de *Candida* también ocasiona una proporción de ciertos tipos de candidiasis. Como ejemplos de tal transmisión se encuentran el uso de soluciones de irrigación, líquidos de nutrición parenteral, transductores de presión vascular, válvulas cardíacas y córneas contaminadas. Se ha comprobado la transmisión de estas levaduras desde profesionales sanitarios a los pacientes y entre pacientes, en especial en el contexto de los cuidados intensivos. Las manos de los profesionales sanitarios actúan como posibles reservorios en la transmisión nosocomial de este género.

Entre las distintas especies de *Candida* con capacidad de infectar al ser humano (v. cuadro 73-1 y tabla 73-3), *C. albicans* predomina en casi todos los tipos de infección. Esta especie suele estar implicada en casi todas las infecciones en localizaciones genitales, cutáneas y bucales. El abanico de especies capaces de producir IS es más amplio y, aunque *C. albicans* suele ser la especie predominante (v. tabla 73-3), la frecuencia de aislamiento de cada especie de *Candida* varía considerablemente en función del servicio clínico (v. tabla 73-3), la edad del paciente (fig. 73-3) y la situación local, regional o global (tabla 73-4). Mientras que *C. albicans* y *C. parapsilosis* son especies imperantes en la etiología de IS en lactantes y niños, en las personas de mayor edad se

observa una disminución de las infecciones por ambas especies y un notable incremento de las debidas a *C. glabrata* (v. fig. 73-3). De igual modo, aunque *C. albicans* es la especie dominante en IS en Norteamérica, su frecuencia es menor en la zona de Latinoamérica, en la que *C. parapsilosis* y *C. tropicalis* son más frecuentes (v. tabla 73-4). El número y los tipos de especies del género que producen infecciones pueden verse influidos por numerosos factores, como la edad del paciente, el aumento de la inmunodepresión, la exposición a fármacos antifúngicos o las diferencias existentes en los procedimientos de control de las infecciones. Cada uno de estos factores, tanto de forma independiente como combinada, puede incidir en la prevalencia de las distintas especies de *Candida* en cada centro hospitalario. Por ejemplo, la utilización de azoles (p. ej., fluconazol) como profilaxis antifúngica en pacientes con neoplasias hematológicas y en receptores de un trasplante de células madre puede elevar la probabilidad de infecciones causadas por *C. glabrata* y *C. krusei*, que presentan una menor sensibilidad a esta clase de antifúngicos (v. tabla 73-3). Asimismo, las precauciones insuficientes de control de infecciones y la manipulación inadecuada de catéteres vasculares pueden originar infecciones por *C. parapsilosis*, la especie predominante en las manos de profesionales sanitarios que produce con frecuencia fungemia relacionada con catéteres.

Las consecuencias de IS por *Candida* en el paciente hospitalizado son graves. Se ha publicado que los pacientes ingresados con candidemia presentan un riesgo dos veces mayor de morir en el hospital que aquellos con IS no candidiásicas. Se ha comprobado que la candidemia constituye un factor pronóstico independiente de muerte hospitalaria en los individuos con IS nosocomial (contraída en el hospital). A pesar de que la grave naturaleza de las enfermedades subyacentes en muchos de estos pacientes puede generar confusión en las estimaciones de mortalidad, los estudios de cohortes emparejadas han confirmado que la mortalidad atribuible de forma directa a la infección por hongos es relativamente elevada (v. tabla 73-5). En particular, el exceso de mortalidad atribuible a la candidemia no ha disminuido con relación a las cifras observadas a mediados de la década de los ochenta, a pesar de la introducción de nuevos fármacos antifúngicos con buena actividad frente a la mayoría de las especies de este género.

La epidemiología de la candidemia nosocomial se conoce con mayor detalle que la de ninguna otra micosis. Los indicios acumulados permiten esbozar una perspectiva general de la candidemia nosocomial (fig. 73-4). Claramente,

**Tabla 73-4** Distribución por especies y región geográfica de cepas de *Candida* causantes de infecciones septicémicas

| Región        | N.º de cepas | % de cepas por especie |      |      |      |     |
|---------------|--------------|------------------------|------|------|------|-----|
|               |              | CA                     | CG   | CP   | CT   | CK  |
| Asia-Pacífico | 1.064        | 49,1                   | 12,1 | 13,8 | 17,3 | 2,5 |
| Europa        | 2.151        | 58,5                   | 14,8 | 9,8  | 8,5  | 4,7 |
| Latinoamérica | 1.348        | 46,0                   | 6,8  | 18,5 | 18,5 | 4,5 |
| Norteamérica  | 2.116        | 51,8                   | 20,3 | 14,4 | 8,5  | 1,9 |
| TOTAL         | 7.191        | 52,7                   | 14,2 | 13,9 | 11,8 | 3,3 |

Modificada de Diekema DJ y cols.: A global evaluation of voriconazole activity tested against recent clinical isolates of *Candida* spp., *Diagn Microbiol Infect Dis* 63:233-236, 2009.

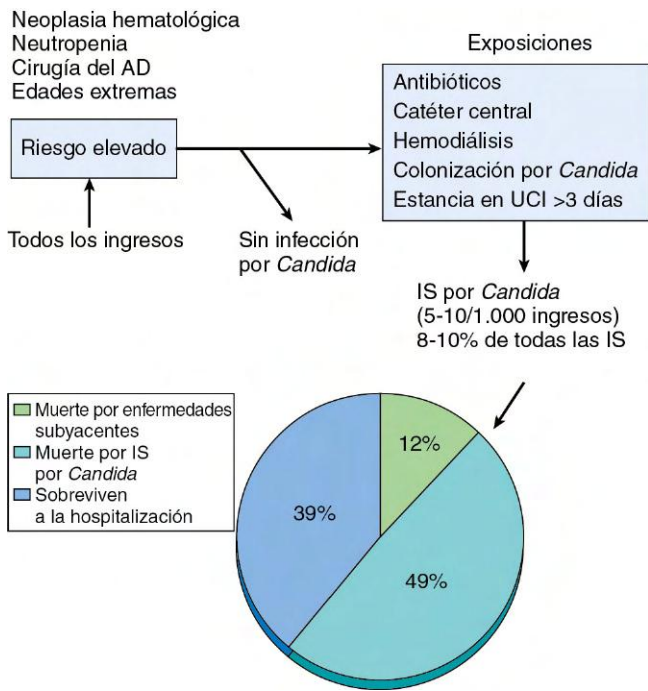
CA, *C. albicans*; CG, *C. glabrata*; CK, *C. krusei*; CP, *C. parapsilosis*; CT, *C. tropicalis*.

**Tabla 73-5** Exceso de mortalidad atribuible a infecciones nosocomiales por *Candida* y *Aspergillus*

| Tipo de tasa de mortalidad | Porcentaje de mortalidad |      |                    |
|----------------------------|--------------------------|------|--------------------|
|                            | <i>Candida</i>           |      | <i>Aspergillus</i> |
|                            | 1988                     | 2001 | 1991               |
| Tasa bruta de mortalidad   |                          |      |                    |
| Casos                      | 57                       | 61   | 95                 |
| Controles                  | 19                       | 12   | 10                 |
| Mortalidad atribuible      | 38                       | 49   | 85                 |

\*Pacientes con candidemia. Datos de Wey SB y cols.: Hospital-acquired candidemia: attributable mortality and excess length of stay, *Arch Intern Med* 148:2642-2645, 1988; y Gudlagson O y cols.: Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited, *Clin Infect Dis* 37:1172-1177, 2003.

†Receptores de trasplante de médula ósea con aspergilosis pulmonar masiva. Datos tomados de Pannuti CS y cols.: Nosocomial pneumonia in adult patients undergoing bone marrow transplantation: a 9-year study, *J Clin Oncol* 9:1, 1991.



**Figura 73-4** Perspectiva general de la candidemia nosocomial. AD, aparato digestivo; IS, infección septicémica; UCI, unidad de cuidados intensivos. (Modificado de Lockhart SR y cols.: The epidemiology of fungal infections. En Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfalter MA, editores: *Clinical mycology*, 2.<sup>a</sup> ed., Nueva York, 2009, Churchill Livingstone.)

ciertos pacientes ingresados presentan un riesgo mayor de candidemia durante el período de hospitalización como consecuencia de su afección de base: pacientes con neoplasias hematológicas o neutropenia, pacientes sometidos a cirugía digestiva, niños prematuros y ancianos mayores de 70 años de edad (v. tabla 73-1 y fig. 73-4). En comparación con los pacientes del grupo control carentes de estos factores o exposiciones específicas de riesgo, la probabilidad que tienen dichos pacientes de adquirir una candidemia durante el período de hospitalización es alrededor de 2 veces mayor por cada clase de antibióticos que reciben, 7 veces mayor en los portadores de un catéter venoso central, 10 veces mayor cuando existe colonización de otras localizaciones anatómicas por *Candida*, y 18 veces mayor cuando el paciente se ha sometido a hemodiálisis aguda. El ingreso en la unidad de cuidados intensivos hace posible la transmisión de *Candida* entre pacientes y constituye otro factor independiente de riesgo.

Los datos epidemiológicos publicados indican que entre un 5% y un 10% de cada 1.000 pacientes de riesgo alto expuestos a los factores enumerados en el párrafo anterior contraen IS causada por una especie de *Candida* (8-10% de IS nosocomiales; v. tabla 73-2). Aproximadamente un 49% de estos pacientes morirán como consecuencia de la infección, un 12% lo harán debido a la enfermedad subyacente, y un 39% superarán la hospitalización (v. fig. 73-4). Esta situación no se ha modificado y podría ser incluso peor que la descrita en la década de los ochenta. El desenlace de casi la mitad de los pacientes con candidemia podría mejorar mediante la utilización de abordajes más eficaces de prevención, diagnóstico y tratamiento. Evidentemente, el elemento más deseable de los tres anteriores es la prevención, que se lleva a cabo por medio de un control riguroso

de las exposiciones con limitación de la administración de antibióticos de amplio espectro, manejo adecuado de catéteres y cumplimiento de las directrices de control de infecciones.

### Síndromes clínicos

En el contexto adecuado, las especies del género *Candida* pueden producir una infección clínica en prácticamente cualquier sistema orgánico (tabla 73-6). El espectro de infecciones abarca desde la enfermedad mucosa y cutánea superficial hasta la diseminación hematogena extensa con afectación de órganos diana como el hígado, el bazo, el riñón, el corazón y el cerebro. En este último caso, la mortalidad atribuible de forma directa al proceso infeccioso se acerca a un 50% (v. tabla 73-5 y fig. 73-4).

Las infecciones mucosas debidas a *Candida* (conocidas como «muguet») pueden limitarse a la orofaringe o bien extenderse hacia el esófago y el tubo digestivo. En la mujer, la mucosa vaginal también constituye un lugar frecuente de infección. Generalmente, estas infecciones se observan en pacientes con una inmunodepresión local o generalizada o bien en condiciones que favorecen la proliferación de estas levaduras (v. tabla 73-6). Estas infecciones suelen manifestarse con máculas blancas semejantes al requesón en la superficie de la mucosa afectada. Se han descrito también otras presentaciones, como el tipo **seudomembranoso**, en el que el raspado revela una superficie hemorrágica heterogénea; el tipo **eritematoso**, formado por áreas aplanadas de color rojizo que pueden presentar escozor en algunas ocasiones; la **leucoplasia** candidiásica, un engrosamiento epitelial que no se desprende, blanco, causado por *Candida*; y la **queilitis** angular (fisuras irritadas en las comisuras de la boca).

Las especies del género *Candida* pueden originar infecciones cutáneas localizadas en zonas en las que la superficie cutánea está obstruida y húmeda (p. ej., ingle, axilas, espacios interdigitales de los pies, pliegues mamarios). Estas infecciones debutan con un exantema pruriginoso con lesiones vesiculopustulosas eritematosas.

El paciente portador de una microflora mixta que contenga especies de *Candida* puede desarrollar onicomycosis y paroniquia. Las especies implicadas con una frecuencia mayor en estas entidades son *C. albicans*, *C. parapsilosis* y *C. guilliermondii*.

Durante el proceso de diseminación hematogena pueden aparecer también lesiones cutáneas, que tienen una gran importancia diagnóstica debido a la posibilidad de realizar una biopsia directa y, por tanto, obtener un diagnóstico etiológico de un proceso sistémico.

La candidiasis mucocutánea crónica es un trastorno infrecuente caracterizado por una deficiencia en la capacidad de respuesta de los linfocitos T frente a *Candida*. Los pacientes presentan lesiones mucocutáneas crónicas por *Candida*, entre las que se encuentran la afectación ungueal extensa y la vaginitis. Las lesiones pueden adoptar un tamaño relativamente grande y un aspecto granulomatoso deformante.

La afectación del aparato genitourinario por *Candida* comprende desde la colonización asintomática de la vejiga hasta abscesos renales derivados de la diseminación hematogena. La colonización vesical por las especies del género *Candida* se produce casi exclusivamente en pacientes que requieren una sonda vesical permanente, padecen diabetes, presentan obstrucción urinaria o se han sometido a alguna intervención urinaria previamente. La colonización benigna



**Tabla 73-6** Tipos de infección por *Candida* y factores predisponentes asociados

| Tipo de enfermedad               | Factores predisponentes  | Tipo de enfermedad              | Factores predisponentes   |
|----------------------------------|--|---------------------------------|---|
| Infección orofaríngea            | Edades extremas<br>Utilización de dentaduras postizas<br>Diabetes mellitus<br>Uso de antibióticos<br>Radioterapia por cáncer de cabeza y cuello<br>Corticoides inhalados y sistémicos<br>Quimioterapias citotóxica<br>Infección por VIH<br>Neoplasias hematológicas<br>Trasplante de progenitores hematopoyéticos o de órganos sólidos | Neumonía                        | Aspiración  |
|                                  |  | Endocarditis                    | Cirugía mayor<br>Valvulopatía previa<br>Prótesis valvular<br>Consumo de drogas por vía intravenosa<br>Uso prolongado de catéter venoso central  |
|                                  |  | Pericarditis                    | Cirugía torácica<br>Inmunodepresión   |
|                                  |  | Infección del SNC               | Cirugía del SNC<br>Derivación ventriculoperitoneal<br>Cirugía ocular  |
| Esofagitis                       | Corticoides sistémicos<br>SIDA<br>Cáncer<br>Trasplante de progenitores hematopoyéticos o de órganos sólidos  | Infección ocular                | Traumatismo<br>Cirugía  |
| Infección vulvovaginal           | Anticonceptivos orales<br>Embarazo<br>Diabetes mellitus<br>Corticoides sistémicos<br>Infección por VIH<br>Uso de antibióticos  | Infecciones óseas y articulares | Traumatismo<br>Inyecciones intraarticulares<br>Pie diabético  |
| Infecciones cutáneas y ungueales | Humedad y oclusión locales<br>Inmersión de las manos en agua<br>Enfermedad vascular periférica   | Infección abdominal             | Perforación<br>Cirugía abdominal<br>Fugas anastomóticas<br>Pancreatitis<br>Diálisis peritoneal ambulatoria continua   |
| Candidiasis mucocutánea crónica  | Deficiencias de los linfocitos T   | Infección hematógena            | Trasplante de órganos sólidos<br>Colonización<br>Uso prolongado de antibióticos<br>Cirugía abdominal<br>Estancia en cuidados intensivos<br>Nutrición parenteral total<br>Hemodiálisis<br>Inmunodepresión<br>Edades extremas<br>Trasplante de progenitores hematopoyéticos |
| Infección urinaria               | Sonda urinaria permanente<br>Obstrucción urinaria<br>Intervenciones urinarias<br>Diabetes mellitus   |                                 |   |

Modificada de Dignani MC, Solomkin JS, Anaissie EJ: *Candida*. En Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA, editores: *Clinical mycology*, Nueva York, 2003, Churchill Livingstone. SIDA, síndrome de inmunodeficiencia adquirida; SNC, sistema nervioso central; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

de la vejiga es más frecuente en estos casos, aunque también se ha descrito uretritis y cistitis. La diseminación hematógena al riñón puede originar un absceso renal, necrosis papilar o conglomerados de hifas en el uréter o la pelvis renal.

La peritonitis por *Candida* puede darse en pacientes sometidos a diálisis peritoneal ambulatoria crónica o tras una intervención quirúrgica del aparato digestivo, una fuga anastomótica o una perforación intestinal. Estas infecciones pueden limitarse a la zona del abdomen o bien afectar a otros órganos adyacentes y provocar una candidiasis hematógena.

La candidiasis hematógena puede ser aguda o crónica y suele comportar la diseminación de la infección a tejidos profundos, como las vísceras abdominales, el corazón, los ojos, los huesos y las articulaciones, y el cerebro. La candidiasis hepatoesplénica crónica se produce tras un episodio de fungemia manifiesta o inadvertida y se manifiesta como un proceso indolente caracterizado por fiebre, elevación de la fosfatasa alcalina y presencia de numerosas lesiones en el hígado y el bazo.

La candidiasis del sistema nervioso central (SNC) puede tener lugar como consecuencia de una enfermedad hematógena o bien asociarse a intervenciones neuroquirúrgicas y derivaciones ventriculoperitoneales. Este proceso puede remedar la meningitis bacteriana y su evolución puede ser indolente o crónica.

La mayor parte de los casos de afectación cardíaca por *Candida* se deben a la diseminación hematógena de la infección a una prótesis valvular o una válvula cardíaca dañada, el miocardio o el espacio pericárdico. Se ha descrito la implantación de válvulas cardíacas contaminadas por *C. parapsilosis*.

La presentación clínica remeda la endocarditis bacteriana, con presencia de fiebre y un murmullo cardíaco de nueva aparición o cambiante. Las vegetaciones suelen ser de gran tamaño y frágiles, y los episodios embólicos se producen con una frecuencia mayor que en la endocarditis de etiología bacteriana.

El ojo se ve afectado de manera frecuente en pacientes con candidiasis hematógena; el trastorno se manifiesta con coriorretinitis y endoftalmitis. Por ello, todos los pacientes con riesgo de presentar candidemia deben someterse a exploraciones oftalmológicas minuciosas y frecuentes. También es posible observar una queratitis traumática.

Las infecciones óseas y articulares por el género *Candida* suelen representar una secuela de la candidemia. A menudo, las infecciones aparecen varios meses después de la finalización de un tratamiento satisfactorio frente a aquella. Una candidemia inadvertida o «transitoria» puede provocar la diseminación de un foco esquelético que se hará evidente a nivel clínico después de algún tiempo. La osteomielitis vertebral es una presentación frecuente con dolor local y febrícula.

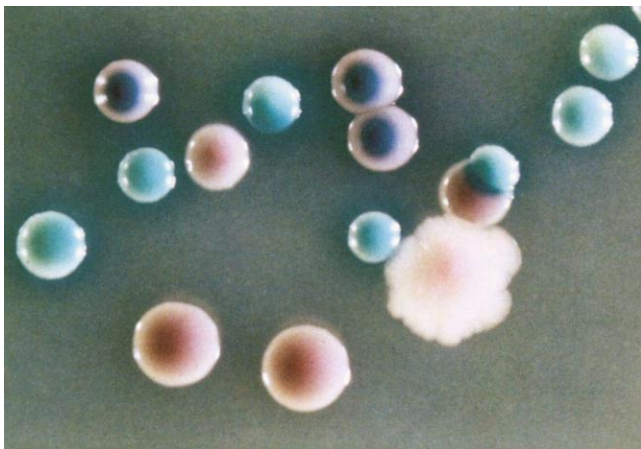
A pesar de que la candidiasis hematógena suele constituir una infección endógena procedente del aparato digestivo o el aparato genitourinario, también puede deberse a la contaminación de un catéter permanente. Los microorganismos transferidos a la punta o la luz de este elemento pueden formar una biopelícula en el interior de su luz con ulterior diseminación hacia el torrente circulatorio. Aunque estas infecciones no son menos graves que las derivadas de una fuente endógena, su tratamiento es, en cierto modo, más sencillo, ya que la extracción del catéter elimina el foco de

la infección. Evidentemente, cuando el catéter infectado haya provocado la diseminación a órganos distantes, las consecuencias y los problemas que entrañará el tratamiento de la infección serán los mismos que los asociados a un foco endógeno.

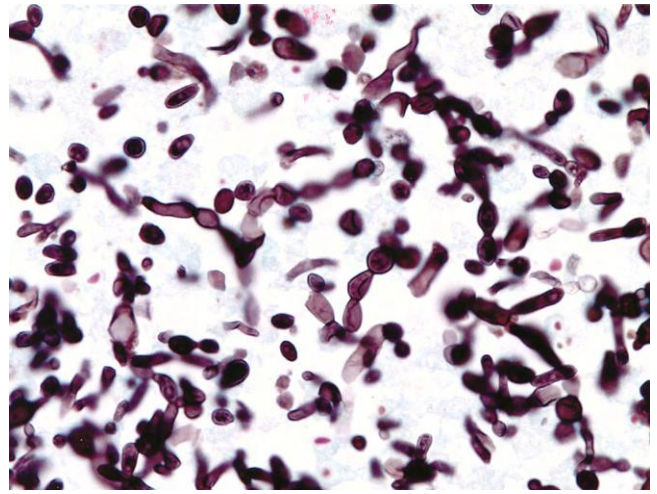
### Diagnóstico de laboratorio

Para el diagnóstico de laboratorio de la candidiasis es necesaria la obtención de material clínico adecuado para su estudio mediante microscopía directa y cultivo (v. cap. 68). Las muestras de raspado de las lesiones mucosas o cutáneas se pueden examinar directamente después de ser tratadas con hidróxido de potasio (KOH) al 10-20% que contenga blanco de calcoflúor. Las formas levaduriformes de gemación y las pseudohifas se detectan con facilidad por medio de la microscopía de fluorescencia (v. fig. 68-1). Los cultivos en medios micológicos estándar se emplean con la finalidad de aislar el microorganismo para su posterior identificación a nivel de especie. Cada vez más, estas muestras se inoculan directamente en un medio cromogénico selectivo, como CHROMagar Candida, que hace posible la detección de la presencia de varias especies de *Candida* en la muestra y la rápida identificación de *C. albicans* (colonias verdes) y *C. tropicalis* (colonias azules) en función de sus características morfológicas (v. fig. 73-5).

El diagnóstico de los restantes tipos de infección implica la realización de cultivos, excepto cuando sea posible la obtención de muestras tisulares para su examen anatomopatológico (v. cap. 68). En todos los casos en que sea posible, se deben biopsiar las lesiones cutáneas y se deben teñir los cortes histológicos con GMS o cualquier otra tinción específica para hongos. La visualización de las levaduras de gemación y las pseudohifas características es suficiente para elaborar el diagnóstico de la candidiasis (v. fig. 73-6). Normalmente se deben efectuar hemocultivos, cultivos tisulares y cultivos de los líquidos corporales estériles. La identificación de cepas de *Candida* a nivel de especie tiene una gran importancia como consecuencia de las diferentes respuestas a los dis-



**Figura 73-5** Diferenciación de especies de *Candida* en CHROMagar Candida. Las colonias verdes corresponden a *C. albicans*; las colonias verde-azuladas a *C. tropicalis*, y la gran colonia rugosa de color rosa claro a *C. krusei*. Las colonias lisas de color rosa o malva pertenecen a otra especie de levadura (únicamente *C. albicans*, *C. tropicalis* y *C. krusei* se reconocen de modo fiable en este medio de cultivo; las restantes especies forman colonias de color blanco a rosa o malva). (De Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA, editores: *Clinical mycology*, 2.ª ed., Nueva York, 2009, Churchill Livingstone.)



**Figura 73-6** Microorganismos de *Candida* teñidos con metenamina argéntica de Gomori; se pueden observar las levaduras de gemación y las pseudohifas ( $\times 1.000$ ).

tintos tratamientos antifúngicos que se han observado en las especies de este género (v. cap. 69). Como se ha descrito en el capítulo 68, se lleva a cabo a través de la prueba del tubo germinativo (*C. albicans*), varios medios/pruebas cromogénicos (v. fig. 73-5), hibridación *in situ* fluorescente con sondas de ácidos nucleicos peptídicos (PNA-FISH) y paneles de asimilación de azúcares.

Los marcadores inmunológicos, bioquímicos y moleculares utilizados en el diagnóstico de la candidiasis se enumeran en el capítulo 68. Por desgracia, estos métodos no son todavía adecuados para su utilización en el diagnóstico clínico de rutina.

### Tratamiento, prevención y control

Se dispone de un amplio abanico de opciones terapéuticas frente a la candidiasis (v. cap. 69). Las infecciones mucosas y cutáneas se tratan por medio de diversas cremas tópicas, lociones, pomadas y supositorios que contienen distintos fármacos antifúngicos del grupo de los azoles (v. tabla 69-1). El tratamiento sistémico por vía oral se basa en la administración de fluconazol o itraconazol.

La colonización vesical o la cistitis se tratan mediante la instilación de anfotericina B directamente en la vejiga (lavado vesical) o la administración por vía oral de fluconazol. Ambas medidas están abocadas al fracaso en los pacientes en los que no es posible retirar la sonda vesical.

Las infecciones de partes más profundas precisan de un tratamiento sistémico cuya elección depende del tipo de infección, la especie responsable de la misma y el estado general del hospedador. En un gran número de casos, la administración de fluconazol por vía oral puede ser bastante eficaz en el tratamiento de la candidiasis. Se puede emplear en el tratamiento de la peritonitis y el mantenimiento a largo plazo de la enfermedad invasiva tras una pauta inicial por vía intravenosa. El fluconazol es un fármaco eficaz cuando se administra por vía intravenosa en el tratamiento de la candidemia en pacientes no neutropénicos. Los pacientes que sufren una candidemia durante la profilaxis con fluconazol y las personas con una infección comprobada por *C. krusei* o *C. glabrata* resistente a fluconazol necesitan un tratamiento con anfotericina B (formulación convencional o lipídica) o una equinocandina (anidulafungina, caspofungina o micafungina).

En las situaciones clínicas en las que *C. glabrata* o *C. krusei* podrían estar implicadas en la etiología de la infección (p. ej., tratamiento/profilaxis previa con fluconazol o una situación endémica), se recomienda un tratamiento inicial con caspofungina o una formulación de anfotericina B, que se sustituirá por fluconazol (menor toxicidad que anfotericina B, menor coste y disponibilidad oral en comparación con la caspofungina) en función de la identificación final de la especie implicada y los resultados de las pruebas de sensibilidad. En todos los casos se debe tratar de eliminar el foco de la infección. Por tanto, se deben retirar o sustituir los catéteres vasculares, drenar los abscesos y eliminar en la medida de lo posible cualquier material implantado portador de una posible contaminación. De igual modo, se debe tratar de reconstituir el sistema inmunitario.

Al igual que sucede en la mayoría de los procesos infecciosos, la prevención es preferible al tratamiento de una infección establecida por *Candida*. Es preciso evitar los antimicrobianos de amplio espectro, manipular cuidadosamente los catéteres y cumplir de forma rigurosa las directrices de control de infecciones. Se ha comprobado que la disminución de la colonización asociada a la profilaxis con fluconazol es eficaz cuando se emplea en grupos específicos de alto riesgo, como los pacientes receptores de un TMO o un trasplante hepático. Esta profilaxis comporta un posible riesgo de selección o creación de cepas o especies con resistencia al fármaco administrado, como ha mostrado la aparición de cepas de *C. glabrata* y *C. krusei* resistentes a fluconazol en ciertas instituciones, aunque sus ventajas globales en los grupos de alto riesgo superan este riesgo. No obstante, la aplicación de este abordaje en otros grupos de pacientes está llena de problemas y no se debe llevar a cabo sin realizar previamente un estudio de estratificación de riesgos con el fin de identificar a los pacientes con una probabilidad más alta de beneficiarse de la profilaxis antifúngica.

## MICOSIS OPORTUNISTAS PRODUCIDAS POR *CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS* Y OTROS HONGOS LEVADURIFORMES NO PERTENECIENTES AL GÉNERO *CANDIDA*

Del mismo modo que las especies del género *Candida* aprovechan los trastornos inmunodepresores, la utilización de dispositivos permanentes y la administración de antibióticos de amplio espectro, algunos hongos levaduriformes no pertenecientes a *Candida* han encontrado una «oportunidad» de colonizar e infectar a los pacientes inmunodeprimidos. Estos microorganismos pueden ocupar nichos en la naturaleza o bien subsistir en los alimentos y el agua; también pueden formar parte de la microflora del ser humano. Aunque la lista de levaduras oportunistas es amplia, esta sección se centrará en dos patógenos de gran importancia, *C. neoformans* y *Cryptococcus gattii*, y cuatro géneros que suponen problemas especiales como patógenos oportunistas: género *Malassezia*, género *Trichosporon*, género *Rhodotorula* y *B. capitatus* (teleomorfo, *Dipodascus capitatus*).

### Criptococosis (caso clínico 73-2)

La criptococosis es una micosis sistémica causada por los hongos basidiomicetos levaduriformes encapsulados *C. neo-*

*formans* y *C. gattii*. *C. neoformans* presenta una distribución universal y se desarrolla como saprobio ubicuo del suelo, en especial de aquel enriquecido con excrementos de paloma. *C. neoformans* incluye los serotipos capsulares A, D y AD, y *C. gattii* incluye los serotipos B y C. *C. neoformans* se subdivide en dos variedades, var. *grubii* (serotipo A) y var. *neoformans* (serotipo D).

### Morfología

Microscópicamente, *C. neoformans* y *C. gattii* son microorganismos levaduriformes encapsulados de forma esférica a ovalada y un diámetro comprendido entre 2 y 20  $\mu\text{m}$ . El hongo se replica por gemación a partir de una base relativamente estrecha. Por lo general se forman yemas solitarias, aunque en algunas ocasiones existen yemas múltiples y cadenas de células en gemación (fig. 73-7). El material clínico suele carecer de tubos germinales, hifas y pseudohifas.

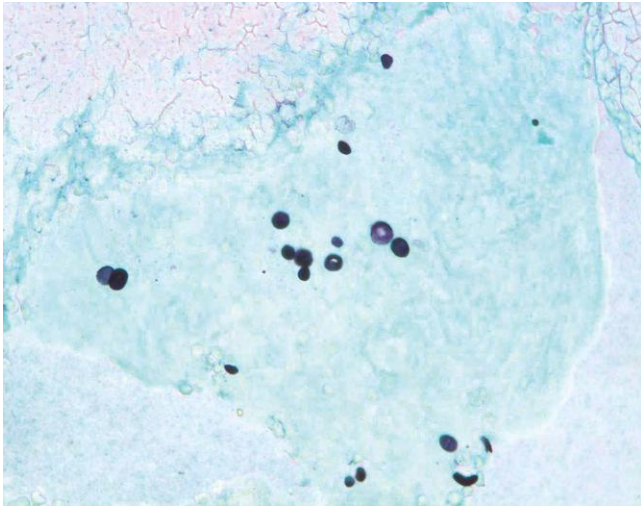
La forma de las células es variable en los tejidos teñidos con tinta china (esférica, ovalada o elíptica) y las células están rodeadas por zonas esféricas o «halos» de contorno liso

#### CASO CLÍNICO 73-2

##### Criptococosis

Pappas y cols. ([www.FrontlineFungus.org](http://www.FrontlineFungus.org)) describieron un caso de criptococosis en un trasplantado cardíaco. El paciente de 56 años, sometido a trasplante cardíaco 3 años antes, consultó por una celulitis de aparición reciente en la pierna izquierda con cefalea leve de 2 semanas de evolución. El paciente estaba recibiendo tratamiento inmunodepresor crónico con ciclosporina, azatioprina y prednisona, y fue ingresado para recibir antibióticos intravenosos (i.v.). A pesar de recibir nafcilina i.v. durante 5 días, el paciente no mejoró, y se realizó una biopsia de la piel de la región de celulitis para estudios anatomopatológicos y cultivo. Los resultados de laboratorio mostraron una levadura compatible con *Cryptococcus neoformans*. Se realizó también una punción lumbar, y el estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) mostró un aspecto turbio con aumento de la presión de apertura de 420 mmH<sub>2</sub>O. El estudio microscópico mostró levaduras de gemación encapsuladas. Los títulos de antígenos criptocócicos en el LCR y la sangre estaban muy aumentados. Los cultivos de la sangre, el LCR y la biopsia cutánea mostraron *C. neoformans*. Se inició tratamiento con antifúngicos sistémicos, con anfotericina B y flucitosina. Por desgracia, el paciente sufrió un deterioro progresivo del estado mental a pesar del control intensivo de la presión intracraneal y las dosis máximas de antifúngicos. El deterioro fue lento y progresivo hasta su muerte a los 13 días de comenzar el tratamiento antifúngico. Los cultivos del LCR obtenidos 2 días antes del fallecimiento seguían siendo positivos para *C. neoformans*.

El paciente de este ejemplo estaba muy inmunodeprimido y consultó por celulitis y cefalea. Esta presentación debe hacer sospechar un patógeno atípico, como *C. neoformans*. Dada la elevada mortalidad asociada a las infecciones por criptococos, es importante un diagnóstico rápido y exacto. Por desgracia, a pesar de los esfuerzos y el uso de un tratamiento intensivo, muchos de estos pacientes fallecen por la infección.



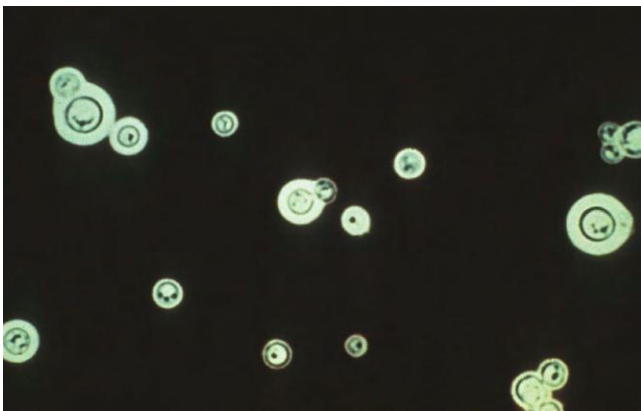
**Figura 73-7** *Cryptococcus neoformans*. Morfología microscópica, tinción de metenamina argéntica de Gomori.

y fácil visualización que representan la cápsula polisacárida extracelular (fig. 73-8). La cápsula es un marcador infundible cuyo diámetro puede ser hasta cinco veces mayor que el de la célula fúngica y se detecta con facilidad mediante una tinción para mucina como la técnica de mucicarmin de Mayer (fig. 73-9). El microorganismo se tiñe débilmente con la tinción de H-E, pero se detecta fácilmente mediante las tinciones de PAS y GMS. La pared celular de *C. neoformans* contiene melanina, que se pone de manifiesto por medio de la tinción de Fontana-Masson.

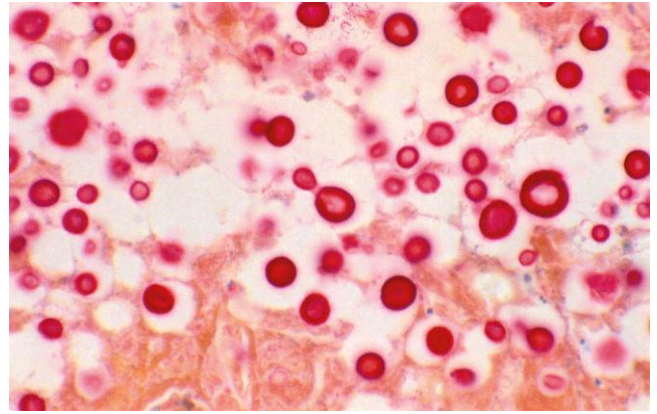
### Epidemiología

En general, la criptococosis se contrae por inhalación de células de *C. neoformans* y *C. gattii* transportadas por el aire a partir de focos ambientales (fig. 73-10). La ulterior diseminación desde los pulmones, habitualmente al SNC, produce una enfermedad clínica en los pacientes susceptibles. La criptococosis cutánea primaria se debe a la inoculación transcutánea del patógeno, aunque es poco frecuente.

Aunque *C. neoformans* y *C. gattii* tienen capacidad patógena en las personas inmunocompetentes, *C. neoformans* se encuentra la mayoría de las veces como un patógeno oportunista. Constituye la causa más frecuente de meningitis



**Figura 73-8** *Cryptococcus neoformans*. Preparación en tinta china que revela la llamativa cápsula que circunda a las levaduras de gemación ( $\times 1.000$ ).

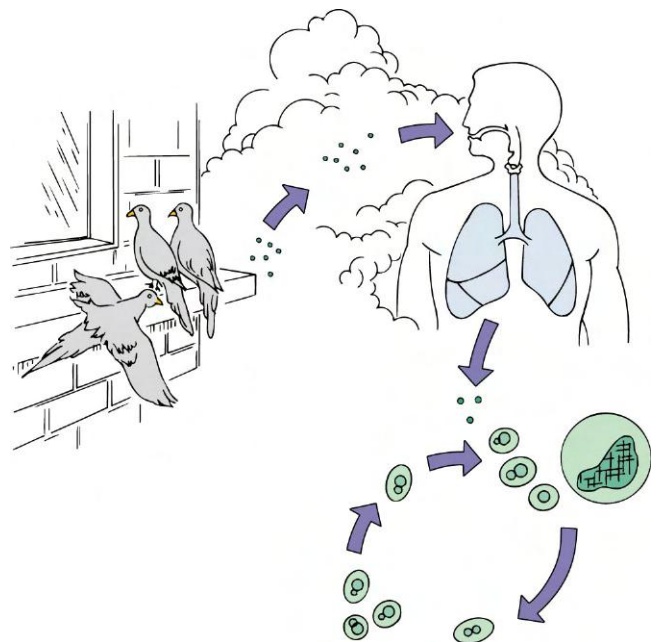


**Figura 73-9** *Cryptococcus neoformans* teñido con mucicarmin ( $\times 1.000$ ).

fúngica y tiende a afectar a pacientes con inmunodeficiencia celular.

Mientras que *C. neoformans* var. *neoformans* y var. *grubii* tienen una distribución universal relacionada con suelo contaminado por excrementos de ave, *C. gattii* se encuentra en climas tropicales y subtropicales en asociación con árboles del género *Eucalyptus*. Sin embargo, recientemente se ha identificado un foco endémico de *C. gattii* en la isla de Vancouver, Columbia Británica, y los estados de Oregón y Washington. *C. neoformans* (var. *neoformans* y var. *grubii*) y *C. gattii* causan una enfermedad semejante, aunque las infecciones por *C. gattii* tienden a afectar a pacientes inmunocompetentes y se asocian a una mortalidad más baja, si bien sus secuelas neurológicas son más graves debido a la formación de granulomas en el SNC.

*C. neoformans* es un destacado patógeno oportunista en los pacientes con SIDA. Los pacientes con recuentos de linfocitos  $CD4^+$  inferiores a  $100/mm^3$  (en general  $<200/mm^3$ ) presentan mayor riesgo de padecer criptococosis del SNC y diseminada. La incidencia de criptococosis alcanzó una cota máxima en EE.UU. a comienzos de la década de 1990 (65,5 infecciones por millón/año; v. cap. 65, tabla 65-2) y se



**Figura 73-10** Ciclo vital saprobio y parasitario de *Cryptococcus neoformans*.

ha registrado una disminución gradual gracias a la utilización generalizada de fluconazol y, lo que es más importante, de tratamientos satisfactorios con nuevos fármacos antirretrovirales frente a la infección por VIH.

### Síndromes clínicos

La criptococosis puede cursar con un proceso neumónico o, más a menudo, una infección del SNC derivada de la diseminación hematogena y linfática desde un foco pulmonar primario. Con una menor frecuencia se observa una infección con diseminación extensa con formas cutáneas, mucocutáneas, óseas y viscerales de la enfermedad.

La presentación de la criptococosis pulmonar es variable y comprende desde un proceso asintomático hasta una neumonía bilateral fulminante. Los infiltrados nodulares pueden ser unilaterales o bilaterales, y se vuelven más difusos en las infecciones de mayor gravedad. La cavitación es un hallazgo infrecuente.

*C. neoformans* y *C. gattii* son patógenos caracterizados por un acusado neurotropismo, por lo que la forma más frecuente de la enfermedad es la afectación cerebromeningea. La evolución del proceso es variable y puede ser crónica; sin embargo, la enfermedad siempre es mortal en ausencia de tratamiento. Existe afectación de las meninges y el tejido cerebral subyacente; la presentación clínica es de fiebre, cefalea, meningismo, alteraciones visuales, alteraciones del estado mental y convulsiones. El cuadro clínico depende en gran medida del estado inmunitario del paciente y tiende a ser muy grave en los pacientes con SIDA o una acusada inmunodepresión, como los tratados con corticoides u otros fármacos inmunodepresores.

Las lesiones parenquimatosas, o criptocomas, son poco frecuentes en las infecciones producidas por *C. neoformans*, si bien constituyen la principal presentación de la criptococosis del SNC en personas inmunocompetentes infectadas por *C. gattii*.

Otras manifestaciones de la criptococosis diseminada son las lesiones cutáneas, que aparecen en un 10-15% de los pacientes y pueden remedar las típicas del molusco contagioso; las infecciones oculares, como coriorretinitis, vitritis e invasión del nervio ocular; lesiones óseas que afectan a las vértebras y las prominencias óseas; y afectación prostática, que puede constituir un reservorio asintomático de la infección.

### Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico de la infección por *C. neoformans* y *C. gattii* se basa en la realización de hemocultivos, cultivos del líquido cefalorraquídeo (LCR) o cultivos de otro material clínico (v. cap. 68). El estudio microscópico del LCR puede poner de manifiesto la presencia de las levaduras de gemación encapsuladas características de este microorganismo. Cuando están presentes en el LCR u otro material clínico, las células de *C. neoformans* se visualizan mediante la tinción de Gram (v. cap. 68, fig. 68-2), de tinta china (v. fig. 73-8) y otras técnicas (v. fig. 73-7). Los cultivos de muestras clínicas en medios micológicos convencionales generan colonias mucoides formadas por levaduras de gemación encapsuladas redondeadas ureasa-positivas tras un período de incubación de 3-5 días. La identificación a nivel de especie se lleva a cabo por medio de pruebas de asimilación de carbohidratos en agar de semilla negra (las colonias de *C. neoformans* adquieren una coloración marrón a negruzca) o pruebas directas de actividad fenoloxidasas (resultados positivos).

Sin embargo, la mayoría de las veces el diagnóstico de meningitis criptocócica se fundamenta en la detección directa

**Tabla 73-7** Sensibilidad de la detección de antígenos, estudio microscópico de muestras teñidas con tinta china y cultivo del líquido cefalorraquídeo en el diagnóstico de la meningitis criptocócica

| Prueba      | Sensibilidad (%)   |                    |
|-------------|--------------------|--------------------|
|             | Pacientes con SIDA | Pacientes sin SIDA |
| Antígeno    | 100                | 86-95              |
| Tinta china | 82                 | 50                 |
| Cultivo     | 100                | 90                 |

Modificada de Viviani MA, Tortorano AM: *Cryptococcus*. En Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA, editores: *Clinical mycology*, 2.ª ed., Nueva York, Churchill Livingstone, 2009.

SIDA, síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

del antígeno polisacárido capsular en suero o LCR (v. tabla 73-7). La detección del antígeno criptocócico se lleva a cabo por medio de una de las pruebas comerciales de aglutinación de látex o enzimoimmunoanálisis. Se ha demostrado que estas pruebas son rápidas, sensibles y específicas para el diagnóstico de la enfermedad criptocócica (v. tabla 73-7).

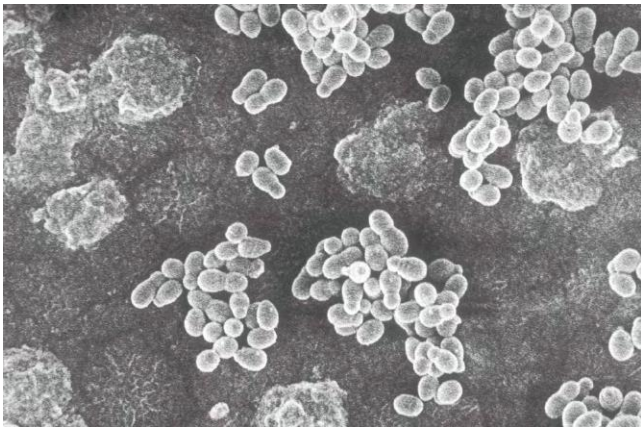
### Tratamiento

La meningitis criptocócica y otras formas diseminadas de la criptococosis son siempre mortales en ausencia de tratamiento. Además de la administración rápida de un tratamiento antifúngico eficaz, resulta esencial un tratamiento eficaz de la hipertensión del SNC para tener buena respuesta en la meningitis por criptococos. Los pacientes han de recibir anfotericina B junto con flucitosina de forma aguda durante 2 semanas (tratamiento de inducción), seguidas de un tratamiento de consolidación con fluconazol (preferiblemente) o itraconazol oral a lo largo de 8 semanas. Los pacientes con SIDA suelen precisar un tratamiento de mantenimiento de por vida con fluconazol o itraconazol. En los individuos que no están afectados por este síndrome, el tratamiento se puede interrumpir una vez finalizada la pauta de consolidación; sin embargo, hasta un 26% de ellos registra una recidiva durante los 3-6 meses siguientes a la finalización del tratamiento. Por tanto, puede ser conveniente administrar un tratamiento prolongado de consolidación con un azol durante un período máximo de 1 año incluso en los pacientes no afectados por el SIDA.

Después del tratamiento es preciso llevar a cabo un seguimiento clínico y micológico de estos pacientes. El seguimiento micológico se realiza mediante punciones lumbares repetidas: 1) al finalizar el período de tratamiento de inducción de 2 semanas con el fin de comprobar la esterilización del LCR, 2) al finalizar el tratamiento de consolidación, y 3) cuando así lo indique cualquier modificación del estado clínico durante el seguimiento. *Es preciso cultivar las muestras de LCR obtenidas durante el seguimiento.* La determinación de la proteína, la glucosa, el recuento celular y el título de antígeno criptocócico del LCR resulta de utilidad para evaluar la respuesta al tratamiento, aunque su capacidad pronóstica es escasa. La falta de esterilización del LCR el día 14 de tratamiento se relaciona con una probabilidad notablemente mayor de fracaso del tratamiento de consolidación.

### Otras micosis causadas por hongos levaduriformes

En el grupo de patógenos levaduriformes no pertenecientes a los géneros *Cryptococcus* y *Candida*, destacan las infecciones



**Figura 73-11** Microfotografía electrónica de células de *Malassezia furfur* adheridas a la luz de un catéter venoso central. (Cortesía de S. A. Messer.)

nosocomiales causadas por los géneros *Malassezia*, *Trichosporon* y *Rhodotorula* y por *B. capitatus* como consecuencia de las dificultades que entraña su detección o los problemas que supone su capacidad de resistencia antifúngica.

Las infecciones causadas por especies del género *Malassezia* (*M. furfur* y *M. pachydermatis*) suelen estar relacionadas con catéteres y tienden a darse en niños prematuros o en pacientes que reciben infusiones lipídicas. Ambos microorganismos son levaduras de gemación (fig. 73-11; v. también cap. 70, fig. 70-2). *M. furfur* coloniza a menudo la piel y es el agente etiológico de la pitiriasis versicolor (v. cap. 70), mientras que *M. pachydermatis* es causa habitual de otitis en perros y un microorganismo comensal de la piel del ser humano.

Entre las especies de *Malassezia*, *M. furfur* se distingue por necesitar lípidos exógenos para su proliferación. Esta exigencia, en conjunción con la localización de su nicho ecológico en la piel, permite entender la epidemiología de *M. furfur*, ya que las infecciones nosocomiales producidas por este microorganismo se relacionan directamente con la administración de complementos lipídicos intravenosos a través de un catéter venoso central. A pesar de que la proliferación de *M. pachydermatis* en una unidad de cuidados intensivos pediátricos no precisa de lípidos exógenos, los ácidos grasos estimulan su crecimiento, y las infecciones por este hongo se han asociado a la nutrición parenteral y la administración de lípidos por vía intravenosa. Casi todas las infecciones por especies del género *Malassezia* son esporádicas, si bien se han descrito brotes de fungemia en lactantes que recibían lípidos intravenosos. El desarrollo de este microorganismo se ve favorecido por las infusiones ricas en lípidos, a las que accede a través del catéter. Un señalado brote de fungemia por *M. pachydermatis* se relacionó con un grupo de enfermeras que tenían perros que presentaban otitis por este patógeno. La cepa responsable del brote se detectó en las manos de las enfermeras y en al menos uno de los perros afectados.

El género *Malassezia* se debe tener en cuenta cuando se observe la presencia de levaduras en frascos de hemocultivo o material clínico en el estudio microscópico y no se recupere ningún microorganismo en las placas de agar convencional. El aislamiento de las especies de este género (y, en especial, de *M. furfur*) en agar exige la inoculación de la placa con el microorganismo y la adición de una capa de aceite de oliva estéril sobre la superficie de la misma. El aceite de oliva satisface las necesidades de lípidos; se debe detectar la proliferación de los microorganismos en un plazo comprendido entre 3 y 5 días.

El tratamiento de la fungemia debida a especies incluidas en este género no suele implicar la administración de fármacos antifúngicos. La infección desaparece al retirar la infusión lipídica y las vías intravenosas.

El género *Trichosporon* se compone actualmente de seis especies que tienen importancia clínica: *T. asahii* y *T. mucoides* producen infecciones invasivas profundas; *T. asteroides* y *T. cutaneum* causan infecciones cutáneas superficiales; *T. ovoides* origina la piedra blanca del cuero cabelludo, y *T. inkin* provoca la piedra blanca del vello púbico. La mayor parte de los artículos publicados acerca de las tricosporosis profundas emplean la antigua nomenclatura de *T. beigelii*, por lo que puede haber confusión. Desde el punto de vista morfológico, los microorganismos presentan unas características semejantes y aparecen en el material clínico en forma de hifas, arthroconidios y células levaduriformes de gemación.

*Trichosporon* provoca episodios de fungemia asociada a catéteres en pacientes neutropénicos, si bien puede igualmente acceder al torrente circulatorio a través de las vías respiratorias o el tubo digestivo. La diseminación hematogena extensa se manifiesta con hemocultivos positivos y numerosas lesiones cutáneas. La tricosporosis hepática crónica puede remedar la candidiasis hepática y se observa en pacientes en proceso de recuperación de una neutropenia. Se ha señalado que *Trichosporon* constituye la causa más frecuente de infección por levaduras distintas de *Candida* en pacientes con neoplasias hematológicas y se asocia a una mortalidad por encima del 80%. La sensibilidad a anfotericina B es variable; este fármaco carece de actividad fungicida frente a las especies pertenecientes a este género. Se ha descrito el fracaso de tratamientos basados en anfotericina B, fluconazol y la combinación de ambos compuestos; en estos casos, el desenlace suele ser muy desfavorable en ausencia de recuperación de los neutrófilos.

Las especies incluidas en el género *Rhodotorula* se distinguen por la producción de pigmentos carotenoides (que confieren a las colonias una coloración rosada a rojiza) y diversas células levaduriformes de gemación multilaterales encapsuladas. Pertenecen a este género especies como *R. glutinis*, *R. mucilaginosa* (sin. *R. rubra*) y *R. minuta*. Estos hongos levaduriformes forman parte de la microflora comensal de la piel, las uñas y las membranas mucosas, y aparecen también en el queso, los productos lácteos y diversas fuentes ambientales, como el aire, el suelo, las cortinas de ducha, las juntas de las bañeras y los cepillos de dientes. Las especies de *Rhodotorula* están adoptando un papel destacado como patógenos humanos en pacientes inmunodeprimidos y en pacientes con sondas permanentes. Se han implicado en la infección y la fungemia asociadas a catéteres venosos centrales, infecciones oftalmológicas, peritonitis y meningitis. La anfotericina B dispone de una buena actividad frente a las especies de este género y, en conjunción con la retirada del catéter, constituye un abordaje óptimo frente a las infecciones por estos microorganismos. La flucitosina posee también una excelente actividad, aunque no es conveniente administrarla en monoterapia. No se debe emplear fluconazol ni equinocandinas como tratamiento de las infecciones por este género y aún no se han publicado datos clínicos acerca de la función de los nuevos triazoles de espectro extendido (como voriconazol y posaconazol).

*Blastoschizomyces capitatus* (teleomorfo *D. capitatus*) es un infrecuente patógeno levaduriforme oportunista emergente que ocasiona infecciones sistémicas graves en pacientes inmunodeprimidos, especialmente en aquellos con neoplasias hematológicas. Este microorganismo produce hifas y arthroconidios, presenta una amplia distribución en la

naturaleza y puede formar parte de la microflora cutánea normal. Las manifestaciones de la infección por *B. capitatus* son semejantes a las asociadas a la infección por *Trichosporon* en pacientes neutropénicos, siendo frecuentes la fungemia y la diseminación multiorgánica (incluso con afectación cerebral). La tasa de mortalidad se sitúa entre un 60% y un 80%. Los hemocultivos suelen arrojar unos resultados positivos. Como sucede en el género *Trichosporon*, puede aparecer una forma diseminada crónica semejante a la candidiasis diseminada crónica al remitir la neutropenia.

El abordaje terapéutico óptimo de las infecciones producidas por *B. capitatus* no se ha definido adecuadamente hasta el momento. Algunos médicos creen que este microorganismo presenta una menor sensibilidad a anfotericina B. La excelente actividad *in vitro* del voriconazol indica que podría constituir un fármaco útil en el tratamiento de las infecciones por este patógeno. Se recomienda llevar a cabo una rápida retirada de los catéteres venosos centrales, la inmunoterapia adyuvante y la administración de nuevos antifúngicos (como voriconazol o fluconazol a dosis altas con anfotericina B) como tratamiento de esta infrecuente, aunque devastadora, enfermedad.

## ASPERGILOSIS (Caso clínico 73-3)

La aspergilosis engloba un amplio abanico de enfermedades causadas por especies pertenecientes al género *Aspergillus* (cuadro 73-2). La exposición a *Aspergillus* en el medio ambiente puede provocar reacciones alérgicas en los pacientes hipersensibilizados o bien una destructiva enfermedad pulmonar invasiva o diseminada en personas muy inmunodeprimidas. Se han descrito alrededor de 19 especies de *Aspergillus* capaces de producir infección en el ser humano, si bien la mayor parte de las infecciones se deben a *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* y *A. terreus*. En estudios taxonómicos moleculares se ha demostrado que todas las especies señaladas anteriormente son realmente complejos de especies que contienen especies crípticas indistinguibles por criterios morfológicos, algunas de las cuales pueden tener importantes perfiles de resistencia a antifúngicos y rasgos patogénicos.

### Morfología

Las especies del género *Aspergillus* se desarrollan como formas miceliales hialinas en cultivo. En el examen macroscópico, las colonias de *Aspergillus* pueden ser negras, marrones, verdes, amarillas, blancas o de otro color en función de la especie y de las condiciones de crecimiento. El aspecto de la colonia puede orientar la identificación inicial, pero la identificación definitiva precisa del estudio microbiológico de las hifas y la estructura de la cabeza conidial.

Los aspergilos forman hifas tabicadas ramificadas que producen cabezas conidiales cuando se exponen a aire en condiciones *in vitro* e *in vivo*. Cada cabeza conidial se compone de un conidióforo con una vesícula terminal, que porta una o dos capas de fialidas, o esterigmas (v. cap. 65, fig. 65-3B). A su vez, las fialidas alargadas generan columnas de conidios esféricos que constituyen los propágulos infecciosos a partir de los cuales se desarrolla la fase micelial del hongo. La identificación de cada una de las especies de este género depende, en parte, de las diferencias existentes a nivel de sus cabezas conidiales, como la disposición y la morfología de los conidios (v. figs. 73-12 y 73-13). En muchos casos pueden ser necesarios métodos moleculares para la identificación de las especies crípticas de un complejo de especie.

## CASO CLÍNICO 73-3

### Aspergilosis invasiva

Guha y cols. (*Infect Med* 24(Suppl 8):8-11, 2007) describieron un caso de aspergilosis invasiva en un trasplantado renal. Se trataba de una mujer de 34 años que consultó con una historia de 2 días de evolución con debilidad, mareo, dolor en la pantorrilla izquierda y heces de aspecto alquitranado. No refería dolor torácico, tos ni disnea. Entre sus antecedentes médicos destacaba una diabetes que produjo una insuficiencia renal, por la cual había recibido un trasplante renal de donante cadáver en 2002. Tres semanas antes de la consulta se produjo un rechazo agudo del injerto y empezó a recibir un tratamiento inmunodepresor con alemtuzumab, tacrolimús, sirolimús y prednisona. Al ingreso estaba taquicárdica, hipotensa y febril. La exploración física mostró un cordón venoso doloroso palpable en la fosa poplítea. La radiografía de tórax inicial no mostraba alteraciones. Los estudios de laboratorio mostraron anemia y uremia. El recuento de leucocitos era 4.800/ $\mu$ l con un 80% de neutrófilos. La paciente recibió cuatro unidades de concentrados de eritrocitos y se empezó el tratamiento empírico con gatifloxacino. Los hemocultivos fueron positivos para *Escherichia coli* sensible a gatifloxacino. Al sexto día de ingreso hospitalario la paciente desarrolló un exantema vesiculoso en las nalgas y la pantorrilla izquierda y el cultivo fue positivo para virus herpes simple, por lo que se empezó el tratamiento con aciclovir. La situación de la paciente se estabilizó, salvo el funcionamiento renal, y se empezó la hemodiálisis intermitente al octavo día de ingreso. El día 12 del ingreso la paciente sufrió una reducción de la reactividad, presentó obnubilación y tuvo que ser intubada por dificultad respiratoria. La radiografía de tórax mostraba nódulos pulmonares bilaterales difusos. El cultivo del líquido del lavado broncoalveolar (LBA) mostró hongos del género *Aspergillus* y se identificaron cuerpos de inclusión sugestivos de infección por citomegalovirus. Se redujo la inmunodepresión y se empezó a administrar anfotericina B liposómica. La paciente sufrió un infarto agudo de miocardio y entró en coma. La resonancia magnética craneal mostraba múltiples infartos agudos en el lóbulo frontal y el cerebelo. La paciente se siguió deteriorando y aparecieron múltiples nódulos cutáneos en los brazos y el tronco. En la biopsia de los nódulos cutáneos se cultivó *Aspergillus flavus*. La paciente falleció el día 23 de ingreso, y en la autopsia se detectó *A. flavus* en múltiples órganos, incluidos corazón, pulmones, suprarrenales, tiroides, riñón e hígado.

Este caso es un ejemplo extremo de aspergilosis diseminada en un paciente inmunodeprimido.

En el tejido, las hifas de los microorganismos incluidos en el género *Aspergillus* se tiñen débilmente con H-E, pero se visualizan bien por medio de las tinciones fúngicas de PAS, GMS y Gridley (v. fig. 73-14). Las hifas son homogéneas y muestran una anchura uniforme (3 a 6  $\mu$ m), contornos paralelos, tabiques regulares y un patrón progresivo de ramificación arboriforme (v. fig. 73-14). Las ramas son dicotómicas y suelen surgir a ángulos agudos ( $\sim 45^\circ$ ). Se puede observar la presencia de hifas en el interior de los vasos sanguíneos (angioinvasión), lo que provoca trombosis. Las cabezas conidiales rara vez se encuentran en los tejidos, aunque pueden desarrollarse en el interior de alguna cavidad (v. fig. 73-15). La importante especie *A. terreus* se identifica en los tejidos por la presencia de aleurioconidios esféricos u

## CUADRO 73-2

**Espectro de enfermedades producidas por el género *Aspergillus*****Reacciones alérgicas**

Cavidad nasal  
Senos paranasales  
Vías respiratorias inferiores

**Colonización**

Obstrucción de senos paranasales  
Bronquios  
Cavidades pulmonares preformadas

**Infecciones cutáneas superficiales**

Heridas  
Sitio de inserción del catéter

**Infecciones invasivas limitadas**

Bronquios  
Parénquima pulmonar  
Pacientes con una inmunodeficiencia leve

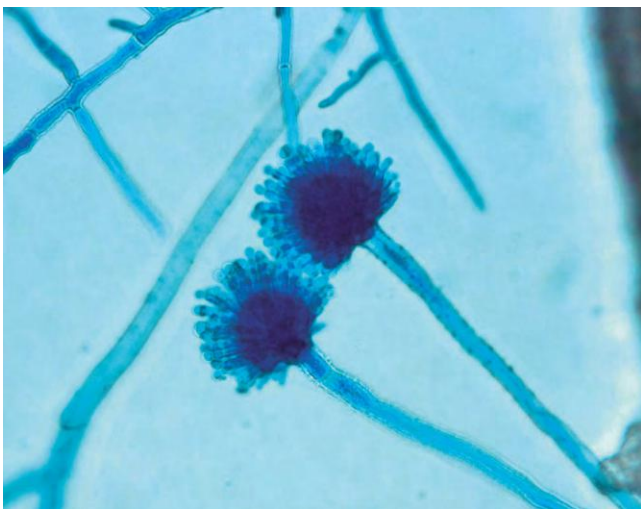
**Infección pulmonar muy invasiva**

Pacientes con inmunodeficiencia grave  
Diseminación sistémica  
Muerte

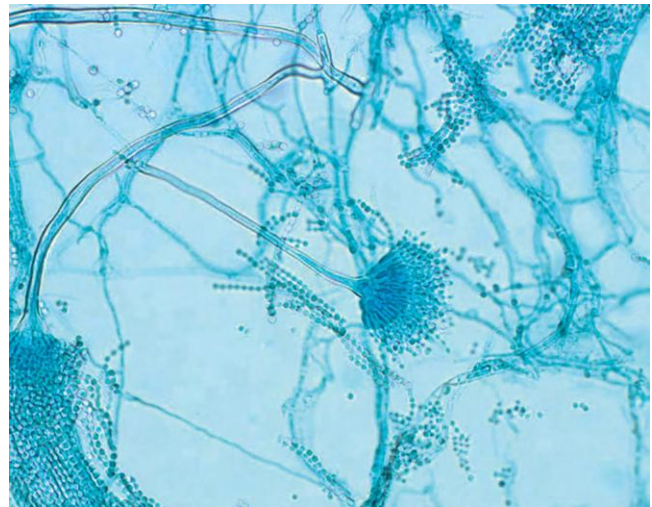
ovalados que se forman a partir de las paredes laterales del micelio (v. fig. 73-16). Por lo demás, las hifas de las especies patógenas de *Aspergillus* no se diferencian entre sí a nivel morfológico.

**Epidemiología**

Las especies del género *Aspergillus* son frecuentes en todo el mundo. Sus conidios son ubicuos en el aire, el suelo y la materia orgánica en descomposición. En el entorno hospitalario, se encuentran en el aire, los rociadores de ducha, los depósitos de agua y las plantas en maceta. Por ello, los conidios son inhalados constantemente. El tipo de reacción del hospedador, los hallazgos anatomopatológicos asociados y el desenlace final de la infección dependen más de factores del hospedador que de la virulencia o la capacidad patógena de cada especie de *Aspergillus*. El aparato digestivo constituye la vía de entrada más frecuente y relevante.



**Figura 73-12** *Aspergillus fumigatus*. Preparación en azul algodón de lactofenol que muestra las cabezas conidiales.

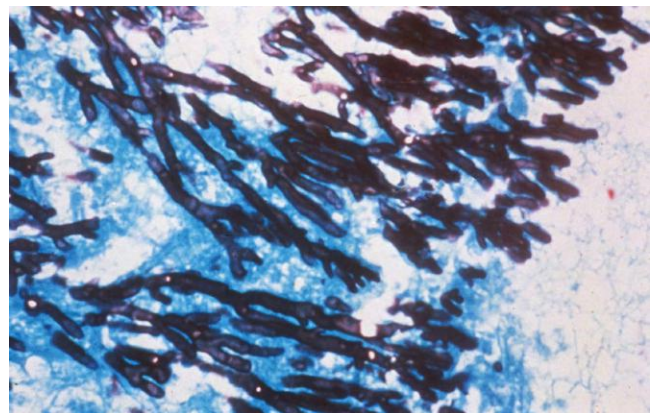


**Figura 73-13** *Aspergillus terreus*. Preparación en azul algodón de lactofenol en la que se aprecia la cabeza conidial.

**Síndromes clínicos**

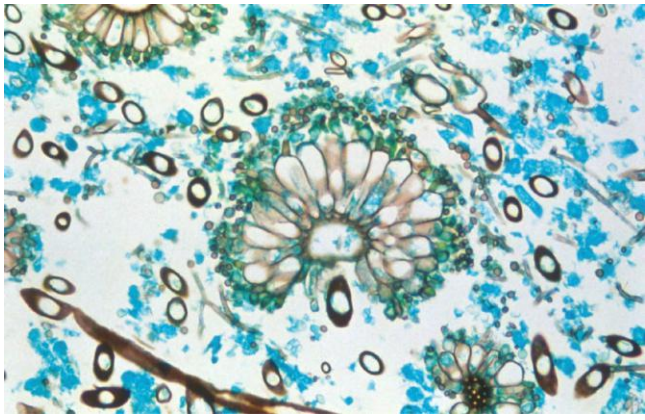
Las manifestaciones alérgicas de la aspergilosis conforman un espectro de presentaciones basadas en el grado de hipersensibilidad a los antígenos de *Aspergillus*. En la forma broncopulmonar puede aparecer asma, infiltrados pulmonares, eosinofilia periférica, elevación de las concentraciones séricas de inmunoglobulina E e indicios de hipersensibilidad a los antígenos de *Aspergillus* (prueba cutánea). En la sinusitis alérgica, los indicios analíticos de hipersensibilidad se acompañan de síntomas de las vías respiratorias superiores de obstrucción nasal y rinorrea, cefaleas y dolor facial.

Las especies de *Aspergillus* son capaces de colonizar tanto los senos paranasales como las vías respiratorias inferiores, lo que provoca aspergilosis bronquial obstructiva y aspergilosis verdadero (masa fúngica intracavitaria). La aspergilosis bronquial obstructiva suele darse en el paciente con un proceso pulmonar subyacente, como la fibrosis quística, la bronquitis crónica o la bronquiectasia. El trastorno se caracteriza por la formación de moldes o tapones bronquiales integrados por hifas y material mucinoso. Los síntomas corresponden a los de la enfermedad de base, no se producen daños tisulares y no es necesario instaurar ningún tratamiento. Se puede formar un aspergiloma tanto en los senos paranasales como en una cavidad pulmonar preformada por una tuberculosis anterior u



**Figura 73-14** *Aspergillus* en una muestra de tejido en la que se observan la ramificación en ángulos agudos y las hifas tabicadas (metenamina argéntica de Gomori,  $\times 1.000$ ).

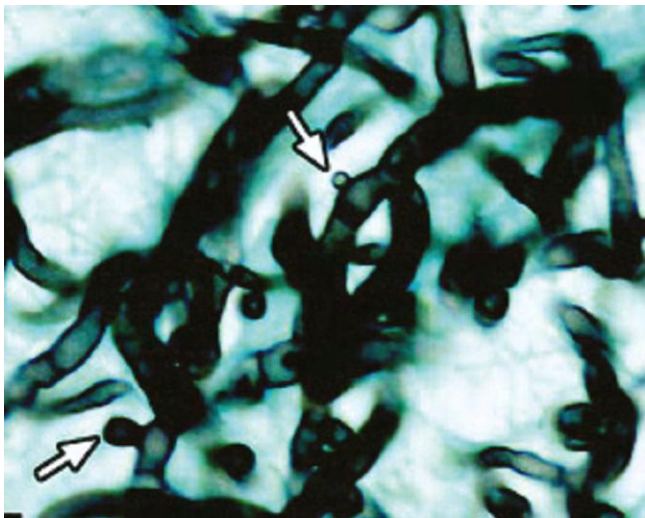




**Figura 73-15** *Aspergillus niger* en una lesión pulmonar cavitaria que muestra las hifas y la cabeza conidial (metenamina argéntica de Gomori,  $\times 1.000$ ).

otra enfermedad pulmonar cavitaria crónica. Los aspergilomas se pueden observar en el examen radiológico, aunque suelen carecer de síntomas. Por lo general, el tratamiento no es necesario excepto en el paciente con hemorragia pulmonar. La incisión quirúrgica de la cavidad y el aspergiloma está indicada en caso de una hemorragia pulmonar, que puede ser intensa y potencialmente mortal. De igual modo, el desbridamiento radical de los senos paranasales puede ser necesario para aliviar los síntomas o una hemorragia debida a la presencia de un aspergiloma en los mismos.

Las formas de aspergilosis invasiva cubren todo un espectro que comprende desde una enfermedad invasiva superficial en un paciente con inmunodepresión leve (p. ej., tratamiento con corticoides a dosis bajas, enfermedad vascular del colágeno o diabetes) a una forma destructiva de aspergilosis pulmonar con invasión local. Las formas de invasión más limitada suelen englobar la aspergilosis bronquial pseudomembranosa y la aspergilosis pulmonar necrosante. La aspergilosis bronquial puede originar estertores, disnea y hemoptisis. La mayoría de los pacientes con aspergilosis pulmonar necrosante crónica padecen un trastorno pulmonar estructural subyacente susceptible de tratamiento con



**Figura 73-16** *Aspergillus terreus* en tejido. Las flechas señalan un aleurioconidio (metenamina argéntica de Gomori,  $\times 1.000$ ). (De Walsh TJ y cols.: Experimental pulmonary aspergillosis due to *Aspergillus terreus*: pathogenesis and treatment of an emerging fungal pathogen resistant to amphotericin B, *J Infect Dis* 188:305-319, 2003.)

corticoides a dosis bajas. Se trata de una infección crónica que puede ocasionar daños a nivel local con desarrollo de infiltrados y masas fúngicas visibles en el estudio radiológico. No provoca invasión ni diseminación vasculares. La resección quirúrgica de las áreas afectadas y la administración de fármacos antifúngicos son medidas terapéuticas eficaces de esta entidad.

La aspergilosis pulmonar invasiva y la aspergilosis diseminada son dos infecciones devastadoras que afectan a pacientes neutropénicos e inmunodeprimidos. Los principales factores predisponentes de esta complicación infecciosa son un recuento de neutrófilos por debajo de  $500/\text{mm}^3$ , la quimioterapia citotóxica y el tratamiento con corticoides. Los pacientes presentan fiebre e infiltrados pulmonares que, con frecuencia, se acompañan de dolor torácico pleurítico y hemoptisis. A menudo, el diagnóstico definitivo se retrasa debido a la frecuente obtención de resultados negativos en los cultivos de esputo y los hemocultivos. A pesar de la administración de un tratamiento antifúngico específico, la mortalidad de esta infección es notablemente alta y suele superar un 70% (v. tabla 73-5). La diseminación hematogéna de la infección a localizaciones extrapulmonares es frecuente debido a la naturaleza angioinvasiva del hongo. Los lugares afectados con mayor frecuencia son el cerebro, el corazón, los riñones, el aparato digestivo, el hígado y el bazo.

### Diagnóstico de laboratorio

Al igual que en el caso de otros hongos ubicuos, el diagnóstico de la aspergilosis impone una cierta cautela al proceso de evaluación del aislamiento de una especie de *Aspergillus* a partir de una muestra clínica. La recuperación de una cepa a partir de tejido extirpado por vía quirúrgica o de localizaciones estériles y la obtención de resultados anatomopatológicos positivos (hifas moniliáceas tabicadas de ramificación dicotómica) se deben interpretar como significativas en todos los casos; se debe analizar detalladamente cualquier aislamiento a partir de una localización con contaminación frecuente (p. ej., respiratorio).

La mayoría de las especies causantes de aspergilosis crecen con facilidad en los medios micológicos convencionales que carecen de ciclohexamida. La identificación a nivel de especie de los principales patógenos para el ser humano se basa en las características microscópicas y de cultivo en agar patata dextrosa. La morfología microscópica (conidióforos, vesículas, méulas, fialidas, conidios) se observa mejor en un cultivo en portaobjetos y es necesaria para la identificación a nivel de especie.

La aspergilosis invasiva debida a *A. fumigatus* y la mayoría de las especies restantes rara vez se demuestra por la obtención de resultados positivos en los hemocultivos. De hecho, se ha comprobado que la mayor parte de las cepas que invaden el torrente circulatorio de este género representan unaseudofungemia o bien episodios terminales en la autopsia. Es importante destacar que *A. terreus*, entre todas las especies de *Aspergillus*, produce una aspergilemia real. De manera semejante a otros hongos filamentosos angioinvasivos (como los géneros *Fusarium* y *Scedosporium*), *A. terreus* es capaz de llevar a cabo una esporulación adventicia a través de la cual genera esporas levaduriformes (aleurioconidios) en tejido y sangre cuya detección es más probable en la sangre obtenida para los hemocultivos (v. fig. 73-16). El reconocimiento de los citados aleurioconidios en el examen microscópico de muestras de tejido, punción-aspiración con aguja fina o broncoscopia hace posible una rápida identificación de sospecha de *A. terreus*.

El diagnóstico rápido de la aspergilosis invasiva se ha perfeccionado considerablemente gracias al desarrollo de inmunoanálisis de detección sérica del antígeno galactomano de *Aspergillus*. Esta prueba es un enzoinmunoanálisis que puede realizarse por medio de equipos comerciales de reactivos o bien en laboratorios de referencia. Este ensayo tiene una razonable especificidad, pero presenta niveles de sensibilidad variables. Se aplica a muestras seriadas de pacientes de alto riesgo (neutropénicos y trasplantes de médula ósea principalmente) como un indicador precoz para el empleo de terapia antifúngica y con un fin más ambicioso como diagnóstico definitivo.

### Tratamiento y prevención

La prevención de la aspergilosis en los pacientes de alto riesgo reviste una importancia fundamental. Los pacientes neutropénicos y otros pacientes de alto riesgo suelen alojarse en instalaciones dotadas de un sistema de filtrado del aire con el fin de minimizar la exposición a los conidios de *Aspergillus*.

El tratamiento antifúngico específico frente a la aspergilosis suele implicar la administración de voriconazol o de una de las formulaciones lipídicas de anfotericina B. Se debe recordar que se considera que *A. terreus* es resistente a anfotericina B, por lo que es preciso utilizar un fármaco alternativo como el voriconazol. La reciente introducción del voriconazol constituye una opción terapéutica que dispone de una eficacia mayor y una toxicidad inferior que la anfotericina B (v. cap. 69). Las tentativas adicionales de disminución de la inmunodepresión y/o reconstitución de las defensas inmunitarias del paciente son también unos destacados componentes del tratamiento de la aspergilosis. Igualmente, se recomienda la resección quirúrgica de las áreas afectadas siempre que sea posible.

## MUCORMICOSIS

El término **mucormicosis** hace referencia a un conjunto de entidades producidas por hongos pertenecientes a los subfilos Mucoromycotina y Entomophthoromycotina. Los principales patógenos humanos de la clase de los Mucormycetes se incluyen en dos órdenes: Mucorales y Entomophthorales. El orden Entomophthorales contiene dos géneros patógenos, *Conidiobolus* y *Basidiobolus*. Estos hongos suelen causar una infección granulomatosa crónica de tejidos subcutáneos y se describen en el capítulo 71.

Dentro del orden Mucorales, los géneros patógenos son *Rhizopus*, *Mucor*, *Lichtheimia* (antes *Absidia*), *Rhizomucor*, *Saksenaia*, *Cunninghamella*, *Syncephalastrum* y *Apophysomyces*. Las infecciones por Mucormycetes son infrecuentes y su incidencia es de 1,7 infecciones por millón de personas en EE.UU. Por desgracia, cuando se producen, las infecciones por estos patógenos suelen ser agudas y de progresión rápida, y las tasas de mortalidad oscilan entre un 70% y un 100%.

### Morfología

Desde el punto de vista macroscópico, los hongos patógenos incluidos en el orden Mucorales crecen con rapidez y producen colonias lanosas de color gris a marrón en un plazo de 12-18 horas. La identificación a nivel de género y especie se basa en la morfología microscópica. En el examen microscópico, los Mucormycetes son hongos filamentosos con hifas cenocíticas hialinas anchas que presentan algunos tabiques infrecuentes. Las esporas asexuadas de los hongos pertenecientes al orden Mucorales se hallan en un esporangio y se denominan **esporangiosporas**. Los esporangios se encuentran en el extremo de unos esporangióforos tipo tallo



Figura 73-17 *Rhizopus* sp. que muestra un esporangio y varios rizoides.

que terminan en una tumefacción bulbosa conocida como **columela** (fig. 73-17; v. también cap. 65, fig. 65-3A). La presencia de estructuras radiculares, llamadas **rizoides**, resulta de utilidad en la identificación de géneros específicos del orden Mucorales. Igual que en el caso de los aspergilos, la mejor forma de identificación de los hongos del orden Mucorales es con métodos moleculares.

En los tejidos, los Mucormycetes (orden Mucorales) se desarrollan como hifas aplanadas moniliáceas (no pigmentadas) atabicadas o con un reducido número de tabiques (v. fig. 73-18). A diferencia del género *Aspergillus* y otros hongos hialinos, el diámetro de las hifas supera con frecuencia los 10  $\mu\text{m}$  y las hifas presentan un contorno irregular, son pleomorfas y a menudo se pliegan y retuercen sobre sí mismas. El patrón de ramificación de las hifas es irregular y no progresivo, y las ramificaciones suelen surgir de las hifas progenitoras a ángulos rectos. Las paredes de las hifas son delgadas, se tiñen débilmente con GMS y otras tinciones específicas para hongos, y con frecuencia se detectan con mayor facilidad mediante H-E (v. fig. 73-18). Los Mucormycetes suelen ser angioinvasivos.

### Epidemiología

La mucormicosis es una enfermedad esporádica de distribución universal. *Rhizopus arrhizus* es la causa más frecuente de mucormicosis en el ser humano; sin embargo, se sabe que

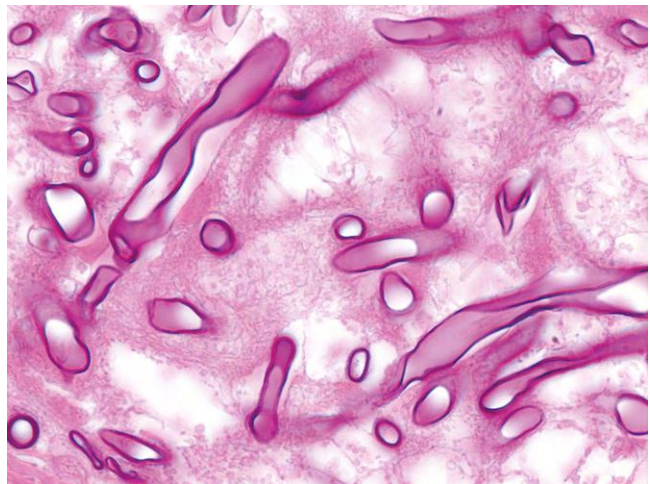


Figura 73-18 *Rhizopus* sp. en una muestra de tejido en la que aparecen unas anchas hifas aplanadas que carecen de tabiques (hematoxilina y eosina,  $\times 1.000$ ).

algunas otras especies de *Rhizopus*, *Rhizomucor*, *Lichtheimia* y *Cunninghamella* producen enfermedad invasiva en pacientes ingresados. Los microorganismos son ubicuos en el suelo y la vegetación en proceso de descomposición, y la infección se adquiere por inhalación, ingesta o contaminación de heridas por esporangiosporas presentes en el entorno. Al igual que el género *Aspergillus*, la diseminación nosocomial de los Mucormycetes puede tener lugar a través de sistemas de aire acondicionado, en especial durante el proceso de construcción. Por otra parte, los brotes focales de mucormicosis se han asociado a la utilización de vendas o cintas adhesivas contaminadas en vendajes quirúrgicos, que origina una mucormicosis cutánea primaria.

La mucormicosis invasiva se produce en pacientes inmunodeprimidos y presenta unas características clínicas semejantes a la aspergilosis. Se ha estimado que los Mucormycetes pueden causar infecciones en un 1-9% de los receptores de un trasplante de órgano sólido, en especial en los pacientes con diabetes mellitus. Entre los factores de riesgo se encuentran el tratamiento con corticoides y deferoxamina, la cetoacidosis diabética, la insuficiencia renal, las neoplasias hematológicas, la mielosupresión y la exposición a actividad de construcción hospitalaria. Recientemente se han descrito algunos casos de mucormicosis tras un TMO en pacientes que habían recibido profilaxis antifúngica con voriconazol, un fármaco que carece de actividad frente a los Mucormycetes.

### Síndromes clínicos

Se distinguen varias formas clínicas de mucormicosis producida por hongos pertenecientes al orden Mucorales. La mucormicosis rinocerebral es una infección invasiva aguda de la cavidad nasal, los senos paranasales y la órbita que afecta a las estructuras faciales y se disemina hacia el SNC con afectación de las meninges y el cerebro. La mayor parte de las infecciones se dan en pacientes con acidosis metabólica, en especial de cetoacidosis diabética, así como en aquellos con neoplasias hematológicas.

La mucormicosis pulmonar es una infección primaria en los pacientes neutropénicos que se puede diagnosticar erróneamente como aspergilosis invasiva. Las lesiones pulmonares son de tipo infarto como consecuencia de la invasión por las hifas y la ulterior trombosis de los grandes vasos pulmonares. Las radiografías de tórax muestran una bronconeumonía de progresión rápida, consolidación segmentaria o lobular, y signos de cavitación. Se puede observar la formación de masas fúngicas semejantes a un aspergiloma, así como una hemorragia pulmonar con hemoptisis mortal debido a la invasión vascular por el hongo.

La naturaleza angioinvasiva de los Mucormycetes mucoráceos origina con frecuencia una infección diseminada con isquemia tisular de diversos órganos. Los síntomas iniciales ponen de relieve la afectación neurológica, pulmonar y del aparato digestivo. La afectación del aparato digestivo suele ocasionar una hemorragia masiva o una perforación grave.

La mucormicosis cutánea puede constituir un signo de la diseminación hematogena del patógeno. Las lesiones tienden a ser nodulares con un núcleo equimótico. La mucormicosis cutánea primaria se desarrolla como consecuencia de un traumatismo, la aplicación de vendajes quirúrgicos o la colonización de quemaduras. La infección puede ser superficial o bien extenderse con rapidez hacia los tejidos subcutáneos. Las secuelas de los devastadores tornados de 2011 en Estados Unidos incluyeron varios casos de mucormicosis masiva profunda en personas no inmunodeprimidas de manera secundaria a la inoculación cutánea por residuos transportados por el aire.

### Diagnóstico de laboratorio

El pésimo pronóstico de la mucormicosis exige la obtención de tejido para su examen microscópico directo, estudio anatomopatológico y cultivo. Dado que los Mucormycetes constituyen un grupo muy ubicuo, la demostración de la presencia de elementos fúngicos característicos en muestras tisulares tiene una relevancia mucho mayor que su mero aislamiento *in vitro*.

Las muestras adecuadas proceden de raspados de la mucosa nasal, los aspirados de los contenidos sinusales, el líquido del lavado broncoalveolar y la biopsia de cualquier tejido infectado necrótico. El examen directo de material tratado con KOH y blanco de calcoflúor puede poner de manifiesto la presencia de hifas atabacadas anchas. Los cortes anatomopatológicos teñidos con H-E o PAS son los más útiles (v. fig. 73-18). Se puede detectar la presencia de hifas retorcidas paucitabacadas anchas con ramificaciones irregulares.

Las muestras tisulares se deben triturar, pero no homogeneizar, de forma previa a su cultivo en medios micológicos convencionales carentes de ciclohexamida. Es frecuente la obtención de resultados negativos en los cultivos; se registran en casi un 40% de los casos a pesar de la demostración de la presencia de hifas en los tejidos. El diagnóstico de la mucormicosis no se puede elaborar ni tampoco descartar en función de los resultados de los cultivos por sí solos, sino que depende de un conjunto de indicios recogidos por el médico y el microbiólogo. Por desgracia, en la actualidad no se dispone de ninguna prueba serológica ni molecular específica para los Mucormycetes (v. cap. 68).

### Tratamiento

La anfotericina B continúa siendo el tratamiento de elección de la mucormicosis y a menudo se acompaña del desbridamiento quirúrgico y la reconstitución inmunitaria. Casi todos los Mucormycetes presentan una importante sensibilidad a la anfotericina B, aunque generalmente son resistentes a los azoles o las equinocandinas (v. cap. 69). En el grupo de triazoles de espectro extendido, el posaconazol destaca por su actividad frente a la mayoría de los Mucormycetes. Este fármaco ha sido eficaz en modelos murinos de mucormicosis y algunos trabajos de tratamiento de las infecciones en el ser humano. Por el contrario, el voriconazol carece de actividad frente a estos patógenos y se ha descrito la recurrencia de la infección durante el tratamiento en pacientes sometidos a TMO que recibían profilaxis con este fármaco.

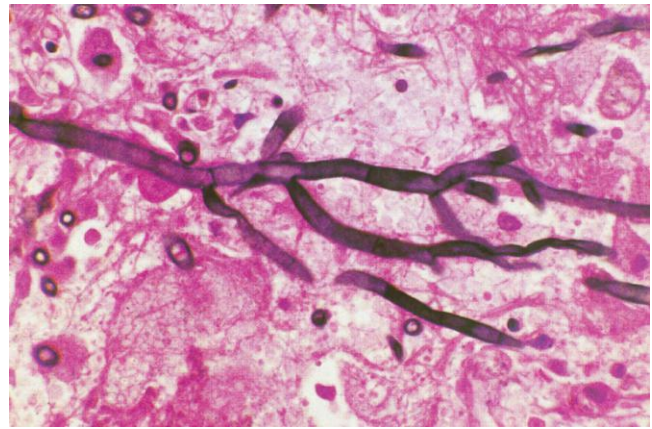
## MICOSIS PRODUCIDAS POR OTROS HONGOS MICELIALES HIALINOS

La descripción detallada de los hongos miceliales hialinos, también conocidos como **hialohifomicetos**, queda fuera del alcance de este capítulo (v. cuadro 73-1). Los hongos diversos desde el punto de vista taxonómico que originan las hialohifomicosis (infecciones causadas por hongos no pigmentados) comparten ciertas características, ya que muchos de ellos presentan una menor sensibilidad a algunos antifúngicos y en los tejidos aparecen como hongos filamentosos ramificados tabicados hialinos (no pigmentados) que pueden no distinguirse del género *Aspergillus*. La identificación de estos microorganismos requiere la realización de cultivos, que pueden ser muy importantes en la selección del tratamiento más adecuado.

Aunque las infecciones causadas por la mayoría de estos hongos son relativamente infrecuentes, su incidencia

parece ser cada vez mayor. Se cree que la mayor parte de las infecciones diseminadas se adquieren como consecuencia de la inhalación de esporas o bien por la progresión de lesiones cutáneas localizadas. En este capítulo la descripción de ciertos géneros se limita a algunos hongos filamentosos hialinos con importancia clínica, como los pertenecientes a los géneros *Fusarium*, *Scedosporium*, *Acremonium*, *Paecilomyces*, *Trichoderma* y *Scopulariopsis*. Estos microorganismos tienden a producir infecciones en pacientes neutropénicos, suelen aparecer diseminados en la naturaleza y son casi siempre mortales en ausencia de reconstitución inmunitaria. Algunos de estos microorganismos son capaces de llevar a cabo una conidiación adventicia (es decir, producción de esporas en los tejidos) con diseminación hematogena concomitante, hemocultivos positivos y numerosas lesiones cutáneas.

Las especies incluidas en el género *Fusarium* constituyen una causa cada vez más frecuente de infección diseminada en los pacientes inmunodeprimidos. *Fusarium* es también una importante causa de queratitis por hongos, sobre todo en personas que llevan lentes de contacto. Las especies aisladas más a menudo a partir de muestras clínicas son *Fusarium moniliforme*, *F. solani* y *F. oxysporum*. La característica distintiva de la fusariosis diseminada es la aparición de varios nódulos cutáneos purpúricos con un área de necrosis central (v. caso clínico 73-4). Por lo general, la biopsia de estos nódulos revela



**Figura 73-19** Hongo filamento del género *Fusarium*. La imagen muestra ramificaciones en ángulo agudo e hifas tabicadas que no se distinguen de las del género *Aspergillus*. (De Chandler FW, Watts JC: *Pathologic diagnosis of fungal infections*, Chicago, 1987, American Society for Clinical Pathology Press.)

la presencia de hifas hialinas tabicadas con ramificaciones que invaden los vasos sanguíneos dérmicos (v. fig. 73-19). Los cultivos del material de biopsia y los hemocultivos resultan de utilidad en la elaboración del diagnóstico de la infección por *Fusarium*. Aunque los hemocultivos casi siempre son negativos en las infecciones invasivas por especies del género *Aspergillus*, alrededor de un 75% de los pacientes infectados por *Fusarium* obtienen resultados positivos en esta prueba. En los cultivos, las colonias de *Fusarium* crecen con rapidez y muestran una morfología aplanada algodonosa a lanosa que tiende a extenderse. Su coloración puede ser verde-azulada, beis, salmón, azul lavanda, roja, violeta y púrpura. Microscópicamente, los hongos incluidos en el género *Fusarium* se distinguen por la producción de macroconidios y microconidios. Los microconidios se componen de una o dos células, tienen forma ovoide a cilíndrica, y generalmente forman parte de bolas mucosas o cadenas cortas. Los macroconidios son fusiformes o falciformes y constan de un gran número de células (v. fig. 73-20). Las especies de este género suelen ser resistentes a anfotericina B *in vitro*, y es frecuente la recurrencia de las infecciones durante el tratamiento en los pacientes que han sido tratados con este fármaco. El voriconazol ha obtenido resultados satisfactorios en algunos

#### CASO CLÍNICO 73-4

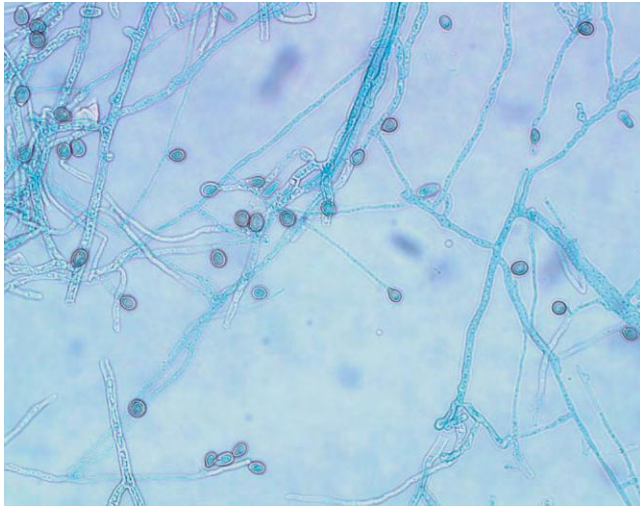
##### Fusariosis

Badley y cols. ([www.FrontlineFungus.org](http://www.FrontlineFungus.org)) describieron el caso de un varón de 38 años tratado con quimioterapia por una leucemia mieloide aguda de diagnóstico reciente que presentó neutropenia y fiebre. Se comenzó el tratamiento con antibióticos de amplio espectro, pero a las 96 horas el paciente seguía con fiebre. Tenía colocado un catéter en la yugular interna izquierda. En los hemocultivos y los urocultivos no se encontraron microorganismos. Para combatir una posible infección por hongos se añadió voriconazol al tratamiento. Tras 1 semana de tratamiento el paciente seguía con fiebre y neutropenia y se cambió el antifúngico por caspofungina. A los 4 días el paciente presentó un exantema levemente doloroso. Inicialmente este exantema afectó a las extremidades superiores y consistió en pápulas eritematosas a modo de placas con centros que se hacían necróticos. Los hemocultivos y las lesiones cutáneas se remitieron al laboratorio para estudio. Los informes de laboratorio indicaban la presencia en el hemocultivo de una «levadura» por la presencia de células en gemación y pseudohifas. La biopsia cutánea mostró un «hongo» compatible con *Aspergillus*. Sin embargo, las pruebas de galactomanano plasmático fueron negativas. En todos los cultivos se identificó *Fusarium solani*. Se interrumpió la caspofungina y se empezó a administrar un compuesto lipídico de anfotericina B y voriconazol. A pesar del tratamiento antifúngico, el número de lesiones aumentó en las 2 semanas siguientes y se extendieron por las extremidades, el tronco y la cara. La neutropenia y la fiebre persistieron y el paciente falleció unas 3 semanas después del diagnóstico inicial.

La combinación de lesiones cutáneas y hemocultivos positivos es típica de la fusariosis. Aunque en los hemocultivos se describían «levaduras», un estudio más detenido mostró los microconidios y las hifas de *Fusarium*. El aspecto de hifas tabicadas en la biopsia cutánea podría indicar presencia de distintos hongos hialinos, como *Fusarium*.



**Figura 73-20** *Fusarium oxysporum*. Preparación con azul algodón de lactofenol.



**Figura 73-21** *Scedosporium apiospermum* (*Pseudallescheria boydii*). Preparación en azul algodón de lactofenol en la que se observa la presencia de conidios e hifas tabicadas.

pacientes que tenían fusariosis resistente a anfotericina B. El tratamiento recomendado frente a la fusariosis consiste en una pauta primaria basada en una formulación lipídica de anfotericina B o voriconazol junto con tentativas enérgicas de reconstitución inmunitaria.

Dentro del género *Scedosporium*, *S. apiospermum* (teleomorfo, *Pseudallescheria boydii*) y *S. prolificans* son dos destacados patógenos oportunistas resistentes a antifúngicos. *S. apiospermum* se aísla con facilidad a partir del suelo y constituye una causa esporádica de micetoma en todo el planeta; sin embargo, también origina infecciones localizadas y diseminadas de carácter grave en pacientes inmunodeprimidos. Junto con la enfermedad diseminada extensa, *S. apiospermum* se ha relacionado con úlceras córneas, endoftalmítis, sinusitis, neumonía, endocarditis, meningitis, artritis y osteomielitis. *S. apiospermum* no se diferencia de las especies del género *Aspergillus* ni de otros hongos causantes de hialohifomicosis en el examen anatomopatológico. Sin embargo, esta distinción es relevante a nivel clínico debido a la resistencia de *S. apiospermum* a anfotericina B y su sensibilidad a voriconazol y posaconazol. En los cultivos, las colonias son lanosas a algodonosas e inicialmente presentan una coloración blanquecina; más tarde adquieren un color marrón grisáceo a verdoso. En el estudio microscópico, los conidios constan de una sola célula, son alargados, de color marrón claro, y se disponen por separado o en bolas en conidióforos cortos o largos (v. fig. 73-21).

*Scedosporium prolificans* (antes *S. inflatum*) es un hongo emergente de posible virulencia y gran agresividad que produce hialohifomicosis. Aunque menos importantes que las debidas al género *Fusarium* o *S. apiospermum*, las infecciones causadas por este patógeno se asocian a traumatismos de tejidos blandos y se caracterizan por una extensa invasión local, necrosis tisular y osteomielitis. *S. prolificans* remeda a *S. apiospermum* en su morfología macroscópica y microscópica. La formación de aneloconidios en grupos húmedos localizados en los vértices de anélicas de bases amplias por *S. prolificans* representa la característica de mayor utilidad para diferenciar este microorganismo de *S. apiospermum*. Se considera que *S. prolificans* es resistente a casi todos los fármacos antifúngicos con actividad sistémica, como los triazoles de espectro extendido y las equinocandinas. La resección quirúrgica constituye el único tratamiento definitivo frente a la infección por este patógeno.

Las infecciones invasivas por especies incluidas en el género *Acremonium* afectan exclusivamente a pacientes con neutropenia, sometidos a un trasplante o con alguna otra inmunodeficiencia; sus manifestaciones son semejantes a las observadas en la infección por *Fusarium*, con diseminación hematogena de lesiones cutáneas y hemocultivos positivos. Las especies del género *Acremonium* se aíslan con frecuencia en muestras procedentes de suelo, materia vegetal en descomposición y alimentos en mal estado. Las colonias de este género son de color blanco grisáceo a rosado y su superficie es aterciopelada o algodonosa. Los conidios pueden estar formados por una única célula, cadenas de células o una masa conidial que surge de unas cortas fialidas de diámetro decreciente y carentes de ramificaciones. Se desconoce cuál es el tratamiento óptimo para las infecciones por hongos pertenecientes a este género. Se ha observado resistencia a la anfotericina B, el itraconazol y las equinocandinas. Una reciente publicación de un caso de infección pulmonar por *Acremonium strictum* tratado satisfactoriamente con posaconazol parece indicar que los nuevos triazoles podrían resultar de utilidad en el tratamiento de las infecciones por este género.

Aunque de forma infrecuente, las especies del género *Paecilomyces* pueden originar una enfermedad invasiva en receptores de un trasplante de células madre hematopoyéticas y de órgano sólido, pacientes con SIDA y otros inmunodeprimidos. A menudo, la vía de entrada son grietas cutáneas o catéteres intravasculares; es frecuente la diseminación de la infección, que podría verse favorecida por la conidiación adventicia. Las dos especies más frecuentes son *Paecilomyces lilacinus* y *Paecilomyces variotti*. A nivel microscópico, los conidios formados por las especies de este género se agrupan en cadenas, son unicelulares y su forma es entre ovoide y fusiforme. Las fialidas poseen una base ancha y un cuello largo de diámetro decreciente. La sensibilidad a anfotericina B es variable, y se ha observado resistencia en *P. lilacinus*. La administración de voriconazol ha obtenido resultados satisfactorios en la infección cutánea grave y la enfermedad diseminada.

Las especies pertenecientes al género *Trichoderma* constituyen un buen ejemplo de un hongo catalogado previamente como no patógeno que se ha convertido en un destacado patógeno oportunista en pacientes inmunodeprimidos y pacientes sometidos a diálisis peritoneal. La enfermedad diseminada mortal por *Trichoderma longibrachiatum* afecta a pacientes con neoplasias hematológicas, pacientes sometidos a un TMO o receptores de un trasplante de órgano sólido. La mayoría de las especies incluidas en este género presentan una baja sensibilidad a anfotericina B, itraconazol, fluconazol y flucitosina. El voriconazol parece ser activo frente al pequeño número de cepas estudiado hasta ahora.

El género *Scopulariopsis* se compone de hongos saprofitos ubicuos que rara vez producen enfermedad en el ser humano. *Scopulariopsis brevicaulis* es la especie aislada con mayor frecuencia. Generalmente, la infección se limita a las uñas, aunque se han referido infecciones profundas graves en pacientes leucémicos neutropénicos y en los sometidos a TMO. Se han descrito infecciones locales y diseminadas con afectación del tabique nasal, la piel y los tejidos blandos, la sangre, los pulmones y el cerebro. El diagnóstico se basa en los resultados de los cultivos y el estudio anatomopatológico. Las especies incluidas en este género crecen a una velocidad entre moderada y rápida en los medios micológicos convencionales. Inicialmente, las colonias son lisas y se vuelven granulares a pulverulentas con el paso del tiempo. Los conidióforos pueden ser sencillos o ramificados; las células conidiógenas son anélicas que se disponen de forma individual o agrupada o

pueden organizarse en unas estructuras con forma de escoba, o escópula, de manera semejante a lo observado en el género *Penicillium*. Los aneloconidios son lisos en la fase inicial, se transforman en estructuras rugosas en la madurez, tienen forma de bombilla y forman cadenas basípetas. Las especies del género *Scopulariopsis* suelen ser resistentes al itraconazol y presentan una sensibilidad moderada a la anfotericina B. Las infecciones invasivas pueden requerir un tratamiento quirúrgico y farmacológico y, con frecuencia, son mortales.

## FEOHIFOMICOSIS

La feohifomicosis se define como una infección tisular producida por hongos miceliales dematiáceos (pigmentados) y/o levaduras. Las infecciones por hongos dematiáceos constituyen un grupo significativo de micosis oportunistas de prevalencia cada vez mayor y pueden adoptar la forma de enfermedad diseminada o bien localizarse en el pulmón, los senos paranasales o el SNC. La inoculación primaria origina una infección subcutánea localizada frecuente en los países en vías de desarrollo (se ha descrito en el cap. 72).

Los hongos dematiáceos capaces de infectar al ser humano pertenecen a un gran número de géneros distintos: las causas más frecuentes de infección en el ser humano son los géneros *Alternaria*, *Bipolaris*, *Cladosporium*, *Curvularia* y *Exserohilum*. Por otra parte, algunos hongos dematiáceos parecen ser neurotrópicos, como *Cladophialophora bantiana*, *Bipolaris spicifera*, el género *Exophiala*, *Wangiella dermatitidis*, *Ramichloridium obovoideum* y *Chaetomium atrobrunneum*. Los abscesos cerebrales representan la manifestación más común en el SNC. Las infecciones producidas por los géneros *Bipolaris* y *Exserohilum* pueden remedar inicialmente una sinusitis con posterior extensión al SNC.

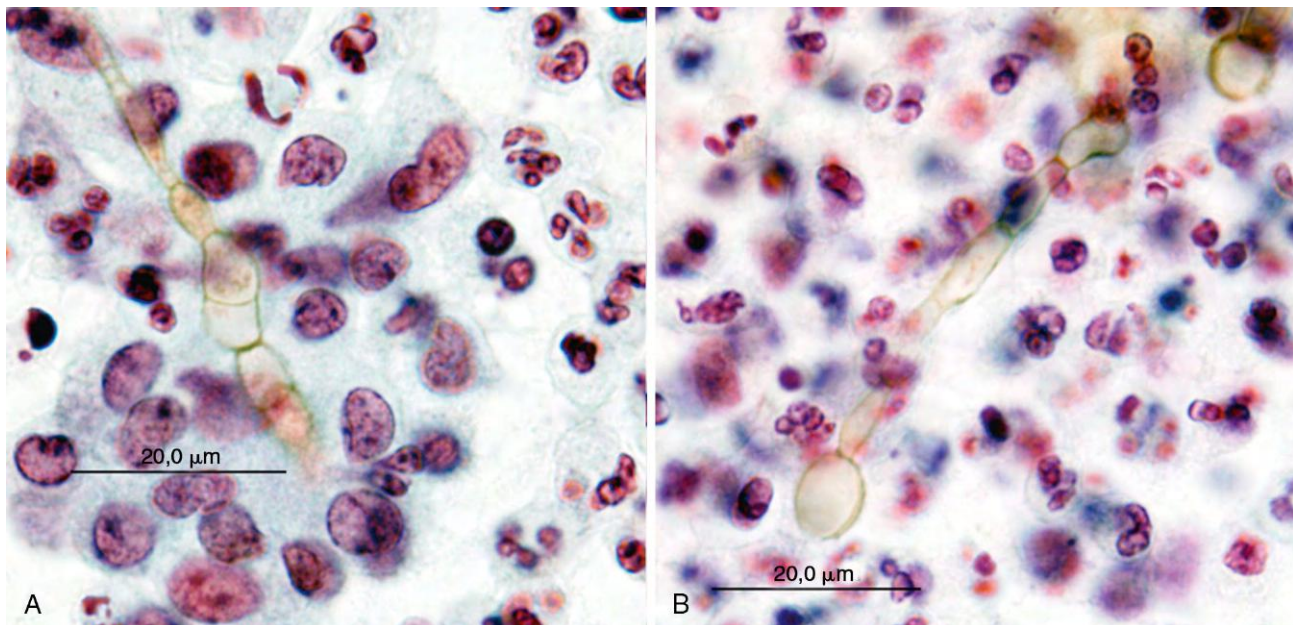
En los tejidos se observa la presencia de hifas acompañadas o no de células en fase de levadura. Con frecuencia, el pigmento melanoide marrón claro a oscuro de la pared celular se visualiza por medio de las tinciones de H-E o Papanicolaou (fig. 73-22). La técnica de Fontana-Masson (una tinción específica para melanina) puede facilitar la visualización de los elementos dematiáceos.

Los hongos dematiáceos presentan unas notables diferencias con relación al abanico clínico de infección y la respuesta al tratamiento. Los distintos géneros no se distinguen con facilidad en el estudio anatomopatológico. Por tanto, el diagnóstico microbiológico preciso basado en el cultivo de tejido infectado es imprescindible para el tratamiento clínico óptimo de las infecciones producidas por estos hongos.

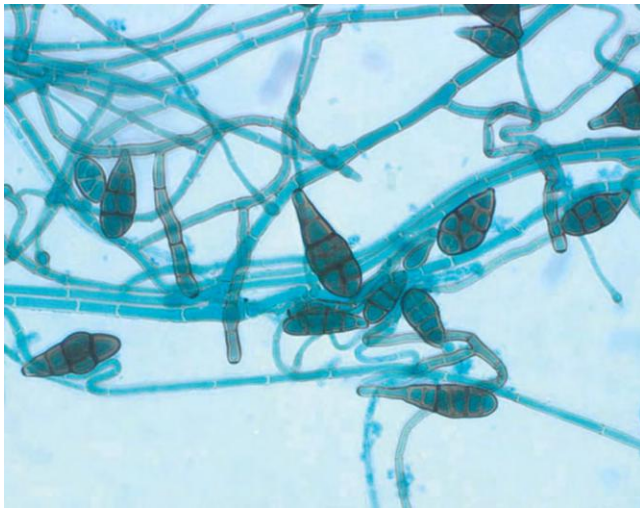
Las especies pertenecientes al género *Alternaria* son una causa destacada de sinusitis paranasal tanto en pacientes sanos como en inmunodeprimidos. Otras localizaciones de la infección son la piel y los tejidos blandos, la córnea, las vías respiratorias inferiores y el peritoneo. *Alternaria alternata* es el patógeno de este género mejor conocido en el ser humano. En condiciones *in vitro*, las colonias de *Alternaria* se desarrollan con rapidez, son algodonosas y presentan un color gris a negro. Por lo general, los conidióforos son solitarios y sencillos o ramificados. Los conidios configuran cadenas ramificadas, son dematiáceos, muriformes, lisos o rugosos, y su diámetro disminuye hacia el extremo distal con un pico corto en su vértice (fig. 73-23).

Las especies incluidas en el género *Cladosporium* suelen originar infecciones cutáneas superficiales, aunque también pueden causar infecciones profundas. Estos hongos proliferan con rapidez y forman colonias aterciopeladas de color gris verdoso a negro. Los conidióforos surgen de las hifas y son dematiáceos, largos y ramificados. Los conidios pueden ser lisos o rugosos, constar de una o más células y formar cadenas ramificadas en el extremo del conidióforo.

Los hongos del género *Curvularia* son ubicuos en el suelo y se han implicado en infecciones diseminadas y locales. La infección se puede localizar en el endocardio, el punto de introducción de un catéter, el tabique nasal y los senos paranasales, las vías respiratorias inferiores, la piel y los tejidos subcutáneos, los huesos y la córnea. En los tejidos, las hifas pueden carecer de pigmentación. Algunas especies frecuentes que producen infección en el ser humano son *C. geniculata*, *C. lunata*, *C. pallescens* y *C. senegalensis*. En condiciones *in vitro*, las colonias crecen con rapidez, son lanosas y presentan una coloración gris a negra grisácea.



**Figura 73-22** A y B, Aspirado con aguja fina de una masa fluctuante que muestra las hifas pigmentadas de *Phialophora verrucosa* (Papanicolaou). (De Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA, editores: *Clinical mycology*, 2.<sup>a</sup> ed., Nueva York, 2009, Churchill Livingstone.)



**Figura 73-23** Microorganismos del género *Alternaria*. Preparación en azul algodón de lactofenol que muestra las cadenas pigmentadas de conidios muriformes.

Microscópicamente, los conidios son dematiáceos, solitarios o agrupados, tabicados, sencillos o ramificados, simpodiales y geniculados.

Las manifestaciones de las infecciones causadas por los géneros *Bipolaris* y *Exserohilum* son semejantes a las de las infecciones por *Aspergillus*, si bien la enfermedad progresa con mayor lentitud. Entre las manifestaciones clínicas cabe citar la diseminación con invasión vascular y necrosis tisular, la afectación del SNC y los senos paranasales, y la asociación a un proceso broncopulmonar alérgico. Estos microorganismos producen sinusitis en pacientes «normales» (atópicos o asmáticos) y una forma más invasiva en pacientes inmunodeprimidos. En los cultivos, tanto *Bipolaris* como *Exserohilum* forman colonias lanosas de color gris a negro y rápido desarrollo. Microscópicamente, los conidióforos son simpodiales y geniculados. Los conidios son dematiáceos, oblongos a cilíndricos y se componen de varias células (fig. 73-24).

Se desconoce cuál es el tratamiento más apropiado para la feohifomicosis, aunque suele implicar la administración precoz de anfotericina B y la escisión quirúrgica agresiva.



**Figura 73-24** Microorganismos del género *Bipolaris*. La preparación en azul algodón de lactofenol muestra conidios pigmentados (flecha negra) situados en conidióforos geniculados (flecha roja).

A pesar de estas medidas, la feohifomicosis no responde adecuadamente al tratamiento y son frecuentes las recidivas. El posaconazol ha obtenido resultados satisfactorios como tratamiento de la infección diseminada por *Exophiala spinifera*. En los pacientes con abscesos cerebrales, la escisión completa de la lesión se ha relacionado con una prolongación de la supervivencia. El tratamiento a largo plazo con triazoles (posaconazol o voriconazol) combinado con la escisión quirúrgica repetida puede evitar las recidivas.

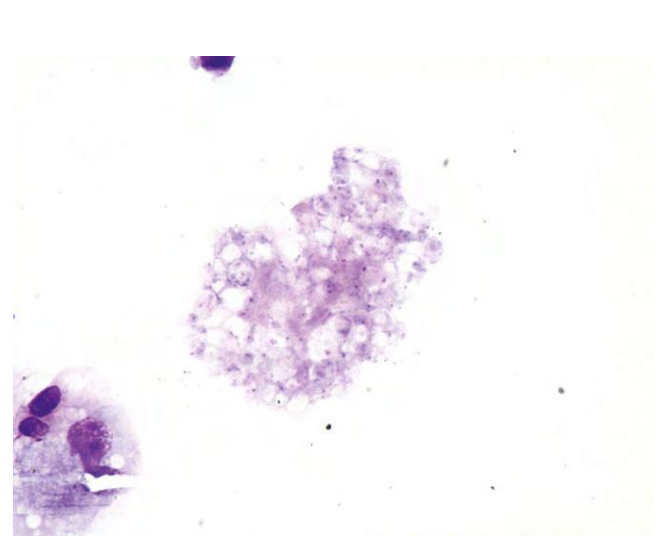
## NEUMOCISTOSIS

*Pneumocystis jirovecii* (antes *Pneumocystis carinii*) es un microorganismo que produce infecciones limitadas casi exclusivamente a pacientes debilitados e inmunodeprimidos, en especial a los infectados por VIH. Constituye la infección oportunista más frecuente en los pacientes con SIDA; no obstante, su incidencia se ha reducido considerablemente a lo largo de los últimos años gracias a la utilización de tratamientos antirretrovirales de gran actividad. Antes se clasificaba como un protozoo parásito, pero los datos moleculares y genéticos disponibles en la actualidad han obligado a incluirlo en el reino Fungi (v. cap. 65).

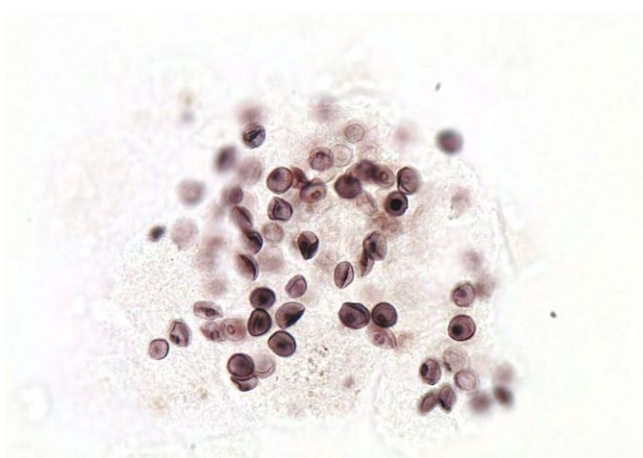
El ciclo vital de *P. jirovecii* incluye formas sexuales y asexuadas. Durante la evolución de la infección en el ser humano, *P. jirovecii* puede existir en una forma trófica de vida libre (1,5 a 5  $\mu\text{m}$  de diámetro), como un esporocisto uninucleado (4 a 5  $\mu\text{m}$ ) o un quiste (5  $\mu\text{m}$ ) que contiene hasta ocho cuerpos ovoides a fusiformes (fig. 73-25). La pared del quiste parece una estructura colapsada vacía tras la rotura del mismo (fig. 73-26).

Se desconoce cuál es el reservorio natural de *P. jirovecii*. Aunque se ha demostrado la transmisión en partículas transportadas por el aire en un modelo experimental en roedores, el sustrato genético de las cepas estudiadas difiere del propio ser humano, lo que hace improbable la actuación de los roedores como reservorio zoonótico de la enfermedad del ser humano.

Las vías respiratorias representan la principal vía de entrada de *P. jirovecii* en el ser humano. La neumonía es la manifestación más frecuente de la neumocistosis, aunque en los pacientes con SIDA se pueden observar manifestaciones extrapulmonares. Se ha descrito la afectación de los ganglios



**Figura 73-25** *Pneumocystis jirovecii* en el líquido de lavado broncoalveolar. La tinción de Giemsa muestra las formas intraquistas ( $\times 1.000$ ).



**Figura 73-26** *Pneumocystis jirovecii* en el líquido de lavado broncoalveolar. La tinción GMS muestra los característicos quistes intactos y aplastados ( $\times 1.000$ ).

linfáticos, el bazo, la médula ósea, el hígado, el intestino delgado, el tubo digestivo, los ojos, los oídos, la piel, el hueso y la glándula tiroides. Los indicios más recientes señalan que puede producirse la reactivación de una infección anterior latente junto con una infección primaria. Los pacientes inmunodeprimidos, debilitados y desnutridos, y especialmente los pacientes con SIDA con bajos recuentos de linfocitos CD4 ( $<200/\mu\text{l}$ ), presentan un elevado riesgo de contraer la infección.

La característica distintiva de la infección por *P. jirovecii* es una neumonía intersticial con un infiltrado mononuclear formado fundamentalmente por células plasmáticas. El comienzo de la enfermedad es insidioso y aparecen signos y síntomas como disnea, cianosis, taquipnea, tos no productiva y fiebre. La presentación radiológica suele corresponder a infiltrados intersticiales difusos con aspecto en vidrio esmerilado que se extiende desde la región hiliar, aunque puede ser normal o presentar nódulos o cavitación. La tasa de mortalidad es alta en ausencia de tratamiento y la muerte se debe a la insuficiencia respiratoria.

En el estudio histológico se observa un exudado espumoso en los espacios alveolares con un infiltrado intersticial intenso compuesto principalmente por células plasmáticas. Otros posibles hallazgos son un daño alveolar difuso, inflamación granulomatosa no caseificante y necrosis por coagulación de tipo infarto.

El diagnóstico de infección por *P. jirovecii* se basa casi exclusivamente en el estudio microscópico de material clínico, como el líquido del lavado broncoalveolar (LBA), el cepillado bronquial, el esputo inducido y las muestras de biopsia transbronquial o de pulmón abierto. El análisis del LBA posee una sensibilidad del 90-100% y excluye la necesidad de practicar biopsia transbronquial o de pulmón abierto. El estudio microscópico del esputo inducido puede resultar útil en los pacientes con SIDA y los portadores de una notable carga microbiana; no obstante, su tasa de falsos negativos es del 20-25%. Se han empleado diversas tinciones histológicas y citológicas en la detección de *P. jirovecii*, como GMS, Giemsa, PAS, azul de toluidina, blanco de calcoflúor e inmunofluorescencia. La tinción

de Giemsa pone de manifiesto la presencia de las formas tróficas, pero no tiñe la pared del quiste (v. fig. 73-25), mientras que la tinción GMS es específica para esta última (v. fig. 73-26). Las técnicas de inmunofluorescencia tiñen ambas estructuras.

El eje central de la profilaxis y el tratamiento es trimetoprima-sulfametoxazol. En pacientes con SIDA se han utilizado fármacos alternativos, como pentamidina, trimetoprima-dapsona, clindamicina-primaquina, atovacuona y trimetrexato.

## CASO CLÍNICO Y PREGUNTAS

Un hombre de 54 años con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) presenta una nueva infección respiratoria con esputo sanguinolento. La radiografía de tórax muestra una masa similar a una bola dentro de una cavidad preexistente en el lóbulo superior derecho.

1. ¿Cuál es el diagnóstico más probable?
  - a. Neumonía por *Candida*
  - b. *Aspergiloma*
  - c. *Criptococoma*
  - d. Neumonía por *Pneumocystis*
2. ¿Cómo confirmaría usted el diagnóstico?
3. ¿Cómo trataría a este paciente?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

## BIBLIOGRAFÍA

- Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA: *Clinical mycology*, ed 2, New York, 2009, Churchill Livingstone.
- Chandler FW, Watts JC: *Pathologic diagnosis of fungal infections*, Chicago, 1987, American Society for Clinical Pathology Press.
- Diekema DJ, et al: A global evaluation of voriconazole activity tested against recent clinical isolates of *Candida* spp, *Diagn Microbiol Infect Dis* 63:233-236, 2009.
- Dignani MC, Solomkin JS, Anaissie EJ: *Candida*. In Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA, editors: *Clinical mycology*, ed 2, New York, 2009, Churchill Livingstone.
- Gudlagson O, et al: Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited, *Clin Infect Dis* 37:1172-1177, 2003.
- Hidron AI, et al: Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007, *Infect Control Hosp Epidemiol* 29:996-1011, 2008.
- Horn DL, et al: Clinical characteristics of 2,019 patients with candidemia: data from the PATH Alliance Registry, *Clin Infect Dis* 48:1695-1703, 2009.
- Lockhart SR, et al: The epidemiology of fungal infections. In Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA, editors: *Clinical mycology*, ed 2, New York, 2009, Churchill Livingstone.
- Pannuti CS, et al: Nosocomial pneumonia in adult patients undergoing bone marrow transplantation: a 9-year study, *J Clin Oncol* 9:1, 1991.
- Pfaller MA, Diekema DJ: Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem, *Clin Microbiol Rev* 20:133-163, 2007.
- Pfaller MA, Diekema DJ: Epidemiology of invasive mycoses in North America, *Crit Rev Microbiol* 36:1-53, 2010.
- Viviani MA, Tortorano AM: *Cryptococcus*. In Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA, editors: *Clinical mycology*, ed 2, New York, 2009, Churchill Livingstone.
- Wey SB, et al: Hospital-acquired candidemia: attributable mortality and excess length of stay, *Arch Intern Med* 148:2642-2645, 1988.



## RESPUESTAS

1. El diagnóstico diferencial de la fiebre, la neumonía y la sinusitis en un paciente con trasplante de médula ósea (TMO) con EICH es muy amplio e incluye infecciones bacterianas, infecciones víricas (especialmente citomegalovirus) e infecciones fúngicas. La combinación de sinusitis y un infiltrado cuneiforme en un paciente de este tipo que recibe profilaxis con voriconazol es muy indicativa de infección producida por un moho distinto a *Aspergillus*. Las posibilidades incluyen una infección producida por un mucormiceto o por otro hongo hialino con sensibilidad baja a voriconazol, como *Fusarium*. La neumonía localizada asociada a la sinusitis hace que sea improbable la infección por *Pneumocystis jirovecii*.

2. Entre los hongos con disminución de la sensibilidad al voriconazol están *C. glabrata*, los Mucormycetes, *S. prolificans* y algunas cepas de *Fusarium*.

3. Cuando sea posible se debe realizar un diagnóstico tisular. Se debe obtener material de los senos y los pulmones, y se debe estudiar con el microscopio. También se debe realizar un cultivo para hongos, aunque muchas veces es negativo en esta situación, especialmente si la infección está producida por un miembro de los Mucormycetes.

4. El tratamiento debe incluir una disminución de la inmunodepresión, cuando sea posible, además de la resección quirúrgica del material infectado y el tratamiento sistémico con anfotericina B. Si la infección está producida por Mucormycetes, en descripciones de casos se ha señalado que puede ser útil el posaconazol.

## CASO CLÍNICO: RESPUESTAS

1. b. Aspergiloma

2. Aunque el estudio microscópico y el cultivo del esputo pueden permitir la identificación de un microorganismo, el abordaje más directo sería la broncoscopia con biopsia de la masa. El estudio del tejido mostrará hifas tabicadas y ramificadas, lo cual sería compatible con una masa fúngica intracavitaria. El cultivo es necesario para determinar la afectación específica por *Aspergillus*.

3. En general, los aspergilomas no se tratan con antifúngicos específicos. Es importante el tratamiento sintomático de la EPOC subyacente, aunque los aspergilomas habitualmente no responden al tratamiento antifúngico. En caso de hemorragia pulmonar, que puede ser grave y potencialmente mortal, puede estar indicada la resección quirúrgica de la cavidad y de la masa fúngica intracavitaria.

Jim es un ex fumador de 50 años de edad que acudió a su médico de cabecera para someterse a una revisión anual. Durante la revisión se realizó una radiografía de tórax que puso de manifiesto la presencia de un nódulo en el lóbulo superior izquierdo. Debido a su edad y a los antecedentes de tabaquismo, a Jim se le realizó una toracotomía y se le extirpó el nódulo. El estudio anatomopatológico reveló la presencia de fibrosis y varias estructuras esféricas de gran tamaño, sin apreciar ningún indicio de cáncer.

1. ¿Cuál es el diagnóstico diferencial de un nódulo pulmonar solitario?
2. Describa cómo pueden diferenciarse la esférulas de *Rhinosporidium seeberi* de las de *Coccidioides immitis* y del género *Emmonsia*.
3. Describa el proceso patogénico de la adiaspiromicosis.
4. ¿Cuál de los microorganismos enumerados a continuación se puede identificar mediante los paneles de identificación de levaduras comercializados actualmente?
  - a. *Lacazia loboi*
  - b. *Pythium insidiosum*
  - c. *Rhinosporidium seeberi*
  - d. *Prototheca wickerhamii*

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

Hasta ahora hemos descrito los procesos micóticos producidos por hongos relativamente bien caracterizados que pueden actuar como colonizadores, patógenos oportunistas o patógenos verdaderos. Aunque la clasificación taxonómica de muchos de estos microorganismos se ha reorganizado ligeramente con el paso del tiempo, todos ellos comparten las características del reino Fungi (v. cap. 65). Una notable excepción a la afirmación anterior es *Pneumocystis jirovecii* (antes *Pneumocystis carinii*), un microorganismo considerado anteriormente un protozoo y clasificado en la actualidad como un hongo de la clase Pneumocystidiocomycetes, de acuerdo con sus características moleculares (v. caps. 65 y 73). La imposibilidad de cultivar *P. jirovecii* en medios artificiales ha complicado su caracterización y asignación a una categoría taxonómica correcta. Este capítulo describe varias infecciones consideradas tradicionalmente procesos «seudomicóticos» por su presentación clínica e histopatológica, aunque, de forma semejante a *P. jirovecii*, su clasificación ha entrañado ciertas dificultades debido a su incapacidad de proliferar en medios comerciales. Los indicios moleculares más recientes han indicado que un microorganismo considerado previamente un hongo (*Rhinosporidium seeberi*) constituye, en realidad, un parásito protista. También se incluyen dos infecciones por algas y una infección atípica debida al oomiceto *Pythium insidiosum*. Estas infecciones atípicas e infrecuentes se diagnostican mediante la detección de las estructuras características en el examen histopatológico. La tabla 74-1 recoge las infecciones, los agentes etiológicos y la morfología tisular típica.

## ADIASPIROMICOSIS

En el ser humano, la adiaspiromicosis es una infrecuente infección pulmonar de resolución espontánea producida por la inhalación de conidios asexuados de los saprofitos edáficos

*Emmonsia crescens* y *E. parva*. Se denomina también **halplomicosis** y **adiaspirosis**.

### Morfología

Los hongos *E. crescens* y *E. parva* crecen en forma de moho en el cultivo a temperatura ambiente y en la naturaleza. Las hifas están tabicadas y ramificadas. Los aleurioconidios de pequeño tamaño (2 a 4  $\mu\text{m}$ ) se hallan en conidióforos que se originan en ángulos rectos de las hifas vegetativas. Cuando se incuban a 40 °C o se introducen en los pulmones, los conidios se transforman en adiaconidios, que aumentan de tamaño cientos de veces sin mostrar indicios de replicación (como gemación o formación de endosporas).

Cuando ha finalizado el proceso de maduración, los adiaconidios son esférulas de pared gruesa y un diámetro comprendido entre 200 y 400  $\mu\text{m}$  (o más) (fig. 74-1; v. tabla 74-1). Las paredes de la esférula son refringentes, su espesor es de 20 a 70  $\mu\text{m}$ , y se componen de dos capas en la tinción con hematoxilina y eosina (H-E): una delgada capa externa eosinófila que contiene fenestraciones periódicas y una ancha capa interna hialina formada principalmente por quitina (v. fig. 74-1). Las paredes de los conidios se tiñen con metenammina argéntica de Gomori (GMS), ácido peryódico de Schiff (PAS) y tinción de Gridley, pero no con mucicarmín (tabla 74-2). En el tejido pulmonar humano, los adiaconidios suelen aparecer vacíos, aunque muchas contienen pequeños glóbulos eosinófilos dispuestos a lo largo de la superficie interna de sus paredes (v. fig. 74-1).

### Epidemiología

Aunque la adiaspiromicosis constituye una entidad infrecuente en el ser humano, la infección es prevalente en roedores en todo el mundo. De igual modo, el hongo es un microorganismo de vida libre en la naturaleza, en especial en las zonas

**Tabla 74-1** Características morfológicas de las micosis e infecciones pseudomicóticas de etiología atípica o desconocida

| Enfermedad               | Agente(s) etiológico(s)  | Morfología típica en tejido  | Reacción habitual del hospedador                              |
|--------------------------|--|--|---|
| Adiaspiromicosis         | Género <i>Emmonsia</i>   | Grandes adiaconidios, diámetro de 200 a 400 $\mu\text{m}$ con paredes gruesas (20-70 $\mu\text{m}$ ); véase la <a href="#">figura 74-1</a>   | Granulomas fibrosos y no caseificados                         |
| Clorelosis               | Género <i>Chlorella</i> (algas verdes clorofilicas)  | Microorganismos unicelulares endosporuladores redondos, con diámetro de 4 a 15 $\mu\text{m}$ , que contienen numerosos gránulos citoplásmicos (cloroplastos); lesiones de coloración verdosa; véase la <a href="#">figura 74-2</a>                             | Piogranulomatosa  |
| Lacaciosis (lobomicosis) | <i>Lacazia loboi</i> ( <i>Loboa loboi</i> )  | Levaduras de gemación esféricas, con diámetro de 5 a 12 $\mu\text{m}$ , que forman cadenas de células conectadas por estructuras tubuliformes; puede existir una gemación secundaria; véase la <a href="#">figura 74-3</a>                                     | Granulomatosa   |
| Prototecosis             | <i>Prototheca wickerhamii</i> , <i>Prototheca zopfii</i> (algas verdes aclorofilicas)          | Esférulas esféricas, ovaladas o poliédricas, con diámetro de 2 a 25 $\mu\text{m}$ , que contienen entre 2 y 20 endosporas al finalizar su maduración; véase la <a href="#">figura 74-5</a>   | Variable; desde ausencia de reacción a reacción granulomatosa |
| Pitiosis insidiosa       | <i>Pythium insidiosum</i> (no es un hongo verdadero; pertenece al reino protista Stramenopila) | Hifas y cortos fragmentos de hifas que son hialinas, de pared delgada, con reducido número de tabiques, con ramificaciones irregulares, una anchura de 5 a 7 $\mu\text{m}$ y contornos no paralelos; angioinvasivas; véase la <a href="#">figura 74-6</a>      | Granulomatosa, necrosante, supurativa, arteritis              |
| Rinosporidiosis          | <i>Rhinosporidium seeberi</i> (parásito protista acuático del clado Mesomycetozoa)             | Esporangios de gran tamaño, con diámetro de 100 a 350 $\mu\text{m}$ y paredes delgadas (3-5 $\mu\text{m}$ ) que envuelven a numerosas endosporas (diámetro de 6 a 8 $\mu\text{m}$ ) con una distribución zonal; véanse las <a href="#">figuras 74-7 y 74-8</a> | Inflamatoria crónica inespecífica o granulomatosa             |

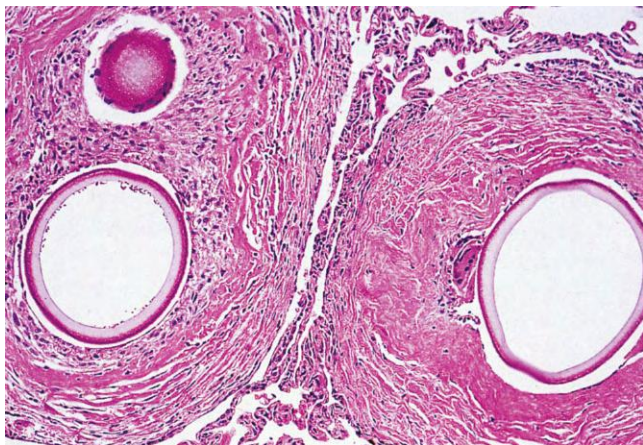
Datos de Chandler FW, Watts JC: *Pathologic diagnosis of fungal infections*, Chicago, 1987, American Society for Clinical Pathology Press; y Connor DH y cols.: *Pathology of infectious diseases*, vol. 2, Stamford, Conn, 1997, Appleton & Lange.

de clima templado. Se ha referido la enfermedad humana en Francia, Checoslovaquia, Rusia, Honduras, Guatemala, Venezuela y Brasil. Los roedores pueden actuar como reservorio de la infección. Es probable que la infección se produzca tras la inhalación de conidios micóticos transportados por el aire procedentes de suelo contaminado.

### Síndromes clínicos

Al igual que sucede en el caso de muchas otras micosis, casi todos los casos documentados de adiaspiromicosis han sido asintomáticos. La presencia de nódulos pulmonares se puede detectar en las pruebas radiológicas, de forma casual durante la autopsia o bien en muestras quirúrgicas de pulmón extirpadas por otros motivos.

Se han reconocido tres variantes de adiaspiromicosis humana: granuloma solitario, enfermedad granulomatosa localizada y enfermedad granulomatosa diseminada difusa.



**Figura 74-1** Adiaspiromicosis pulmonar. La tinción de hematoxilina y eosina (H-E) define dos capas en la pared del adiaconidio. Cada una de ellas ha provocado una respuesta fibrogranulomatosa (H-E,  $\times 40$ ). (De Connor DH y cols.: *Pathology of infectious diseases*, vol. 2, Stamford, Conn, 1997, Appleton & Lange.)

Los pacientes afectados por la forma granulomatosa diseminada de la adiaspiromicosis pulmonar pueden presentar fiebre, tos y disnea progresiva debido a la compresión y desplazamiento de las vías respiratorias distales y el parénquima alveolar por los granulomas en proceso de expansión. El hongo no se replica en el pulmón, y no se ha descrito su diseminación a localizaciones extrapulmonares. La gravedad de la enfermedad parece depender del número de esporas inhaladas.

### Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico de la adiaspiromicosis se basa en el examen histopatológico del pulmón afectado y la identificación de los adiaconidios característicos. Cada adiaconidio se rodea de una respuesta granulomatosa epiteloide y de células gigantes que se engloba en una densa cápsula de tejido fibroso (v. [fig. 74-1](#)). Todos los granulomas se encuentran en un estadio semejante de desarrollo, lo que refleja una exposición puntual sin replicación ulterior en el pulmón.

Las esférulas representadas por los adiaconidios no deben confundirse con las características de *C. immitis* ni *R. seeberi*, dos microorganismos que producen grandes esférulas en los tejidos (v. [tabla 74-2](#)). A diferencia de *C. immitis*, los adiaconidios de *Emmonsia crescens* son notablemente mayores, poseen una pared más gruesa y no contienen endosporas. Los esporangios de *R. seeberi* se distinguen por la zonación de las esporangiosporas y la presencia de glóbulos eosinófilos inconfundibles en el interior de las esporangiosporas maduras (v. [tabla 74-2](#)). Ningún otro hongo con relevancia médica posee paredes tan gruesas como las de los adiaconidios del género *Emmonsia*. El cultivo del tejido infectado no es útil para el diagnóstico, ya que los adiaconidios no representan una forma replicativa del hongo.

### Tratamiento

La adiaspiromicosis pulmonar humana es una infección de resolución espontánea. No es necesaria la administración de ningún tratamiento antifúngico específico.

**Tabla 74-2** Comparación de las características morfológicas de hongos y microorganismos semejantes a los hongos que aparecen como esférulas de gran tamaño en los tejidos

| Característica                          | Microorganismos             |   |                        |
|---|-----------------------------|---|------------------------|
|   | <i>Coccidioides immitis</i> | <i>Rhinosporidium seeberi</i>                   | Género <i>Emmonsia</i> |
| Diámetro externo de la esférula (μm)    | 20-200                      | 10-350  | 200-400                |
| Espesor de la pared de la esférula (μm) | 1-2                         | 3-5   | 20-70                  |
| Diámetro de las endosporas (μm)         | 2-5                         | 6-10 <sup>†</sup>                               | Ninguna                |
| Pigmentación                            | Ninguna                     | Ninguna   | Ninguna                |
| Hifas o artroconidios                   | Infrecuentes                | Ninguno   | Ninguno                |
| Reacción del hospedador                 | Granulomas necróticos       | Pólipos mucosos con inflamación aguda y crónica | Granulomas fibróticos  |
| Crecimiento en cultivos                 | +                           | –   | ± <sup>§</sup>         |
| Reacciones en tinciones especiales      |                             |   |                        |
| Metenamina argéntica de Gomori          | +                           | +   | +                      |
| Ácido peryódico de Schiff               | +                           | +   | +                      |
| Mucicarmín                              | –                           | +   | –                      |

Modificada de Chandler FW, Watts JC: *Pathologic diagnosis of fungal infections*, Chicago, 1987, American Society for Clinical Pathology Press.

\*No es un hongo. Clasificado recientemente como parásito protista acuático del clado Mesomycetozoa.

<sup>†</sup>Adiaconidios.

<sup>‡</sup>Endosporas dispuestas en distribución zonal característica del patógeno. Las endosporas maduras contienen glóbulos eosinófilos inconfundibles.

<sup>§</sup>Crece en forma de moho en el medio de agar. No puede recuperarse de los tejidos.

## CLORELOSIS

La clorelosis es una infección de humanos y animales producida por un alga verde unicelular perteneciente al género *Chlorella*. A diferencia del género *Prototheca*, los microorganismos del género *Chlorella* contienen cloroplastos que confieren una coloración verdosa característica a las lesiones de la clorelosis. La mayoría de las infecciones por este microorganismo se producen en ganado ovino y ganado bovino. Hasta la fecha tan sólo se ha descrito una infección en el ser humano.

### Morfología

Los microorganismos pertenecientes al género *Chlorella* son microorganismos unicelulares ovoides, esféricos o poligonales de diámetro comprendido entre 4 y 5 μm. Se reproducen mediante endosporulación. Contienen numerosos cloroplastos verdes que se visualizan como gránulos citoplásmicos. Los cloroplastos presentan gránulos de almidón que se tiñen intensamente con las tinciones GMS, PAS y de Gridley. Las paredes celulares pueden presentar un contorno doble (fig. 74-2; v. tabla 74-1). Las algas del género *Chlorella* se reproducen asexualmente mediante la septación interna y división del citoplasma, y producen hasta 20 células hijas (esporangiosporas) en el interior del esporangio (célula progenitora). Al madurar, la pared externa del esporangio se rompe y libera las esporangiosporas, cada una de las cuales generará sus propias células hijas.

### Epidemiología

El único caso de clorelosis descrito en el ser humano tuvo lugar en Nebraska (EE.UU.) como consecuencia de la exposición de una herida quirúrgica a agua fluvial. Las infecciones en animales domésticos (como ganado ovino y ganado bovino) y animales salvajes (como el castor) abarcan desde la afectación de ganglios linfáticos y órganos profundos hasta lesiones subcutáneas y cutáneas, supuestamente debido a la exposición a agua portadora del patógeno.

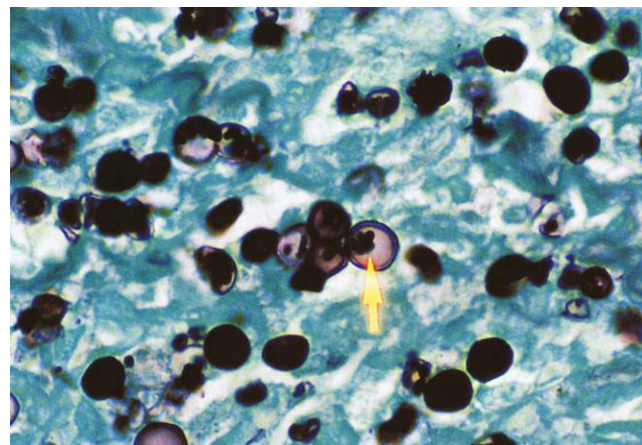
### Síndromes clínicos

Como se ha indicado previamente, el único caso de clorelosis descrito en el ser humano se produjo a partir de una herida quirúrgica en proceso de cicatrización y contaminada con agua fluvial. En una fase posterior la herida drenó un

exudado amarillo-verdoso. La infección se curó mediante desbridamiento quirúrgico repetido a lo largo de un período de 10 meses. En los animales las lesiones recientes en el hígado, los ganglios linfáticos y el tejido subcutáneo presentan una coloración verdosa en el examen macroscópico, y los frotis revelan la presencia de microorganismos que contienen gránulos refringentes de color verde (cloroplastos).

### Diagnóstico de laboratorio

Las infecciones causadas por el género *Chlorella* se pueden diagnosticar mediante el cultivo y el examen histopatológico del tejido infectado. El microorganismo crece bien en casi todos los medios sólidos y produce colonias de color verde brillante. Las preparaciones en fresco del exudado de la herida o las preparaciones de impronta del tejido infectado ponen de manifiesto la presencia de células endosporuladoras ovoides con gránulos citoplásmicos verdosos característicos que representan cloroplastos. Las células se tiñen adecuadamente con las tinciones GMS y PAS, pero no con H-E. Los cloroplastos intracelulares permiten distinguir este género del género *Prototheca* histopatológicamente.



**Figura 74-2** Imagen de *Chlorella* en la que se pueden observar los cloroplastos intracelulares y la pared celular de doble contorno (metenamina argéntica de Gomori, ×400). (De Connor DH y cols.: *Pathology of infectious diseases*, vol. 2, Stamford, Conn, 1997, Appleton & Lange.)

## Tratamiento

El tratamiento del único caso conocido de clorelosis en el ser humano consistió en el desbridamiento quirúrgico repetido, la irrigación con solución de Dakin y vendaje con gasa y retirada para drenaje y granulación. El tratamiento con anfotericina B combinado con la administración de tetraciclina ha demostrado su eficacia como tratamiento de la prototecosis y también podría resultar de utilidad en la clorelosis.

## LACACIOSIS (LOBOMICOSIS)

### (caso clínico 74-1)

La lacaciosis (lobomicosis) es una micosis crónica de la piel producida por *Lacazia loboi* (antes *Loboa loboi*). *L. loboi* se clasifica actualmente como un hongo ascomiceto del orden Onygenales y de la familia Ajellomycetaceae. La enfermedad se da principalmente en los climas tropicales de Sudamérica y Centroamérica. Las infecciones naturales se producen únicamente en el ser humano y en delfines, aunque se han reproducido en modelos experimentales con hámsteres y armadillos. El microorganismo no se ha cultivado *in vitro*.

### Morfología

*L. loboi* presenta una morfología esférica a ovalada y levaduriforme. Los hongos poseen un diámetro comprendido entre 6 y 12  $\mu\text{m}$  y una gruesa pared celular doble refringente. *L. loboi* se reproduce mediante gemación secuencial y generalmente forma cadenas de células conectadas por unos estrechos puentes tubuliformes (fig. 74-3). Algunas células pueden poseer una o dos yemas secundarias y confundirse con la forma de «rueda de timón» de *Paracoccidioides brasiliensis*. *L. loboi* suele ser un microorganismo intracelular, aunque se han descrito formas extracelulares.

### Epidemiología

La enfermedad en el ser humano es endémica en las regiones tropicales de Sudamérica y Centroamérica y se ha referido en las zonas central y occidental de Brasil, así como en Bolivia, Colombia, Costa Rica, Ecuador, Guayana, Guayana Francesa, México, Panamá, Perú, Surinam y Venezuela. Se han descrito casos aislados en Holanda, y se ha comunicado un único caso en EE.UU. en un sujeto que había visitado Venezuela.

Se cree que *L. loboi* constituye un saprofito edáfico o de la vegetación, y la lobomicosis predomina en las regiones tropicales con abundante vegetación, como la selva tropical húmeda del Amazonas. Se considera que la infección se contrae a través de un traumatismo cutáneo. No se ha identificado ningún reservorio en plantas.

Es probable que también exista un hábitat acuático, ya que la lacaciosis afecta a delfines marinos y delfines de agua dulce. Se ha descrito la infección en delfines en Florida, la costa del estado de Texas, la costa hispanofrancesa, la costa del sur de Brasil y el estuario del río Surinam. Se ha comunicado un caso de transmisión de un delfín a un ser humano, aunque no se dispone de indicios relativos a la transmisión entre seres humanos.

La lacaciosis se produce fundamentalmente en varones o mujeres dedicados a actividades agrícolas o de deforestación. Los agricultores, mineros, cazadores y trabajadores del caucho presentan una incidencia más alta de la enfermedad. No se aprecia ninguna predilección racial y la lobomicosis afecta a todos los grupos de edad, con una edad máxima de inicio comprendida entre los 20 y los 40 años.

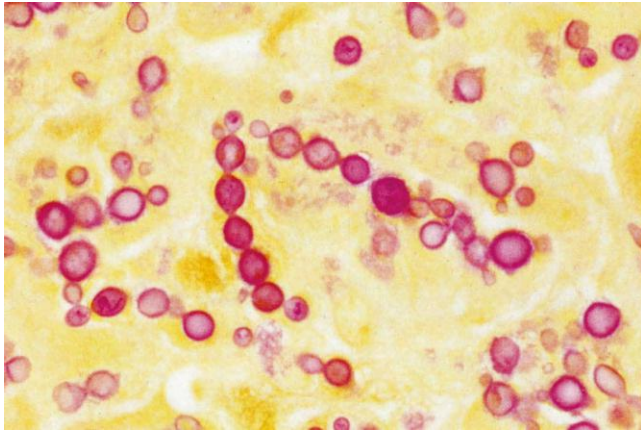
## CASO CLÍNICO 74-1

### Lacaciosis

Elsayed y cols. (*Emerg Infect Dis* 10:715-718, 2004) describieron un caso de lacaciosis (lobomicosis) en una geóloga canadiense. La paciente acudió al dermatólogo por una lesión de crecimiento lento, roja oscura, indolora y con aspecto de placa de 1,5 cm de diámetro y rodeada de una cicatriz queloidea en la parte posterior del brazo derecho. Estaba localizada en la cicatriz generada por el intento de resección de una lesión parecida que sufrió 2 años antes. La paciente se notó la lesión original durante una visita al sureste asiático en 1996, pero no consultó al médico hasta su regreso a Canadá 1 año después. En aquel momento se diagnosticó una coccidioidomicosis por el antecedente de estancia en una región endémica y por la presencia de microorganismos ovales levaduriformes en los cortes histológicos. Sin embargo, nunca se cultivó *Coccidioides immitis* en la lesión, y los estudios serológicos de esta infección fueron negativos. La paciente estuvo bien hasta que le apareció otra lesión en la cicatriz y fue aumentando de tamaño de forma progresiva. La paciente había viajado mucho y refería estancias prolongadas en México, Costa Rica, América del Sur, Indonesia y Filipinas. Durante sus viajes solía vivir en campamentos rurales y se había expuesto mucho a aguas no tratadas, tierra y cuevas subterráneas. Los antecedentes médicos incluían episodios de disentería amebiana, dengue y helmintiasis intestinal, pero ningún otro dato de interés. Las muestras biopsiadas de la nueva lesión se remitieron para estudio histológico y microbiológico. Los cortes teñidos con hematoxilina y eosina mostraron una dermatitis granulomatosa superficial y profunda, difusa, con células gigantes multinucleadas. Se reconocieron células micóticas intracelulares y extracelulares no teñidas con paredes gruesas refringentes. Las células micóticas se tiñeron de forma intensa con ácido peryódico de Schiff y metenamina argéntica de Gomori; las células tenían forma esférica o de limón y medían unos 10  $\mu\text{m}$  de diámetro, de manera uniforme. Se disponían como células aisladas o en cadenas cortas ramificadas unidas por puentes estrechos a modo de tubos. Estos microorganismos no se pudieron cultivar. La morfología del hongo fue compatible con *Lacazia (Loboa) loboi*. La lesión se extirpó por completo sin recurrencias posteriores. Esta enfermedad se debe sospechar en pacientes con lesiones queloideas cutáneas solitarias o múltiples, sobre todo cuando hayan viajado a regiones remotas de Latinoamérica.

### Síndromes clínicos

La lacaciosis se caracteriza por la presencia de nódulos cutáneos de crecimiento lento y diversos tamaños y morfologías (fig. 74-4). Las lesiones cutáneas son polimórficas y engloban desde máculas, pápulas, nódulos queloides y placas a lesiones verrugosas y ulceradas, todas las cuales pueden estar presentes en un solo paciente (v. fig. 74-4). La lesión nodular tipo queloidea es la más frecuente. La enfermedad se caracteriza por un prolongado período de latencia de meses a años. El incremento del número y el tamaño de las lesiones también supone un proceso lento que evoluciona a lo largo de un período de 40 a 50 años. Las lesiones tienden a aparecer en áreas cutáneas que han sufrido un traumatismo, como la cara, las orejas, los brazos,



**Figura 74-3** *Lacazia loboi*. El hongo forma una única cadena; las células que la componen se unen entre sí por puentes tubuliformes (Gridley, ×400). (De Chandler FW, Watts JC: *Pathologic diagnosis of fungal infections*, Chicago, 1987, American Society for Clinical Pathology Press.)

las piernas y los pies. El cuadro no afecta a las membranas mucosas ni a los órganos internos. La autoinoculación puede provocar la diseminación cutánea local. A parte del prurito ocasional y la hiperestesia o anestesia de la región afectada, los pacientes están asintomáticos. La enfermedad carece de manifestaciones sistémicas.

### Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico se basa en la demostración de la presencia de las características células levaduriformes en el exudado de la lesión o en cortes tisulares. La biopsia pone de manifiesto un infiltrado granulomatoso disperso junto con un gran número de formas fúngicas en la dermis y el tejido subcutáneo. El granuloma se compone principalmente de células gigantes, macrófagos y células epitelioides. Los dos primeros tipos celulares contienen hongos fagocitados.

*L. loboi* se tiñe intensamente con GMS y PAS. La tinción de H-E revela la pared celular hialina de doble contorno y uno o más núcleos hematoxilífilos.

A pesar de que macroscópicamente las lesiones típicas de la lacaciosis presentan una semejanza con los queloides, estos últimos presentan una notable fibrosis a nivel microscópico, lo que no sucede en el caso de la lacaciosis. De igual modo, los queloides carecen de granulomas y elementos



**Figura 74-4** Múltiples lesiones similares a queloides de la lacaciosis. (De Chandler FW, Watts JC: *Pathologic diagnosis of fungal infections*, Chicago, 1987, American Society for Clinical Pathology Press.)

fúngicos. La morfología y el patrón de gemación de *L. loboi* son inconfundibles y no deben confundirse con los de *P. brasiliensis* (gemación múltiple, tamaño variable), *Blastomyces dermatitidis* e *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii* (p. ej., ausencia de cadenas de células) o *Sporothrix schenckii* e *H. capsulatum* var. *capsulatum* (ambos microorganismos presentan un tamaño menor, de 2 a 8  $\mu\text{m}$  frente a 5 a 12  $\mu\text{m}$ ). Estos últimos hongos son también capaces de crecer *in vitro*, mientras que nunca se ha logrado cultivar *L. loboi*.

### Tratamiento

El tratamiento óptimo consiste en la escisión quirúrgica de las lesiones localizadas. Por lo general, la enfermedad más diseminada recurre cuando se trata por vía quirúrgica, y no responde al tratamiento antifúngico. En estos casos se ha utilizado clofazimina, aunque el tratamiento farmacológico de la lacaciosis no es aún satisfactorio.

## PROTOTECOSIS

La prototecosis es una infección que afecta al ser humano y los animales causada por algas aclorofílicas pertenecientes al género *Prototheca*. Estos microorganismos pertenecen a la misma familia que las algas verdes del género *Chlorella*. Se sabe que dos especies, *P. wickerhamii* y *P. zopfii*, producen infecciones. Se han descrito tres formas de prototecosis en el ser humano: cutánea, bursitis olecraniana y diseminada.

### Morfología

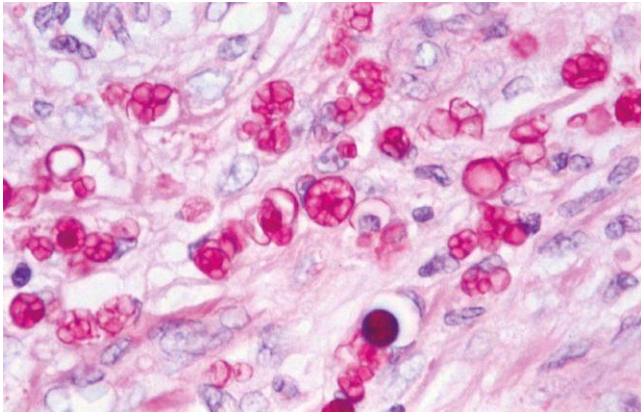
Las prototecas son microorganismos unicelulares de forma ovalada o esférica que se reproducen asexualmente mediante septación interna y división irregular en el interior de un esporangio hialino. Cada esporangio contiene entre 2 y 20 esporangiosporas dispuestas en una configuración de «mórula» (fig. 74-5). La rotura del esporangio libera las esporangiosporas, que darán lugar a formas endosporuladoras maduras. Las células miden entre 3 y 30  $\mu\text{m}$  de diámetro y se diferencian de las de *Chlorella* por la ausencia de cloroplastos. Las prototecas difieren de los hongos por la ausencia de glucosamina en sus paredes celulares. Las dos especies de *Prototheca* implicadas en la enfermedad en el ser humano presentan un tamaño distinto: *P. wickerhamii* mide entre 3 y 15  $\mu\text{m}$  de diámetro, mientras que *P. zopfii* mide entre 7 y 30  $\mu\text{m}$  de diámetro. Ambas especies se tiñen fácilmente con las tinciones PAS, GMS y de Gridley (v. fig. 74-5) y son grampositivas.

### Epidemiología

El género *Prototheca* está formado por saprofitos ambientales ubicuos que se han aislado a partir de hierba, suelo, agua y animales domésticos y salvajes. Se ha descrito la prototecosis humana en todos los continentes con excepción de la Antártida.

### Síndromes clínicos

Al menos la mitad de los casos de prototecosis corresponden a infecciones cutáneas sencillas. En su mayoría, estas infecciones se dan en pacientes inmunodeprimidos debido a un tratamiento inmunosupresor, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), desnutrición, nefropatía o hepatopatía, cáncer o trastornos autoinmunes. Las lesiones suelen aparecer en áreas expuestas a una implantación traumática y cursan de forma indolente con nódulos, pápulas o una erupción eczematode.



**Figura 74-5** *Prototheca wickerhamii*. La tinción de ácido peryódico de Schiff muestra la presencia de algas unicelulares endosporuladoras. Se observa una estructura típica de «mórula» ( $\times 1.000$ ).

Los individuos que desarrollan bursitis olecraniana no suelen estar inmunodeprimidos, aunque suelen referir algún tipo de traumatismo penetrante o no penetrante en el codo afectado. Habitualmente, los signos y los síntomas de bursitis olecraniana aparecen varias semanas después del traumatismo y consisten en una leve induración de la bolsa acompañada de dolor a la palpación, eritema y producción de un volumen variable de líquido serosanguinolento.

La prototecosis diseminada constituye una entidad infrecuente, si bien se ha descrito en individuos sin ningún trastorno inmunitario conocido. Un paciente aquejado de prototecosis visceral presentó dolor abdominal y unos resultados anómalos en los estudios de la función hepática, que se atribuyeron inicialmente a colangitis. El individuo mostraba varios nódulos peritoneales que remediaban una neoplasia metastásica, aunque en realidad constituían una manifestación de la prototecosis. Otro paciente acudió a consulta con lesiones prototecales en la frente y la nariz.

### Diagnóstico de laboratorio

Las especies de *Prototheca* crecen con facilidad en un gran número de medios sólidos a una temperatura comprendida entre 30 °C y 37 °C. Las colonias son levaduriformes, de color blanquecino y consistencia y aspecto cremoso. La tinción con azul algodón de lactofenol de una preparación húmeda del material de cultivo muestra los esporangios y esporangiosporas característicos. Los microorganismos son bastante activos desde el punto de vista metabólico y se pueden identificar a nivel de especie mediante alguno de los paneles comercializados de identificación de levaduras por su perfil de asimilación de carbohidratos.

En el examen histopatológico del tejido infectado, el género *Prototheca* aparece en forma de esporangiosporas cuneiformes dispuestas en una organización radial o de «mórula» en el interior del esporangio (v. fig. 74-5). Los microorganismos se visualizan mejor por medio de tinciones utilizadas para detectar la presencia de hongos en muestras tisulares: los métodos GMS, PAS y de Gridley. Además de las diferencias de tamaño descritas anteriormente, las dos especies de *Prototheca* se diferencian en que *P. wickerhamii* tiende a formar formas de mórula muy simétricas que son infrecuentes en el caso de *P. zopfii*, y esta última especie muestra un número mayor de divisiones internas aleatorias. La respuesta inflamatoria observada en la prototecosis es fundamentalmente granulomatosa.

### Tratamiento

El tratamiento de la bursitis olecraniana suele implicar la realización de una bursectomía. El drenaje repetido no es eficaz, aunque su combinación con la instilación local de anfotericina B ha obtenido resultados curativos en un paciente. El tratamiento de la prototecosis cutánea con diversos antibacterianos, antifúngicos y antiprotozoarios tópicos y sistémicos no ha obtenido resultados satisfactorios. La escisión local combinada con anfotericina B tópica, tetraciclina sistémica y ketoconazol sistémico ha sido útil a pesar de la hepatotoxicidad relacionada con este último compuesto. La prototecosis diseminada se ha tratado con antifúngicos sistémicos; se ha administrado anfotericina B y ketoconazol.

## PITIOSIS INSIDIOSA (caso clínico 74-2)

La pitiosis insidiosa es una infección «seudomicótica» del ser humano y los animales causada por el patógeno vegetal *P. insidiosum*. A pesar de su clasificación como hongo acuático, este microorganismo no constituye un hongo verdadero. Perteneció al reino protista Stramenopila, cerca de las algas verdes y algunas plantas inferiores en el árbol evolutivo. En el ser humano la pitiosis causa queratitis e infecciones orbitarias, así como un proceso vascular cutáneo y subcutáneo caracterizado por la aparición de lesiones granulomatosas de rápido desarrollo que originan una insuficiencia arterial progresiva, isquemia tisular, aneurismas y, en algunos casos, la muerte. En los animales (gatos, perros, caballos y ganado bovino) es una infección ósea, subcutánea o pulmonar. Los perros y los caballos también pueden contraer una infección intestinal.

### Morfología

*P. insidiosum* crece en forma de colonias con hifas vegetativas sumergidas e hifas aéreas cortas en medios sólidos de cultivo. Este microorganismo es un patógeno vegetal, por lo que requiere cultivos líquidos que contengan hojas adecuadas para producir zoosporangios y zoosporas *in vitro*. En la naturaleza, genera zoosporas biflageladas que se unen a las hojas de diversas gramíneas y azucenas acuáticas y penetran en ellas. Las zoosporas presentan un fuerte tropismo por la piel y el cabello, así como por azucenas acuáticas y hojas de gramíneas. Al entrar en contacto con tejido dañado, estas zoosporas se enquistan, forman tubos germinales que producen hifas y causan una enfermedad invasiva.

En el tejido, *P. insidiosum* se desarrolla en forma de hifas (o fragmentos de ellas) hialinas con un reducido número de tabiques y una delgada pared que se ramifican de manera infrecuente. Las hifas tienen una anchura comprendida entre 5 y 7  $\mu\text{m}$  y contornos no paralelos que remedan superficialmente los característicos de los Mucormycetes (fig. 74-6). Al igual que los Mucormycetes, *P. insidiosum* es una especie angioinvasiva. En los tejidos los elementos de las hifas de *P. insidiosum* se tiñen con GMS pero no con H-E ni con otras tinciones para hongos.

### Epidemiología

*P. insidiosum* se desarrolla en ambientes acuáticos a húmedos en regiones tropicales o subtropicales. Se han descrito casos de esta entidad en Australia, Costa Rica, EE.UU., India, Japón, Nueva Guinea y Tailandia.

### Síndromes clínicos

La enfermedad humana por *P. insidiosum* ha afectado a pacientes con talasemia que desarrollaron pitiosis en las

## CASO CLÍNICO 74-2

## Pitiosis

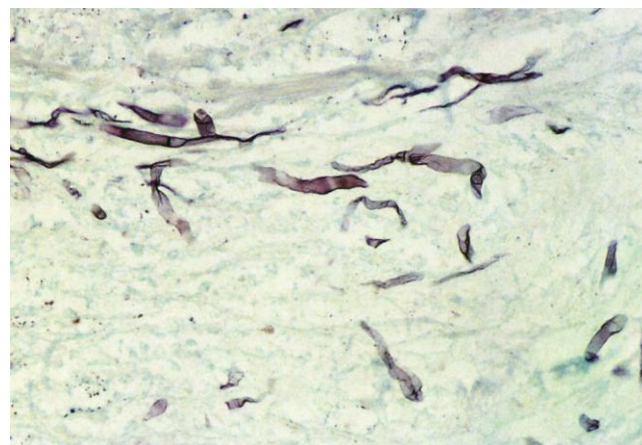
Bosco y cols. (*Emerg Infect Dis* 11:715-718, 2005) describieron un caso de pitiosis en un varón brasileño de 49 años. El paciente fue ingresado en el hospital para tratamiento de una lesión cutánea en la pierna, diagnosticada inicialmente de mucormicosis cutánea. El paciente decía que le había aparecido una pequeña pústula en la pierna izquierda 3 meses antes, 1 semana después de estar pescando en un lago de aguas estancadas. La pústula se diagnosticó inicialmente como celulitis bacteriana y recibió antibióticos intravenosos, sin mejora. Una biopsia de la lesión confirmó una inflamación granulomatosa supurativa asociada a hifas no tabicadas (que se reconocieron con la tinción de metenammina argéntica de Gomori), lo que llevó al diagnóstico de mucormicosis. Se cambió el tratamiento por anfotericina B. Tras recibir 575 mg (dosis acumulada) de anfotericina B y someterse a dos desbridamientos quirúrgicos, el paciente mejoró sólo de forma ligera y fue trasladado a otro hospital. Al ingreso presentaba una úlcera pretibial de 15 cm con borde proximal infiltrativo y nodular. La bioquímica plasmática mostraba uremia, hipopotasemia y anemia como efectos secundarios del tratamiento con anfotericina B. El recuento de leucocitos fue de 4.200/ $\mu$ l con un 9% de eosinófilos. La glucemia era normal y la serología frente a VIH negativa. Los resultados de una segunda biopsia sugerían de nuevo mucormicosis. El paciente recibió tratamiento con itraconazol y yoduro potásico sin mejorar de forma significativa. Los intentos de aislar el microorganismo en el laboratorio fracasaron. Dada la progresión de la enfermedad se planteó el desbridamiento quirúrgico. Se comenzó un ciclo de anfotericina B y se desbridó la lesión hasta la fascia lata, incluyéndola. Se hizo un injerto cutáneo y se consiguió una recuperación aceptable. Se remitió tejido para cultivos y estudios moleculares, usando los cebadores genéricos para las regiones del espaciador transcrito interno (ITS) del ADNr del hongo. En el cultivo se identificaron colonias incoloras que al estudio microscópico estaban constituidas por hifas anchas, ramificadas y poco tabicadas, que posteriormente se reconocieron como *Pythium insidiosum*. La reacción en cadena de la polimerasa, seguida del estudio de las secuencias de los amplicones del ITS, demostró una correspondencia del 100% con *Pythium insidiosum*. Este caso ilustra los aspectos clínicos y diagnósticos que rodean a la pitiosis humana.

extremidades inferiores. El proceso patológico se distinguía por la isquemia progresiva de dichas extremidades, necrosis, trombosis de las arterias principales debido a la invasión fúngica, gangrena, formación de aneurismas y, en última instancia, hemorragia mortal. La pitiosis orbitaria se ha diagnosticado erróneamente como una mucormicosis. Entre otras formas menos graves de la enfermedad se encuentran la queratitis y las infecciones cutáneas localizadas tras una lesión.

En los caballos, la pitiosis cursa con inflamación localizada de las extremidades inferiores y el abdomen inferior con núcleos necróticos. También son frecuentes la arteritis septicémica, la osteítis y la tenosinovitis.

### Diagnóstico de laboratorio

El microorganismo se aísla de muestras clínicas recientes sembradas en un medio micológico, como agar glucosa de



**Figura 74-6** Invasión de una pared arterial por *Pythium insidiosum*. Las hifas y los fragmentos de hifas con escasos tabiques y teñidas débilmente se asemejan a las características de los Mucormycetes (metenammina argéntica de Gomori,  $\times 160$ ). (De Connor DH y cols.: *Pathology of infectious diseases*, vol. 2, Stamford, Conn, 1997, Appleton & Lange.)

Sabouraud. La demostración de la presencia de las zoosporas biflageladas puede lograrse mediante cultivos líquidos con cebos de gramíneas o azucenas incubados a 37 °C durante 1 hora. Los análisis serológicos utilizando análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas o tecnologías de inmunotransferencia por el método Western han sido útiles para la detección precoz de la enfermedad en seres humanos y en animales.

El examen histopatológico del tejido infectado revela la existencia de arteritis necrosante y trombosis. Se observa la invasión vascular por hifas con ramificaciones irregulares y tabiques en un número reducido (v. fig. 74-6). La reacción inflamatoria perivascular aguda se sustituye finalmente por granulomas que contienen hifas dispersas y fragmentos de hifas. Las hifas de *P. insidiosum* se pueden rodear por el fenómeno eosinófilo de Splendore-Hoeppli. En el ser humano se debe diferenciar la pitiosis insidiosa de la mucormicosis cutánea y subcutánea, la esporotricosis, los micetomas y las neoplasias.

### Tratamiento

El tratamiento farmacológico de la pitiosis insidiosa no suele ser eficaz, aunque se ha empleado yoduro potásico para tratar las infecciones cutáneas. El desbridamiento quirúrgico y la escisión del tejido infectado han dado unos resultados relativamente satisfactorios. Se han publicado algunos indicios que señalan que los azoles con actividad antifúngica, como el fluconazol, el ketoconazol y el miconazol, poseen actividad *in vitro* frente a este microorganismo. Un caso de pitiosis orbitaria respondió bien a la combinación de itraconazol y terbinafina, aunque esta combinación no ha sido útil en otros casos de pitiosis. La inmunoterapia ha tenido éxito en el tratamiento de la pitiosis equina y consigue una frecuencia de curaciones en la enfermedad humana del 55%.

### RINOSPORIDIOSIS (caso clínico 74-3)

La rinosporeidiosis es una enfermedad granulomatosa propia del ser humano y algunos animales que se caracteriza por la aparición de pólipos que afectan primariamente a la nasofaringe y la conjuntiva ocular de los individuos infectados. La enfermedad se debe a *R. seeberi*, un microorganismo



## CASO CLÍNICO 74-3

**Rinosporidiosis**

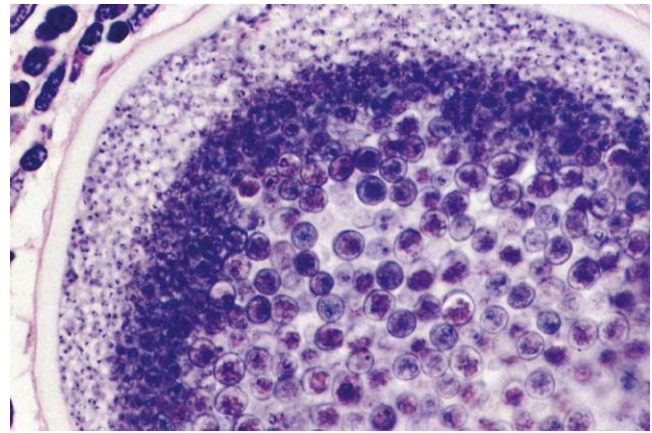
Gaines y Clay (*South Med J* 89:65-67, 1996) describieron tres casos de rinosporidiosis en niños pequeños que no habían viajado fuera de EE.UU. De hecho, no tenían antecedentes de haber salido del estado de Georgia. Todos ellos residían en regiones rurales de la parte nororiental del estado. Uno tenía una lesión polipoidea en la conjuntiva, y los otros dos presentaban pólipos nasales. En todos los casos se resecaron las lesiones, y su estudio histológico mostró estructuras morfológicas típicas de *Rhinosporidium seeberi*. No se administró más tratamiento, y durante el seguimiento no se produjeron recidivas. A pesar de la gran rareza de estos casos, el aspecto característico de las formas en desarrollo de *R. seeberi* en los cortes anatomopatológicos es diagnóstico.

cuya historia taxonómica es confusa. Se ha considerado un protozoo, un hongo y, más recientemente, se ha incluido en un nuevo clado de parásitos protistas acuáticos, los Mesomycetozoa. Esta nueva clasificación se basa en el análisis de secuencias del ácido desoxirribonucleico ribosómico (ADNr) de la subunidad pequeña 18S del ribosoma del microorganismo, ya que no crece en medios sintéticos. Este análisis ha ubicado a *R. seeberi* en los Mesomycetozoa (antes DRIP: *Dermocystidium*, agente de la roseta, *Ichthyophonus* y *Psorospermium*), un clado de parásitos de peces que forma una rama próxima a la separación entre animales y hongos en el árbol evolutivo.

**Morfología**

Dado que *R. seeberi* no crece en los medios artificiales, sus descripciones morfológicas se basan exclusivamente en su aspecto en el tejido infectado. Se han observado dos formas de *R. seeberi*: la forma esférica de gran tamaño, o esporangio, y el trofocito de menor tamaño. Se considera que el esporangio constituye la forma madura del microorganismo; su diámetro mide entre 100 y 350  $\mu\text{m}$ . Su pared tiene un espesor comprendido entre 3 y 5  $\mu\text{m}$ , y se compone de una capa hialina interna y una delgada capa eosinófila externa. El esporangio contiene abundantes endoconidios dispuestos en una formación zonal característica, de modo que los endoconidios pequeños, inmaduros, uninucleados y aplanados (1-2mm) configuran una masa semilunar en la periferia de una pared del esporangio, mientras que los grandes endoconidios ya maduros y en proceso de maduración se organizan de forma secuencial hacia el centro (fig. 74-7). Los endoconidios maduros tienen un diámetro de 5 a 10  $\mu\text{m}$  y contienen un gran número de glóbulos citoplásmicos inmaduros. Esta organización zonal de los endoconidios inmaduros, en proceso de maduración y completamente maduros es diagnóstica de este patógeno y lo distingue de otros microorganismos endosporuladores esféricos en el tejido (v. tabla 74-2).

Se considera que los trofocitos se desarrollan directamente a partir de los endoconidios liberados por el esporangio. Los trofocitos presentan un diámetro comprendido entre 10 y 100  $\mu\text{m}$ , y poseen paredes eosinófilas refringentes (de 2 a 3  $\mu\text{m}$  de espesor), un citoplasma granular y un núcleo redondeado pálido con nucléolos prominentes. Llegado el momento, los trofocitos se hipertrofian y



**Figura 74-7** Esporangio maduro de *Rhinosporidium seeberi* en el que puede apreciarse la distribución zonal de los endoconidios inmaduros, en proceso de maduración y totalmente maduros (hematoxilina y eosina,  $\times 480$ ). (De Chandler FW, Watts JC: *Pathologic diagnosis of fungal infections*, Chicago, 1987, American Society for Clinical Pathology Press.)

transforman en esporangios maduros a través de un proceso de endosporulación.

Las paredes de los esporangios y los endoconidios se tiñen con las tinciones GMS y PAS. Además, las paredes de estos últimos y la pared interna del esporangio se tiñen con la tinción de mucina, mucicarmín (fig. 74-8; v. tabla 74-2).

**Epidemiología**

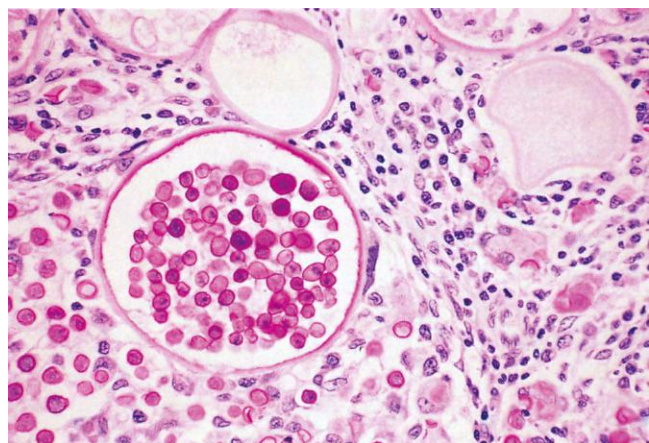
Aproximadamente un 90% de los casos conocidos de rinosporidiosis se registra en India y Sri Lanka. La enfermedad también se da en el continente americano, Europa y África. Se desconoce cuáles son el hábitat natural y la amplitud de la distribución de *R. seeberi* en la naturaleza. La enfermedad afecta principalmente a varones jóvenes (de 20 a 40 años de edad) y parece asociarse a ambientes rurales y acuáticos. Los datos disponibles no indican que se trate de un proceso contagioso.

**Síndrome clínico**

La rinosporidiosis se manifiesta con masas polipoideas o semejantes a tumores de crecimiento lento localizadas generalmente en la mucosa nasal o la conjuntiva. Las lesiones también afectan a los senos paranasales, la laringe y los genitales externos. La diseminación secundaria a la piel circundante parece deberse a la autoinoculación asociada al rascado. En la mayoría de los pacientes, la enfermedad es localizada con síntomas de obstrucción nasal y complicaciones hemorrágicas derivadas de la formación de pólipos. Se ha descrito la diseminación sistémica limitada, aunque es muy infrecuente.

**Diagnóstico de laboratorio**

El diagnóstico de la rinosporidiosis se basa en el examen histopatológico del tejido afectado. El aspecto inconfundible de los trofocitos y los esporangios en los cortes de rutina teñidos con H-E tiene utilidad diagnóstica (v. fig. 74-7). Aunque otros microorganismos que forman esférulas de gran tamaño al desarrollarse en tejido pueden confundirse con *R. seeberi*, se diferencian con facilidad de este último por la identidad del tejido afectado y las características morfológicas y de tinción de la esférula y los endoconidios (v. tabla 74-2).



**Figura 74-8** Esporangio maduro de *R. seeberi*. Las paredes de los endoconidios maduros son carminofílicas (mucicarmin de Mayer,  $\times 100$ ). (De Connor DH y cols.: *Pathology of infectious diseases*, vol. 2, Stamford, Conn, 1997, Appleton & Lange.)

### Tratamiento

El único tratamiento eficaz consiste en la escisión quirúrgica de las lesiones. Las recidivas son frecuentes, en especial en localizaciones mucosas como la orofaringe y los senos paranasales, en las que resulta complejo lograr una escisión completa.

### CASO CLÍNICO Y PREGUNTAS

Una granjera de 71 años de edad consultó con una historia de 1 mes de evolución de una placa eritematosa y descamada y pápulas dispersas en el antebrazo izquierdo. La paciente no refería antecedentes de traumatismo. El estudio anatomopatológico de la lesión cutánea mostró un infiltrado linfocítico perivascular moderadamente denso y algunas células gigantes multinucleadas que contenían endosporas

en un patrón similar a una mórula. El cultivo del tejido cutáneo permitió obtener colonias levaduriformes blancas, pastosas y lisas en agar patata dextrosa.

1. ¿Cuál es el patógeno que con más probabilidad está implicado en esta infección?
  - a. *Lacazia loboi*
  - b. *Pythium insidiosum*
  - c. *Prototheca wickerhamii*
  - d. Género *Chlorella*
2. ¿Cómo identificaría usted este microorganismo?
3. ¿Cómo trataría esta infección?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

### BIBLIOGRAFÍA

- Burns RA, et al: Report of the first human case of lobomycosis in the United States, *J Clin Microbiol* 38:1283-1285, 2000.
- Chandler FW, Watts JC: *Pathologic diagnosis of fungal infections*, Chicago, 1987, American Society for Clinical Pathology Press.
- Connor DH, et al: *Pathology of infectious diseases* vol 2, Stamford, Conn, 1997, Appleton & Lange.
- Fredericks DN, et al: *Rhinosporidium seeberi*: a human pathogen from a novel group of aquatic protistan parasites, *Emerg Infect Dis* 6:273-282, 2000.
- Herr RA, et al: Phylogenetic analysis of *Rhinosporidium seeberi*'s 18S small-subunit ribosomal DNA groups this pathogen among members of the protoctistan Mesomycetozoa clade, *J Clin Microbiol* 37:2750-2754, 1999.
- Krajaejun T, et al: Clinical and epidemiological analysis of human pythiosis in Thailand, *Clin Infect Dis* 43:569, 2006.
- Lass-Flörl C, Mayr A: Human protothecosis, *Clin Microbiol Rev* 20:230-242, 2007.
- Mendoza L, et al: Orbital pythiosis: a nonfungal disease mimicking orbital mycotic infections, with a retrospective review of the literature, *Mycoses* 47:14, 2004.
- Mendoza L, Vilela R: *Lacazia, Pythium, and Rhinosporidium*. In Versalovic J, et al, editors: *Manual of clinical microbiology*, ed 10, Washington, DC, 2011, American Society for Microbiology Press.
- Taborda PR, et al: *Lacazia loboi* gen. nov., comb. nov., the etiologic agent of lobomycosis, *J Clin Microbiol* 37:2031-2033, 1999.

## RESPUESTAS

1. El diagnóstico diferencial de un nódulo pulmonar solitario incluye cáncer, infección micobacteriana, dirofilariasis (dirofilaria que produce infestación cardíaca en el perro) y procesos micóticos (por ejemplo, *Aspergillus*, *C. immitis*, *H. capsulatum*) o seudomicóticos (por ejemplo, adiaspiromicosis).

2. Estas tres entidades se pueden diferenciar por el diámetro de la esférula, el grosor de la pared, la presencia y el tamaño de las endosporas, la reacción del hospedador y la tinción con mucicarmín (v. [tabla 74-2](#)).

3. Los conidios de *E. crescens* se inhalan hacia los pulmones, donde se transforman en adiaconidios. Los adiaconidios experimentan un crecimiento masivo, aunque sin datos de replicación. La respuesta del hospedador a los adiaconidios es fibrogranulomatosa, y el granuloma en expansión puede producir síntomas por compresión y desplazamiento de las vías respiratorias distales y del parénquima alveolar. La gravedad de la enfermedad parece deberse por completo al número de conidios inhalados.

4. Sólo *P. wickerhamii* se puede identificar con los sistemas comerciales de identificación de levaduras. Ni *L. loboi* ni *R. seeberi* pueden crecer en cultivo, y *P. insidiosum* se debe identificar por la presencia de zoosporas biflageladas.

## CASO CLÍNICO: RESPUESTAS

1. *c. Prototheca wickerhamii*

2. En el estudio anatomopatológico del tejido infectado, los microorganismos del género *Prototheca* aparecen como esporangiosporas cuneiformes y dispuestas en un patrón radial o de mórula. Un frotis en fresco del material de cultivo se puede teñir con azul de algodón lactofenol para mostrar los esporangios y esporangiosporas característicos. El microorganismo en cultivo tiene bastante actividad metabólica y se puede identificar a nivel de especie utilizando uno de los varios sistemas comerciales de identificación de levaduras para determinar el perfil de asimilación de carbohidratos.

3. El tratamiento de la prototecosis cutánea con diversos antibacterianos, antifúngicos y antiprotozoarios tópicos y sistémicos ha sido prácticamente ineficaz. Los antifúngicos como ketoconazol, itraconazol, fluconazol y anfotericina B han sido eficaces en algunos casos, al igual que la combinación de anfotericina B y tetraciclina. En las lesiones localizadas se ha recomendado la resección quirúrgica.

## Micotoxinas y micotoxicosis

Un hombre de 42 años de edad de India comió maíz cultivado en casa durante varios días y empezó a presentar síntomas de hepatitis. Se llevó rápidamente al paciente al hospital, pero murió por insuficiencia hepática aguda.

1. ¿Cuál fue la causa más probable de la insuficiencia hepática aguda?
  - a. Ocratoxina
  - b. Aflatoxina
  - c. Hepatitis A
  - d. Citreovirdina
2. ¿Qué microorganismo fue el responsable más probable de su enfermedad tóxica?
  - a. *Aspergillus fumigatus*
  - b. *Aspergillus terreus*
  - c. *Fusarium moniliforme*
  - d. *Aspergillus flavus*
3. ¿Cuáles son las consecuencias a largo plazo de una exposición crónica y de bajo nivel a esta micotoxina?
  - a. Carcinoma hepatocelular
  - b. Anemia aplásica
  - c. Cáncer esofágico
  - d. Cáncer vesical

Las respuestas a las preguntas de este caso clínico están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

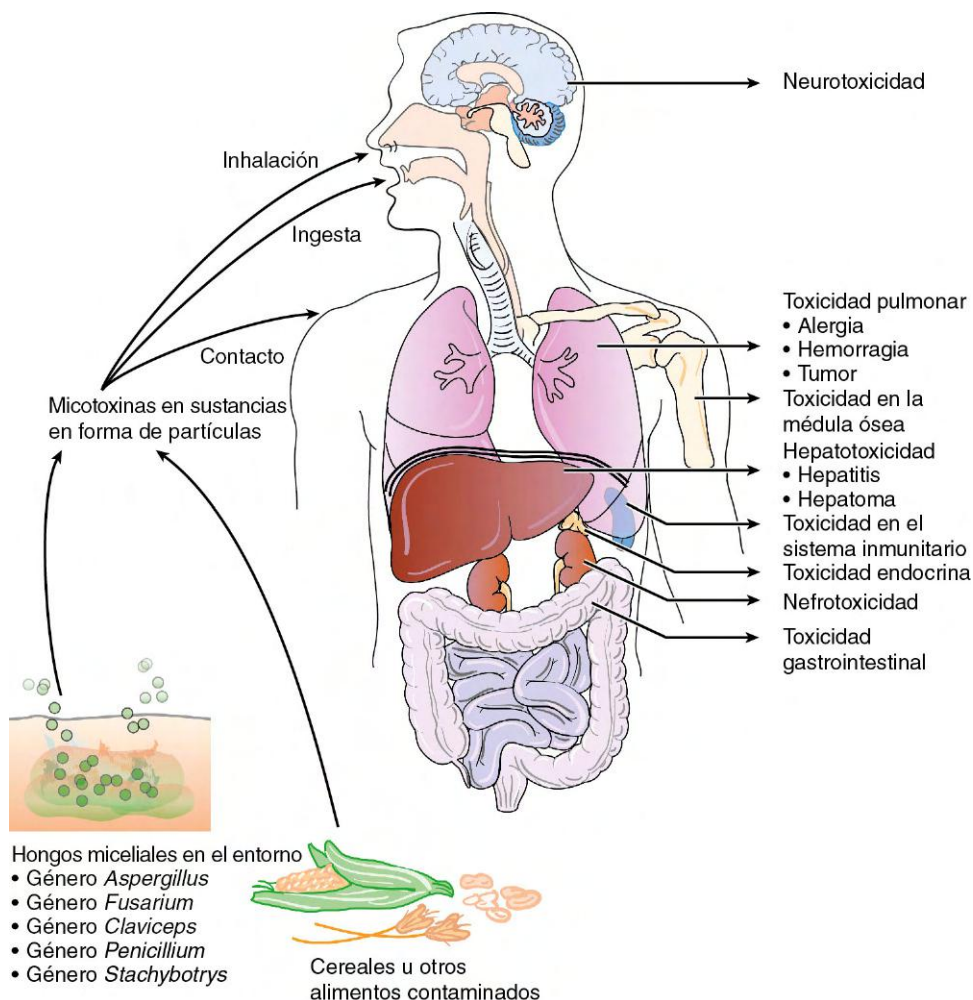
Además de actuar como patógenos oportunistas, los hongos filamentosos pueden producir toxinas a las que se ha implicado en diversas enfermedades y síndromes clínicos en el ser humano y los animales. Estas micotoxinas son metabolitos micóticos secundarios que originan enfermedades, conocidas de forma general como *micotoxicosis*, tras la ingesta, la inhalación o el contacto directo con la toxina (fig. 75-1). Las micotoxicosis pueden manifestarse como un proceso agudo o crónico que comprende desde la muerte rápida hasta la formación de un tumor. En este sentido, las micotoxicosis son análogas a los trastornos causados por otros «compuestos tóxicos», como los pesticidas o los residuos de metales pesados. Los síntomas iniciales y la gravedad de una micotoxicosis dependen del tipo de micotoxina, la cantidad y duración de la exposición, la vía de exposición y la edad, el sexo y el estado de la persona expuesta. Asimismo, algunos otros factores, como la desnutrición, el consumo abusivo de alcohol, la coexistencia de una enfermedad infecciosa y la exposición a otras toxinas pueden actuar de manera sinérgica para exacerbar el efecto y la gravedad de la intoxicación por una micotoxina.

Existen más de 100 hongos productores de toxinas y hasta ahora se han identificado más de 300 compuestos como micotoxinas. Sin embargo, no se ha determinado el número de personas afectadas por las distintas micotoxicosis. La mayoría de las intoxicaciones por micotoxinas son consecuencia de la ingesta de alimentos contaminados. La presencia de micotoxinas en los alimentos suele deberse a la contaminación previa a la cosecha por hongos toxigénicos que subsisten como patógenos vegetales. Por otra parte, algunos insectos o la

humedad pueden dañar el cereal almacenado y crear una vía de acceso de hongos toxigénicos presentes en el entorno del lugar de almacenamiento. Las micotoxinas son más frecuentes en los países en vías de desarrollo en los que los métodos de manipulación y almacenamiento de alimentos son inadecuados, la desnutrición es prevalente y son escasas las normas promulgadas para proteger a las poblaciones expuestas.

Algunas micotoxinas son dermonecróticas, y el contacto de la piel o las mucosas con sustratos infectados por el hongo filamentosos puede producir la enfermedad. De igual modo, la inhalación de toxinas presentes en esporas constituye una señalada forma de exposición. Aparte del tratamiento complementario, no se dispone de apenas ningún tratamiento para la exposición a micotoxinas. Afortunadamente, las micotoxicosis no se transmiten de una persona a otra.

La elaboración de micotoxinas es importante en el origen o la exacerbación de la enfermedad producida por los fitopatógenos micóticos. Aunque las micotoxinas pueden originar intoxicaciones en el ser humano y algunas pueden poseer propiedades inmunodepresoras de gran intensidad, no existen apenas datos acerca de un efecto potenciador de la capacidad de proliferación y producción de la enfermedad en hospedadores vertebrados por parte del hongo. Los hongos, como *Aspergillus fumigatus*, que actúan como destacados patógenos oportunistas y son capaces de producir gliotoxinas (inhibidores de la activación y proliferación de linfocitos T), no acostumbran a generar estas toxinas en cantidad suficiente durante la evolución de la enfermedad humana como para influir en el proceso patológico. Los hongos oportunistas han de ser capaces de desarrollarse a la temperatura del cuerpo



**Figura 75-1** Diversas exposiciones e influencias de las micotoxinas. (Modificado de Richard JL: Mycotoxins and human disease. En Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA, editores: *Clinical mycology*, 2.ª ed., Nueva York, 2003, Churchill Livingstone.)

humano (37 °C) para producir una enfermedad, mientras que la temperatura óptima para la biosíntesis de la mayoría de las micotoxinas es notablemente menor (20-30 °C). Por estos y otros motivos, no se ha definido adecuadamente la importancia de la exposición a micotoxinas durante la evolución de una micosis por hongo toxigénico.

En este capítulo se describen las micotoxinas implicadas en la enfermedad en el ser humano y los metabolitos producidos por hongos filamentosos que pueden asociarse a alimentos humanos o ambientes residenciales/laborales. A pesar de constituir una forma de micotoxicosis, la intoxicación por setas no se incluye en este capítulo. La [tabla 75-1](#) ofrece un listado de las micotoxicosis en las que existen indicios considerables de la participación de una micotoxina específica.

### AFLATOXINAS (caso clínico 75-1)

Las aflatoxinas son un grupo de compuestos producidos principalmente por *Aspergillus flavus* y *Aspergillus parasiticus*, aunque muchas otras especies de este género fabrican también estas moléculas. *Aspergillus flavus* es la especie productora de aflatoxinas que aparece con una mayor frecuencia en la actividad agrícola y puede producir hasta 10<sup>6</sup> mg/kg. Las materias primas afectadas más a menudo en EE.UU. son el maíz, la semilla de algodón, los cacahuets y algunos frutos

secos de árbol. La aflatoxina B1 es el carcinógeno natural más potente conocido y representa la principal aflatoxina producida por las cepas toxigénicas; no obstante, se ha descrito más de una docena de aflatoxinas.

Las aflatoxinas son compuestos tóxicos y carcinogénicos para el ser humano y los animales. La aflatoxicosis aguda provoca la muerte, mientras que la aflatoxicosis crónica conlleva alteraciones patológicas más prolongadas, como el cáncer y la inmunodepresión. El hígado constituye el principal órgano diana, y se ha demostrado la afectación hepática en roedores, aves de corral y primates no humanos tras la ingesta de aflatoxina B1. La aflatoxicosis aguda se ha manifestado como hepatitis aguda en el ser humano. En 1974 se registró un brote de hepatitis en India en el que murieron 100 personas después de haber consumido maíz con unos niveles extremadamente altos de contaminación por aflatoxinas. Se detectaron unas concentraciones elevadas de aflatoxina B1 en los hígados de los individuos fallecidos.

Se ha propuesto que el kwashiorkor, una enfermedad de desnutrición grave, y el síndrome de Reye, caracterizado por encefalopatía y degeneración adiposa de las vísceras, serían dos formas de aflatoxicosis pediátrica. Se ha detectado la presencia de aflatoxinas en el hígado de niños con kwashiorkor y en pacientes con síndrome de Reye, aunque no se ha establecido ninguna relación etiológica de peso entre la exposición a aflatoxinas y estos trastornos.

**Tabla 75-1** Enfermedades relacionadas con micotoxinas que afectarían al ser humano según datos analíticos o epidemiológicos

| Enfermedad  | Toxina  | Sustrato  | Hongo   | Presentación clínica   |
|---|---|---|---|--|
| Aleuquia tóxica alimentaria (ATA)                         | Tricotecenos (toxina T-2, diacetoxiscirpenol [DAS]) | Granos de cereal (pan tóxico)   | Género <i>Fusarium</i>  | Vómitos, diarrea, angina de pecho, inflamación cutánea   |
| Berberi cardíaco  | Citroviridina                                       | Arroz   | Género <i>Penicillium</i>   | Palpitaciones, vómitos, episodios maníacos, insuficiencia respiratoria   |
| Cáncer esofágico  | Fumonisinias  | Maíz  | <i>Fusarium moniliforme</i>   | Disfagia, dolor, hemorragia  |
| Enfermedad de Onyalaí                                     | Metabolitos de <i>Fusarium</i>                      | Mijo  | Género <i>Fusarium</i>  | Trombocitopenia, púrpura   |
| Enfermedad del arroz amarillo                             | Citrinina   | Trigo, avena, cebada, arroz   | Género <i>Penicillium</i><br>Género <i>Aspergillus</i>  | Nefropatía   |
| Ergotismo (gangrenoso y convulsivo)                       | Alcaloides de cornezuelo                            | Centeno, granos de cereal   | <i>Claviceps purpurea</i><br><i>Claviceps fusiformis</i>  | Gangrenoso: vasoconstricción, edema, prurito, necrosis de las extremidades<br>Convulsivo: acorchamiento, hormigueo, prurito, calambres, convulsiones, alucinaciones  |
| Estaquibotriotoxicosis                                    | Tricotecenos (toxina T-2, DAS)                      | Heno, granos de cereal, forraje (contacto cutáneo, inhalación de polvo de heno) | Géneros <i>Stachybotrys</i> , <i>Fusarium</i> , <i>Myrothecium</i> , <i>Trichoderma</i> , <i>Cephalosporium</i> | Temblor, pérdida de visión, dermonecrosis, hemorragia digestiva (caballo y ganado vacuno), inflamación nasal, dermatitis, cefalea, astenia, síntomas respiratorios (ser humano), hemorragia pulmonar idiopática del lactante (?) |
| Hepatitis y cáncer hepático                               | Aflatoxinas   | Granos de cereal, cacahuets   | <i>Aspergillus flavus</i><br><i>Aspergillus parasiticus</i>   | Hepatitis aguda y crónica, insuficiencia hepática  |
| Intoxicación de Kodua                                     | Ácido ciclopiazónico                                | Mijo  | Género <i>Penicillium</i><br>Género <i>Aspergillus</i>  | Somnolencia, temblor, sensación de mareo   |
| Intoxicación por caña de azúcar enmohecida                | Ácido 3-nitropropiónico                             | Caña de azúcar  | Género <i>Arthrimum</i>   | Distonía, convulsiones, espasmos carpopedales, coma  |
| Nefropatía endémica de los Balcanes                       | Ocratoxina  | Granos de cereal  | Género <i>Aspergillus</i><br>Género <i>Penicillium</i>  | Nefritis crónica   |
| Parestesias (enfermedad del moho rojo, <i>akabi-byo</i> ) | Metabolitos de <i>Fusarium</i>                      | Trigo, cebada, avena, arroz   | Género <i>Fusarium</i>  | Cefaleas, vómitos, diarrea   |

Datos de Kuhn DM, Ghannoum MA: Indoor mold, toxigenic fungi, and *Stachybotrys chartarum*: infectious disease perspective, *Clin Microbiol Rev* 16:144-172, 2003; Smith M, McGinnis MR: Mycotoxins and their effect on humans. En Anaisie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA, editores: *Clinical mycology*, 2.ª ed., Nueva York, 2009, Churchill Livingstone; y Bennett JW, Klich M: Mycotoxins, *Clin Microbiol Rev* 16:497-516, 2003.

La exposición crónica de bajo nivel a las aflatoxinas en los productos alimentarios constituye un factor de riesgo de carcinoma hepatocelular. Se ha demostrado a nivel experimental que dicha exposición produce cáncer en numerosas especies de animales. El carcinoma hepatocelular es una de las principales causas de mortalidad por cáncer en Asia y África, y varios estudios epidemiológicos han señalado que el aumento de la ingesta de aflatoxinas se relaciona con un incremento del riesgo.

La vía principal de exposición a aflatoxinas en el ser humano es el consumo de alimentos contaminados, como cacahuets y granos de cereal. Las aflatoxinas se pueden transportar en partículas aerosolizadas y se han detectado en el aire cercano a granjas contaminadas y en el polvo. La aflatoxina actúa como un carcinógeno pulmonar en los modelos de experimentación animal; sin embargo, las pruebas de que la exposición a aflatoxinas transportadas por el aire provoca cáncer son poco consistentes.

Se cree que el mecanismo de la carcinogénesis inducida por aflatoxinas implica la promoción o progresión de tumores. Algunos datos publicados indican la participación de la aflatoxina en la activación de protooncogenes (*c-MYC*, *c-Ha-RAS*, *Ki-RAS* y *N-RAS*); también puede causar mutaciones en el gen supresor tumoral *TP53*. La exposición a aflatoxinas y las mutaciones en el gen *TP53* han presentado una estrecha relación en algunos estudios epidemiológicos realizados en África y China. Concretamente, la aflatoxina se ha relacionado con una mutación en el gen *p53* en la que se produce una transversión G a T en el codón 249. Esta

mutación constituye el primer ejemplo de un biomarcador «específico de un carcinógeno» que se mantiene en el tejido humano. Este biomarcador se ha utilizado en algunos estudios epidemiológicos que pretendían determinar la relación existente entre las aflatoxinas y el cáncer hepático y demostrar que ciertos cofactores, como la infección por el virus de la hepatitis B, incrementan notablemente el riesgo de padecer un cáncer hepatocelular.

La exposición significativa a aflatoxinas es poco frecuente en las personas que residen en países desarrollados que cuentan con cantidades suficientes de alimentos y normas para controlar la concentración de aflatoxina en los mismos. En particular, las tasas de incidencia del cáncer de hígado son entre 2 y 10 veces mayores en los países en vías de desarrollo que en los desarrollados. La ingesta de aflatoxinas puede ser habitual en los países con recursos alimentarios limitados y posibles hambrunas o en los que no se ha introducido o aplicado una normativa pertinente.

## CITRININA

Diversas especies pertenecientes a los géneros *Penicillium* y *Aspergillus* producen citrinina, entre ellas algunas especies utilizadas para producir queso (*P. camemberti*) y sake (*A. oryzae*). La citrinina actúa como una potente nefrotoxina en todas las especies animales estudiadas hasta ahora y se ha asociado a la enfermedad del arroz amarillo (v. tabla 75-1). Puede actuar de manera sinérgica con otra nefrotoxina, la ocratoxina A. La citrinina se asocia frecuentemente a alimentos del

## CASO CLÍNICO 75-1

## Aflatoxicosis aguda

Nyikal y cols. (*MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 53:790-793, 2004) describieron un brote de intoxicación por aflatoxina en Kenia. Durante los meses de enero a junio de 2004, el Ministerio de Sanidad de Kenia y sus colaboradores identificaron 317 casos de insuficiencia hepática aguda en la región oriental de Kenia; 125 casos afectaron a pacientes que fallecieron por la enfermedad. En siete pacientes se analizaron muestras de suero en el Kenya Medical Research Institute y todas fueron negativas para los virus responsables de enfermedad hepática conocidos en Kenia. Dado que se habían descrito con anterioridad brotes de aflatoxicosis en esa región geográfica, el ministerio sospechó que este número tan anormalmente elevado de pacientes con insuficiencia hepática aguda podrían haber contraído una aflatoxicosis por la ingesta de maíz contaminado. Funcionarios de salud pública obtuvieron muestras de maíz de la región afectada y encontraron concentraciones de aflatoxina B1 de hasta 4.400 partes por mil millones (ppmm), que es 220 veces superior al límite de 20 ppmm para los alimentos que han planteado las autoridades keniatas. Un estudio de casos y controles demostró que las mazorcas de maíz cultivadas en las casas de los casos (insuficiencia hepática aguda) tenían mayores concentraciones de aflatoxinas que las mazorcas de los controles. Las concentraciones de aflatoxina en el maíz y el suero y los títulos positivos para el antígeno de superficie de la hepatitis B se asociaron de forma independiente con el estado de caso. Aunque se producen de forma periódica brotes de aflatoxicosis en África y Asia, este brote determinó el máximo número de muertes jamás descrito. Para prevenir futuros brotes de aflatoxicosis, es preciso analizar las intervenciones de salud pública que permiten una producción, almacenamiento y procesamiento eficaces del maíz cultivado en los hogares y comercial.

ser humano, como el trigo, la avena, el centeno, el maíz, la cebada y el arroz; sin embargo, se desconoce su importancia como causa de enfermedad en el ser humano.

## ALCALOIDES DEL CORNEZUELO

Los alcaloides del cornezuelo conforman una familia de compuestos derivados de un anillo tetracíclico de ergotina. Los alcaloides del cornezuelo comparten la estructura del ácido lisérgico; la molécula alucinógena dietilamida de ácido lisérgico (LSD) se descubrió durante la investigación de estos compuestos.

En el interior de los esclerocios, o cornezuelos, de algunos hongos pertenecientes al género *Claviceps* que actúan como patógenos en gramíneas se producen mezclas de estos alcaloides. Los cornezuelos son masas endurecidas de tejido micótico (esclerocios) que se desarrollan cuando el hongo invade el florete y sustituye el grano del trigo, la cebada o el centeno. Los cornezuelos se ingieren cuando el grano contaminado se utiliza para elaborar pan o cereales. Se cree que las dos formas de ergotismo, convulsiva y gangrenosa (v. tabla 75-1), aparecen como consecuencia de los distintos mecanismos de acción de los diversos alcaloides generados por las diferentes especies de *Claviceps*. La variante gangrenosa, que se caracteriza por vasoconstricción periférica y necrosis de las extremidades distales, se asocia fundamentalmente

a la ingesta de trigo y centeno contaminados con *Claviceps purpurea* que contienen alcaloides del grupo de la ergotamina. La forma gangrenosa del ergotismo se asocia a edema, prurito y sensaciones que van desde escozor hasta mialgias intensas, además de isquemia y necrosis tisulares.

El ergotismo convulsivo se ha relacionado con la ingesta de mijo contaminado con *Claviceps fusiformis*. El ergotismo neurológico o convulsivo se caracteriza por la presencia de espasmos musculares, convulsiones y alucinaciones. El cornezuelo del mijo perlado implicado en un brote de ergotismo convulsivo que tuvo lugar en India en 1974 contenía alcaloides de la clavina.

Al parecer, las distintas especies del género *Claviceps* producen diferentes alcaloides, aunque es probable que el sustrato influya en la composición de los metabolitos secundarios. A pesar de la eliminación casi total del ergotismo como enfermedad humana gracias a la introducción de métodos modernos de limpieza de granos de cereal, esta entidad constituye todavía un importante problema veterinario. Los animales con mayor riesgo de padecer la enfermedad son el ganado vacuno, porcino y ovino y las aves de corral. Entre los síntomas clínicos de ergotismo en estos animales se encuentran la gangrena, el aborto, las convulsiones y la ataxia.

## FUMONISINAS

Algunas especies incluidas en el género *Fusarium* producen fumonisinas. La especie más relevante en el plano económico es *F. moniliforme* (*F. verticilloides*), un patógeno del maíz. Las fumonisinas, en especial la fumonisina B1, interfieren en el metabolismo de los esfingolípidos y originan leucoencefalomalacia (enfermedad cerebral necrosante grave) en el caballo, edema pulmonar e hidrotórax en el cerdo, y efectos hepatotóxicos y carcinogénicos en el hígado de la rata. Se ha relacionado a la fumonisina B1 con una mayor incidencia de cáncer esofágico en personas que residían en Sudáfrica, China e Italia. Se pueden detectar concentraciones altas de esta molécula en la harina de maíz y el maíz molido. Aunque estos datos son interesantes, en la etiología del cáncer de esófago en el ser humano se ha implicado a diversos factores, como otras micotoxinas.

La intoxicación aguda por fumonisina B1 se ha descrito en India, país en el que el consumo de pan ácimo elaborado a partir de maíz enmohecido ocasionó dolor abdominal y diarrea transitorios. Por otra parte, se ha demostrado que las fumonisinas producen alteraciones del tubo neural en animales de experimentación y podrían intervenir en los casos registrados en el ser humano. La International Agency for Research on Cancer ha clasificado a las fumonisinas como carcinógenos del grupo 2B (probablemente carcinogénicas).

## OCRATOXINA

La ocratoxina pertenece a un grupo de metabolitos secundarios producidos por hongos de los géneros *Aspergillus* y *Penicillium* que se encuentran en los cereales, el café, el pan y los alimentos de origen animal (p. ej., carne de cerdo). La ocratoxina A (OA) es la molécula más abundante y tóxica de esta clase. La OA es nefrotóxica, teratogénica y carcinogénica en todos los animales estudiados. Se ha implicado en casos de nefropatía y tumores del aparato genitourinario en el cerdo y puede provocar respuestas colinérgicas, como broncoespasmo, vasodilatación y contracción del músculo liso.

La ocratoxina se ha relacionado con una enfermedad denominada **nefropatía endémica de los Balcanes (NEB)**,

una nefritis progresiva crónica observada en poblaciones residentes en zonas limítrofes al río Danubio en Rumanía, Bulgaria y la antigua Yugoslavia. Asimismo, se ha descrito una elevada incidencia de tumores renales en los individuos con NEB. La contaminación de los alimentos con ocratoxina y la presencia de OA en el suero humano es más frecuente en familias afectadas por NEB y en individuos con tumores del aparato genitourinario que en familias no afectadas. A pesar de estos indicios, en la enfermedad podrían participar diversos factores, como factores genéticos, metales pesados y posibles agentes infecciosos ocultos. Aunque gran parte de los indicios existentes sobre el origen de la NEB apuntan hacia la ocratoxina, los datos publicados no son concluyentes. Independientemente de ello, su nefrotoxicidad aguda, su acción inmunodepresora y sus efectos teratogénicos en los animales, junto con su tendencia a conservarse a lo largo de la cadena alimentaria, son motivo de preocupación y justifican la realización de estudios adicionales.

### TRICOTECENOS (caso clínico 75-2)

Los tricotecenos son metabolitos sesquiterpenoides tricíclicos producidos por hongos pertenecientes a diversos géneros, como *Fusarium*, *Myrothecium*, *Stachybotrys*, *Trichoderma* y *Cephalosporium* (v. tabla 75-1). Se conocen más de 148 tricotecenos naturales, de los cuales al menos 40 son micotoxinas. Los tricotecenos inhiben distintas etapas de la síntesis de proteínas en las células eucariotas. Las micotoxinas más potentes de este grupo son la toxina T-2, el diacetoxiscirpenol (DAS), el desoxinivalenol (vomitoxina) y la fusarenona-X. Estas moléculas aparecen con frecuencia como contaminantes de alimentos y piensos, y su consumo puede provocar una hemorragia intestinal y vómitos; el contacto directo origina dermatitis.

Se ha confirmado la denominada **intoxicación por cereales enmohecidos** del ser humano y animales en Japón. Estas intoxicaciones se han atribuido a micotoxinas de *Fusarium*. Se cree que la toxicosis *akakabi-byo* o enfermedad del moho rojo se debe a la ingesta de granos contaminados con *Fusarium graminearum* (v. tabla 75-1).

Los tricotecenos mejor estudiados producidos por el género *Fusarium* son la toxina T-2, el DAS y el desoxinivalenol. Entre los síntomas provocados por estas moléculas se encuentran efectos en casi cualquier sistema orgánico en los vertebrados. La toxina T-2 y el DAS parecen ser los compuestos más potentes y ejercen una actividad citotóxica e inmunodepresora. Originan un amplio abanico de síntomas digestivos, dermatológicos y neurológicos, al tiempo que producen una disminución de la resistencia del hospedador a la infección por diversos microorganismos. El desoxinivalenol es un contaminante frecuente de los cereales empleados en los piensos y provoca vómitos y diarrea cuando se consume a dosis altas; la ingesta de dosis más bajas se traduce en pérdida de peso y el rechazo de los alimentos por parte de los animales de granja.

Se ha implicado a la toxina T-2 y al DAS en la enfermedad humana conocida como **aleuquia tóxica alimentaria (ATA)**. El brote más importante de ATA se registró en Rusia durante la Segunda Guerra Mundial. Miles de personas enfermaron después de consumir cereales almacenados durante el invierno y contaminados con *Fusarium sporotrichioides* y *Fusarium poae*. La enfermedad se desarrolló en varias etapas, con una fase inicial de formación de úlceras mucosas y gastroenteritis, seguidas de pancitopenia, hemorragia nasal, bucal y vaginal, hipotensión y vértigo. La alta tasa de mortalidad se incrementó debido a las infecciones bacterianas oportunistas contraídas durante las fases neutropénicas tardías del proceso.

### CASO CLÍNICO 75-2

#### ***Stachybotrys* y hemorragia pulmonar aguda idiopática**

Colin y cols. (*MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 53:817-820, 2004) describieron un estudio sobre hemorragia pulmonar idiopática aguda (HPIA) en lactantes de Massachusetts. La investigación de los casos de HPIA ocurridos entre 1993 y 1996 en lactantes en Cleveland, Ohio, indicó que existía una asociación entre la HPIA y ser varón, la exposición a mohos (sobre todo *Stachybotrys chartarum*), la exposición al humo del tabaco y la falta de lactancia materna. Sin embargo, revisiones de esta investigación por parte de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) demostraron algunas limitaciones de la metodología y determinaron que no existe asociación establecida entre la HPIA y la exposición a mohos. Se recomendó que los CDC colaboraran con los funcionarios de salud pública estatales y locales para analizar los futuros casos de HPIA, sobre todo cuando se produjeran casos agregados. Durante diciembre de 2002 y junio de 2003 se produjeron cuatro casos de HPIA en lactantes a término en el área de Boston. Durante un período de 4 meses, tres de estos lactantes fueron pacientes del mismo hospital, que suele tener un caso de HPIA en lactantes al año. Los CDC, en colaboración con el Massachusetts Department of Public Health, analizaron esta agregación y determinaron que dos de los lactantes tenían la enfermedad de von Willebrand (EvW), un trastorno hemorrágico hereditario, mientras que otro tenía resultados indeterminados para la EvW. Estos hallazgos indican que los lactantes con HPIA pueden tener una susceptibilidad genética o adquirida de base que los predispone a la hemorragia pulmonar.

Todos los lactantes de este brote estuvieron expuestos también a determinados factores ambientales que podrían haber afectado a los pulmones, como humo del tabaco en el ambiente, partículas en suspensión (p. ej., polvo de obra) y mohos. *Cladosporium* y *Penicillium*, los mohos que con más frecuencia se identificaron en todos los domicilios, suelen ser los géneros de hongos más abundantes en los aires cerrados. El recuento total de esporas de hongos en dos de las casas alcanzó concentraciones asociadas a un aumento del riesgo de enfermedad respiratoria baja, y los cuatro lactantes habían recibido tratamiento por una posible infección respiratoria antes del episodio de hemorragia. Sólo se encontraron siete esporas de *S. chartarum* en un domicilio y una espora aislada en otro. Aunque se desconoce el significado exacto del recuento de esporas, parece poco probable que los efectos tóxicos y otros efectos no mediados por IgE para la salud que se han planteado tras la exposición a *S. chartarum* pudieran haber contribuido a estos casos de HPIA.

Aunque posteriormente se comprobó que las dos especies de *Fusarium* aisladas a partir de los cereales enmohecidos eran capaces de producir toxina T-2 y otros tricotecenos, no se trató de demostrar la presencia de estas micotoxinas en los cereales ni en los individuos afectados. Se han observado casi todos los signos de ATA en animales a los que se administró la toxina T-2; no obstante, la asociación entre la toxina y la enfermedad en el ser humano continúa siendo objeto de especulación.

La estaquibotriotoxicosis producida por *Stachybotrys* es una enfermedad bien conocida en caballos y ganado vacuno



alimentados con forraje enmohecido y heno contaminado con este hongo. La estaquibotriotoxicosis equina se caracteriza por la aparición de signos neurológicos agudos, como temblor, falta de coordinación y pérdida de visión, junto con manifestaciones de mayor cronicidad, como dermonecrosis, leucopenia y hemorragia digestiva. Las personas que manipulan heno enmohecido han presentado dermatitis de contacto, inflamación mucosa, fiebre, dolor torácico y leucopenia como consecuencia de la inhalación de polvo procedente del heno. Se han aislado tricotecenos macrocíclicos en muestras de heno contaminado.

A la vista de estos datos y teniendo en cuenta que *Stachybotrys* se desarrolla adecuadamente en material de construcción húmedo, como las tejas, los tabloneros de aglomerado y los conductos de aire acondicionado llenos de polvo, las toxinas de este hongo se han relacionado con diversas enfermedades de personas que residían o trabajaban en edificios contaminados con *Stachybotrys*. Los residentes y trabajadores en edificios contaminados con *Stachybotrys chartarum* han referido irritación pulmonar, cefalea, fatiga, malestar y diarrea. Por otra parte, el género *Stachybotrys* se ha asociado a la hemorragia pulmonar idiopática del lactante, aunque no se ha establecido ninguna relación etiológica. La evaluación crítica de los trabajos publicados no ha logrado aportar datos que relacionen una enfermedad humana grave con la exposición a *Stachybotrys* en el entorno actual del ser humano.

## OTRAS MICOTOXINAS Y SUPUESTAS MICOTOXICOSIS

Si se considera el amplio abanico de hongos filamentosos de vida libre capaces de producir micotoxinas, no resulta sorprendente que se haya publicado un gran número de artículos centrados en su posible función en estados patológicos del ser humano y los animales. Por desgracia, un porcentaje importante de estos trabajos presenta defectos y su revisión crítica suele poner de manifiesto la falta de pruebas rigurosas de una relación etiológica entre las micotoxinas y la enfermedad en el ser humano.

El ácido ciclopiazónico es un ácido tetrámico del grupo químico de los indoles que inhibe de manera específica la ATPasa dependiente de calcio e induce alteraciones en el transporte de iones a través de las membranas celulares. Muchas especies de *Penicillium* y *Aspergillus*, como *A. flavus*, producen este compuesto. El consumo de mijo con un grado alto de contaminación por hongos miceliales que contenía concentraciones elevadas de ácido ciclopiazónico produce un trastorno conocido como **intoxicación de Kodua**, que se caracteriza por sensación de mareo y náuseas (v. tabla 75-1).

El beriberi cardíaco, un trastorno observado en Japón y otros países asiáticos a comienzos del siglo XX, se ha asociado a las toxinas del arroz amarillo, la citreoviridina, la citrinina y otros compuestos relacionados. Esta enfermedad se caracteriza por la presencia de palpitaciones, náuseas, vómitos, disnea, hipotensión y episodios maníacos violentos, que provocan insuficiencia respiratoria y la muerte del afectado. Los síntomas neurológicos y la insuficiencia respiratoria se han reproducido en animales a los que se administró citreoviridina.

Algunas enfermedades infrecuentes y poco definidas se han clasificado como micotoxiosis, a menudo a partir de unos indicios objetivos mínimos. Entre ellas cabe citar la enfermedad de Kashin-Beck en Rusia, la enfermedad de Onyalai en África y la enfermedad de la caña de azúcar enmohecida en China (v. tabla 75-1).

Es difícil demostrar que una enfermedad constituye una micotoxiosis. Algunos conocidos hongos filamentosos toxigénicos pueden subsistir en los alimentos o el medio ambiente sin producir toxina alguna. El mero aislamiento de un hongo micelial en cultivos de un sustrato determinado no se puede equiparar a la detección de una micotoxina específica. De igual modo, incluso cuando se detecta una micotoxina, resulta complicado demostrar de manera concluyente que ha sido responsable de una enfermedad aguda o crónica específica. Independientemente de esto, existen algunas reservas válidas acerca de la relación existente entre las micotoxinas y la enfermedad en el ser humano. En la bibliografía especializada se encuentran algunos ejemplos de ciertas asociaciones conocidas entre un hongo y una enfermedad, como la ATA producida por *Fusarium*, la hepatopatía debida a *Aspergillus* y el ergotismo relacionado con *Claviceps*. Dejando a un lado estos ejemplos, los indicios existentes son cuestionables. Es probable que las micotoxinas supongan un importante riesgo para la salud del ser humano y los animales, pero la gravedad de dicho riesgo tan sólo se podrá determinar a través de estudios clínicos y experimentales rigurosos bien diseñados.

## PREGUNTAS

1. ¿Cuál de las siguientes micotoxinas es el carcinógeno natural más potente?
  - a. Ocratoxina A
  - b. Fumonisina
  - c. Ácido ciclopiazónico
  - d. Aflatoxina B1
2. Describa las distintas micotoxiosis producidas por las aflatoxinas.
3. Describa las diferentes presentaciones del ergotismo.
4. ¿Qué relación existe entre *Stachybotrys chartarum* y la hemorragia pulmonar idiopática del lactante?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

## BIBLIOGRAFÍA

- Bennett JW, Klich M: Mycotoxins, *Clin Microbiol Rev* 16:497-516, 2003.
- Isham NC, et al: Mycotoxins. In Versalovic J, et al, editor: *Manual of clinical microbiology*, ed 10, Washington, DC, 2011, American Society for Microbiology Press.
- Kuhn DM, Ghannoum MA: Indoor mold, toxigenic fungi, and *Stachybotrys chartarum*: infectious disease perspective, *Clin Microbiol Rev* 16:144-172, 2003.
- Smith M, McGinnis MR: Mycotoxins and their effect on humans. In Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA, editors: *Clinical mycology*, ed 2, New York, 2009, Churchill Livingstone.

Página deliberadamente en blanco

## CASO CLÍNICO: RESPUESTAS

---

1. b. Aflatoxina
2. d. *Aspergillus flavus*
3. a. Carcinoma hepatocelular

## RESPUESTAS

---

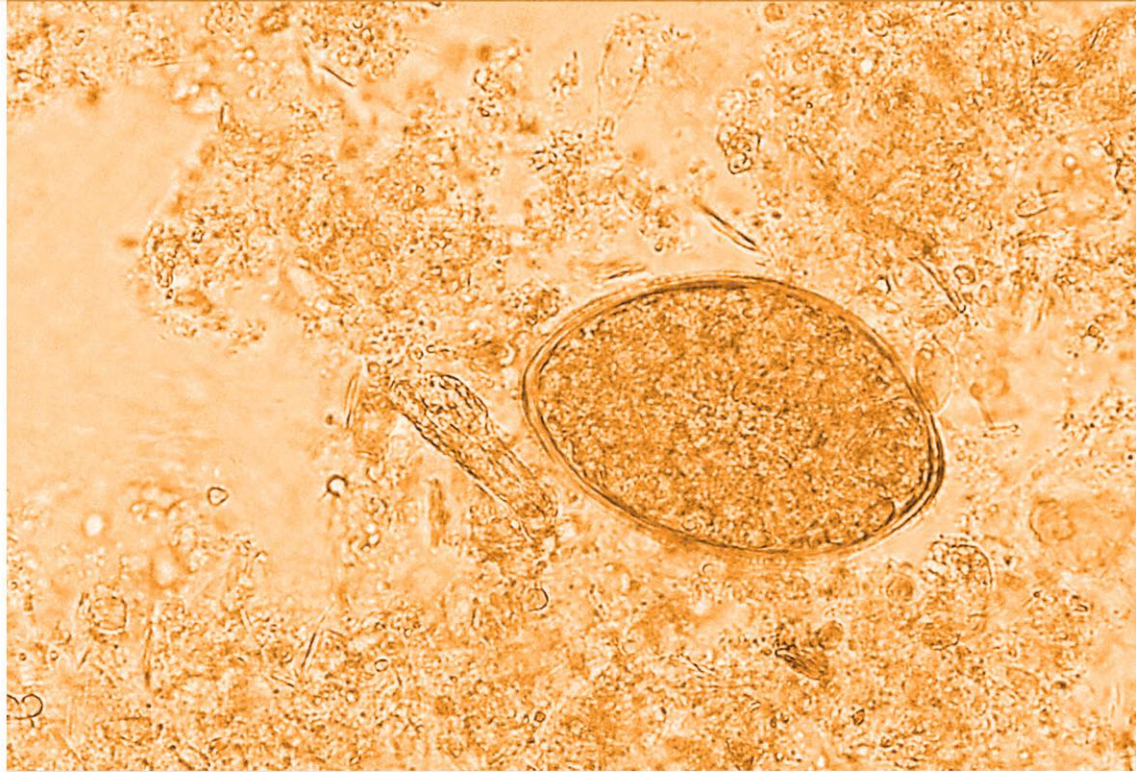
1. La aflatoxina es el carcinógeno natural más potente de entre las cuatro micotoxinas que se señalan.
2. La aflatoxicosis aguda puede producir la muerte por hepatitis aguda. La aflatoxicosis crónica puede producir inmunodepresión y carcinoma hepatocelular.
3. Las dos formas de ergotismo son gangrenoso y convulsivo. La forma gangrenosa se caracteriza

por vasoconstricción periférica y necrosis de las extremidades distales, y se asocia a la ingesta de cereales contaminados por *C. purpurea* que contienen alcaloides del grupo de la ergotamina. Además del infarto y la necrosis tisulares, la forma gangrenosa del ergotismo se asocia a edema, prurito y sensaciones que varían desde pinchazos hasta dolor muscular intenso.

El ergotismo convulsivo se ha asociado a la ingesta de mijo contaminado por *C. fusiformis* que contiene alcaloides del grupo de la clavina. El ergotismo neurológico o convulsivo se caracteriza por espasmos musculares, convulsiones y alucinaciones.

4. Se ha descrito una asociación, aunque no se ha demostrado una relación de causa-efecto.

# SECCIÓN 7



## **Parasitología**

Página deliberadamente en blanco

Este capítulo proporciona una introducción a la clasificación y la fisiología de los parásitos. Esta breve revisión pretende mejorar la comprensión del lector acerca de las interrelaciones entre los microorganismos parasitarios, su epidemiología y la transmisión de la enfermedad, las enfermedades específicas involucradas y las posibilidades para la prevención y el control de las enfermedades. De modo deliberado hemos intentado simplificar la taxonomía, empleándola para exponer las divisiones principales importantes en la parasitología médica, que específicamente son los protozoos intestinales y urogenitales, los protozoos tisulares y hemáticos, los nematodos, los trematodos, los cestodos y los artrópodos.

## IMPORTANCIA DE LOS PARÁSITOS

La parasitología médica consiste en el estudio de los animales invertebrados capaces de causar enfermedad en el ser humano y en otros animales. Aunque las enfermedades parasitarias con frecuencia son consideradas «tropicales» y, por tanto, de poca importancia para los médicos que trabajan en países del mundo desarrollado, más templados, resulta evidente que el mundo se ha convertido en un lugar muy pequeño y es fundamental que los médicos tengan conocimientos sobre las enfermedades parasitarias. El impacto global de las infecciones parasitarias y del número de muertes asociadas a los parásitos es cada vez mayor y debe ser motivo de preocupación para todos los profesionales sanitarios (tabla 76-1). Cada vez es mayor el número de turistas, misioneros y voluntarios de organizaciones (como Peace Corps) que viajan y trabajan durante períodos prolongados en regiones del mundo remotas, exóticas. Por tanto, presentan riesgo de sufrir enfermedades parasitarias y otras infecciones que son raras en Estados Unidos y en otros países desarrollados. Otra fuente de pacientes infectados es la cifra cada vez más elevada de refugiados procedentes de países en vías de desarrollo. Por último, los problemas asociados con la inmunosupresión profunda que acompañan a los avances del tratamiento médico (p. ej., en los trasplantes de órganos), así como con los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana, suponen un número cada vez mayor de pacientes con riesgo de sufrir infecciones por ciertos parásitos. Debido a estas consideraciones, los médicos y los trabajadores de laboratorios deben sospechar las enfermedades parasitarias y deben contar con la formación para solicitar, realizar e interpretar las pruebas de laboratorio apropiadas que ayuden al diagnóstico y al tratamiento.

## CLASIFICACIÓN Y ESTRUCTURA

Los parásitos que afectan al ser humano se clasifican en los cuatro reinos eucariotas: Protozoa, Animalia (Metazoa), Fungi y Stramenopila (antes conocido como Chromista) (tabla 76-2). Tradicionalmente, la clasificación de los parásitos tenía en

consideración la morfología de las estructuras intracitoplasmáticas, como el núcleo, el tipo de organelas locomotoras y el modo de reproducción (tabla 76-3). Más recientemente ha surgido un nuevo consenso taxonómico que se basa principalmente en los avances en el conocimiento de la bioquímica y la biología molecular de los microorganismos (p. ej., Protozoa, Fungi y Stramenopila). Las comparaciones de la subunidad pequeña del ácido ribonucleico ribosómico (SUP ARNr) y de las secuencias de proteínas han hecho posible la clasificación de los microorganismos en grupos basada en las distancias evolutivas. Además, la identificación de ciertas organelas presentes en las células eucariotas con sus orígenes procariotas ha hecho posible organizar todos los microorganismos vivos en un esquema taxonómico general realista y evolutivamente firme. Los Protozoa y los Stramenopila son animales cuyas funciones vitales tienen lugar en una sola célula. Los microsporidios también son microorganismos unicelulares que previamente se clasificaron como protozoos; sin embargo, en la actualidad se cree que se relacionan más estrechamente con los hongos que con los protozoos, por lo que han sido reclasificados con los Fungi. A pesar de esta reclasificación, entre los parasitólogos ha existido reticencia a deshacerse de este grupo, mientras que los micólogos se han mostrado reacios a aceptarlo. Por ello, por motivos históricos, así como con fines diagnósticos, epidemiológicos y terapéuticos, incluiremos a los microsporidios en el grupo Protozoa, pero teniendo en cuenta que probablemente son hongos. Los miembros del reino Animalia, conocidos también como **metazoos**, son animales multicelulares en los que las funciones vitales tienen lugar en estructuras celulares organizadas en tejidos y sistemas de órganos.

### Protozoa

Los Protozoa son microorganismos simples cuyo tamaño varía de 2 a 100  $\mu\text{m}$ . Su protoplasma se encuentra rodeado por una membrana celular y contiene numerosas organelas, como un núcleo recubierto de una membrana, un retículo endoplasmático, gránulos que acumulan nutrientes y vacuolas contráctiles y digestivas. El núcleo contiene cromatina condensada o dispersa y un cariosoma central. Los órganos encargados de la motilidad varían de simples extrusiones citoplasmáticas o pseudópodos a estructuras más complejas, como los cilios o los flagelos. El reino Protozoa engloba a 13 subgrupos o filos principales, 7 de los cuales son de interés para la parasitología médica.

### Los flagelados: *Metamonada*, *Parabasala*, *Percolozoa* y *Euglenozoa*

Los flagelados, previamente agrupados en el antiguo subfilo Mastigophora, se distribuyen en la actualidad en cuatro filos: *Metamonada*, *Parabasala*, *Percolozoa* y *Euglenozoa*. Los flagelados se mueven impulsados por sus flagelos que actúan a modo de látigo. El número y la posición de los flagelos son

**Tabla 76-1** Morbilidad estimada de las infecciones parasitarias

| Infección                | N.º estimado de infectados     | Muertes (anuales)  |
|--------------------------|--------------------------------|--------------------|
| Paludismo                | >500 millones                  | 2,5 millones       |
| Filariasis linfática     | 128 millones                   | 0                  |
| Leishmaniasis            | 2 millones                     | 59.000             |
| Anquilostomiasis         | >1.000 millones                | —                  |
| Esquistosomiasis         | 200 millones                   | 500.000 a 1 millón |
| Trichuriasis             | 900 millones                   | —                  |
| Tripanosomiasis africana | 100.000 casos nuevos por año   | 50.000             |
| Ascariasis               | 1.300 millones                 | 60.000             |
| Oncocercuasis            | 17,7 millones (270.000 ciegos) | 0                  |
| Enfermedad de Chagas     | 16-18 millones                 | 50.000             |

Modificada de Edwards G, Krishna S: Pharmacokinetic and pharmacodynamic issues in the treatment of parasite infections, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 23:233-242, 2004; Hoetz PJ y cols.: Control of neglected tropical diseases, *N Engl J Med* 357:1018-1027, 2007; y John DT, Petri WA Jr: *Markell and Voge's medical parasitology*, 9.ª ed., St. Louis, 2006, Saunders.

\*Los datos sobre mortalidad se exponen según disponibilidad.

muy variables de una especie a otra. Además, estructuras especializadas asociadas con los flagelos pueden producir un aspecto morfológico característico que puede resultar de utilidad para la identificación de las especies.

### Amebozoa

El filo Amebozoa, en el que se encuentran las amebas, es equivalente al subfilo antiguo Sarcodina. La locomoción de las amebas se lleva a cabo mediante la extrusión de pseudópodos («pies falsos»). Las amebas son fagocíticas y contienen mitocondrias con crestas tubulares.

**Tabla 76-2** Parásitos de importancia médica

| Reino        | Filo  | Microorganismos  |
|--------------|---|--|
| Protozoa     | Metamonada (flagelados)                     | <i>Giardia, Chilomastix</i>  |
|              | Parabasala (flagelados)                     | <i>Dientamoeba, Trichomonas</i>  |
|              | Percolozoa (flagelados)                     | <i>Naegleria</i>   |
|              | Euglenozoa (flagelados)                     | <i>Leishmania, Trypanosoma</i>   |
|              | Amebozoa (amebas)                           | <i>Acanthamoeba, Balamuthia, Entamoeba</i>   |
|              | Sporozoa (esporozoos)                       | <i>Cryptosporidium, Cyclospora, Toxoplasma, Babesia, Plasmodium</i>                                  |
|              | Ciliophora (ciliados)                       | <i>Balantidium coli</i>  |
| Stramenopila | Bigyra                                      | Género <i>Blastocystis</i>   |
| Fungi        | Microspora (microsporidios)                 | <i>Encephalitozoon, Enterocytozoon, Anncalia, Microsporidium, Nosema</i>                             |
| Animalia     | Nematelminfos (Nematodos, gusanos redondos) | <i>Trichinella, Trichuris, Ancylostoma, Necator, Ascaris, Dracunculus, Enterobius, Strongyloides</i> |
|              | Platelmintos                                | Trematodos, cestodos   |
|              | Artrópodos                                  | Crustáceos, arañas, insectos, chinches verdaderas  |

### Sporozoa

Los microorganismos del filo Sporozoa a menudo se denominan **Apicomplexa** o **Coccidia**. En los esporozoos se incluye un grupo extenso de protozoos formadores de esporas, con reproducción sexual, con ciclos vitales comparables y morfología similar en el estudio mediante microscopía electrónica. Estos microorganismos poseen un sistema de organelas en su extremo apical que produce sustancias que ayudan a la penetración del microorganismo en las células del hospedador, por lo que se vuelven parásitos intracelulares.

### Ciliophora

El filo Ciliophora está compuesto por los ciliados, que engloban a una variedad de especies simbióticas y de vida libre. La locomoción de los ciliados se produce por el movimiento coordinado de filas de estructuras parecidas a pelos, o cilios. La estructura de los cilios es similar a la de los flagelos, pero por lo general son más cortos y más numerosos. Algunos ciliados son multinucleados. El único parásito ciliado del ser humano es *Balantidium coli* y posee dos núcleos: un macronúcleo grande y un micronúcleo pequeño.

### Stramenopila (antes conocido como Chromista)

El reino Stramenopila fue creado para englobar a diversos microorganismos parecidos a plantas, principalmente algas, que fueron originariamente quimeras entre hospedadores eucariotas biflagelados y algas rojas simbióticas que habían perdido sus cloroplastos a lo largo de la evolución, aunque siguen conservando elementos de sus ancestros las algas rojas. Aunque previamente se clasificaban en el reino Fungi o Protozoa, en la actualidad el género *Blastocystis* se engloba con los Stramenopila (filo Bigyra, clase Blastocystea) en función del análisis de la subunidad 18S del ARNr y de otros estudios moleculares.

### Fungi

#### Microspora (microsporidios)

Previamente clasificados en el reino Protozoa, en la actualidad se considera que los microsporidios son hongos degenerados en función de las secuencias de tubulina  $\alpha$  y  $\beta$  y los árboles de secuencia de la chaperona molecular hsp70. Otras pruebas de la naturaleza fúngica de los microsporidios son las esporas con paredes de quitina y un mecanismo mitótico indistinguible del de los ascomicetos fúngicos. Microspora son parásitos intracelulares pequeños. Los microorganismos maduros en la actualidad parecen poseer organelas derivadas de mitocondrias (microsomas) y se han identificado membranas de tipo Golgi asociadas con la formación de filamentos polares. También se caracterizan por la estructura de sus esporas, que poseen un mecanismo de extrusión tubular compleja (tubo polar) que emplean para inyectar el material infeccioso (esporoplasma) en las células del hospedador. El origen del tubo polar y el método único de infección se consideran necesarios y suficientes para el origen del parasitismo intracelular.

### Animalia (Metazoa)

El reino Animalia (Metazoa) engloba a todos los microorganismos eucariotas que no son Protozoa, Stramenopila o Fungi. Este capítulo describe dos grupos extensos de microorganismos de gran importancia: los helmintos («gusanos») y los artrópodos (cangrejos, insectos, garrapatas y otros).

**Tabla 76-3** Características fisiológicas, morfológicas y biológicas de los parásitos patógenos

| Clase de microorganismo | Morfología   | Reproducción  | Organelas de locomoción  | Respiración   | Nutrición   |
|-------------------------|--|---|--|---|---|
| <b>Protozoos</b>        |  |   |  |   |   |
| Amebas                  | Unicelular; formas de quiste y trofozoito  | Fisión binaria  | Seudópodos   | Anaerobia facultativa   | Asimilación por pinocitosis o fagocitosis                                   |
| Flagelados              | Unicelular; formas de quiste y trofozoito, posiblemente intracelular   | Fisión binaria  | Flagelos   | Anaerobia facultativa   | Difusión simple o ingesta a través de citostoma, pinocitosis o fagocitosis  |
| Ciliados                | Unicelular; quistes y trofozoitos  | Fisión binaria o conjugación                                      | Cilios   | Anaerobia facultativa   | Ingesta a través de citostoma, vacuolas de nutrientes                       |
| Sporozoa                | Unicelular, con frecuencia intracelular; múltiples formas, como trofozoitos, esporozoitos, quistes (ovoquistes), gametos   | Esquizogonia y esporogonia  | Ninguna  | Anaerobia facultativa   | Difusión simple   |
| <b>Hongos</b>           |  |   |  |   |   |
| Microsporidios          | Formas intracelulares obligadas; esporas y células simples, pequeñas   | Fisión binaria, esquizogonia y esporogonia                        | Ninguna  | Anaerobia facultativa   | Difusión simple   |
| <b>Helmintos</b>        |  |   |  |   |   |
| Nematodos               | Multicelular; redondeada; tracto alimentario tubular fusiforme liso; posibilidad de dientes o placas de anclaje  | Sexos separados   | Ausencia de organela única; motilidad muscular activa  | Adultos: generalmente anaerobia; larvas: posiblemente aerobia | Ingesta o absorción de líquidos corporales, tejidos o contenidos digestivos |
| Trematodos              | Multicelular; forma de hoja, con estoma oral y ventral, tracto alimentario ciego   | Hermafrodita (el género <i>Schistosoma</i> posee sexos separados) | Ausencia de organela única; motilidad dirigida por músculos  | Adultos: generalmente anaerobia                               | Ingesta o absorción de líquidos corporales, tejidos o contenidos digestivos |
| Cestodos                | Multicelular; cabeza con cuerpo segmentado (proglótides); ausencia de tracto alimentario; cabeza provista de ganchos y/o ventosas para su unión                          | Hermafrodita  | Ausencia de organela única; generalmente unido a mucosas; motilidad muscular posible (proglótides) | Adultos: generalmente anaerobia                               | Absorción de nutrientes del intestino                                       |
| <b>Artrópodos</b>       |  |   |  |   |   |
| Myriapoda               | Alargados; múltiples patas; cabeza y tronco diferenciados; pinzas venenosas en el primer segmento  | Sexos separados   | Patatas  | Aerobia   | Carnívoros  |
| Pentastomida            | Similares a gusanos; cilíndricos o aplanados; dos regiones corporales diferenciadas; órganos reproductores y digestivos; ausencia de sistema respiratorio y circulatorio | Sexos separados   | Motilidad dirigida por músculos  | Aerobia   | Ingesta de tejidos y líquidos corporales                                    |
| Crustacea               | Caparazón externo duro; un par de maxilares; cinco pares de patas de dos ramas   | Sexos separados   | Patatas  | Aerobia   | Ingesta de tejidos y líquidos corporales, carnívoros                        |
| Chelicerata (Arachnida) | Cuerpo dividido en cefalotórax y abdomen; ocho patas y colmillos venenosos   | Sexos separados   | Patatas  | Aerobia   | Carnívoros  |
| Insecta                 | Cuerpo: cabeza, tórax y abdomen; un par de antenas; tres pares de apéndices, hasta dos pares de alas   | Sexos separados   | Patatas, alas  | Aerobia   | Ingesta de tejidos y fluidos  |



**Tabla 76-4** Transmisión y distribución de los parásitos patógenos

| Microorganismo                                | Forma infectiva               | Mecanismo de propagación                    | Distribución                              |
|---|-------------------------------|---|---|
| <b>Protozoos intestinales</b>                 |                               |   |   |
| <i>Entamoeba histolytica</i>                  | Quiste/trofozoito             | Indirecto (fecal-oral)<br>Directo (venéreo) | Mundial                                   |
| <i>Giardia lamblia</i>                        | Quiste                        | Ruta fecal-oral                             | Mundial                                   |
| <i>Dientamoeba fragilis</i>                   | Trofozoito                    | Ruta fecal-oral                             | Mundial                                   |
| <i>Balantidium coli</i>                       | Quiste                        | Ruta fecal-oral                             | Mundial                                   |
| <i>Cystoisospora belli</i>                    | Ovoquiste                     | Ruta fecal-oral                             | Mundial                                   |
| Género <i>Cryptosporidium</i>                 | Ovoquiste                     | Ruta fecal-oral                             | Mundial                                   |
| <i>Enterocytozoon bieneusi</i>                | Espora                        | Ruta fecal-oral                             | América del Norte, Europa                 |
| <b>Protozoos urogenitales</b>                 |                               |   |   |
| <i>Trichomonas vaginalis</i>                  | Trofozoito                    | Ruta directa (venérea)                      | Mundial                                   |
| <b>Protozoos hemáticos y tisulares</b>        |                               |   |   |
| <i>Naegleria</i> y género <i>Acanthamoeba</i> | Quiste/trofozoito             | Inoculación directa, inhalación             | Mundial                                   |
| Género <i>Plasmodium</i>                      | Esporozoito                   | Mosquito <i>Anopheles</i>                   | Áreas tropicales y subtropicales          |
| Género <i>Babesia</i>                         | Cuerpo piriforme              | Garrapata <i>Ixodes</i>                     | América del Norte, Europa                 |
| <i>Toxoplasma gondii</i>                      | Ovoquiste y quistes tisulares | Ruta fecal-oral, carnivorismo               | Mundial                                   |
| Género <i>Leishmania</i>                      | Promastigote                  | Mosca de la arena <i>Phlebotomus</i>        | Áreas tropicales y subtropicales          |
| <i>Trypanosoma cruzi</i>                      | Tripomastigote                | Mosca reduída                               | América del Norte, del Sur y Central      |
| <i>Trypanosoma brucei</i>                     | Tripomastigote                | Mosca tse-tsé                               | África                                    |
| <b>Nematodos</b>                              |                               |   |   |
| <i>Enterobius vermicularis</i>                | Huevo                         | Ruta fecal-oral                             | Mundial                                   |
| <i>Ascaris lumbricoides</i>                   | Huevo                         | Ruta fecal-oral                             | Áreas con malas condiciones de salubridad |
| Género <i>Toxocara</i>                        | Huevo                         | Ruta fecal-oral                             | Mundial                                   |

## Helmintos

Los helmintos son microorganismos multicelulares complejos, alargados y simétricos bilateralmente. Son considerablemente más grandes que los parásitos protozoos y generalmente son macroscópicos, con tamaños que varían desde menos de 1 mm a 1 m o más. La superficie externa de algunos gusanos está cubierta por una cutícula protectora, que es acelular y puede ser lisa o poseer espículas, espinas o tubérculos. La cubierta protectora de los gusanos planos se conoce como **tegumento**. A menudo los helmintos poseen estructuras de anclaje complejas, como ganchos, ventosas, dientes o placas. Estas estructuras suelen localizarse anteriormente y pueden ser de utilidad para clasificar e identificar los microorganismos (v. [tabla 76-3](#)). Los helmintos suelen presentar sistemas excretores y nerviosos primitivos. Algunos poseen tractos alimentarios; sin embargo, ninguno cuenta con un sistema circulatorio. Los helmintos se dividen en dos filos, los nematelmintos y los platelmintos.

### Nematelmintos

El filo de los Nematelmintos está compuesto por gusanos redondos que poseen cuerpos cilíndricos. Los gusanos redondos presentan sexos separados y cuentan con un sistema digestivo complejo. Los Nematelmintos pueden ser parásitos intestinales o pueden infectar la sangre y los tejidos.

### Platelmintos

El filo de los Platelmintos está compuesto por gusanos planos que poseen cuerpos aplanados, en forma de hoja o con segmentos que parecen franjas. Los platelmintos pueden subdividirse en trematodos y cestodos.

Los trematodos, poseen cuerpos en forma de hoja. La mayoría son hermafroditas; presentan órganos sexuales

masculinos y femeninos en un solo microorganismo. Sus sistemas digestivos son incompletos y sólo presentan tubos parecidos a sacos. Su ciclo vital es complejo; los caracoles son sus primeros hospedadores intermediarios, y otros animales o plantas acuáticas sirven de hospedadores secundarios.

Los cestodos, o tenias, poseen cuerpos compuestos por la sucesión de proglótides o segmentos. Todos son hermafroditas y todos carecen de sistemas digestivos, de modo que absorben los nutrientes a través de las paredes corporales. Los ciclos vitales de algunos cestodos son simples y directos, mientras que otros son complejos y precisan uno o más hospedadores intermediarios.

### Artrópodos

El filo Arthropoda es el grupo más extenso de animales del reino Animalia. Los artrópodos son microorganismos multicelulares complejos que pueden participar directamente en la producción de enfermedades invasivas o superficiales (infestación) o indirectamente como hospedadores intermediarios y vectores de numerosos agentes infecciosos, incluyendo parásitos protozoos y helmintos ([tabla 76-4](#)). Además, el envenenamiento por las mordeduras y picaduras de artrópodos puede producir reacciones adversas en el ser humano que van desde reacciones de hipersensibilidad y alérgicas locales a shock anafiláctico grave y muerte. Existen cinco grupos principales de artrópodos.

### Myriapoda

Los Myriapoda (antes conocidos como Chilopoda) están compuestos por formas terrestres, como el ciempiés. Estos microorganismos son importantes desde el punto de vista médico debido a sus pinzas venenosas, que pueden producir una «mordedura» dolorosa.

**Tabla 76-4** Transmisión y distribución de los parásitos patógenos (*cont.*)

| Microorganismo                            | Forma infectiva                               | Mecanismo de propagación  | Distribución   |
|---|---|---|--|
| <i>Trichuris trichiura</i>                | Huevo   | Ruta fecal-oral   | Mundial  |
| <i>Ancylostoma duodenale</i>              | Larva filariforme                             | Penetración cutánea directa a partir de suelo contaminado           | Áreas tropicales y subtropicales   |
| <i>Necator americanus</i>                 | Larva filariforme                             | Penetración cutánea directa, autoinfección                          | Áreas tropicales y subtropicales   |
| <i>Strongyloides stercoralis</i>          | Larva filariforme                             | Penetración cutánea directa, autoinfección                          | Áreas tropicales y subtropicales   |
| <i>Trichinella spiralis</i>               | Larva enquistada en tejidos                   | Carnivorismo  | Mundial  |
| <i>Wuchereria bancrofti</i>               | Larva de tercera fase                         | Mosquito  | Áreas tropicales y subtropicales   |
| <i>Brugia malayi</i>                      | Larva de tercera fase                         | Mosquito  | Áreas tropicales y subtropicales   |
| <i>Loa loa</i>                            | Larva filariforme                             | Mosca <i>Chrysops</i>   | África   |
| Género <i>Mansonella</i>                  | Larva de tercera fase                         | Ceratopogónidos o moscas negras                                     | África, América Central y del Sur  |
| <i>Onchocerca volvulus</i>                | Larva de tercera fase                         | Mosca negra <i>Simulium</i>   | África, América Central y del Sur  |
| <i>Dracunculus medinensis</i>             | Larva de tercera fase                         | Ingesta de <i>Cyclops</i> infectados                                | África, Asia   |
| <i>Dirofilaria immitis</i>                | Larva de tercera fase                         | Mosquito  | Japón, Australia, Estados Unidos   |
| <b>Trematodos</b>                         |   |   |  |
| <i>Fasciolopsis buski</i>                 | Metacercaria                                  | Ingesta de metacercarias enquistadas en plantas acuáticas           | China, sudeste asiático, India   |
| <i>Fasciola hepatica</i>                  | Metacercaria                                  | Metacercarias en plantas acuáticas                                  | Mundial  |
| <i>Opisthorchis (Clonorchis) sinensis</i> | Metacercaria                                  | Metacercarias enquistadas en pescado de agua dulce                  | China, Japón, Corea, Vietnam   |
| <i>Paragonimus westermani</i>             | Metacercaria                                  | Metacercarias enquistadas en crustáceos de agua dulce               | Asia, África, India, Latinoamérica   |
| Género <i>Schistosoma</i>                 | Cercaria                                      | Penetración directa de la piel por cercarias libres en agua         | Asia, África, India, Latinoamérica   |
| <b>Cestodos</b>                           |   |   |  |
| <i>Taenia solium</i>                      | Cisticercos, proglótidos o huevos embrionados | Ingesta de cerdo infectado; ingesta de huevos (cisticercosis)       | Países donde se come cerdo: África, sudeste asiático, China, Latinoamérica |
| <i>Taenia saginata</i>                    | Cisticercos                                   | Ingesta de cisticercos en la carne                                  | Mundial  |
| <i>Diphyllobothrium latum</i>             | Espargano                                     | Ingesta de esparganos en el pescado                                 | Mundial  |
| <i>Echinococcus granulosus</i>            | Huevo embrionado                              | Ingesta de huevos a partir de cánidos infectados                    | Países que crían ovejas: Europa, Asia, África, Australia, Estados Unidos   |
| <i>Echinococcus multilocularis</i>        | Huevo embrionado                              | Ingesta de huevos en animales infectados, ruta fecal-oral           | Canadá, norte de Estados Unidos, Europa central                            |
| <i>Hymenolepis nana</i>                   | Huevo embrionado                              | Ingesta de huevos, ruta fecal-oral                                  | Mundial  |
| <i>Hymenolepis diminuta</i>               | Cisticercos                                   | Ingesta de larvas de escarabajo infectadas en cereales contaminados | Mundial  |
| <i>Dipylidium caninum</i>                 | Cisticercoide                                 | Ingesta de pulgas infectadas  | Mundial  |

### Pentastomida

Los pentastómidos, o gusanos con forma de lengua, son endoparásitos que succionan la sangre de reptiles, pájaros y mamíferos. Los pentastómidos adultos son parásitos blancos y cilíndricos o aplanados que poseen dos regiones corporales distintas: un cefalotórax anterior y un abdomen. Los seres humanos pueden ser hospedadores intermediarios de estos parásitos.

### Crustacea

En los crustáceos se engloban formas acuáticas familiares, como cangrejos de agua dulce o salada, gambas y copépodos. Algunos de ellos participan como hospedadores intermediarios en los ciclos vitales de varios helmintos intestinales o sanguíneos y tisulares.

### Chelicerata

Los Chelicerata (antes conocidos como Arachnida) están compuestos por formas terrestres familiares, como ácaros, garrapatas, arañas y escorpiones. A diferencia de los insectos, estos animales carecen de alas o antenas y los adultos poseen cuatro pares de patas, a diferencia de los tres pares de los

insectos. De importancia médica son aquellos que sirven de vectores de enfermedades microbianas (ácaros y garrapatas) o los animales venenosos que muerden (arañas) o producen picaduras (escorpiones).

### Insecta

Los insectos pueden ser formas terrestres y acuáticas familiares, como mosquitos, moscas, quironómidos, pulgas, piojos, avispas y hormigas. Tienen alas y antenas y las formas adultas poseen tres pares de patas. De importancia médica son los numerosos insectos que sirven de vectores en las enfermedades microbianas (mosquitos, pulgas, piojos y chinches) o los animales venenosos que producen picaduras (abejas, avispas y hormigas).

## FISIOLOGÍA Y REPLICACIÓN

### Protozoa

Los requerimientos nutricionales de los parásitos protozoos generalmente son simples y precisan la asimilación de nutrientes orgánicos. Las amebas, los ameboflagelados y otros

protozoos llevan a cabo esta asimilación por el primitivo proceso de pinocitosis o fagocitosis de materia soluble o particulada (v. [tabla 76-3](#)). El material asimilado es englobado en vacuolas digestivas. Los flagelados y los ciliados generalmente ingieren alimentos a través de una estructura o zona determinada, el peristoma o el citostoma. Otros parásitos unicelulares, como los microsporidios intracelulares, asimilan nutrientes mediante difusión simple. El material alimenticio ingerido puede ser retenido en gránulos intracitoplasmáticos o en vacuolas. Las partículas no digeridas y los desechos pueden eliminarse de la célula mediante extrusión del material por la superficie celular. La respiración en la mayoría de los parásitos protozoos se lleva a cabo mediante procesos anaerobios facultativos.

Para asegurar la supervivencia en condiciones ambientales desfavorables o adversas, muchos parásitos protozoos se transforman en un quiste que es menos activo metabólicamente. Este quiste está rodeado por una pared celular externa gruesa capaz de proteger al microorganismo de agresiones físicas y químicas que de otro modo serían letales. La forma de quiste es una parte integral del ciclo vital de muchos parásitos protozoos y facilita la transmisión del microorganismo de hospedador a hospedador en el ambiente externo (v. [tabla 76-4](#)). Los parásitos que no pueden formar quistes dependen de la transmisión directa de hospedador a hospedador o precisan de un artrópodo vector para completar sus ciclos vitales (v. [tabla 76-4](#)).

Además de la formación de quistes, muchos parásitos protozoos han desarrollado mecanismos inmunoelusivos complejos que les permiten responder a los ataques del sistema inmunitario del hospedador cambiando continuamente sus antígenos de superficie, asegurando de este modo su supervivencia continuada en el interior del hospedador. La reproducción entre los protozoos tiene lugar generalmente mediante fisión binaria (merogonia), aunque el ciclo vital de algunos protozoos, como los esporozoos, incluye ciclos de fisión múltiple (esquizogonia), alternando con un período de reproducción sexual (esporogonia o gametogonia).

## Animalia (Metazoa)

### Helminths

Los requerimientos nutricionales de los parásitos helmínticos son satisfechos mediante la ingesta activa de líquidos y/o tejidos del hospedador, que produce destrucción tisular, o mediante la absorción más pasiva de nutrientes de los líquidos del entorno y del contenido intestinal (v. [tabla 76-3](#)). La motilidad muscular de muchos helmintos consume una gran cantidad de energía y los gusanos metabolizan los hidratos de carbono con rapidez. Los nutrientes son almacenados en forma de glucógeno, que se encuentra presente en cantidades elevadas en la mayoría de los helmintos. Similar a la respiración de los protozoos, la respiración de los helmintos es principalmente anaerobia, aunque las formas larvianas pueden precisar oxígeno.

Una proporción importante de los requerimientos energéticos de los helmintos es consumida en los procesos reproductivos. Muchos gusanos son muy prolíficos; producen hasta 200.000 descendientes cada día. Por lo general, los parásitos helmínticos depositan huevos (ovíparos), aunque algunas especies pueden reproducirse albergando embriones (vivíparos). Las larvas resultantes son siempre morfológicamente distintas a los parásitos adultos y deben sufrir varias etapas de desarrollo o mudas antes de alcanzar la forma adulta.

La principal barrera protectora de la mayoría de los helmintos es su capa externa resistente (cutícula o tegumento).

Los gusanos también pueden secretar enzimas que destruyen las células del hospedador y neutralizan los mecanismos de defensa celulares e inmunológicos. Al igual que los parásitos protozoos, algunos helmintos poseen la capacidad de alterar las propiedades antigénicas de sus superficies externas y, por tanto, de eludir la respuesta inmunitaria del hospedador. Lo anterior se consigue en parte incorporando los antígenos del hospedador en su capa cuticular externa. De este modo el gusano evita el reconocimiento inmunológico y en algunas enfermedades (p. ej., la esquistosomiasis) permite al parásito sobrevivir en el interior del hospedador durante décadas.

### Artrópodos

Los artrópodos poseen cuerpos segmentados, pares de apéndices articulados y sistemas nerviosos y digestivos bien desarrollados. Presentan sexos separados. La respiración de las formas acuáticas se realiza mediante branquias y la de las formas terrestres, mediante estructuras corporales tubulares. Todos poseen una cobertura dura de quitina a modo de exoesqueleto.

## RESUMEN

El conocimiento por parte de los médicos de las enfermedades parasitarias es indudablemente más crítico en la actualidad que en cualquier momento en la historia de la práctica médica. Los médicos deben estar preparados hoy en día para informar a los pacientes acerca de las medidas de protección frente al paludismo y los riesgos de beber agua y comer fruta y verduras frescas en áreas remotas a las que tienen pensado viajar. Con este conocimiento de las enfermedades parasitarias, el médico también puede evaluar los signos, los síntomas y los períodos de incubación en los viajeros que vuelven, establecer un diagnóstico y comenzar el tratamiento en un paciente con una posible enfermedad parasitaria. También se deben conocer y tener en cuenta los riesgos de las enfermedades parasitarias en los pacientes inmunodeprimidos.

La formación adecuada acerca de las enfermedades parasitarias en el currículum médico no puede dejar de destacarse como un requisito para los médicos que deben atender a personas que viajan a países extranjeros y a poblaciones de refugiados. Muchos de los parásitos importantes responsables de las enfermedades en el ser humano son transmitidos por artrópodos vectores o se adquieren por el consumo de alimentos o agua contaminados. Los diversos modos de transmisión y distribución de las enfermedades parasitarias se presentan en detalle en los siguientes capítulos; los datos de la [tabla 76-4](#) se exponen a modo de resumen.

## PREGUNTAS

1. *¿Cómo se adaptan los protozoos a las condiciones ambientales adversas?*
2. *¿Qué forma morfológica es importante en la transmisión de los protozoos de hospedador a hospedador?*
3. *¿Cómo evitan los helmintos, como los esquistosomas, la respuesta inmunitaria del hospedador?*
4. *¿Cómo causan los artrópodos enfermedades en el ser humano?*

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

**BIBLIOGRAFÍA**

- Cavalier-Smith T: A revised six-kingdom system of life, *Biol Rev* 73:203-266, 1998.
- Cox FEG: History of human parasitology, *Clin Microbiol Rev* 15:595-612, 2002.
- Cox FEG: Taxonomy and classification of human parasites. In Versalovic J, et al, editor: *Manual of clinical microbiology*, ed 10, Washington, DC, 2011, American Society for Microbiology Press.
- Edwards G, Krishna S: Pharmacokinetic and pharmacodynamic issues in the treatment of parasite infections, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 23:233-242, 2004.
- Garcia LS: *Diagnostic medical parasitology*, ed 5, Washington, DC, 2006, American Society for Microbiology Press.
- Hoetz PJ, Molyneux DH, Fenwick A, et al: Control of neglected tropical diseases, *N Engl J Med* 357:1018-1027, 2007.
- John DT, Petri WA Jr: *Markell and Voge's medical parasitology*, ed 9, St Louis, 2006, Saunders.
- Versalovic J, et al: *Manual of clinical microbiology*, ed 10, Washington, DC, 2011, American Society for Microbiology Press.

## RESPUESTAS

---

1. Los protozoos se adaptan a las condiciones adversas transformándose en una forma quística que es menos activa metabólicamente. Este quiste se encuentra rodeado de una pared celular externa gruesa capaz de proteger al microorganismo de agresiones físicas y químicas que de otra manera serían letales.

2. La forma de quiste.

3. Mediante alteración de las propiedades antigénicas de sus superficies externas, lo que se debe en parte a la incorporación de los antígenos del hospedador en su capa cuticular externa.

4. Pueden participar directamente produciendo enfermedades invasivas o superficiales (infestación) o indirectamente como hospedadores intermediarios y vectores de numerosos agentes infecciosos. Además, el envenenamiento causado por la mordedura y la picadura de los artrópodos puede producir reacciones adversas en el ser humano.

# Patogenia de las parasitosis

Dada la amplia diversidad que existe entre los parásitos humanos, no es sorprendente que la patogenia de las enfermedades producidas por protozoos o helmintos sea altamente variable. Aunque los diversos parásitos humanos muestran un extenso abanico de mecanismos patógenos directos, en la mayoría de las ocasiones los propios microorganismos no son altamente virulentos y/o son incapaces de replicarse en el interior del hospedador. De este modo, la gravedad de la enfermedad provocada por numerosos parásitos se encuentra relacionada con la dosis infecciosa y la cifra de microorganismos adquirida a lo largo del tiempo. A diferencia de numerosas infecciones bacterianas y víricas, las parasitosis son, con frecuencia, crónicas y se prolongan a lo largo de meses a años. Las exposiciones repetidas conducen a la acumulación de una carga cada vez mayor de parásitos. Cuando la infección por un microorganismo concreto se asocia a una potente respuesta inmunitaria, existe de forma indudable una considerable contribución inmunopatológica en las manifestaciones de la enfermedad atribuidas a la infección.

Los factores importantes asociados a la patogenicidad de los parásitos se enumeran en el [cuadro 77-1](#). Los parásitos son casi siempre exógenos al hospedador humano y, por este motivo, deben entrar en el interior del organismo mediante ingesta o penetración directa a través de las barreras anatómicas. El tamaño del inóculo y la duración de la exposición ejercen una importante influencia sobre el potencial de un microorganismo para causar la enfermedad. Además, la vía de exposición es clave para la mayoría de microorganismos. Por ejemplo, las cepas patógenas de *Entamoeba histolytica* probablemente no provocarán enfermedad cuando exista una exposición directa sobre la piel intacta, pero pueden causar una disentería grave tras su ingesta por vía oral. Numerosos parásitos presentan medios autodirigidos de invasión del hospedador humano. Una vez que se ha producido la invasión, los parásitos se unen a células u órganos específicos del hospedador, eluden los mecanismos de detección inmunitaria, se replican (la mayoría de protozoos y algunos helmintos), producen sustancias tóxicas que destruyen tejidos y provocan una enfermedad secundaria a la propia respuesta inmunitaria del hospedador (v. [cuadro 77-1](#)). Además, ciertos parásitos obstruyen y lesionan físicamente órganos y tejidos debido solamente a su tamaño. En este capítulo se exponen los factores que son importantes para la patogenicidad de los parásitos y se proporcionan ejemplos de microorganismos y procesos patológicos relacionados con cada uno de estos factores.

## EXPOSICIÓN Y ENTRADA

Aunque numerosas enfermedades infecciosas están provocadas por microorganismos **endógenos** que forman parte de la flora normal del hospedador humano, no sucede así en la mayoría de las enfermedades causadas por parásitos como los protozoos y los helmintos. Estos microorganismos se adquieren casi siempre a partir de una fuente **exógena** y, de

este modo, han desarrollado numerosos métodos para penetrar en el organismo del hospedador. Las vías más frecuentes de entrada son la ingesta por vía oral o la penetración directa a través de la piel u otras superficies ([tabla 77-1](#)). La transmisión de las enfermedades parasitarias se encuentra frecuentemente facilitada por la contaminación del entorno con desechos animales y humanos. Este aspecto es ampliamente aplicable a los trastornos que se transmiten mediante la vía fecal-oral, aunque también es aplicable a las infecciones por helmintos, como la uncinariosis y la estrogiloidiosis, que dependen de la penetración de la piel por las larvas.

Numerosas enfermedades parasitarias se adquieren por la picadura de **artrópodos** vectores. La transmisión de la enfermedad por esta vía es extraordinariamente eficaz, como pone de manifiesto la amplia distribución de enfermedades como el paludismo, la tripanosomiasis y la filariasis. La [tabla 77-1](#) enumera diversos parásitos y sus vías de entrada. Esta recopilación no debe considerarse exhaustiva; más bien, la lista proporciona ejemplos de algunos de los parásitos más frecuentes y los medios por los que penetran en el organismo humano.

Los factores adicionales que determinan el resultado de la interacción entre el hospedador y el parásito son la **vía de exposición** y el **tamaño del inóculo**. La mayoría de los parásitos humanos presentan un abanico limitado de órganos o tejidos en los que pueden replicarse o sobrevivir. Por ejemplo, el simple contacto cutáneo con la mayoría de los protozoos intestinales no provoca enfermedad; así, estos microorganismos deben ser ingeridos para que se inicie el proceso. Además, es necesaria una cantidad mínima de microorganismos para establecer la infección. Aunque ciertas enfermedades parasitarias pueden adquirirse mediante la ingesta o la inoculación de un pequeño número de microorganismos, normalmente se precisa un inóculo de mayor tamaño. Mientras que un individuo puede contraer el paludismo por la simple picadura de un mosquito hembra infectado, normalmente se precisan inóculos mayores para producir enfermedades como la amebiasis en el ser humano.

## ADHESIÓN Y REPLICACIÓN

La mayoría de las infecciones se inician mediante la unión del microorganismo a los tejidos del hospedador, seguida de la replicación para establecer la colonización. El ciclo vital de un parásito se basa en los **tropismos tisulares** y de especie, lo que determina los tejidos u órganos del hospedador en los que el parásito puede sobrevivir. La unión del parásito a las células o tejidos del hospedador puede ser relativamente inespecífica, puede estar mediada por partes de la boca mecánicas o implicadas en las picaduras o puede darse a través de la interacción de estructuras de la superficie del parásito conocidas como **adhesinas** y los receptores glucoproteicos o glucolípidos presentes en algunos tipos celulares, aunque no en otros. Entre las estructuras de superficie específicas que

CUADRO 77-1

**Factores asociados a la patogenicidad parasitaria**

- Exposición y dosis infecciosa
- Penetración de barreras anatómicas
- Unión
- Replicación
- Lesión tisular y celular
- Alteración, elusión e inactivación de las defensas del hospedador

facilitan la adhesión del parásito figuran ciertas **glucoproteínas** de superficie, como las glicoforinas A y B, los receptores del complemento, los componentes adsorbidos de la cascada del complemento, la fibronectina y los conjugados de N-acetilglucosamina. En la [tabla 77-2](#) se muestran ejemplos de algunos de los mecanismos de adherencia identificados en los parásitos humanos.

*E. histolytica* es un buen modelo sobre la importancia de las **adhesinas** en la virulencia. La patogenia de la amebiosis invasiva depende de la adhesión de las amebas a la capa mucosa del colon, la unión del parásito al epitelio colónico y su lisis, así como de la presencia de células inflamatorias agudas y la resistencia de los trofozoítos amebianos frente a los mecanismos inmunitarios celulares o humorales de defensa del hospedador. La adhesión amebiana a mucinas colónicas, células epiteliales y leucocitos se encuentra mediada por una lectina de superficie inhibida por la galactosa (gal) o por la N-acetil-D-galactosamina (GalNAc). La unión de la lectina de adherencia inhibida por la galactosa a carbohidratos presentes en la superficie de las células del hospedador es necesaria para que los trofozoítos de *E. histolytica* ejerzan su actividad citolítica. La presencia de la lectina de adherencia inhibida por la galactosa es una característica que distingue las cepas de *E. histolytica* patógenas de las no patógenas.

Se han asociado diversos mecanismos de unión a infecciones específicas. Por ejemplo, el **antígeno del grupo sanguíneo Duffy** actúa como un sitio de unión para *Plasmodium vivax*. Los eritrocitos de la mayoría de las personas de África Occidental, a diferencia de los europeos, carecen del antígeno Duffy. De esta forma, el paludismo que provoca *P. vivax* es casi desconocido en África Occidental. Las estructuras físicas de los parásitos pueden interactuar con las moléculas de adhesión para promover la unión a las células del hospedador. *Giardia lamblia* es un parásito protozoario que utiliza un disco ventral para unirse al epitelio intestinal mediante un

**Tabla 77-1** Vías de entrada de los parásitos

| Vía                                    | Ejemplos   |
|--|--|
| Ingesta                                | Género <i>Giardia</i> , <i>Entamoeba histolytica</i> , género <i>Cryptosporidium</i> , cestodos, nematodos |
| Penetración directa                    |  |
| Picadura de artrópodos                 | Paludismo, género <i>Babesia</i> , filaria, género <i>Leishmania</i> , tripanosomas                        |
| Penetración transplacentaria           | <i>Toxoplasma gondii</i>   |
| Penetración directa del microorganismo | Anquilostoma duodenal, género <i>Strongyloides</i> , esquistosomas   |

agarre o un mecanismo de succión. Dos adhesinas identificadas recientemente, la lectina de *G. lamblia* activada por la tripsina (taglina) y la molécula-1 de adherencia de *G. lamblia* (GLAM-1), pueden desempeñar también una importante función en la unión a los enterocitos. Se considera que el contacto inicial del parásito con la superficie intestinal se ve facilitado por la taglina, que se encuentra distribuida sobre la superficie del parásito, y que la GLAM-1 específica del disco es la responsable de la ávida unión del disco a la superficie del enterocito.

Tras su unión a la célula o al tipo tisular específicos, el parásito puede llevar a cabo la replicación como siguiente paso para establecer la infección. La mayoría de los parásitos protozoarios se replican de forma intracelular o extracelular en el hospedador humano, mientras que generalmente no se observa replicación en los helmintos capaces de establecer una infección en el ser humano.

La temperatura puede desempeñar igualmente un destacado papel en la capacidad de los parásitos para infectar un hospedador y provocar una enfermedad. Este aspecto se ilustra bien en el género *Leishmania*. *Leishmania donovani* se replica adecuadamente a 37 °C y provoca la leishmaniasis visceral que afecta a la médula ósea, el hígado y el bazo. Por el contrario, *Leishmania tropica* crece satisfactoriamente a temperaturas de 25-30 °C, pero lo hace con dificultad a 37 °C, y provoca una infección cutánea de la piel sin afectación de órganos más profundos.

**LESIONES CELULARES Y TISULARES**

Aunque ciertos microorganismos pueden provocar enfermedad mediante la multiplicación localizada y la elaboración de potentes **toxinas** microbianas, la mayoría de los parásitos inician el proceso de la enfermedad mediante la invasión de los tejidos normalmente estériles y su ulterior replicación y

**Tabla 77-2** Ejemplos de mecanismos de adherencia de los parásitos

| Microorganismo  | Enfermedad           | Diana                       | Mecanismo de unión y receptor  |
|---|----------------------|-----------------------------|--|
| <i>Plasmodium vivax</i>                                   | Paludismo            | Eritrocito                  | Merozoíto (unión no mediada por el complemento), antígeno Duffy  |
| <i>Plasmodium falciparum</i>                              | Paludismo            | Eritrocito                  | Merozoíto y glicoforinas A y B   |
| Género <i>Babesia</i>                                     | Babesiosis           | Eritrocito                  | Receptor mediado por el complemento C3b  |
| <i>Giardia lamblia</i>                                    | Diarrea              | Epitelio duodenal y yeyunal | Lectina de <i>G. lamblia</i> activada por la tripsina y manosa 6-fosfato. Molécula-1 de adhesión de <i>G. lamblia</i> en disco |
| <i>Entamoeba histolytica</i>                              | Disentería           | Epitelio colónico           | Conjugados de lectina y N-acetilglucosamina  |
| <i>Trypanosoma cruzi</i>                                  | Enfermedad de Chagas | Fibroblasto                 | Penetrina, fibronectina y receptor de la fibronectina  |
| <i>Leishmania major</i>                                   | Leishmaniasis        | Macrófago                   | C3bi y CR3 adsorbidos  |
| <i>Leishmania mexicana</i>                                | Leishmaniasis        | Macrófago                   | Glucoproteína de superficie (gp63) y CR2   |
| <i>Necator americanus</i><br><i>Ancylostoma duodenale</i> | Anquilostomiasis     | Epitelio intestinal         | Partes de la boca mecánicas o implicadas en las picaduras  |

**Tabla 77-3** Algunos mecanismos patológicos en las enfermedades parasitarias

| Mecanismo   | Ejemplos  |
|---|---|
| <b>Productos tóxicos del parásito</b>                   |   |
| Enzimas hidrolíticas, proteinasas, colagenasa, elastasa | Esquistosomas (cercarias), género <i>Strongyloides</i> , anquilostoma duodenal, <i>Entamoeba histolytica</i> , tripanosomas africanos, <i>Plasmodium falciparum</i> |
| Ionóforos amebianos                                     | <i>E. histolytica</i>   |
| Endotoxinas   | Tripanosomas africanos, <i>Plasmodium falciparum</i>  |
| Catabolitos indoles                                     | Tripanosomas  |
| <b>Lesión tisular mecánica</b>                          |   |
| Bloqueo de órganos internos                             | Género <i>Ascaris</i> , tenias, esquistosomas, filaria  |
| Atrofia por presión                                     | Género <i>Echinococcus</i> , género <i>Cysticercus</i>  |
| Migración a través de los tejidos                       | Larvas de helmintos   |
| <b>Inmunopatología</b>                                  |   |
| Hipersensibilidad                                       | Véase la tabla 77-4   |
| Autoinmunidad   | Véase la tabla 77-4   |
| Enteropatías con pérdida de proteínas                   | Anquilostoma duodenal, tenia, género <i>Giardia</i> , género <i>Strongyloides</i>   |
| Cambios metaplásicos                                    | Género <i>Opisthorchis</i> (gusanos trematodos hepáticos), esquistosomas  |

destrucción. En general, no se conoce ningún caso de producción de toxinas con potencias comparables a las de las toxinas bacterianas clásicas, como la toxina del carbunco y la toxina botulínica, por parte de los protozoos y los helmintos; sin embargo, las parasitosis pueden establecerse mediante la elaboración de productos tóxicos, lesiones tisulares mecánicas y reacciones inmunopatológicas (tabla 77-3).

Numerosos autores han sugerido que los productos tóxicos elaborados por los parásitos protozoarios originan al menos ciertos aspectos de su patología (v. tabla 77-3). Pueden secretar **proteasas** y **fosfolipasas**, que se liberan como consecuencia de la destrucción de los parásitos. Estas enzimas pueden provocar la destrucción de las células del hospedador, respuestas inflamatorias y una elevada patología tisular. Por ejemplo, el parásito intestinal *E. histolytica* sintetiza proteinasas que pueden degradar la membrana basal epitelial y las proteínas de anclaje celular con el fin de disgregar las capas celulares del epitelio. Además, la ameba produce

fosfolipasas y una proteína parecida a los ionóforos que lisa los neutrófilos del hospedador, provocando la liberación de los constituyentes de los neutrófilos que son tóxicos para los tejidos del hospedador. La expresión de ciertas proteinasas aumenta de forma relativa la virulencia de la cepa de *E. histolytica*. A diferencia de los parásitos protozoarios, muchas de las consecuencias patógenas de las infecciones por helmintos se relacionan con el tamaño, la movilidad y la longevidad de los parásitos. El hospedador se encuentra expuesto a una lesión a largo plazo y a una estimulación inmunitaria, así como a las consecuencias físicas de la presencia de cuerpos extraños de gran tamaño. Las formas más obvias de lesión directa por parte de parásitos helmínticos son las procedentes de la obstrucción mecánica de los órganos internos o de los efectos de la presión ejercida por los parásitos en proceso de crecimiento. Los grandes microorganismos adultos de la especie *Ascaris* pueden obstruir físicamente el intestino y los conductos biliares. De igual forma, la obstrucción del flujo linfático, que conduce a elefantiasis, se asocia a la presencia de microorganismos adultos de la especie *Wuchereria* en el sistema linfático. Ciertas manifestaciones neurológicas de la cisticercosis se deben a la presión ejercida por la lenta expansión de los quistes larvarios de *Taenia solium* en el sistema nervioso central (SNC) y los ojos. La migración de los helmintos (normalmente las formas larvarias) a través de tejidos orgánicos como la piel, los pulmones, el hígado, el intestino, los ojos y el SNC puede ocasionar lesiones directas a los tejidos e iniciar reacciones de hipersensibilidad.

Como sucede con numerosos agentes infecciosos, las manifestaciones de las parasitosis no sólo se deben a la lesión mecánica o química de los tejidos producida por el parásito, sino también a las respuestas del hospedador frente a la presencia del parásito. La hipersensibilidad celular se observa en la enfermedad helmíntica y en la protozoaria (tabla 77-4). Durante una parasitosis, los productos de las células del hospedador, como las citocinas y las linfocinas, son liberados desde las células activadas. Estos mediadores influyen en el comportamiento de otras células y pueden contribuir directamente a la patogenia de las parasitosis. Las **reacciones inmunopatológicas** van desde reacciones anafilácticas agudas hasta reacciones de hipersensibilidad retardada mediadas por células (v. tabla 77-4). Debido a que muchos parásitos tienen una vida prolongada, numerosos cambios inflamatorios se convierten en irreversibles y originan cambios funcionales en los tejidos. Como ejemplos de este fenómeno figuran la hiperplasia de los conductos biliares derivada de la presencia de gusanos trematodos hepáticos y la fibrosis extensa que conduce a la disfunción hepática y genitourinaria habitual

**Tabla 77-4** Reacciones inmunopatológicas a las parasitosis

| Reacción                                | Mecanismo   | Resultado   | Ejemplo   |
|---|---|---|---|
| Tipo 1: anafiláctica                    | Antígeno + anticuerpo inmunoglobulina E unidos a la mayoría de células: liberación de histaminas                              | Shock anafiláctico; broncoespasmo; inflamación local  | Infección por helmintos, tripanosomiasis africana |
| Tipo 2: citotóxica                      | Anticuerpo + antígeno en la superficie celular: activación del complemento o citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos | Lisis de células portadoras de antígenos microbianos  | Infección por <i>Trypanosoma cruzi</i>            |
| Tipo 3: inmunocomplejos                 | Complejo anticuerpo + antígeno extracelular   | Inflamación y lesión tisular; depósito de inmunocomplejos en los glomérulos renales, articulaciones, vasos sanguíneos cutáneos, cerebro; glomerulonefritis y vasculitis | Paludismo, esquistosomiasis, tripanosomiasis      |
| Tipo 4: mediada por células (retardada) | Reacción de linfocitos T sensibilizados con el antígeno, liberación de linfocinas, desencadenamiento de citotoxicidad         | Inflamación, acumulación de células mononucleares, activación de los macrófagos<br>Lesión tisular   | Leishmaniasis, esquistosomiasis, tripanosomiasis  |



**Tabla 77-5** Interferencia microbiana o elusión de las defensas inmunológicas

| Tipo de interferencia o elusión                   | Mecanismo  | Ejemplos   |
|---|--|--|
| Variación antigénica                              | Variación de los antígenos de superficie en el interior del hospedador   | Tripanosomas africanos, género <i>Plasmodium</i> , género <i>Babesia</i> , género <i>Giardia</i>   |
| Mimetismo molecular                               | Antígenos microbianos simulando los antígenos del hospedador, lo que conduce a una escasa respuesta de anticuerpos   | Género <i>Plasmodium</i> , tripanosomas, esquistosomas   |
| Ocultación del sitio antigénico (enmascaramiento) | Adquisición del recubrimiento de las moléculas del hospedador  | Quiste hidatídico, filaria, esquistosomas, tripanosomas  |
| Localización intracelular                         | Incapacidad para exponer el antígeno microbiano sobre la superficie de las células del hospedador<br>Inhibición de la fusión fagolisosómica<br>Salida del fagosoma al citoplasma con la subsiguiente replicación | Género <i>Plasmodium</i> (eritrocitos), tripanosomas, género <i>Leishmania</i> , género <i>Toxoplasma</i><br>Género <i>Toxoplasma</i><br>Género <i>Leishmania</i> , <i>Trypanosoma cruzi</i> |
| Inmunodepresión                                   | Supresión de las respuestas celulares B y T específicas de los parásitos<br>Degradación de las inmunoglobulinas  | Tripanosomas, género <i>Plasmodium</i><br>Esquistosomas  |

en la esquistosomiasis crónica. La migración de las larvas de helmintos a través de tejidos como la piel, los pulmones, el hígado, el intestino, el SNC y los ojos produce cambios inflamatorios de origen inmunitario en estas estructuras. Finalmente, las alteraciones inflamatorias crónicas que se dan alrededor de parásitos como *Opisthorchis sinensis* y *Schistosoma haematobium* se han relacionado con la inducción de modificaciones carcinomatosas en los conductos biliares y en la vejiga urinaria, respectivamente.

## ROTURA, EVASIÓN E INACTIVACIÓN DE LAS DEFENSAS DEL HOSPEDADOR

Aunque los procesos de destrucción celular y tisular son con frecuencia suficientes para iniciar la enfermedad clínica, el parásito debe ser capaz de evadir el sistema inmunitario de defensa del hospedador para que se mantenga el proceso patológico. Al igual que otros microorganismos, los parásitos desencadenan respuestas inmunitarias humorales y celulares; sin embargo, los parásitos son particularmente expertos en interferir en estos mecanismos de defensa o evitarlos (tabla 77-5).

Los microorganismos pueden modificar la expresión antigénica, como se observa en los tripanosomas africanos. La rápida variación de la expresión de los antígenos en los glucocálices de estos microorganismos tiene lugar cada vez que el hospedador muestra una nueva respuesta humoral. Se han observado cambios similares en las especies de *Plasmodium*, *Babesia* y *Giardia*. Algunos microorganismos pueden producir antígenos que imitan a los antígenos del hospedador (**mimetismo**) o adquieren moléculas del hospedador que ocultan el lugar antigénico (**enmascaramiento**) y evitan su reconocimiento por el sistema inmunitario del hospedador.

Numerosos parásitos protozoarios eluden la respuesta inmunitaria al adoptar una localización intracelular en el hospedador. Los microorganismos que residen en los macrófagos han desarrollado una diversidad de mecanismos para evitar la muerte intracelular. Entre ellos se encuentran la prevención de la fusión por fagolisosomas, la resistencia a la destrucción por exposición a las enzimas lisosómicas y la «fuga» de las células fagocitadas del fagosoma hacia el citoplasma con la posterior replicación del microorganismo (v. tabla 77-5).

Con frecuencia tiene lugar una inmunodepresión del hospedador durante la evolución de las parasitosis. La inmunodepresión puede ser específica del parásito o generalizada, lo

que implica una respuesta a diversos antígenos parasitarios y no parasitarios. Como mecanismos responsables de esta situación se han propuesto la sobrecarga antigénica, la competitividad antigénica, la inducción de células supresoras y la producción de factores supresores específicos de los linfocitos. Ciertos helmintos, como *Schistosoma mansoni*, pueden sintetizar también proteinasas capaces de degradar las inmunoglobulinas.

## PREGUNTAS

1. ¿Cuáles son las formas más frecuentes de entrada de los parásitos en el hospedador humano?
2. Enumere dos factores que determinen el resultado de la interacción entre el parásito y el hospedador.
3. Cite un ejemplo de una adhesina que esté relacionada directamente con la virulencia de un parásito.
4. Enumere tres mecanismos patológicos que se consideren importantes en las enfermedades parasitarias.
5. ¿Cómo pueden resistir los parásitos la acción inmunitaria? Cite al menos un ejemplo de cada mecanismo.
6. Enumere los cuatro tipos de reacciones inmunopatológicas que tienen lugar en las enfermedades parasitarias y aporte ejemplos de cada una de ellas.

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

## BIBLIOGRAFÍA

Choi BI, et al: Clonorchiasis and cholangiocarcinoma: etiologic relationship and imaging diagnosis, *Clin Microbiol Rev* 17:540-552, 2004.  
 Clark IA, et al: Pathogenesis of malaria and clinically similar conditions, *Clin Microbiol Rev* 17:509-539, 2004.  
 Cunningham MW, Fujinami RS: *Molecular mimicry, microbes, and autoimmunity*, Washington, DC, 2000, American Society for Microbiology Press.  
 Espinosa-Cantellano M, Martínez-Palomo A: Pathogenesis of intestinal amebiasis: from molecules to disease, *Clin Microbiol Rev* 13:318-331, 2000.  
 Girones N, Cuervo H, Fresno M: *Trypanosoma cruzi*-induced molecular mimicry and Chagas disease, *Curr Top Microbiol Immunol*, vol 296, Berlin, 2005, Springer-Verlag.  
 Graczyk TK, Knight R, Tamang L: Mechanical transmission of human protozoan parasites by insects, *Clin Microbiol Rev* 18:128-132, 2005.  
 Zambrano-Villa S, et al: How protozoan parasites evade the immune response, *Trends Parasitol* 18:272-278, 2002.

## RESPUESTAS

---

1. Las vías de entrada más comunes son la ingesta o la penetración directa a través de la piel u otras superficies (v. [tabla 77-1](#)).

2. Dos factores importantes que determinan el resultado de la interacción entre el parásito y el hospedador son la ruta de exposición y el tamaño del inóculo.

3. La lectina de adherencia inhibida por la galactosa de *E. histolytica* es un buen ejemplo de una adhesina relacionada directamente con la virulencia del parásito. La unión de esta lectina a los carbohidratos presentes en la superficie de las células del hospedador es necesaria para que los trofozoítos de *E. histolytica* puedan ejercer su actividad citolítica.

4. Tres mecanismos patológicos importantes en las enfermedades parasitarias son: 1) la producción de productos

tóxicos parasitarios, 2) la lesión tisular mecánica y 3) las reacciones inmunopatológicas del hospedador (v. [tabla 77-3](#)).

5. Los parásitos pueden resistir la eliminación inmunológica mediante variación antigénica (p. ej., tripanosomas, plasmodios), mimetismo molecular (p. ej., esquistosomas), enmascaramiento antigénico (p. ej., filarias, esquistosomas), localización intracelular (p. ej., plasmodios, leishmanias) e inmunosupresión (p. ej., tripanosomas) (v. [tabla 77-5](#)).

6. Los cuatro tipos de reacciones inmunopatológicas que tienen lugar en las enfermedades parasitarias son: anafiláctica (tipo 1, infección por helmintos), citotóxica (tipo 2, infección por *Trypanosoma cruzi*), inmunocomplejos (tipo 3, paludismo) y mediada por células (tipo 4, leishmaniasis) (v. [tabla 77-4](#)).

# Papel de los parásitos en la enfermedad

Este capítulo ofrece un resumen de los parásitos (protozoos y helmintos) asociados con mayor frecuencia a enfermedad en el ser humano. A pesar de que muchos parásitos se asocian a un único sistema orgánico (p. ej., tubo digestivo) y, en consecuencia, originan un proceso patológico que afecta a dicho sistema, algunas de las manifestaciones más espectaculares de las parasitosis se producen cuando el parásito abandona su localización «normal» en el cuerpo humano. De igual modo, varios parásitos diferentes pueden originar un síndrome patológico semejante. Puesto que el abordaje terapéutico frente a una parasitosis determinada puede variar en gran medida en función del agente etiológico y un gran número de tratamientos antiparasitarios son relativamente tóxicos, es conveniente elaborar un diagnóstico diferencial que englobe los parásitos implicados con una probabilidad mayor en el cuadro con el fin de orientar tanto el diagnóstico como el tratamiento.

La evolución y el pronóstico de una infección parasitaria dependen con frecuencia de factores distintos de la virulencia innata del microorganismo. Con el fin de determinar la posibilidad de una parasitosis, el significado de cualquier dato microbiológico, la necesidad de administrar un tratamiento y el fármaco que debe emplearse, es preciso tener en cuenta numerosos factores, como los antecedentes de exposición

(p. ej., viaje a un área endémica), la posible dosis infecciosa y/o carga del microorganismo, la utilización de medidas profilácticas (p. ej., profilaxis frente al paludismo) y el estado inmunológico del hospedador, ya que tanto el desarrollo como el pronóstico de una parasitosis dependen frecuentemente de factores distintos de la virulencia innata del microorganismo etiológico. La presentación de una parasitosis dada puede ser bastante diferente en un viajero no inmunizado que visita una región endémica que en un residente semiinmunizado de la misma. De manera semejante, las estrategias terapéuticas y profilácticas también difieren en cada caso.

Este capítulo ofrece un listado muy amplio de los diversos parásitos asociados con frecuencia a infecciones en localizaciones corporales específicas y/o manifestaciones clínicas específicas (v. tabla 78-1). Se pretende que esta información, junto con la tabla 79-1, resulte de utilidad en el diagnóstico diferencial y en la selección de las muestras clínicas que con mayor probabilidad permitirán elaborar un diagnóstico etiológico específico. Otros factores que podrían revestir una cierta importancia en la determinación de la frecuencia relativa con que algunos parásitos producen enfermedad (p. ej., antecedentes de viajes y de exposición, presentaciones clínicas específicas) se recogen en otros capítulos de esta obra o en los textos de referencia más completos citados en este u otros capítulos.

**Tabla 78-1** Resumen de parásitos asociados a enfermedad en el ser humano

| Sistema afectado y enfermedad   | Patógenos  | Sistema afectado y enfermedad           | Patógenos   |
|---------------------------------|--|---|---|
| <b>Sangre</b>                   |  | Coriorretinitis                         | <i>T. gondii</i> , <i>O. volvulus</i> , <i>L. loa</i>   |
| Paludismo                       | <i>Plasmodium falciparum</i> , <i>P. knowlesi</i> , <i>P. malariae</i> , <i>P. ovale</i> , <i>P. vivax</i>   | Conjuntivitis                           |   |
| Babesiosis                      | Género <i>Babesia</i>  | Cisticercosis ocular (lesión tipo masa) | <i>T. solium</i>  |
| Filariasis                      | <i>Wuchereria bancrofti</i> , <i>Brugia malayi</i> , género <i>Mansonella</i> , <i>Loa loa</i>   | Toxicariasis                            | Género <i>Toxocara</i> (larva migratoria ocular; remeda el retinoblastoma)  |
| <b>Médula ósea</b>              |  | <b>Tubo digestivo</b>                   |   |
| Leishmaniasis                   | <i>Leishmania donovani</i> , <i>Leishmania tropica</i>   | Prurito anal                            | <i>Enterobius vermicularis</i>  |
| <b>Sistema nervioso central</b> |  | Colitis                                 | <i>Entamoeba histolytica</i> , <i>Balantidium coli</i>  |
| Meningoencefalitis              | <i>Naegleria fowleri</i> , <i>Trypanosoma brucei gambiense</i> , <i>T. b. rhodesiense</i> , <i>T. cruzi</i> , <i>Toxoplasma gondii</i> , microsporidios        | Diarrea/disentería                      | <i>E. histolytica</i> , <i>Giardia lamblia</i> ( <i>duodenalis</i> ), microsporidios, <i>Cryptosporidium parvum</i> , <i>Cyclospora cayentanensis</i> , <i>Cystoisospora belli</i> , <i>Schistosoma mansoni</i> , <i>Strongyloides stercoralis</i> , <i>Trichuris trichiura</i> |
| Encefalitis granulomatosa       | Género <i>Acanthamoeba</i> , <i>Balamuthia mandrillaris</i>  | Megacolon tóxico                        | <i>T. cruzi</i>   |
| Lesiones tipo masa              | <i>T. gondii</i> , <i>Taenia solium</i> , <i>Schistosoma japonicum</i> , género <i>Acanthamoeba</i> , <i>B. mandrillaris</i>                                   | Obstrucción                             | <i>Ascaris lumbricoides</i> , <i>Fasciolopsis buski</i>   |
| Absceso cerebral                |  | Perforación                             |   |
| Meningitis eosinófila           | <i>Angiostrongylus cantonensis</i> , género <i>Toxocara</i> , <i>Baylisascaris</i> (larva migratoria neural), <i>Plasmodium falciparum</i>                     | Prolapso rectal                         | <i>T. trichiura</i>   |
| Paludismo cerebral              |  | <b>Hígado, bazo</b>                     |   |
| Paragonimosis cerebral          | <i>Paragonimus westermani</i>  | Absceso                                 | <i>E. histolytica</i> , <i>Fasciola hepatica</i>  |
| <b>Ojo</b>                      |  | Hepatitis                               | Microsporidios ( <i>Encephalitozoon cuniculi</i> , <i>Nosema connori</i> ), <i>T. gondii</i>  |
| Queratitis                      | Género <i>Acanthamoeba</i> , microsporidios (género <i>Nosema</i> , género <i>Microsporidium</i> , <i>Encephalitozoon hellem</i> ), <i>Onchocerca volvulus</i> | Obstrucción biliar                      | <i>A. lumbricoides</i> , <i>F. hepatica</i> , <i>Opisthorchis</i> ( <i>Clonorchis</i> ) <i>sinensis</i>   |
|                                 |  | Cirrosis/hepatoesplenomegalia           | <i>L. donovani</i> , <i>L. tropica</i> , <i>Toxocara canis</i> y <i>T. cati</i> (larva migratoria visceral), <i>S. mansoni</i> , <i>S. japonicum</i>  |

**Tabla 78-1** Resumen de parásitos asociados a enfermedad en el ser humano (cont.)

| Sistema afectado y enfermedad             | Patógenos  | Sistema afectado y enfermedad                                    | Patógenos  |
|---|--|--|--|
| Lesiones tipo masa                        | <i>T. solium</i> , <i>Echinococcus granulosus</i> , <i>Echinococcus multilocularis</i>   | <b>Músculo</b>   |  |
| <b>Genitourinario</b>                     |  | Miositis generalizada  | <i>Trichinella spiralis</i> , microsporidios, <i>Sarcocystis lindemanni</i> , género <i>Toxocara</i>   |
| Vaginitis/uretritis                       | <i>Trichomonas vaginalis</i> , <i>E. vermicularis</i>  | Miocarditis  | <i>T. spiralis</i> , <i>T. cruzi</i> , microsporidios, género <i>Toxocara</i>  |
| Insuficiencia renal                       | Género <i>Plasmodium</i> , <i>L. donovani</i>  | <b>Piel y tejido subcutáneo</b>                                  |  |
| Cistitis/hematuria                        | <i>Schistosoma haematobium</i> , <i>P. falciparum</i> (fiebre de las aguas negras)   | Lesión ulcerativa  | Género <i>Leishmania</i> , <i>Dracunculus medinensis</i>   |
| <b>Corazón</b>                            |  | Nódulo/tumefacciones   | <i>O. volvulus</i> , <i>L. loa</i> , <i>T. cruzi</i> , género <i>Acanthamoeba</i> , género <i>Toxocara</i>   |
| Miocarditis                               | Microsporidios, <i>T. gondii</i> , <i>T. cruzi</i>   | Exantema/vesículas   | <i>T. gondii</i> , <i>A. braziliense</i> , otros gusanos migradores, esquistosomas (dermatitis por cercarias)  |
| Megacardía/ obstrucción cardíaca completa | <i>T. cruzi</i>  | <b>Sistémico</b>   |  |
| <b>Pulmón</b>                             |  | Diseminación general y disfunción multiorgánica                  | Microsporidios, <i>P. falciparum</i> , <i>T. gondii</i> , <i>L. donovani</i> , <i>T. cruzi</i> , género <i>Toxocara</i> , <i>S. stercoralis</i> , <i>T. spiralis</i> |
| Absceso                                   | <i>E. histolytica</i> , <i>P. westermani</i>   | Deficiencia de hierro, anemia                                    | Anquilostomiasis ( <i>Ancylostoma duodenale</i> , <i>Necator americanus</i> )  |
| Nódulo/masa                               | <i>Dirofilaria immitis</i> , <i>E. granulosus</i> , <i>E. multilocularis</i>   | Anemia megaloblástica (deficiencia de vitamina B <sub>12</sub> ) | <i>Diphyllobothrium latum</i>  |
| Neumonitis                                | <i>A. lumbricoides</i> , <i>S. stercoralis</i> , género <i>Toxocara</i> , <i>P. westermani</i> , <i>T. gondii</i> , <i>Ancylostoma braziliense</i> |  |  |
| <b>Sistema linfático</b>                  |  |  |  |
| Linfedema                                 | <i>W. bancrofti</i> , <i>B. malayi</i> , otras filarias  |  |  |
| Linfadenopatía                            | <i>T. gondii</i> , tripanosomas  |  |  |

**BIBLIOGRAFÍA**

- Cohen J, Powderly WG: *Infectious diseases*, ed 2, St Louis, 2004, Mosby.  
 Connor DH, et al: *Pathology of infectious diseases*, Stamford, Conn, 1997, Appleton & Lange.  
 Cook G, Zumala A: *Manson's tropical diseases*, ed 21, London, 2003, Elsevier Science.

García LS: *Diagnostic medical parasitology*, ed 5, Washington, DC, 2006, American Society for Microbiology Press.

John DT, Petri WA Jr: *Markell and Voge's medical parasitology*, ed 9, St Louis, 2009, Saunders.

El diagnóstico de las parasitosis puede ser muy difícil, principalmente en un marco no endémico. Las manifestaciones clínicas de las parasitosis rara vez son lo suficientemente específicas para que el médico considere la posibilidad de estos procesos y las pruebas habituales de laboratorio pocas veces resultan de utilidad. Aunque la eosinofilia periférica se encuentra ampliamente reconocida como un indicador útil de parasitosis, este fenómeno es únicamente característico de la infección por helmintos e, incluso en estos casos, con frecuencia está ausente. Por estos motivos, el médico debe mantener un elevado índice de sospecha y debe basarse en unos antecedentes detallados de viajes, ingesta de alimentos, transfusiones y características socioeconómicas para sospechar la posibilidad de una parasitosis. El diagnóstico adecuado requiere que: 1) el médico considere la posibilidad de la parasitosis; 2) se obtengan las muestras apropiadas y se trasladen al laboratorio dentro del tiempo adecuado; 3) el laboratorio realice, de forma competente, los procedimientos apropiados para la recuperación e identificación del agente etiológico; 4) los resultados de las pruebas de laboratorio se comuniquen de forma eficaz al médico, y 5) los resultados sean interpretados de forma correcta por el médico y aplicados para el tratamiento adecuado del paciente. Además, para la mayoría de las enfermedades parasitarias, la selección de la prueba adecuada y su interpretación se basan en la comprensión del ciclo vital del parásito y de la patogenicidad del proceso de la enfermedad en el ser humano.

Se han descrito numerosos métodos para el diagnóstico de las parasitosis (cuadro 79-1). Algunos de ellos son útiles para detectar una amplia variedad de parásitos y otros son particularmente útiles para únicamente uno o un reducido número de parásitos. Aunque el elemento clave de la

microbiología clínica diagnóstica corresponde al aislamiento del agente patógeno etiológico en el cultivo, el diagnóstico de las parasitosis se elabora casi exclusivamente a partir de la demostración morfológica (normalmente microscópica) de la presencia de los parásitos en el material clínico. Ocasionalmente, la detección de una respuesta humoral específica (diagnóstico serológico) ayuda a establecer el diagnóstico. La detección de los antígenos del parásito en suero, orina o heces proporciona actualmente un rápido y sensible medio de diagnóstico de la infección por ciertos microorganismos. De la misma forma, los nuevos análisis basados en sondas de ácidos nucleicos han demostrado ser unos excelentes medios para detectar e identificar parásitos en muestras biológicas como la sangre, las heces, la orina, el esputo y las biopsias tisulares obtenidas a partir de pacientes infectados. En general, es más conveniente para el laboratorio ofrecer un número limitado de pruebas efectuadas de forma competente que ofrecer una amplia variedad de pruebas infrecuentes y mal realizadas.

Este capítulo contiene una descripción general de los principios de la recogida y el procesamiento de muestras necesarios para el diagnóstico de la mayoría de las parasitosis. Los detalles específicos de éstos y de otras pruebas de utilidad general y limitada pueden encontrarse en diversos textos de referencia incluidos en la Bibliografía.

## CICLO VITAL DEL PARÁSITO COMO AYUDA EN EL DIAGNÓSTICO

Los parásitos pueden presentar ciclos vitales complejos que afectan a un único o a múltiples hospedadores. La comprensión de los ciclos vitales de los microorganismos parásitos es clave para entender las importantes características de la distribución geográfica, la transmisión y la patogenicidad de numerosas enfermedades parasitarias. Los ciclos vitales de los parásitos proporcionan también con frecuencia indicios útiles para el diagnóstico. Por ejemplo, en el ciclo vital de las filarias que infectan al ser humano, ciertas especies, como *Wuchereria bancrofti*, presentan una «periodicidad nocturna» en la que se observa un gran número de microfilarias en la sangre periférica durante la noche. Las muestras de sangre en estos pacientes recogidas durante el día pueden no ser capaces de detectar las microfilarias, mientras que las muestras de sangre recogidas entre las 10 p.m. y las 4 a.m. pueden revelar la presencia de numerosas microfilarias. De igual modo, los nematodos intestinales como *Ascaris lumbricoides* y *Ancylostoma duodenale*, que residen en la luz intestinal, producen gran cantidad de huevos que pueden ser detectados fácilmente en las heces de los pacientes infectados. Por el contrario, otro nematodo intestinal, *Strongyloides stercoralis*, deposita sus huevos en la pared del intestino en lugar de en la luz intestinal. Como consecuencia de esta estrategia, los huevos rara vez son observados en la exploración de las heces; por ello, el parasitólogo debe tratar

### CUADRO 79-1

#### Métodos de laboratorio para el diagnóstico de la enfermedad parasitaria

- Examen macroscópico
- Examen microscópico
  - En fresco
  - Tinciones permanentes
  - Concentrados de heces
- Examen serológico
  - Respuesta de anticuerpos
  - Detección de antígenos
- Hibridación de ácidos nucleicos
  - Sondas y técnicas de amplificación
  - Detección
  - Identificación
- Cultivo
- Inoculación a animales
- Xenodiagnóstico

de detectar las larvas con el fin de elaborar este diagnóstico. Finalmente, los parásitos pueden provocar síntomas clínicos en un momento en el que las formas diagnósticas no se encuentran todavía presentes en el sitio habitual. Por ejemplo, la **migración** de las larvas a través de los tejidos en ciertas infecciones intestinales por nematodos puede dar lugar a intensos síntomas semanas antes de que los huevos característicos se encuentren presentes en las heces.

## CONSIDERACIONES DIAGNÓSTICAS GENERALES

No está de más insistir en la importancia de una recogida de muestras adecuada, el número y la cronología de obtención de las muestras, el tiempo necesario para su transporte hasta el laboratorio y el rápido examen por un profesional con experiencia. Debido a que la mayoría de las exploraciones e identificaciones parasitológicas se basan totalmente en el reconocimiento de la morfología característica de los microorganismos, cualquier entidad que pueda ocultar o distorsionar el aspecto morfológico del parásito puede originar una identificación incorrecta o un diagnóstico erróneo.

Como se ha destacado previamente y en el [cuadro 79-1](#), pueden existir alternativas a la microscopía para la identificación y detección de ciertos parásitos. Estas pruebas (p. ej., detección de antígenos, sondas de ácidos nucleicos) cada vez son más utilizadas (especialmente la detección de antígenos). Es posible que constituyan las pruebas diagnósticas más rápidas, sensibles y específicas para las parasitosis. Estas opciones de pruebas diagnósticas pueden ampliar el número de pruebas realizables en numerosos laboratorios, lo que permite que los laboratorios con una experiencia limitada en parasitología ofrezcan pruebas diagnósticas para ciertas enfermedades parasitarias. En la [tabla 79-1](#) se enumeran los procedimientos diagnósticos frecuentes e infrecuentes y las muestras que deben recogerse en ciertas parasitosis.

## PARASITOSIS DE LOS TRACTOS DIGESTIVO Y UROGENITAL

Los protozoos y los helmintos pueden colonizar o infectar los tractos digestivo y urogenital del ser humano. La mayoría de las veces estos parásitos son amebas, flagelados y nemato-

**Tabla 79-1** Localizaciones corporales, recogida de muestras y procedimientos diagnósticos en infecciones parasitarias seleccionadas

| Microorganismo infeccioso  | Tipos de muestra  | Métodos de recogida  | Procedimiento diagnóstico   |
|--|---|--|---|
| <b>Sangre</b>  |   |  |   |
| Género <i>Plasmodium</i> , género <i>Babesia</i> , filaria, géneros <i>Leishmania</i> , <i>Toxoplasma</i> y <i>Trypanosoma</i> | Sangre completa, anticoagulada  | Venopunción  | Examen microscópico (tinción de Giemsa) o tinción fluorescente con naranja de acridina<br>Extensión fina<br>Extensión gruesa<br>Concentración de sangre (filaria)<br>Serología<br>Anticuerpos<br>Antígenos<br>PCR |
| <b>Médula ósea</b>   |   |  |   |
| Género <i>Leishmania</i> , <i>Trypanosoma cruzi</i>  | Aspirado<br>Suero   | Estéril<br>Venopunción   | Examen microscópico (tinción de Giemsa)<br>Cultivo<br>Serología (anticuerpos)<br>PCR  |
| <b>Sistema nervioso central</b>  |   |  |   |
| Género <i>Acanthamoeba</i> , género <i>Naegleria</i> , tripanosomas, <i>Toxoplasma gondii</i>                                  | Líquido cefalorraquídeo<br>Suero  | Estéril<br>Venopunción   | Examen microscópico<br>En fresco<br>Tinción permanente<br>Cultivo<br>Serología (anticuerpos)<br>PCR   |
| <b>Úlceras cutáneas</b>  |   |  |   |
| Género <i>Leishmania</i> , género <i>Acanthamoeba</i>  | Aspirado<br>Biopsia<br>Suero  | Estéril y frotis<br>Estéril, no estéril para la histología<br>Venopunción                          | Examen microscópico (tinción de Giemsa)<br>Cultivo<br>Serología (anticuerpos)<br>PCR  |
| <b>Ojos</b>  |   |  |   |
| Género <i>Acanthamoeba</i> , <i>Loa loa</i><br>Microsporidiosis  | Raspados corneales<br>Biopsia de córnea                                     | Suero fisiológico estéril, frotis secado al aire<br>Suero fisiológico estéril                      | Examen microscópico<br>En fresco<br>Tinción permanente<br>Cultivo   |
| <b>Tubo digestivo</b>  |   |  |   |
| <i>Entamoeba histolytica</i>   | Heces en fresco<br>Heces conservadas<br>Material de sigmoidoscopia<br>Suero | Contenedor impermeabilizado<br>Formol, PVA<br>En fresco, PVA<br>Frotis de Schaudinn<br>Venopunción | Examen microscópico<br>En fresco<br>Tinciones permanentes<br>Serología<br>Antígenos (heces)<br>Anticuerpos (suero)<br>Cultivo<br>PCR  |

(Continúa)

**Tabla 79-1** Localizaciones corporales, recogida de muestras y procedimientos diagnósticos en infecciones parasitarias seleccionadas (*cont.*)

| Microorganismo infeccioso   | Tipos de muestra   | Métodos de recogida  | Procedimiento diagnóstico  |
|---|--|--|--|
| Género <i>Giardia</i>   | Heces en fresco<br>Heces conservadas<br>Contenidos duodenales  | Contenedor impermeabilizado<br>Formol, PVA<br>Prueba del cordón o aspirado   | Examen microscópico<br>En fresco<br>Tinción permanente<br>Antígenos<br>AIF<br>EIA<br>Cultivo   |
| Género <i>Cryptosporidium</i>   | Heces en fresco<br>Heces conservadas<br>Biopsia  | Contenedor impermeabilizado<br>Formol, PVA<br>Suero fisiológico  | Examen microscópico (tinción ácido-alcohol resistente)<br>Antígenos<br>AIF<br>EIA  |
| Microsporidios  | Heces en fresco<br>Heces conservadas<br>Contenidos duodenales<br>Biopsia                             | Contenedor impermeabilizado<br>Formol, PVA<br>Aspirado<br>Suero fisiológico  | Examen microscópico<br>Tinción de Giemsa<br>Tinción de Gram<br>Tinción cromótopa   |
| Oxiuros   | Frotis de huellas anales   | Tira adhesiva de celofán   | Examen macroscópico<br>Examen microscópico (huevos)  |
| Helminfos   | Heces en fresco<br>Heces conservadas   | Contenedor impermeabilizado<br>Formol, PVA   | Examen macroscópico (adultos)<br>Examen microscópico (larvas y huevos)   |
|   | Suero  | Venopunción  | Serología (anticuerpos)<br>Cultivo (género <i>Strongyloides</i> )  |
| <b>Hígado, bazo</b>   |  |  |  |
| <i>E. histolytica</i> , género <i>Leishmania</i>  | Aspirados<br>Biopsia<br>Suero  | Estéril, recogido en cuatro alícuotas separadas (hígado)<br>Estéril; no estéril para la histología<br>Venopunción  | Examen microscópico<br>En fresco<br>Tinciones permanentes<br>Serología<br>Antígenos<br>Anticuerpos<br>Cultivo                                    |
| <b>Pulmones</b>   |  |  |  |
| De forma infrecuente: amebas ( <i>E. histolytica</i> ), trematodos ( <i>Paragonimus westermani</i> ), larvas ( <i>Strongyloides stercoralis</i> ) o ganchos de cestodos | Espuito<br>Lavado<br>Aspirado transbronquial<br>Biopsia por escobillado<br>Biopsia abierta de pulmón | Inducido, sin conservantes<br>Sin conservantes<br>Frotis secados al aire<br>Frotis secados al aire<br>Preparación en fresco; no estéril para la histología                             | Examen microscópico<br>Tinción de Giemsa<br>Tinción de Gram<br>Hematoxilina-eosina   |
|   | Suero  | Venopunción  | Serología<br>Antígenos<br>Anticuerpos  |
| <b>Músculos</b>   |  |  |  |
| <i>Trichinella spiralis</i><br><i>T. cruzi</i>  | Biopsia  | No estéril para la histología  | Examen microscópico (tinciones permanentes)  |
|   | Suero  | Venopunción  | Serología<br>Anticuerpos<br>Antígenos  |
| <b>Piel</b>   |  |  |  |
| <i>Onchocerca volvulus</i> , género <i>Leishmania</i><br>Larva migratoria cutánea   | Raspados<br>Trozos de piel<br>Biopsia  | Asépticos, frotis o en vial<br>Sin conservantes<br>No estéril para la histología   | Examen microscópico<br>En fresco<br>Tinciones permanentes  |
|   | Suero  | Venopunción  | Serología (anticuerpos)<br>Cultivo (género <i>Leishmania</i> )   |
| <b>Sistema urogenital</b>   |  |  |  |
| <i>Trichomonas vaginalis</i>  | Flujo vaginal<br>Secreciones prostáticas<br>Flujo uretral  | Torundas empapadas en salino fisiológico, medio de cultivo<br>Torundas empapadas en salino fisiológico, medio de cultivo<br>Torundas empapadas en salino fisiológico, medio de cultivo | Examen microscópico<br>En fresco<br>Tinciones permanentes<br>Antígenos (AIF)<br>Cultivo<br>Serología (anticuerpos)<br>Sondas de ácidos nucleicos |
| <i>Schistosoma haematobium</i>  | Orina<br>Biopsia   | Muestra única sin conservantes<br>No estéril para la histología  | Examen microscópico  |

AIF, análisis de inmunofluorescencia; EIA, enzimoimmunoanálisis; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; PVA, alcohol polivinílico.

**Tabla 79-2** Parásitos intestinales identificados con mayor frecuencia en los laboratorios de EE.UU.

| Microorganismo                         | % de muestras totales positivas (n = 2.933) |
|--|---|
| <i>Giardia lamblia</i>                 | 54  |
| <i>Dientamoeba fragilis</i>            | 25  |
| <i>Entamoeba histolytica/E. dispar</i> | 7   |
| <i>Cryptosporidium parvum</i>          | 5   |
| <i>Ascaris lumbricoides</i>            | 2   |
| <i>Trichuris trichiura</i>             | 2   |
| <i>Strongyloides stercoralis</i>       | 1   |
| <i>Enterobius vermicularis</i>         | 1   |
| <i>Hymenolepis nana</i>                | 1   |
| <i>Ancylostoma duodenale</i>           | <1  |
| <i>Taenia</i>                          | <1  |
| Género <i>Cystoisospora</i>            | <1  |
| <i>Cyclospora</i>                      | <1  |
| <i>Coccidia</i>                        | <1  |
| Otros helmintos                        | <1  |

Datos recopilados de Branda JA y cols.: A rational approach to the stool ova and parasite examination, *Clin Infect Dis* 42:972-978, 2006; y Polage CR y cols.: Physician use of parasite tests in the United States from 1997 to 2006 and in a Utah *Cryptosporidium* outbreak in 2007, *J Clin Microbiol* 49:591-596, 2011.

dos (tabla 79-2). No obstante, también puede observarse infección por trematodos, cestodos o parásitos ciliados, coccidios o microsporidios.

En las infecciones intestinales y urogenitales, el simple examen en fresco o la tinción de frotis resultan con frecuencia inadecuados. La recogida repetida de muestras y la repetición de pruebas son a menudo necesarias para optimizar la detección de los microorganismos que son diseminados de manera intermitente o en número fluctuante. La concentración de las muestras mediante técnicas de sedimentación o flotación puede ser necesaria para detectar cifras reducidas de huevos (gusanos) o quistes (protozoos) en las muestras fecales. Mientras que la exploración microscópica rutinaria de las heces en busca de huevos y parásitos (H y P) resulta útil para la detección de infecciones causadas por helmintos y amebas, los médicos a menudo favorecen (inapropiadamente) este abordaje como método de detección selectiva para diagnosticar parásitos intestinales e infrautilizan los inmunoanálisis para *Giardia* y *Cryptosporidium* a pesar de su superioridad epidemiológica y de rendimiento entre los pacientes con riesgo escaso de sufrir infecciones por otros parásitos (p. ej., helmintos y *Entamoeba histolytica*).

En algunos casos se deben examinar otras muestras diferentes a las heces o la orina (v. tabla 79-1). La detección óptima de los patógenos del intestino delgado, como *Giardia lamblia* (*duodenalis*) y *S. stercoralis*, puede implicar la aspiración de los contenidos duodenales o incluso una biopsia intestinal. De igual forma, la detección de parásitos colónicos como *E. histolytica* y *Schistosoma mansoni* puede precisar una exploración proctoscópica o sigmoidoscópica con aspiración o una biopsia de las lesiones de la mucosa. La obtención de muestras de la piel perianal es un medio útil para recuperar los huevos de *Enterobius vermicularis* (oxiuros) o parásitos del género *Taenia* (tenias).

### Recogida de muestras fecales

Los pacientes, los médicos y el personal de laboratorio deben estar instruidos apropiadamente sobre la recogida y el control

de muestras. Las muestras fecales deben recogerse en un contenedor limpio, de boca ancha e impermeable al agua, con una tapa que encaje adecuadamente para asegurar que se mantiene una humedad adecuada. Las muestras no deben contaminarse con agua, tierra u orina, ya que el agua y la tierra pueden contener microorganismos vivos libres que pueden provocar alteraciones en los parásitos humanos y la orina puede destruir los trofozoítos móviles y favorecer la eclosión de los huevos de los helmintos. Las muestras fecales no deben contener bario, bismuto ni medicamentos que contengan aceite mineral, antibióticos, fármacos antipalúdicos u otras sustancias químicas debido a que dichos compuestos influyen en la detección de los parásitos intestinales. La recogida de muestras debe retrasarse entre 5 y 10 días para permitir que desaparezca el bario y, como mínimo, 2 semanas para permitir que los parásitos intestinales se recuperen de los efectos tóxicos (aunque no curativos) de fármacos antibióticos como la tetraciclina.

Deben recogerse muestras fecales después de administrar un purgante cuando no se detectan los microorganismos en muestras fecales normales; sin embargo, únicamente ciertos laxantes (sulfato sódico y bifosfato sódico tamponado) son satisfactorios. Puede examinarse una serie de muestras después de un purgante en lugar de o junto con una serie de muestras recogidas con tránsito normal.

Las muestras fecales formadas sin conservantes han de llegar al laboratorio durante las 2 primeras horas siguientes a su evacuación. Si las heces son líquidas y, por tanto, tienen una mayor probabilidad de contener trofozoítos, deben remitirse al laboratorio para su examen en 30 minutos. Las heces blandas o de escasa consistencia deben examinarse a lo largo de la hora posterior a su expulsión. Todas las muestras fecales en fresco deben introducirse en sustancias conservantes como formol al 10%, alcohol polivinílico (PVA), formol-mertiolato yodado (MIF) o formol-acetato de sodio (SAF) cuando no sea posible llevar a cabo su análisis dentro de los límites de tiempo recomendados. Las muestras fecales deben almacenarse a 4 °C, pero no deben ser incubadas ni congeladas.

La cifra de muestras necesarias para demostrar la presencia de parásitos intestinales varía en función de la calidad de la muestra remitida, la exactitud de la exploración realizada, la gravedad de la infección y el objetivo de la exploración. Si el médico únicamente está interesado en determinar la presencia o ausencia de helmintos, una o dos exploraciones pueden bastar, siempre y cuando se empleen métodos de concentración. Se recomienda una serie de tres muestras fecales en cualquier exploración parasitaria habitual. El análisis de tres muestras por medio de diversas técnicas garantiza la detección de más del 99% de las infecciones. En un estudio realizado en EE.UU., la exploración de tres muestras detectó el 100% de los pacientes infectados (tabla 79-3).

Es inadecuada la recogida de múltiples muestras de un paciente en un mismo día. Tampoco se recomienda remitir las tres muestras una cada día durante 3 días consecutivos. La serie de tres muestras debe recogerse en un período de tiempo no superior a 10 días. Muchos parásitos no aparecen en las muestras fecales en concentraciones suficientes en un día; sin embargo, la recogida de muestras en días alternos tiende a mostrar un porcentaje superior de hallazgos positivos.

En EE.UU. se ha comprobado que el envío de heces de pacientes con diarrea de origen hospitalario (inicio de más de 3 días después del ingreso) para su examen parasitológico suele ser inadecuado. Esto se debe a que la frecuencia de



**Tabla 79-3** Número de muestras requeridas para detectar los parásitos intestinales

| Número de muestras por paciente | % de pacientes infectados detectados (n = 130) |
|---------------------------------|--|
| 1                               | 71,5   |
| 2                               | 86,9   |
| 3                               | 100  |

Datos recopilados de Branda JA y cols.: A rational approach to the stool ova and parasite examination, *Clin Infect Dis* 42:972-978, 2006.

adquisición de los parásitos protozoarios o helmínticos en un hospital es infrecuente. Una petición de exploración de heces en busca de H y P en un paciente hospitalizado debe acompañarse de una sólida base clínica y únicamente después de haber descartado las causas más frecuentes de diarrea adquirida en el hospital (p. ej., antibióticos).

### Técnicas de examen de las heces

Las muestras deben examinarse sistemáticamente por un microscopista experto en huevos y larvas de helmintos y en protozoos intestinales. Para una detección óptima de estos agentes infecciosos se precisa la combinación de diversas técnicas de examen.

#### Examen macroscópico

Debe examinarse la consistencia de la muestra fecal, así como la presencia de sangre, mucosidad, gusanos y proglótidos.

#### Examen en fresco directo

Las heces en fresco deben ser examinadas con el microscopio mediante la técnica de examen en fresco con yodo y suero fisiológico para detectar trofozoitos móviles o larvas (*Strongyloides*). Los exámenes en fresco con yodo y suero fisiológico se utilizan también para detectar huevos de helmintos, quistes protozoarios y células del hospedador como leucocitos y eritrocitos. Esta técnica también es útil para examinar material procedente de esputo, orina, raspados vaginales, aspirados duodenales, sigmoidoscopia, abscesos y muestras de biopsia tisular.

#### Concentración

Todas las muestras fecales deben conservarse en formol al 10% con el fin de mantener la morfología del parásito y deben ser concentradas mediante métodos como sedimentación con formol-acetato de etilo (o formol-éter) o flotación con sulfato de zinc. Estos métodos separan los quistes protozoarios y los huevos de helmintos de la carga de material fecal y, por tanto, potencian la capacidad de detectar concentraciones reducidas de microorganismos que normalmente se obviarían mediante la utilización exclusiva de un frotis directo. Después de la concentración, el material se tiñe con yodo y se examina en el microscopio.

#### Extensiones teñidas permanentemente

La detección y la correcta identificación de protozoos intestinales dependen con frecuencia del examen de un frotis teñido permanentemente. Estas extensiones proporcionan un registro permanente de los microorganismos protozoarios que se identifican. Los detalles citológicos revelados por uno de los métodos de tinción permanente son esenciales para una identificación fidedigna y la mayoría de las identificaciones deben considerarse provisionales hasta que sean confirmadas mediante una extensión teñida

permanentemente. Las tinciones permanentes que suelen utilizarse son el tricromo, la hematoxilina férrica y la hematoxilina-ácido fosfotungsténico. Las extensiones se elaboran a partir de preparaciones de frotis de material fecal en fresco que se introducen en una solución fijadora de Schaudin o mediante la fijación de una pequeña cantidad de material fecal en fijador PVA. Se debe destacar que los estudios microscópicos rutinarios de heces en búsqueda de H y P no incluyen necesariamente las tinciones especiales necesarias para detectar microorganismos como *Cryptosporidium*, *Cyclospora* o microsporidios. Si en el diagnóstico diferencial se consideran estos microorganismos, en la solicitud del estudio de heces se debe informar de modo explícito acerca de esta posibilidad para que puedan realizarse las tinciones (ácido-alcohol resistente [*Cryptosporidium*, *Cyclospora*], cromótrofa [microsporidios]) y los estudios (inmunoanálisis [*Cryptosporidium*]) necesarios.

### Recogida y examen de otras muestras diferentes a las heces

Con frecuencia, deben recogerse y examinarse muestras diferentes a las heces para diagnosticar infecciones por patógenos intestinales. Entre estas muestras se encuentran las muestras perianales, material de sigmoidoscopia, aspirados de contenidos duodenales y abscesos hepáticos, así como esputo, orina y muestras urogenitales.

#### Muestras perianales

La recogida de muestras perianales suele ser necesaria para el diagnóstico de las infecciones por oxiuros (*E. vermicularis*) y, en ocasiones, por microorganismos incluidos en el género *Taenia* (tenias). Los métodos incluyen la preparación de una cinta adhesiva o un raspado anal. La preparación de la cinta adhesiva es el método de elección para la detección de los huevos de oxiuros. Las muestras obtenidas por cualquiera de los métodos deben obtenerse por la mañana antes de que el paciente se bañe o acuda al cuarto de baño. El método de la cinta adhesiva precisa que la superficie adhesiva de la cinta se encuentre apretada firmemente contra los pliegues perianales derecho e izquierdo y, posteriormente, se extienda en la superficie de un portaobjetos para microscopio. Del mismo modo, la compresa anal debe pasarse suavemente sobre el área perianal y a continuación ser transportada a un laboratorio para su examen microscópico. Con cualquiera de ambos métodos de recogida, las tiras o las compresas se deben mantener a 4 °C cuando el transporte al laboratorio vaya a sufrir algún retraso.

#### Material de sigmoidoscopia

El material procedente de la sigmoidoscopia puede ser útil en el diagnóstico de la infección por *E. histolytica* que no haya sido detectada por las exploraciones fecales habituales. Las muestras se componen de material raspado o aspirado de la superficie de la mucosa. Deben tomarse muestras en al menos seis áreas. Tras la recogida de muestras, el material debe introducirse en un tubo con suero fisiológico al 0,85% y debe conservarse templado durante el transporte al laboratorio. Las muestras deben ser examinadas inmediatamente para detectar la presencia de trofozoitos móviles.

#### Aspirados duodenales

La muestra y el examen de los contenidos duodenales es un medio de recuperación de larvas de *Strongyloides*, huevos

de *Clonorchis*, *Opisthorchis* y *Fasciola*, y otros parásitos del intestino delgado, como microorganismos incluidos en los géneros *Giardia*, *Cystoisospora* y *Cryptosporidium*. Las muestras se pueden obtener por intubación endoscópica o mediante la utilización de una cápsula entérica o prueba del cordón. La biopsia endoscópica de la mucosa del intestino delgado puede revelar microorganismos pertenecientes a *Giardia* o *Cryptosporidium*, microsporidios y larvas de *Strongyloides*. Las muestras deben recogerse en suero fisiológico y ser transportadas directamente al laboratorio para su examen microscópico.

### Aspirado de abscesos hepáticos

Las lesiones supurativas del hígado y de los espacios subfrénicos pueden deberse a la infección por *E. histolytica* (amebiosis extraintestinal). Este trastorno puede presentarse en ausencia de cualquier antecedente de infección intestinal sintomática. La muestra debe recogerse a partir del borde del absceso hepático en lugar de a partir del centro necrótico. La primera porción extraída suele presentar un aspecto blanco-amarillento y rara vez contiene amebas. Las últimas porciones, que son de color rojizo, contienen microorganismos con una mayor probabilidad. Se deben extraer al menos dos porciones independientes de material exudativo. Tras la aspiración, el colapso del absceso y la ulterior entrada de flujo sanguíneo comportan a menudo la liberación de amebas a partir del tejido. Las siguientes aspiraciones pueden presentar una mayor probabilidad de revelar microorganismos. El material aspirado debe ser remitido inmediatamente al laboratorio.

### Esputo

Ocasionalmente, los parásitos intestinales pueden ser detectados en el esputo. Éste es el caso de las larvas de algunas especies de *Ascaris* y *Strongyloides* y *Ancylostoma duodenale*; partes ganchosas de cestodos, y protozoos intestinales como *E. histolytica* y miembros de *Cryptosporidium*. La muestra se debe obtener a partir de una expectoración profunda, en lugar de saliva, y debe ser transportada de inmediato al laboratorio. El examen microscópico debe incluir preparaciones de tinción permanente y examen en fresco con suero fisiológico.

### Orina

El examen de las muestras de orina puede ser útil para el diagnóstico de infecciones por *Schistosoma haematobium* (así como por otras especies en algunos casos) y por *Trichomonas vaginalis*. La detección de huevos presentes en orina puede llevarse a cabo mediante la detección directa o bien mediante la concentración por la técnica de centrifugación de sedimentación. Los huevos pueden estar atrapados en la mucosidad o el pus y se encuentran con mayor frecuencia en las últimas gotas de la muestra que en la primera porción de ella. La producción de huevos de *Schistosoma* es variable, por lo que se deben efectuar exploraciones a lo largo de varios días. *Trichomonas vaginalis* se puede detectar en el sedimento urinario tanto de varones como de mujeres.

### Muestras urogenitales

Se obtienen muestras urogenitales cuando se sospecha una infección por *T. vaginalis*. La identificación se basa en el examen de una preparación fresca de secreciones vaginales o uretrales, secreciones prostáticas o de sedimento urinario. La muestra se debe introducir en un recipiente con

una pequeña cantidad de suero fisiológico al 0,85% para enviarse de inmediato al laboratorio para su examen. Si no se detectan microorganismos en la preparación, se puede hacer un cultivo.

## PARASITOSIS DE SANGRE Y TEJIDOS

Los parásitos localizados en la sangre o en tejidos del hospedador son más difíciles de detectar que los parásitos intestinales y urogenitales. El examen microscópico de la sangre es un medio directo y útil para la detección de parásitos del paludismo, tripanosomas y microfilarias. No obstante, la concentración de microorganismos con frecuencia fluctúa, por lo que se precisa la recogida de múltiples muestras durante varios días. La realización tanto de preparaciones en fresco (microfilarias y tripanosomas) como de extensiones finas o gruesas de sangre con tinción permanente constituye el elemento central del diagnóstico. El examen del esputo puede revelar la presencia de huevos de helmintos (trematodos pulmonares) o larvas (géneros *Ascaris* y *Strongyloides*) tras someter la muestra a técnicas de concentración adecuadas. La biopsia cutánea (oncocercosis) o muscular (triquinosis) puede ser necesaria para el diagnóstico de algunas infecciones por nematodos (v. tabla 79-1).

### Extensión de sangre

El diagnóstico clínico de parasitosis como el paludismo, la leishmaniasis, la tripanosomiasis y la filariasis se basa ampliamente en la recogida de muestras de sangre en momentos apropiados y el examen microscópico por un experto de extensiones gruesas y finas de sangre adecuadamente preparadas y teñidas. El tiempo óptimo para la obtención de sangre para el examen parasitológico varía según el parásito sospechado.

Debido a que el paludismo es una de las pocas parasitosis que pueden amenazar la vida, la recogida de sangre y el examen de las extensiones deben realizarse tan pronto como se sospeche el diagnóstico. Los laboratorios que ofrecen este servicio deben estar preparados para hacerlo 24 horas al día, 7 días a la semana. Puesto que los valores de parasitemia pueden ser bajos o fluctuantes, se recomienda obtener muestras para repetir las extensiones de sangre y examinarlas a las 6, 12 y 24 horas después de la muestra inicial. La detección de tripanosomas en sangre es posible en ocasiones durante la fase aguda precoz de la enfermedad. *Trypanosoma cruzi* (enfermedad de Chagas) puede detectarse también durante los períodos febriles subsiguientes. Después de un período de varios meses a un año, los tripomastigotes de la tripanosomiasis africana (*Trypanosoma brucei rhodesiense* y *T. b. gambiense*) se detectan mejor en el líquido cefalorraquídeo que en la sangre. Las muestras de sangre para la detección de las microfilarias nocturnas (*W. bancrofti* y *Brugia malayi*) deben prepararse entre las 10 p.m. y las 4 a.m., mientras que las muestras para *Loa loa* diurno se efectúan al mediodía.

Se preparan dos tipos de extensiones de sangre para el diagnóstico de las parasitosis en sangre: extensiones finas y gruesas. Aunque las preparaciones en fresco de las extensiones de sangre pueden estudiarse en busca de parásitos móviles (microfilarias y tripanosomas), la mayoría de los laboratorios proceden directamente a la preparación de extensiones finas y gruesas para su tinción. En las extensiones finas, la sangre se extiende sobre el portaobjetos en una capa fina (unicelular) y los eritrocitos permanecen intactos después

de la fijación y la tinción. En las extensiones gruesas, los eritrocitos se lisan antes de la tinción y únicamente son visibles los leucocitos, las plaquetas y los parásitos (en caso de estar presentes). Las extensiones gruesas permiten examinar una mayor cantidad de sangre, lo que aumenta la posibilidad de detectar infecciones con parasitemias bajas. No obstante, la mayor distorsión de los parásitos dificulta especialmente la identificación de las especies implicadas mediante estas preparaciones. La utilización correcta de esta técnica precisa una gran experiencia y destreza.

En algunas ocasiones se pueden utilizar otros métodos de concentración de la sangre para la detección de infecciones con parasitemias bajas. Otros métodos de concentración empleados para la detección de parásitos en sangre son la utilización de la centrifugación del microhematocrito, el examen de las preparaciones de la capa sobrenadante, una técnica de triple centrifugación para la detección de concentraciones bajas de tripanosomas y una técnica de filtración de membrana para la detección de microfilarias.

Una vez preparadas, las extensiones de sangre deben someterse a un procedimiento de tinción. La tinción más fiable de los parásitos sanguíneos es la tinción de Giemsa taponada a pH 7,0 a 7,2, aunque algunas veces se pueden utilizar tinciones especiales para identificar especies de microfilarias. La tinción de Giemsa es particularmente útil para la tinción de protozoos (plasmodios y tripanosomas). Sin embargo, la vaina de las microfilarias no siempre se tiñe con Giemsa; en este caso pueden utilizarse tinciones basadas en hematoxilina.

### Muestras no sanguíneas

Según la presentación clínica y las consideraciones epidemiológicas, deben examinarse tejidos o líquidos corporales diferentes a la sangre. Los frotis y los concentrados de líquido cefalorraquídeo son necesarios para detectar los trofozoítos de *Naegleria fowleri*, los tripanosomas y larvas de *Angiostrongylus cantonensis* en el interior del sistema nervioso central. El líquido cefalorraquídeo debe ser examinado rápidamente debido a que las formas trofozoíticas de estos parásitos son muy lábiles (triplanosomas) o tienden a enrollarse y convertirse en inmóviles (*N. fowleri*). El examen de las impresiones tisulares de los frotis de los ganglios linfáticos, material de biopsia hepática, bazo o médula ósea teñidos con Giemsa es muy útil para la detección de parásitos **intracelulares** pertenecientes a *Leishmania* spp. y *Toxoplasma gondii*. De igual modo, las biopsias de diversos tejidos son medios excelentes para detectar infecciones localizadas o diseminadas provocadas por parásitos protozoarios o helmínticos. Las exploraciones en fresco con suero fisiológico de muestras cutáneas superficiales son muy útiles para la detección de las microfilarias de *Onchocerca volvulus*. El examen del esputo (inducido) está indicado cuando existe la sospecha de paragonimosis pulmonar (trematodo pulmonar) o la formación de abscesos por *E. histolytica*. Las larvas de *Strongyloides* pueden detectarse en el esputo de un paciente con síndrome de hiperinfección.

### ALTERNATIVAS A LA MICROSCOPIA

En la mayoría de los casos, el diagnóstico de parasitosis se realiza en el laboratorio mediante la detección microscópica y la identificación morfológica del parásito en las muestras clínicas. En ciertas ocasiones, el parásito no puede ser detectado a pesar de una minuciosa búsqueda debido a su reducida concentración o a la ausencia de microorganismos en el material clínico disponible. En estos casos, el médico puede

verse obligado a emplear otros métodos alternativos basados en la detección de materiales derivados del parásito (antígenos o ácidos nucleicos) o en la respuesta del hospedador a la invasión parasitaria (anticuerpos). Entre estos métodos adicionales utilizados en infecciones seleccionadas figuran los cultivos, la inoculación a animales y el xenodiagnóstico.

### Diagnóstico inmunológico

Los métodos de diagnóstico inmunológico se han utilizado como apoyo para el diagnóstico de las parasitosis. La mayoría de estas pruebas serológicas se basan en la detección de respuestas humorales específicas frente a la presencia del parásito. Entre los abordajes analíticos se incluyen la utilización de la aglutinación clásica, la fijación del complemento y los métodos de difusión en gel, así como técnicas más modernas como los análisis de inmunofluorescencia (AIF), el ensayo inmunoanálisis (EIA) y la inmunotransferencia tipo Western blot. La detección de anticuerpos es útil y está indicada en el diagnóstico de numerosas enfermedades protozoarias (p. ej., amebiosis extraintestinal, tripanosomiasis sudamericana, leishmaniasis, paludismo y babesiosis adquiridos por transfusión, y toxoplasmosis) y helmínticas (p. ej., clonorquiasis, cisticercosis, hidatidosis, filariasis linfática, esquistosomiasis, triquinosis y toxocariasis). La detección de anticuerpos como método diagnóstico entraña un problema: debido a la persistencia de los anticuerpos durante meses a años tras una infección aguda, la demostración de anticuerpos rara vez puede diferenciar una infección aguda de una infección crónica.

A diferencia de la detección de anticuerpos, la determinación de **antígenos del parásito** circulantes en suero, orina o heces puede constituir un marcador más adecuado de la presencia de una infección activa y puede indicar también la carga de parásitos. De igual forma, las demostraciones de antígenos específicos del parásito en líquidos de la lesión, como el material de un absceso amebiano o el líquido de un quiste hidatídico, pueden permitir elaborar un diagnóstico definitivo del microorganismo etiológico. Los estudios más frecuentes de detección de antígenos utilizan un formato de EIA; sin embargo, los métodos de inmunofluorescencia, radioinmunoanálisis, inmunocromatografía e inmunotransferencia han demostrado también ser útiles. Diversos preparados comerciales para la detección de antígenos parasitarios se encuentran disponibles en la actualidad en forma de equipos de reactivos. Entre ellos figuran el EIA y las pruebas inmunocromatográficas para la detección de *Giardia*, *E. histolytica*, *Entamoeba dispar* y especies de *Cryptosporidium* en las heces, el EIA para la detección de *T. vaginalis* en muestras urogenitales y los AIF para la detección de microorganismos pertenecientes a *Giardia*, *Cryptosporidium* y *Trichomonas*. Se dispone también de varias pruebas de detección de antígeno para identificar los **parásitos de la sangre** (paludismo, filariasis), además del estudio microscópico de los frotis de sangre en extensiones finas o gruesas. La sensibilidad y la especificidad descritas en la mayoría de estos equipos de reactivos son bastante buenas. Las ventajas de estas técnicas son el menor esfuerzo asociado y un posible aumento de la sensibilidad. De hecho, numerosos estudios han demostrado que los inmunoanálisis son más sensibles que el estudio microscópico a la hora de detectar las infecciones causadas por *Giardia* y *Cryptosporidium*. De modo similar, las pruebas diagnósticas rápidas para la detección de antígenos del género *Plasmodium* pueden ser superiores a la microscopia en ciertas situaciones y están siendo consideradas para su empleo en este campo, debido especialmente a que el uso de los tratamientos combinados con artemisinina, más caros, hace que el diagnóstico de laboratorio del paludismo sea más rentable que el tratamiento empírico en la época de resistencia

a la cloroquina. Entre sus inconvenientes se encuentra la pérdida de experiencia en parasitología y el hecho de que, en algunos casos, la prueba disponible evalúa únicamente un microorganismo, mientras que el estudio microscópico convencional ofrece la oportunidad de reconocer numerosos parásitos diferentes. Aunque los estudios de detección de antígenos se han descrito en muchos otros parásitos, no se encuentran ampliamente disponibles. La disponibilidad de un amplio panel de pruebas de detección de antígenos podría hacer que la utilización del cribado antigénico constituyese una alternativa viable frente a la tediosa exploración mediante microscopio.

### Técnicas de diagnóstico molecular

Además de los métodos de diagnóstico inmunológico, el diagnóstico de las parasitosis ha sido potenciado considerablemente mediante la aplicación de métodos de diagnóstico molecular basados en la **hibridación, amplificación y secuenciación de ácidos nucleicos**. Esta técnica es ventajosa debido a que todos los microorganismos contienen secuencias de ácidos nucleicos que pueden utilizarse en el estudio de hibridación para distinguir entre cepas, especies y géneros. De este modo, los parásitos pueden ser detectados e identificados de forma simultánea en el material clínico dependiendo de la especificidad del método molecular utilizado. Otra ventaja de los sistemas de detección basados en los ácidos nucleicos es que sus resultados son independientes del estado inmunológico del paciente o de los antecedentes de una infección previa, por lo que son capaces de identificar la infección activa. Finalmente, el uso de técnicas de amplificación de dianas, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), proporciona una exquisita sensibilidad, ya que estas técnicas permiten detectar incluso un solo microorganismo aislado en una muestra biológica (tabla 79-4).

Las sondas de ácidos nucleicos se usan para detectar parásitos no sólo en muestras clínicas de sangre, heces o tejidos de pacientes infectados, sino también en su vector natural. La aplicación de métodos de identificación de ácido desoxirribonucleico (ADN) permite la identificación precisa del parásito o vector a nivel de subespecie o cepa y tiene un valor considerable en los estudios epidemiológicos. Las pruebas que utilizan sondas de ácidos nucleicos comprenden desde los métodos de inmunotransferencia tipo dot blot y Southern blot hasta la hibridación *in situ* en los tejidos, la PCR u otros métodos de amplificación de dianas combinados con la detección y caracterización rápidas de amplicones. La utilización de técnicas no isotópicas de ADN amplía en gran medida la aplicabilidad potencial de estos métodos en todo

el mundo. Los equipos de reactivos diagnósticos basados en estos métodos no se encuentran disponibles de manera generalizada; no obstante, varios de ellos se encuentran en fase de desarrollo y podrían estar disponibles para su utilización clínica en un futuro próximo.

Sin considerar el método de análisis, las técnicas basadas en sondas de ácidos nucleicos y las técnicas de amplificación se están utilizando en la actualidad en investigación para la identificación y detección de numerosas especies y cepas, como los géneros *Plasmodium* y *Leishmania*, *T. cruzi*, *E. histolytica*, *Cryptosporidium*, microsporidios y *T. gondii* (v. tabla 79-4). Es preciso tener en cuenta que la aplicación de los métodos de hibridación de los ácidos nucleicos para el diagnóstico de las parasitosis se encuentra todavía en sus albores. La aplicación generalizada de estas técnicas exige el perfeccionamiento de métodos sencillos de manipulación y preparación de muestras, que deberán someterse a diversas pruebas clínicas y de campo antes de poder emplearse de manera frecuente para facilitar el diagnóstico clínico.

### Cultivo

Aunque el cultivo es la técnica estándar para el diagnóstico de la mayoría de las enfermedades infecciosas, no se utiliza con frecuencia en el laboratorio de parasitología. Algunos parásitos protozoarios como *T. vaginalis*, *E. histolytica*, especies de *Acanthamoeba*, *N. fowleri*, especies de *Leishmania*, *P. falciparum*, *T. cruzi* y *T. gondii* pueden ser cultivados con relativa sencillez. Sin embargo, el cultivo de otros parásitos no es tan satisfactorio o resulta excesivamente difícil o engorroso para ser de valor práctico en el diagnóstico.

### Inoculación a animales

La inoculación a animales es un medio sensible para detectar la infección producida por parásitos en sangre y en tejidos como *T. b. gambiense*, *T. b. rhodesiense*, *T. cruzi*, especies de *Leishmania* y *T. gondii*. Aunque resulta de utilidad, este método no es práctico para la mayoría de los laboratorios y queda ampliamente confinado al ámbito de la investigación.

### Xenodiagnóstico

La técnica del xenodiagnóstico emplea vectores artrópodos criados en laboratorio para detectar concentraciones reducidas de parásitos en los individuos infectados. Clásicamente, este método se utilizó para diagnosticar la enfermedad de Chagas al permitir que un insecto redúvido no infectado se alimentase a partir de un individuo con sospecha de esta entidad. Posteriormente se diseccionó el insecto y se examinó mediante microscopio en busca de fases de desarrollo de

**Tabla 79-4** Ejemplos de técnicas para la detección de infecciones parasitarias basadas en el análisis por PCR

| Microorganismo               | Gen   | Sensibilidad diana (%) | Comentario   |
|------------------------------|---|------------------------|--|
| <i>Plasmodium vivax</i>      | Gen del circumsporozoíto  | 91-96                  | Se utilizan discos de papel de fieltro impregnados con sangre seca.  |
| Género <i>Leishmania</i>     | Secuencia ADNk minicircular   | 87-100                 | Los resultados se comparan con los resultados del cultivo y de la microscopía de las muestras de biopsia.  |
| <i>Trypanosoma cruzi</i>     | Secuencia ADNk minicircular   | 100                    | Los resultados se comparan con los resultados de la serología y el xenodiagnóstico de las muestras de sangre.  |
| <i>Toxoplasma gondii</i>     | Gen repetitivo B1<br>Antígeno mayor de superficie P30<br>Secuencias de ADN recombinante | 46-99                  | La PCR de LBA, sangre, líquido cefalorraquídeo y líquido amniótico presenta un gran potencial para el diagnóstico de toxoplasmosis.                            |
| <i>Entamoeba histolytica</i> | Secuencia tándem repetida P145<br>SUP ARNr  | 96<br>>90              | Los resultados se comparan con el diagnóstico microscópico de las muestras de heces. La prueba puede distinguir las cepas patógenas de aquellas que no lo son. |

ADNk, ácido desoxirribonucleico del kinetoplasto; LBA, lavado broncoalveolar; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; SUP ARNr, subunidad pequeña del ARN ribosómico.

*T. cruzi*. Aunque esta técnica puede ser utilizada en áreas endémicas, obviamente no resulta práctica para la mayoría de los laboratorios de diagnóstico.

## PREGUNTAS

1. ¿Por qué es importante comprender el ciclo vital de los parásitos para diagnosticar las parasitosis?
2. ¿Qué factores pueden causar confusión en el estudio microscópico en el diagnóstico de las parasitosis?
3. Describa los aspectos importantes en la recogida y envío de una muestra fecal para su examen parasitológico.
4. ¿Qué parásitos pueden detectarse en sangre?
5. ¿Cuáles son los métodos alternativos a la microscopía para el diagnóstico de las parasitosis?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

## BIBLIOGRAFÍA

- Brandt JA, et al: A rational approach to the stool ova and parasite examination, *Clin Infect Dis* 42:972-978, 2006.
- Deplazes P, Garcia LS, Shimizu R: Specimen collection, transport, and processing: parasitology. In Murray PR, et al, editor: *Manual of clinical microbiology*, ed 9, Washington, DC, 2007, American Society for Microbiology Press.
- Fotedar R, et al: Laboratory diagnostic techniques for *Entamoeba* species, *Clin Microbiol Rev* 20:511-532, 2007.
- Garcia LS, Schimizu RY, Bernard CN: Detection of *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica/Entamoeba dispar*, and *Cryptosporidium parvum* antigens in human fecal specimens using the Triage Parasite Panel enzyme immunoassay, *J Clin Microbiol* 38:3337-3340, 2000.
- Garcia LS, Shimizu RY, Paltridge GP: Algorithms for detection and identification of parasites. In Murray PR, et al, editor: *Manual of clinical microbiology*, ed 9, Washington, DC, 2007, American Society for Microbiology Press.
- Jones JL, et al: Survey of clinical laboratory practices for parasitic diseases, *Clin Infect Dis* 38(Suppl 3):S198-S202, 2004.
- Monis PT, et al: Emerging technologies for the detection and genetic characterization of protozoan parasites, *Trends Parasitol* 21:340-346, 2005.
- Murray CK, et al: Update on rapid diagnostic testing for malaria, *Clin Microbiol Rev* 21:97-110, 2008.
- Polage CR, et al: Physician use of parasite tests in the United States from 1997 to 2006 and in a Utah *Cryptosporidium* outbreak in 2007, *J Clin Microbiol* 49:591-596, 2011.
- Rosenblatt JE: Laboratory diagnosis of infections due to blood and tissue parasites, *Clin Infect Dis* 49:1103-1108, 2009.
- Stensvold CR, et al: The impact of genetic diversity in protozoa on molecular diagnosis, *Trends Parasitol* 27:53-58, 2011.

## RESPUESTAS

---

1. La morfología y la localización del parásito en el hospedador dependen del ciclo vital del parásito. Estas características determinan el tipo de muestra que debe obtenerse para establecer el diagnóstico, cuándo debe obtenerse la muestra y el tipo de prueba diagnóstica que debe realizarse en la prueba.

2. Como la mayoría de los estudios e identificaciones parasitológicas se basan por completo en el reconocimiento de las características morfológicas de los microorganismos, las situaciones que pueden afectar o alterar el aspecto morfológico del parásito pueden resultar en una identificación errónea o hacer que se pase por alto el diagnóstico. Por ejemplo, la recogida y el manejo incorrectos de la muestra antes de su llegada al laboratorio pueden resultar en la lisis de los parásitos protozoarios. Del mismo modo, la contaminación de las muestras de heces con orina puede destruir a los trofozoítos móviles o provocar la eclosión de los huevos de los helmintos. Las muestras de heces no deben contener bario, bismuto o medicaciones que contengan aceite mineral, antibióticos, antipalúdicos u otros compuestos químicos, ya que dichos elementos dificultan la detección de los parásitos intestinales.

3. Las muestras de heces deben recogerse en contenedores limpios, impermeables, de boca amplia, con una tapadera que cierre de modo hermético para asegurar y mantener la humedad adecuada. Las muestras deben mantenerse libres de las sustancias mencionadas en la respuesta de la pregunta 2. Las muestras de heces frescas deben llevarse al laboratorio dentro de las 2 horas después de su recogida o, si el transporte se retrasa, deben mantenerse en conservantes como formol al 10%, PVA o SAF. Las muestras de heces pueden almacenarse a 4 °C, pero no se deben incubar ni congelar. Para el examen parasitario rutinario se recomienda obtener un total de tres muestras separadas a lo largo de un período no superior a 10 días. No está indicado el examen parasitario de las heces de pacientes con diarrea adquirida en el hospital, ya que dicho cuadro raramente se debe a una infección parasitaria.

4. Los parásitos detectados en la sangre son *Plasmodium*, *Babesia*, *Trypanosoma* y especies de filarias.

5. Entre las alternativas a la microscopía se encuentran la serología (detección de anticuerpos y antígenos), el diagnóstico molecular, los cultivos, la inoculación a animales y el xenodiagnóstico.

El abordaje quimioterapéutico del tratamiento de las enfermedades infecciosas ha transformado de forma clara la medicina. No obstante, pocos de los fármacos o compuestos antiinfecciosos que han demostrado tener éxito frente a los patógenos bacterianos han sido eficaces frente a los parásitos. En numerosas circunstancias, los médicos continúan confiando en los fármacos antiparasitarios de la era preantibiótica. Estos y algunos de los nuevos fármacos siguen siendo limitados en eficacia y son relativamente tóxicos. Numerosos fármacos antiparasitarios precisan una administración parenteral o prolongada y muchos pueden ser únicamente eficaces en ciertos estados patológicos. Afortunadamente, a lo largo de los últimos 5-10 años han aparecido varios compuestos nuevos que constituyen un importante adelanto en el tratamiento de las enfermedades parasitarias. En cada caso, los fármacos disponibles con anterioridad eran tóxicos y, con frecuencia, ineficaces.

En general, la complejidad que entraña el tratamiento de las enfermedades parasitarias se debe a que los parásitos son microorganismos **eucariotas** y, por este motivo, son más similares al hospedador humano que los patógenos bacterianos procariotas que son tratados con resultados más satisfactorios. Además, la evolución crónica y prolongada de la infección y los complejos ciclos vitales y diversos estadios de desarrollo por los que pasan numerosos parásitos incrementan aún más las dificultades del tratamiento farmacológico eficaz. Otros factores de complicación en los países en vías de desarrollo, donde se registran la mayoría de las enfermedades parasitarias, son: 1) presencia de múltiples infecciones y una elevada probabilidad de reinfección; 2) gran número de individuos con alteraciones inmunológicas debidas a la desnutrición y la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, y 3) abrumadora influencia de la pobreza y deficientes recursos sanitarios, lo que facilita la transmisión de numerosas parasitosis. Aunque los abordajes terapéuticos pueden ser utilizados eficazmente para tratar y evitar muchas de estas infecciones, ciertos fármacos presentan efectos adversos o, finalmente, comportan el desarrollo de resistencia (microbiana y social). La mayoría de los fármacos antiparasitarios son excesivamente caros para ser utilizados de manera amplia en los países en vías de desarrollo. De esta forma, el abordaje global de prevención y tratamiento de las enfermedades parasitarias debe implicar diversas medidas, como mejora de las condiciones higiénicas y sanitarias, control del vector de la enfermedad, utilización de **vacunas**, si se encuentran disponibles (ampliamente no disponibles para las enfermedades parasitarias), y administración profiláctica y terapéutica de compuestos quimioterapéuticos seguros y eficaces. Hay que destacar que la administración a gran escala de quimioterapia entre una y tres veces al año en regiones endémicas ha reducido la transmisión y la morbimortalidad por determinadas infecciones, como la filariasis linfática, la oncocercosis, la esquistosomiasis y los nematodos intestinales. Estas estrategias deben incluir también en la actualidad un

esfuerzo para disminuir la transmisión de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

## DIANAS DE LA ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS ANTIPARASITARIOS

Como se ha mencionado previamente, los parásitos son microorganismos eucariotas, por lo que presentan más similitudes que diferencias con el hospedador humano. Como consecuencia, numerosos fármacos antiparasitarios actúan sobre rutas (síntesis de ácidos nucleicos, metabolismo de carbohidratos) o dianas (función neuromuscular) compartidos tanto por el parásito como por el hospedador. Por este motivo, el desarrollo de fármacos antiparasitarios seguros y eficaces basados en las **diferencias bioquímicas** entre el parásito y el hospedador ha sido difícil. La **toxicidad diferencial** se consigue frecuentemente mediante la captación preferente, la alteración metabólica del fármaco por parte del parásito o las diferencias en la sensibilidad de dianas funcionalmente equivalentes en el parásito y el hospedador. Afortunadamente, la mejor comprensión de la biología y la bioquímica básicas de los parásitos y del mecanismo de acción de los compuestos antimicrobianos lograda a lo largo de los últimos años se ha traducido en una ampliación de las posibles dianas específicas de los parásitos para el tratamiento antiparasitario. Cada vez más investigadores están explotando los proyectos genómicos recién completados sobre los parásitos protozoos para identificar posibles dianas farmacológicas para la detección selectiva de alto rendimiento. Los ejemplos de estrategias quimioterapéuticas que aprovechan las diferencias existentes entre el parásito y el hospedador se relacionan en la **tabla 80-1**. Estas estrategias se expondrán con mayor detalle al describir cada uno de los compuestos.

## RESISTENCIA FARMACOLÓGICA

La resistencia frente a los fármacos antimicrobianos es un aspecto importante que hay que tener en cuenta al tratar las infecciones provocadas por patógenos bacterianos y por hongos y, definitivamente, desempeña un papel en el tratamiento de las enfermedades parasitarias. Sin embargo, la comprensión de los fundamentos moleculares y genéticos de la resistencia a la mayoría de los fármacos antiparasitarios es bastante limitada. El mayor conocimiento de la epidemiología y los mecanismos de resistencia farmacológica puede proporcionar una información valiosa para un mejor uso de los fármacos existentes y para el desarrollo de fármacos nuevos. La utilización de marcadores moleculares de resistencia farmacológica ha supuesto una mejoría en las tareas de vigilancia y ha ayudado a comprender la extensión global de la resistencia farmacológica tanto en protozoos como en helmintos. Se han identificado marcadores moleculares de resistencia de *Plasmodium falciparum* a cloroquina, sulfadoxina-pirimetamina,

**Tabla 80-1** Estrategias quimioterapéuticas que aprovechan las diferencias entre el parásito y el hospedador

| Sitio único de ataque  | Fármaco                                       | Microorganismo                                      |
|--|---|---|
| Mecanismo de concentración del fármaco exclusivo del parásito  | Cloroquina                                    | Género <i>Plasmodium</i>                            |
| Vía del ácido fólico (incapacidad del parásito para utilizar folato exógeno)   | Pirimetamina o trimetoprima-sulfametoxazol    | Género <i>Plasmodium</i> o género <i>Toxoplasma</i> |
| Inhibidor del mecanismo dependiente de tripanotión para la reducción de los grupos tiol oxidados                                 | Compuestos de arsénico, difluorometilornitina | Tripanosomas  |
| Interferencia con neuromediadores exclusivos del parásito  | Pamoato de pirantel, dietilcarbamazina        | Género <i>Ascaris</i>                               |
| Interacción con los canales de cloro, lo que determina una hiperpolarización de las células, parálisis y muerte de los parásitos | Ivermectina                                   | Filaria   |
| Interacción con la tubulina exclusiva de los parásitos   | Bencimidazoles                                | Numerosos helmintos                                 |
| Inhibición de la topoisomerasa II  | Pentamidina                                   | Tripanosomas  |
| Inhibición de la piruvato ferredoxina oxidorreductasa  | Nitazoxanida                                  | <i>Cryptosporidium</i> y <i>Giardia</i>             |

atovuacuna-proguanil y, en menor grado, a otros antipalúdicos. En el caso de la cloroquina y la sulfadoxina-pirimetamina, la resistencia consiste en polimorfismos de un solo nucleótido en genes que codifican una proteína transportadora de membrana vacuolar y enzimas implicadas en la síntesis de folato, respectivamente. Los parásitos que han desarrollado resistencia a cloroquina y sulfadoxina-pirimetamina y posteriormente desarrollan resistencia a un tercer fármaco se denominan «multirresistentes» (MDR, por sus siglas en inglés). Se ha observado que los pacientes infectados con plasmodios que contienen un número elevado de copias de *pfmdr1* (gen MDR 1 de *P. falciparum*), que codifica Pfgh1, una supuesta bomba transportadora, presentaban menor respuesta a la mefloquina, la quinina, la lumefantrina y combinaciones de artemisinina con estos fármacos. Más recientemente, el gen *pfmrp* (proteína asociada a MDR) se ha asociado con la eliminación de fármacos en los parásitos cultivados y se han observado polimorfismos de un solo nucleótido en el gen *pfmrp* en infecciones recurrentes tras tratamiento con artemeter-lumefantrina. La resistencia de *P. falciparum* a la atovuacuna de la combinación atovuacuna-proguanil se localiza en el mismo locus que determina la resistencia a atovuacuna en *Pneumocystis jirovecii*. Estos esfuerzos han llevado a realizar nuevos estudios y han ampliado los conocimientos sobre los mecanismos de resistencia farmacológica en *Trichomonas* (metronidazol), *Leishmania* (antimoniales pentavalentes), tripanosomas africanos (melarsoprol, pentamidina) y esquistosomas (oxamniquina). Se necesitan más conocimientos sobre los mecanismos de acción y resistencia a los compuestos antiparasitarios para optimizar la eficacia del tratamiento antiparasitario.

## FÁRMACOS ANTIPARASITARIOS

Aunque el número de compuestos antiparasitarios eficaces es reducido en relación con el amplio abanico de fármacos antibacterianos, la lista se está ampliando (tabla 80-2). En numerosos casos, de forma evidente, el objetivo del tratamiento antiparasitario es similar al de la terapia antibacteriana: erradicar el microorganismo de manera rápida y completa. Sin embargo, con frecuencia los fármacos y los regímenes terapéuticos utilizados para las enfermedades parasitarias pretenden simplemente disminuir la carga parasitaria y/o evitar las complicaciones sistémicas de las infecciones crónicas. De este modo, los objetivos del tratamiento antiparasitario, aplicado principalmente en las áreas endémicas, pueden ser bastante diferentes de los considerados normalmente para el tratamiento de la infección microbiana en EE.UU. u otros países desarrollados. Dada la significativa toxicidad de muchos de estos compuestos, debe valorarse en cada caso la

necesidad del tratamiento frente a la toxicidad del fármaco. La decisión de prescindir del tratamiento puede ser a menudo correcta, principalmente cuando el fármaco pueda provocar efectos adversos graves.

Los individuos inmunodeprimidos plantean un problema especial con relación al tratamiento antiparasitario. Por otra parte, la **profilaxis**, como la administrada en el caso de la toxoplasmosis, puede ser eficaz en la prevención de la infección. Sin embargo, una vez que se ha establecido la infección, la curación radical puede no ser posible y podría estar indicado un **tratamiento supresor** a largo plazo. En ciertas enfermedades, como la criptosporidiosis y la microsporidiosis, no se dispone con facilidad de ningún tratamiento eficaz (curativo), por lo que es preciso evitar una toxicidad innecesaria al proporcionar un tratamiento de soporte al paciente.

El resto de este capítulo ofrece una visión general de las principales clases de fármacos antiprotozoarios y antihelmínticos. La tabla 80-2 describe estos y otros compuestos antiparasitarios, sus mecanismos de acción y sus indicaciones clínicas. El tratamiento de las infecciones específicas se expone en los capítulos que tratan sobre cada uno de los parásitos. La bibliografía de este capítulo proporciona diversas revisiones excelentes con una información más completa y acerca de los compuestos antiparasitarios disponibles.

### Fármacos antiprotozoarios

De manera semejante a los fármacos antibacterianos y antifúngicos, los fármacos antiprotozoarios actúan generalmente frente a células jóvenes en fase de proliferación relativamente rápida. Con mayor frecuencia, estas moléculas se dirigen contra la síntesis de ácidos nucleicos, la síntesis de proteínas o ciertas rutas metabólicas (p. ej., el metabolismo del folato) exclusivas de los parásitos protozoos.

#### Metales pesados

Entre los metales pesados utilizados en el tratamiento de las parasitosis figuran los compuestos de arsénico (melarsoprol) y de antimonio (estibogluconato sódico, antimoniato de meglumina). Se considera que estos compuestos oxidan los grupos sulfhidrilo de enzimas que son catalizadores esenciales en el metabolismo de los carbohidratos. El compuesto melarsoprol inhibe la piruvato cinasa del parásito, lo que provoca una disminución de las concentraciones de adenosina trifosfato (ATP), piruvato y fosfoenolpiruvato. Los compuestos de arsénico inhiben también la *sn*-glicerol-3-fosfato oxidada, que es necesaria para la regeneración de nicotinamida adenina dinucleótido en los tripanosomas, aunque no se observa en las células de los mamíferos. Los compuestos de antimonio, estibogluconato sódico y antimoniato de meglumina, inhiben la enzima glucolítica fosfofructocinasa y ciertas enzimas del



**Tabla 80-2** Mecanismos de acción e indicaciones clínicas en los principales agentes antiparasitarios

| Clase de fármaco   | Mecanismo de acción   | Ejemplos  | Indicaciones clínicas  |
|--|---|---|--|
| <b>Agentes antiprotozoarios</b>                                    |   |   |  |
| Metales pesados: compuestos del arsénico y derivados del antimonio | Inactivación de los grupos sulfhidrilo.<br>Alteración de la glucólisis  | Melarsoprol, estibogluconato sódico, antimonio de meglumina             | Tripanosomiasis, leishmaniasis   |
| Análogos de la aminoquinolina                                      | Se acumulan en las células parasitadas. Interfieren en la replicación del ADN. Se unen a la ferroprotoporfirina IX. Aumentan el pH intravesicular Interfieren en la digestión de la hemoglobina                                 | Cloroquina, mefloquina, quinina, primaquina, halofantrina, lumefantrina | Profilaxis y tratamiento del paludismo<br>Cura radical (exoeritrocitario únicamente primaquina)          |
| Antagonistas del ácido fólico                                      | Inhiben la dihidropteroato sintetasa y la dihidrofolato reductasa   | Sulfamidias, pirimetamina, trimetoprima                                 | Toxoplasmosis, paludismo, ciclosporiosis   |
| Inhibidores de la síntesis proteica                                | Bloquean la síntesis peptídica en los ribosomas   | Clindamicina, espiramicina, paromomicina, tetraciclina, doxiciclina     | Paludismo, babesiosis, amebiasis, criptosporidiosis, leishmaniasis, oncocercosis                         |
| Diamidinas   | Se unen al ADN Interfieren en la captación y función de las poliaminas  | Pentamidina   | Neumocistosis, leishmaniasis, tripanosomiasis  |
| Nitroimidazoles  | Incierto Interaccionan con el ADN Inhiben el metabolismo de la glucosa e interfieren en la función mitocondrial   | Metronidazol, benznidazol, tinidazol                                    | Amebiasis, giardiasis, tricomoniasis, tripanosomiasis americana (enfermedad de Chagas)                   |
| Nitrofuranos   | Deplecionan glutatión, tripanotona y metalotioneína. Estrés oxidativo   | Nifurtimox  | Enfermedad de Chagas, estados tardíos de tripanosomiasis africana ( <i>T. b. gambiense</i> )             |
| Sesquiterpenos   | Reaccionan con el grupo hemo, provocando la lesión por radicales libres en las membranas del parásito (artemisininas)<br>Inhiben la metionina aminopeptidasa tipo 2 (fumagilina). Inhiben la síntesis de ARN y ADN (fumagilina) | Artemisinina, artemeter, artesunato<br>Fumagilina                       | Paludismo (artemisininas)<br>Esquistosomiasis<br>Microsporidiosis ocular y gastrointestinal (fumagilina) |
| Análogo de la ornitina   | Inhibe la ornitina decarboxilasa Interfiere en el metabolismo de las poliaminas   | Difluorometilornitina   | Tripanosomiasis africana   |
| Análogo de la fosfocolina  | Alteración del metabolismo lipídico   | Miltefosina   | Leishmaniasis  |
| Acetanilida  | Desconocido   | Furoato de diloxanida   | Amebiasis intestinal   |
| Naftilamina sulfato  | Inhibe la <i>sn</i> -glicerol-3-fosfato oxidasa y la glicerol-3-fosfato deshidrogenasa, provocando un descenso en la síntesis de ATP  | Suramina  | Tripanosomiasis africana   |
| Tiazóolidos  | Inhiben la piruvato-ferredoxina oxidoreductasa  | Nitazoxanida  | Criptosporidiosis, giardiasis  |
| <b>Agentes antihelmínticos</b>                                     |   |   |  |
| Bencimidazoles   | Inhiben la fumarato reductasa. Inhiben el transporte de glucosa. Alteran la función de los microtúbulos   | Mebendazol, tiabendazol, albendazol                                     | Antihelmínticos de amplio espectro: nematodos, cestodos  |
| Tetrahidropirimidina   | Bloquea la acción neuromuscular. Inhibe la fumarato reductasa   | Pamoato de pirantel   | Ascariasis, oxiuros, anquilostomas   |
| Piperazinas  | Provocan parálisis neuromuscular. Estimulan las células fagocitarias  | Piperazina, dietilcarbamazina   | Infecciones por <i>Ascaris</i> y oxiuros   |
| Avermectinas   | Bloquean la acción neuromuscular Hiperpolarizan las células musculares y nerviosas Inhiben la reproducción de las filarias  | Ivermectina   | Infecciones por filarias, strongiloidosis, ascariasis, sarna   |
| Pirazinoisoquinolina   | Es un agonista del calcio. Provoca contracciones musculares tetánicas Produce rotura de tegumentos. Presenta sinergismo con las defensas del hospedador   | Prazicuantel  | Antihelmínticos de amplio espectro: cestodos, trematodos   |
| Fenol  | Desacopla la fosforilación oxidativa  | Niclosamida   | Tenias intestinales  |
| Quinolona  | Alquila el ADN Inhibe la síntesis de ADN, ARN y proteínas   | Bitionol, oxamniquina   | Paragonimiasis, esquistosomiasis   |
| Organofosfatos   | Anticolinesterasa Bloquean la acción neuromuscular  | Metrifonato   | Esquistosomiasis   |
| Naftilamidina sulfato  | Inhibe la glicerolfosfato oxidasa y deshidrogenasa  | Suramina  | Oncocercosis   |

ciclo de Krebs en parásitos pertenecientes al género *Leishmania*. También se ha demostrado que interfieren en el metabolismo del glutatión y la tripanotona, lo que aumenta la sensibilidad de estos microorganismos al estrés oxidativo. En cada caso, la inhibición del metabolismo del parásito es **parasitocida**. Desgraciadamente, los compuestos de metales pesados no solamente resultan tóxicos para el parásito, sino también para el hospedador. La toxicidad es mayor en las células que son metabólicamente más activas, como las células neuronales, las células tubulares renales, las células intestinales y las células progenitoras de la médula ósea. Su toxicidad diferencial y su valor terapéutico están ampliamente relacionados con la captación aumentada por parte del parásito y su intensa actividad metabólica.

El melarsoprol es el fármaco de elección para la tripanosomiasis que afecta al sistema nervioso central. Puede atravesar la barrera hematoencefálica y es eficaz en todos los estadios de la tripanosomiasis. Los compuestos de antimonio se encuentran restringidos al tratamiento de la leishmaniasis. Los compuestos antimonio de meglumina y estibogluconato sódico son fármacos destacados en el tratamiento de la leishmaniasis y son activos frente a todas las formas de la enfermedad. Normalmente, la leishmaniasis diseminada precisa un tratamiento prolongado y las recaídas son frecuentes. A pesar de que en todo el mundo se utilizan antimoniales para el tratamiento de las leishmaniasis desde hace más de seis décadas con pocas pruebas de resistencias, la resistencia adquirida se ha convertido en una amenaza clínica en estos últimos 10 años. La resistencia hasta ahora sólo afecta a *Leishmania donovani*, responsable de la leishmaniasis visceral en la región hiperendémica de Bihar, India. No se conoce por completo el mecanismo de resistencia, aunque se cree que implica la activación de una bomba de eflujo de la membrana plasmática del microorganismo con extracción del fármaco del interior de la célula.

### **Análogos de la aminoquinolina**

Entre los análogos de la aminoquinolina se incluyen las 4-aminoquinolinas (cloroquina), los alcaloides de la cinchona (quinina, quinidina), las 8-aminoquinolinas (primaquina) y las quinolinas sintéticas (mefloquina, halofantrina, lumefantrina). Todos estos compuestos presentan actividad frente al paludismo y se acumulan preferentemente en los eritrocitos parasitados. Se han propuesto diversos mecanismos de acción, entre los que figuran: 1) unión al ácido desoxirribonucleico (ADN) e interferencia en la replicación del ADN; 2) unión a la ferroprotoporfirina IX liberada de la hemoglobina en los eritrocitos infectados, lo que genera un complejo tóxico, y 3) elevación del pH de las vesículas ácidas intracelulares del parásito, lo que interfiere con su capacidad de degradar la hemoglobina. La quinina, la quinidina, las 4-aminoquinolinas y las quinolinas sintéticas destruyen rápidamente el estadio eritrocitario del paludismo, por lo que pueden ser utilizados como **tratamiento profiláctico** para eliminar la enfermedad clínica o de **forma terapéutica** para interrumpir un episodio agudo. Las 8-aminoquinolinas (p. ej., primaquina) se acumulan en las células tisulares y destruyen los estadios extraeritrocitarios (hepáticos) del paludismo, lo que da como resultado una resolución radical de la infección.

La cloroquina continúa siendo el fármaco de elección para la profilaxis y el tratamiento de las cepas sensibles de plasmodio. La cloroquina es activa frente a las cinco especies de *Plasmodium* (*P. falciparum*, *P. knowlesi*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*) y es tolerada satisfactoriamente, es económica y eficaz por vía oral. No obstante, la resistencia de *P. falciparum* frente a la cloroquina se encuentra extendida en Asia, África y

Sudamérica, lo que limita enormemente la utilización de este fármaco. De igual forma, se ha descrito la presencia de resistencia de *P. vivax* frente a este fármaco en Papúa Nueva Guinea, las islas Salomón, Indonesia y Brasil.

La quinina se utiliza principalmente para tratar la infección por *P. falciparum* resistente a cloroquina. Presumiblemente también es un fármaco activo frente a las raras cepas de *P. vivax* resistentes a cloroquina. La quinina se utiliza por vía oral únicamente para el tratamiento de los episodios leves y, de forma endovenosa, para tratar los episodios agudos de infección por *P. falciparum* MDR. La quinina y la quinidina son bastante tóxicas y no son parasiticidas de forma rápida; por este motivo nunca se utilizan en monoterapia, sino que se usan con frecuencia asociadas a un antibiótico con actividad antipalúdica, como sulfamida o tetraciclina.

La mefloquina es un fármaco antipalúdico derivado del 4-quinolinmetanol que se utiliza para la profilaxis y el tratamiento del paludismo producido por *P. falciparum*. Proporciona un elevado grado de actividad frente a la mayoría de los parásitos resistentes a cloroquina. Sin embargo, se han descrito cepas de *P. falciparum* resistentes a mefloquina en el sudeste asiático y en África.

La halofantrina es un compuesto fenantreno-metanol sintético de eficacia demostrada para el tratamiento del paludismo por *P. vivax* y *P. falciparum*. No se recomienda para la profilaxis del paludismo debido a su toxicidad. La halofantrina es más activa que la mefloquina; sin embargo, existen resistencias cruzadas entre estos fármacos. Se considera un fármaco de segunda línea en el tratamiento del paludismo debido a su elevado coste y a su toxicidad.

La lumefantrina también es un compuesto fenantreno-metanol disponible sólo como formulación fija, combinado con artemeter. Estudios recientes realizados en Camboya han suscitado la posibilidad de que la combinación artemeter-lumefantrina esté perdiendo eficacia, con tasas de fracaso terapéutico del 15-30% en el tratamiento de infecciones por *P. falciparum*. Se están efectuando estudios para determinar los factores causantes de este fenómeno.

### **Antagonistas del ácido fólico**

Los parásitos protozoarios, al igual que otros microorganismos, precisan de ácido fólico para llevar a cabo la síntesis de ácidos nucleicos y, en última instancia, de ADN. Los protozoos son incapaces de absorber el folato exógeno y, por este motivo, son sensibles a los fármacos que inhiben la síntesis de folato. Entre los **antagonistas** del ácido fólico que son útiles para tratar las infecciones por protozoos se incluyen las diaminopirimidinas (pirimetamina y trimetoprima) y las sulfamidas. Estas moléculas inhiben pasos diferentes de la ruta del ácido fólico. Las sulfamidas inhiben la conversión del ácido aminobenzoico en ácido dihidropterico. Las diaminopirimidinas inhiben la dihidrofolato reductasa, lo que bloquea de forma eficaz la síntesis de tetrahidrofolato, un precursor necesario para la formación de purinas, pirimidinas y ciertos aminoácidos. Estos fármacos son eficaces a concentraciones muy inferiores a las necesarias para inhibir la enzima de los mamíferos, por lo que puede conseguirse la selectividad. Cuando se utiliza una diaminopirimidina junto con una sulfamida se consigue un **efecto sinérgico** por bloqueo de dos pasos de una misma ruta metabólica, lo que da lugar a una inhibición muy eficaz del desarrollo protozoario.

La diaminopirimidina trimetoprima se utiliza junto con sulfametoxazol para el tratamiento de la toxoplasmosis. Otra diaminopirimidina, la pirimetamina, presenta una elevada afinidad por la dihidrofolato reductasa de los esporozoos y ha sido muy eficaz, en combinación con las sulfamidas, para el

tratamiento del paludismo y la toxoplasmosis. La resistencia a los compuestos antifolato se debe a mutaciones puntuales específicas en el centro activo de la dihidrofolato reductasa del parásito y se encuentra restringida, en gran medida, a distintas especies de plasmodios.

### Inhibidores de la síntesis de proteínas

Diversos antibióticos que inhiben la síntesis de proteínas en las bacterias muestran también actividad antiparasitaria *in vitro* e *in vivo*. Entre ellos se encuentran la clindamicina, la espiramicina, la tetraciclina y la doxiciclina.

La clindamicina y las tetraciclinas son activas frente al género *Plasmodium*, el género *Babesia* y diversas amebas. La doxiciclina se utiliza para la quimioprofilaxis del paludismo provocado por *P. falciparum* resistente a cloroquina, mientras que la tetraciclina puede utilizarse junto con quinina para el tratamiento de la infección por *P. falciparum* resistente a cloroquina. La clindamicina puede ser útil en el tratamiento de la toxoplasmosis del sistema nervioso central. La espiramicina se recomienda como alternativa a los fármacos antifolato en el tratamiento de la toxoplasmosis. Aunque la espiramicina parece disponer de actividad *in vitro* frente al género *Cryptosporidium*, no se ha demostrado que sea eficaz clínicamente frente a la criptosporidiosis humana. Algunos estudios recientes sugieren que la paromomicina, un amino-glucósido clásico, puede ser al menos parcialmente eficaz en el tratamiento de la criptosporidiosis. La paromomicina, que no se absorbe de forma sistémica, se utiliza también como fármaco de segunda elección en el tratamiento de la amebiasis y la giardiasis. Recientemente se ha demostrado que el tratamiento de la filaria *Onchocerca volvulus* con doxiciclina inhibe el desarrollo del gusano, bloquea la embriogénesis y la fertilidad y reduce la viabilidad. La actividad de la doxiciclina en este microorganismo se debe a su acción sobre el simbionte bacteriano *Wolbachia*, que es fundamental para la biología del parásito y la patogenia de la enfermedad.

### Diamidinas

La pentamidina, una diamidina, es un fármaco relativamente tóxico. Se trata de un policatión que puede interactuar con el ADN o bien interferir en la captación y el funcionamiento de las poliaminas.

La pentamidina es eficaz para tratar las formas tisulares de leishmania y las formas precoces (antes de afectar al sistema nervioso central) de la tripanosomiasis africana. Este fármaco no penetra en el sistema nervioso central y, por tanto, no es útil en los estadios tardíos de la infección por *Trypanosoma brucei gambiense*. La pentamidina puede inhibir la actividad topoisomerasa II del cinetoplasto y puede actuar frente a los tripanosomas en parte mediante este mecanismo.

### Nitroimidazoles

Entre los nitroimidazoles se incluyen el bien conocido compuesto antibacteriano metronidazol, así como el benznidazol y el tinidazol. El mecanismo de acción de estos compuestos es incierto. Se ha sugerido que inhiben la síntesis de ADN y de ácido ribonucleico (ARN), así como el metabolismo de la glucosa, e interfieren en la función mitocondrial. El metronidazol se une a los residuos de guanina y citosina del parásito, lo que provoca la pérdida de la estructura helicoidal y la rotura de las cadenas de ADN.

Los nitroimidazoles presentan una excelente penetración en los tejidos corporales y son, por este motivo, particularmente eficaces para el tratamiento de la amebiasis diseminada. El metronidazol es el fármaco de elección para la tricomoniasis y es eficaz en el tratamiento de la giardiasis. El

benznidazol se utiliza para el tratamiento de la enfermedad de Chagas aguda y también puede ser beneficioso en las formas crónicas. El tinidazol parece ser más eficaz y menos mutagénico que el metronidazol, y ha sido aprobado recientemente por la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense para el tratamiento de la amebiasis, la giardiasis y la tricomoniasis vaginal.

### Sesquiterpenos

Los sesquiterpenos son fármacos antimicrobianos representados por las artemisininas artemeter y artesunato. Estos fármacos reaccionan con el grupo hemo y originan **lesiones por radicales libres** en las membranas de los parásitos. Las artemisininas conforman el grupo de fármacos antipalúdicos más activos y disponibles y originan una reducción fraccional de la biomasa del parásito de aproximadamente  $10^4$  por ciclo asexual. Las artemisininas son eficaces frente a pequeñas formas anulares y esquizontes en proceso de maduración de *P. vivax* y *P. falciparum*, estadios que presentan una menor sensibilidad a las quinolonas o la quinina. Las formas anulares de un estadio más precoz se eliminan de inmediato (a las 6-12 h) tras la exposición a las artemisininas. Los derivados de las artemisininas también son capaces de reducir el transporte de gametocitos y, por tanto, la transmisión. Estos fármacos son muy eficaces cuando se emplean en combinación con mefloquina, halofantrina o lumefantrina en el tratamiento del paludismo grave, incluyendo el ocasionado por *P. falciparum* MDR. Los tratamientos combinados basados en la artemisinina se consideran actualmente la mejor opción para el paludismo *falciparum*, ya que combinan compuestos no relacionados con distintas dianas moleculares (y, por tanto, mecanismos de resistencia distintos), lo que retrasa la aparición de resistencias. Hay que destacar la aparente eficacia de la mefloquina-artesunato en el tratamiento de una infección helmíntica, la esquistosomiasis.

### Atovacuona-proguanil

La atovacuona es una hidroxinaftoquinona y el proguanil es un antifolato. La combinación de estos dos fármacos se utiliza como profilaxis y tratamiento del paludismo. La atovacuona inhibe el sistema de transporte de electrones en la mitocondria de los parásitos, por lo que bloquea la síntesis de ácidos nucleicos e inhibe la replicación. El proguanil inhibe de forma selectiva la dihidrofolato reductasa del plasmodio; sin embargo, cuando se combina con atovacuona reduce de forma directa la concentración eficaz a partir de la cual la atovacuona provoca el colapso del potencial de membrana de la mitocondria. La combinación atovacuona-proguanil resulta eficaz frente a todos los estadios del desarrollo de *P. falciparum* y se recomienda para la profilaxis y el tratamiento del paludismo *falciparum*. También es activa frente a los estadios eritrocitarios de *P. vivax* y *P. ovale* y muestra buena eficacia como tratamiento de las infecciones por *P. malariae*. Se han publicado pocos casos de fracaso y resistencia de *P. falciparum* frente a esta combinación de fármacos en relación con la mutación de un solo gen.

### Miltefosina

La miltefosina es un análogo oral de la fosfocolina empleado como tratamiento de las leishmaniasis viscerales. Cada vez es más importante dadas las crecientes resistencias de las cepas de *Leishmania* a los antimoniales pentavalentes. La miltefosina tiene actividad antiparasitaria directa y parece actuar sobre enzimas claves implicadas en el metabolismo de los lípidos éter presentes en la superficie de los parásitos, aunque se ignora el mecanismo exacto de su actividad parasiticida.

La miltefosina es activa frente a las cepas de *L. donovani* resistentes y sensibles a los antimoniales pentavalentes y se han publicado tasas de curaciones del 94-97% a los 6 meses en pacientes con una leishmaniasis visceral. La resistencia se debe a una menor captación del fármaco. Además de frente a especies de *Leishmania*, la miltefosina también es activa frente a *Trypanosoma cruzi*, *T. brucei*, *Entamoeba histolytica* y especies de *Acanthamoeba*.

### Nitazoxanida

La nitazoxanida es un nuevo derivado 5-nitrotiazol con una actividad de amplio espectro frente a múltiples protozoos y helmintos intestinales. La nitazoxanida inhibe la piruvato-ferredoxina oxidoreductasa, una enzima esencial para el metabolismo energético anaerobio en los protozoos y en las bacterias anaerobias. El mecanismo de acción de este fármaco frente a los helmintos se desconoce. La nitazoxanida está autorizada en EE.UU. como tratamiento de la criptosporidiosis y la giardiasis en pacientes inmunocompetentes de más de 1 año de vida. También se ha demostrado su eficacia *in vitro* y/o *in vivo* frente a las infecciones provocadas por muchos protozoos y helmintos entéricos, como *Ascaris lumbricoides*, *Balantidium coli*, *Blastocystis*, *Cyclospora cayentanensis*, especies de *Echinococcus*, *E. histolytica*, *Fasciola hepatica*, *Ancylostoma duodenale*, *Hymenolepis nana*, *Cystoisospora belli*, especies de microsporidios, *Taenia saginata*, *Trichomonas vaginalis* y *Trichuris trichiura*.

### Otros fármacos antiprotozoarios

Se utilizan diversos fármacos en el tratamiento; sus mecanismos de acción (si se conocen) y sus aplicaciones clínicas se describen en la [tabla 80-2](#).

### Fármacos antihelmínticos

La estrategia para la utilización de los fármacos antihelmínticos es bastante diferente de la utilizada en los fármacos para el tratamiento de la mayoría de las infecciones protozoarias. La mayoría de los fármacos antihelmínticos actúan frente a microorganismos adultos **no proliferativos**, mientras que las dianas suelen ser células más jóvenes y rápidamente proliferativas en el caso de los protozoos. El ciclo vital de los helmintos suele ser bastante complejo, y la adaptación a la supervivencia en el hospedador humano depende en gran medida de: 1) la coordinación neuromuscular para los movimientos de nutrición y el mantenimiento de una localización favorable del gusano en el interior del hospedador; 2) el metabolismo de los carbohidratos como principal fuente de energía, siendo la glucosa el sustrato primordial, y 3) la integridad microtubular, ya que la puesta y eclosión del huevo, el desarrollo larvario, el transporte de glucosa y la secreción y actividad enzimática se encuentran alterados cuando se modifican los microtúbulos. La mayoría de los fármacos antihelmínticos actúan frente a una de estas funciones bioquímicas en el microorganismo adulto.

Los mecanismos de acción y las indicaciones clínicas de los fármacos antihelmínticos más frecuentes se enumeran en la [tabla 80-2](#).

### Bencimidazoles

Los bencimidazoles son fármacos antihelmínticos de amplio espectro entre los que figuran el mebendazol, el tiabendazol, el triclabendazol y el albendazol. La estructura básica de estos fármacos se compone de anillos de benceno e imidazol unidos entre sí. Se han propuesto tres mecanismos de acción para los bencimidazoles: 1) inhibición de la fumarato reductasa; 2) inhibición del transporte de glucosa, lo que provoca el agotamiento de las moléculas de glucógeno, la detención

de la formación de ATP y la parálisis o la destrucción, y 3) alteración de la función microtubular. Los bencimidazoles inhiben el ensamblaje de los dímeros de tubulina en polímeros de tubulina de manera semejante a la colchicina, un potente fármaco antimitótico y embriotóxico. Debido a que la tubulina desempeña una función clave para la motilidad del parásito, se considera que los fármacos como los bencimidazoles, que se unen a la tubulina parasitaria, actúan frente a parásitos nematodos reduciendo o eliminando su motilidad.

Los bencimidazoles presentan un amplio espectro de actividad que abarca nematodos intestinales (especies de *Ascaris*, *Trichuris*, *Necator* y *Ancylostoma*, y *Enterobius vermicularis*) y diversos cestodos (*Taenia*, *Hymenolepis* y *Echinococcus*). El triclabendazol es el fármaco de elección para la fascioliasis y es una alternativa al praziquantel en el tratamiento de la paragonimiasis y frente a otros trematodos intestinales. El mebendazol es activo frente a los nematodos intestinales y los cestodos descritos previamente. El tiabendazol es activo frente a una variedad de nematodos, pero sus efectos secundarios frecuentes y graves han limitado su uso sistémico primario al tratamiento de la estrongiloidosis. El albendazol presenta un espectro similar al del mebendazol y podría tener una actividad mayor frente al género *Echinococcus*. Además de su actividad antihelmíntica de amplio espectro, el albendazol es activo frente al género *Giardia* y parece constituir un fármaco prometedor en el tratamiento de la microsporidiosis intestinal causada por *Encephalitozoon intestinalis* (no por *Enterocytozoon bieneusi*) en los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida. El albendazol se usa cada vez más combinado con dietilcarbamazina o ivermectina para el tratamiento de las filariasis o loiasis; resulta especialmente útil como tratamiento de estas infecciones como parte de un régimen de dosis única en programas de quimioterapia en masa.

### Tetrahidropirimidinas

El pamoato de pirantel, una tetrahidropirimidina, es un agonista colinérgico que presenta un potente efecto sobre las células musculares de los nematodos al unirse a los receptores colinérgicos, lo que provoca una despolarización celular y contracción muscular. Esta **acción paralizante** sobre los nematodos intestinales conduce a la expulsión del gusano del tubo digestivo del hospedador.

El pamoato de pirantel no se absorbe fácilmente por el intestino y es activo frente al género *Ascaris*, oxiuros y anquilostomas. El oxantel, un análogo del pirantel, puede ser utilizado junto con éste para proporcionar un tratamiento eficaz para los tres principales nematodos del suelo: *Ascaris*, anquilostomas y *Trichuris*.

### Piperazinas

El antihelmíntico de tipo piperazina más empleado es la dietilcarbamazina (DEC). La DEC es sobre todo microfilaricida mediante la estimulación de los receptores colinérgicos y la despolarización de las células musculares, con la consiguiente parálisis de los gusanos. Sin embargo, otros indicios señalan que este fármaco potencia la adherencia de los leucocitos a las microfilarias, por lo que puede actuar alterando la membrana de superficie del parásito o estimulando de forma directa las células fagocitarias.

La DEC es activa frente a las filarias que provocan la ceguera de los ríos u oncocercosis (*O. volvulus*) y la filariasis linfática (*Wuchereria bancrofti* y *Brugia malayi*). No obstante, la destrucción de las microfilarias en los tejidos puede aumentar la patología debido a la respuesta inflamatoria del hospedador frente a los antígenos parasitarios liberados por el contacto con la DEC. Los datos recientes indican que el

tratamiento con dosis única con dietilcarbamazina puede producir efectos antiparasitarios similares a los obtenidos con ciclos de 14 a 21 días sin los efectos secundarios graves observados en los regímenes con dosis múltiples. Además de su uso como tratamiento individual para las infecciones por filarias, la DEC se utiliza como parte de los programas de quimioterapia comunitaria en masa sola o en combinación con ivermectina o albendazol.

### Avermectinas

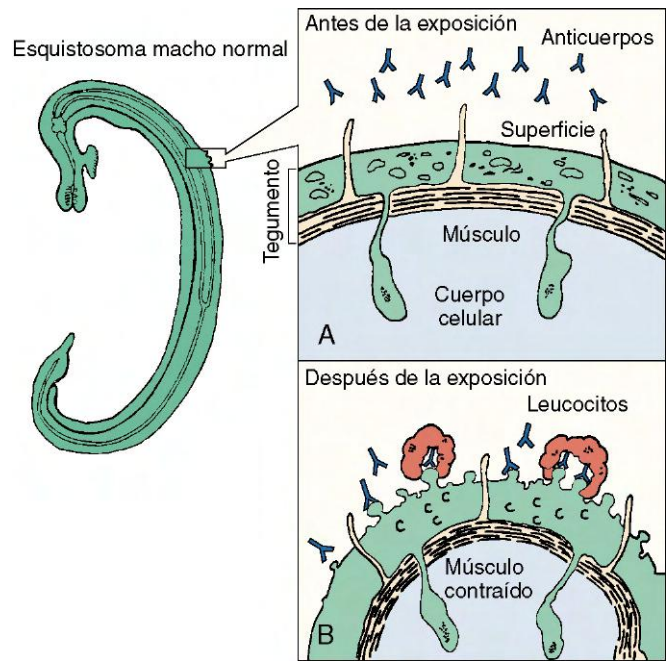
La ivermectina, una avermectina, actúa mediante la interacción con un canal para el cloro en las membranas de las células nerviosas y musculares, lo que conduce a la hiperpolarización de las células afectadas, con la consiguiente parálisis y muerte de los parásitos. El fármaco inhibe también la función reproductora de la hembra adulta de *O. volvulus* y altera la capacidad de las microfilarias de esta especie de eludir el sistema inmunitario del hospedador.

Aunque la ivermectina se utiliza ampliamente para controlar las infecciones por nematodos residentes en el intestino en animales domésticos y de granja, su utilización en el ser humano se limita principalmente al tratamiento de las filariasis linfática y ocular. La ivermectina es eficaz en el tratamiento de la estrogiloidosis, así como frente a diversos parásitos nematodos intestinales frecuentes, como especies de *Ascaris*, *Trichuris* y *Enterobius*. Cuando se utiliza para el tratamiento de la filariasis, la ivermectina presenta menos efectos secundarios que la DEC y una dosis única puede eliminar las microfilarias durante hasta 6 meses. La ivermectina presenta un notable efecto sobre las microfilarias de *O. volvulus* residentes en los tejidos y reduce la gravedad de la patología ocular observada en la oncocercosis. Debido a su capacidad para reducir drásticamente el número de microfilarias presentes en la piel de los individuos con oncocercosis, la ivermectina ha sido eficaz en la reducción de la transmisión de la oncocercosis en las áreas endémicas.

### Pirazinoisoquinolinas

El prazicuantel, una pirazinoisoquinolina, es un antihelmíntico activo frente a un amplio espectro de trematodos y cestodos. El fármaco es captado rápidamente por los helmintos sensibles, en los que actúa como **agonista del calcio**. La entrada de calcio en diversas células comporta una elevación de las concentraciones intracelulares de este catión, lo que origina una contracción muscular tetánica y la destrucción del tegumento. El prazicuantel parece actuar de manera conjunta con el sistema inmunológico del hospedador para producir un efecto antihelmíntico sinérgico. El fármaco produce la rotura de la superficie y el tegumento del parásito, lo que permite a los anticuerpos atacar los antígenos del parásito que normalmente no se encuentran expuestos en la superficie (fig. 80-1). Es probable que los daños irreversibles ocasionados al parásito tengan lugar cuando el complemento o los leucocitos del hospedador son reclutados hacia los lugares donde se han unido los anticuerpos.

El prazicuantel presenta una actividad de espectro muy amplio frente a los trematodos, como especies de los géneros *Fasciolopsis*, *Clonorchis*, *Opisthorchis*, *Paragonimus* y *Schistosoma*. Es también activo frente a cestodos como *Echinococcus*, *Taenia* y *Dipylidium*. Constituye el fármaco de elección para el tratamiento de la esquistosomiasis, la clonorchiasis, la opistorquiasis y la neurocisticercosis. En la actualidad existen indicios fiables de que el prazicuantel reduce la hepatoesplenomegalia y la hipertensión portal en la esquistosomiasis. La mayor parte de las infecciones por tenias responden al



**Figura 80-1** Previamente a la exposición a prazicuantel, el esquistosoma es capaz de evitar los numerosos anticuerpos dirigidos frente a antígenos de superficie e internos. **A**, Corte transversal de la superficie dorsal de un esquistosoma macho normal. Entre 1 y 2 segundos después de la exposición a prazicuantel, los músculos del esquistosoma se contraen debido al flujo hacia el interior de iones calcio hacia el tegumento del esquistosoma inducido por el fármaco. **B**, El cambio en la permeabilidad de la superficie del esquistosoma frente a los iones externos inicia la aparición de pequeños agujeros y estructuras similares a globos, haciendo que el parásito sea vulnerable a la adhesión de los leucocitos del hospedador mediada por los anticuerpos, lo que destruye al helminto. (De Wingard LB Jr y cols.: *Human Pharmacology: Molecular to Clinical*, St. Louis, 1991, Mosby).

prazicuantel. Este fármaco se emplea también para tratar la neurocisticercosis y las infecciones por equinococos y se puede administrar solo o combinado con albendazol.

### Fenoles

La niclosamida, un fenol, es un antihelmíntico no absorbible con una actividad selectiva frente a las tenias intestinales. El fármaco es absorbido por los cestodos residentes en el intestino, aunque no por los nematodos. Actúa a través del desacoplamiento de la fosforilación oxidativa en la mitocondria, lo que provoca una pérdida de ATP en el helminto; esto finalmente inmovilizará al parásito para ser expulsado con las heces. La niclosamida es eficaz en el tratamiento de las tenias intestinales en el ser humano y los animales.

### Otros fármacos antihelmínticos

La tabla 80-2 describe otros fármacos antihelmínticos como la oxamniquina, el metrifonato y la suramina. Estos fármacos generalmente se consideran secundarios para el tratamiento de las infecciones por trematodos (oxamniquina y metrifonato) y filarias (suramina).

## PREGUNTAS

1. ¿Cuáles son los obstáculos para el tratamiento y la profilaxis eficaces de las enfermedades parasitarias en los países en vías de desarrollo?
2. ¿Cuáles son los objetivos del tratamiento antiparasitario y en qué se diferencia del tratamiento antibacteriano?

3. ¿Por qué son importantes los análogos de la aminoquinolina?
4. ¿En qué se diferencia la estrategia de utilización de fármacos antihelmínticos de la de los fármacos administrados en las infecciones por protozoos?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

### BIBLIOGRAFÍA

- Abubakar I, et al: Treatment of cryptosporidiosis in immunocompromised individuals: systematic review and meta-analysis, *Brit J Clin Pharmacol* 63:387-393, 2007.
- Baird JK: Resistance to therapies for infection by *Plasmodium vivax*, *Clin Microbiol Rev* 22:508-534, 2009.
- Croft SL, Sundar S, Fairlamb AH: Drug resistance in leishmaniasis, *Clin Microbiol Rev* 19:111-126, 2006.
- Edwards G, Krishna S: Pharmacokinetic and pharmacodynamic issues in the treatment of parasitic infections, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 23:233-242, 2004.
- Gardner TB, Hill DR: Treatment of giardiasis, *Clin Microbiol Rev* 14:114-128, 2001.
- Hastings I: How artemisinin-containing combination therapies slow the spread of antimalarial drug resistance, *Trends Parasitol* 27:67-72, 2011.
- Hotez PJ, Molyneux DH, Fenwick A: Control of neglected tropical diseases, *N Engl J Med* 357:1018-1027, 2007.
- James CE, et al: Drug resistance mechanisms in helminths: is it survival of the fittest? *Trends Parasitol* 25:328-335, 2009.
- Leder K, Weller PF: Antiparasitic agents. In Versalovic J, et al, editors: *Manual of clinical microbiology*, ed 10, Washington, DC, 2011, American Society for Microbiology Press.
- Lin JT, et al: Drug-resistant malaria: the era of ACT, *Curr Infect Dis Rep* 12:165-173, 2010.
- Secor WE, Le Bras J: Mechanisms of resistance to antiparasitic agents. In Versalovic J, et al, editors: *Manual of clinical microbiology*, ed 10, Washington, DC, 2011, American Society for Microbiology Press.
- Talisuna AO, Bloland P, D'Alessandro U: History, dynamics, and public health importance of malaria parasite resistance, *Clin Microbiol Rev* 17:235-254, 2004.
- Wingard LB Jr, et al: *Human pharmacology: molecular to clinical*, St Louis, 1991, Mosby.

## RESPUESTAS

---

1. Existen numerosos obstáculos para el tratamiento y la profilaxis eficaces de las enfermedades parasitarias en los países en vías de desarrollo, como los fármacos tóxicos e ineficaces, la necesidad de una administración prolongada, los ciclos vitales complejos de los parásitos, la presencia de infecciones múltiples y recurrentes, el gran número de pacientes inmunodeprimidos, la pobreza, la falta de higiene y las condiciones de salubridad inadecuadas.

2. En muchos casos, el objetivo del tratamiento antiparasitario es similar al del tratamiento antibacteriano: erradicar con rapidez y por completo el microorganismo del hospedador infectado. Por el contrario, en muchos casos, en los países en vías de desarrollo los fármacos y los protocolos terapéuticos utilizados en las enfermedades parasitarias son diseñados simplemente para reducir la carga parasitaria y para evitar complicaciones sistémicas o infecciones crónicas. La diferencia en las estrategias terapéuticas depende

de la gravedad de la enfermedad, la toxicidad de los fármacos antiparasitarios y la probabilidad de reinfección.

3. Los análogos de la aminoquinolina son muy importantes en la profilaxis y el tratamiento del paludismo, especialmente el causado por *P. falciparum*.

4. La estrategia del uso de los fármacos antihelmínticos es muy diferente del uso de fármacos para el tratamiento de la mayoría de las infecciones por protozoos. Los fármacos destinados al tratamiento de los protozoos atacan células más inmaduras, en fase de proliferación más rápida, mientras que la mayoría de los fármacos antihelmínticos actúan en microorganismos adultos que no proliferan. Por tanto, muchos fármacos antiprotozoarios ejercen una actividad biocida relativamente rápida frente al parásito. Por el contrario, los fármacos antihelmínticos a menudo alteran la función microtubular y neuromuscular, lo que resulta en la expulsión del gusano del interior del hospedador o en la alteración en la producción de huevos y el desarrollo de larvas.

Una veterinaria de 31 años refirió diarrea de 2 semanas de evolución. La diarrea fue descrita como leve, líquida y no sanguinolenta. La paciente describió de 10 a 14 deposiciones diarreas por día, cuya frecuencia no fue alterada por diversas medicaciones antidiarreicas de venta sin receta médica. La exploración física reveló una mujer normalmente desarrollada y con un buen estado nutricional que parecía algo fatigada y ligeramente deshidratada. Los resultados de las exploraciones diagnósticas incluyeron una prueba serológica negativa para VIH, una exploración sigmoidoscópica normal y un cultivo de heces negativo para patógenos bacterianos. El examen microscópico de las heces no diagnosticó la presencia de leucocitos, y la prueba para la toxina de *Clostridium difficile* arrojó igualmente resultados negativos. Se remitió una muestra fecal para el examen de huevos y parásitos y, posteriormente a las medidas de concentración adecuadas, se observaron ovoquistes ácido-alcohol resistentes.

1. ¿Qué parásito se observó en las heces de la paciente?
2. ¿Cuál es la probable fuente de infección de esta mujer?
3. Si fuese VIH-positiva, ¿qué otros patógenos intestinales deberían considerarse?
4. ¿Qué otros métodos, además de la microscopia óptica, podrían utilizarse para el diagnóstico de la infección?
5. ¿Debería esta paciente recibir algún tratamiento antimicrobiano específico? En caso afirmativo, ¿qué tratamiento podría prescribirse? En caso negativo, ¿por qué no?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

Los protozoos pueden colonizar e infectar la bucofaringe, el duodeno y el intestino delgado, el colon y el aparato urogenital del ser humano. La mayoría de estos parásitos pertenecen a las amebas y los flagelados; sin embargo, también pueden observarse infecciones por parásitos ciliados, coccidios o microsporidios (tabla 81-1). Estos microorganismos se transmiten por vía fecal-oral. En EE.UU., la transmisión de los protozoos intestinales es particularmente problemática en las escuelas infantiles, donde se han descrito diversas epidemias de diarrea provocada por especies de *Giardia* o *Cryptosporidium*. En otras zonas del mundo, la extensión o la diseminación de las infecciones protozoarias intestinales puede controlarse, en parte, por la mejora de la sanidad y por la cloración y el filtrado de los suministros de agua; sin embargo, estas medidas pueden ser difíciles o imposibles de conseguir en numerosos países en vías de desarrollo.

## AMEBAS

Las amebas son microorganismos unicelulares primitivos. Su ciclo vital es relativamente sencillo y se divide en dos fases, la fase de crecimiento con movilidad activa (trofozoíto) y la fase quiescente resistente e infecciosa (quiste). La replicación se realiza mediante fisión binaria (división del trofozoíto) o mediante el desarrollo de numerosos trofozoítos en el interior del quiste multinucleado maduro. La motilidad se logra a través de la extensión de un **seudópodo** («falso pie») con la extrusión del ectoplasma celular y el posterior arrastre del resto de la célula, en un movimiento semejante al de un caracol, para reunirse con el pseudópodo. Los trofozoítos amebianos permanecen móviles de forma activa tanto tiempo como el entorno sea favorable. La

forma quística se desarrolla cuando la temperatura ambiente o la humedad descienden.

La mayoría de las amebas observadas en el ser humano son microorganismos **comensales** (*Entamoeba coli*, *Entamoeba hartmanni*, *Entamoeba dispar*, *Entamoeba moshkovskii*, *Entamoeba gingivalis*, *Endolimax nana*, *Iodamoeba bütschlii*). Sin embargo, *Entamoeba histolytica* es un importante patógeno para el ser humano. Otras amebas, principalmente *Entamoeba polecki*, pueden provocar enfermedad en el ser humano, aunque se aíslan de manera infrecuente. La patogenicidad de las especies de *Blastocystis* es todavía controvertida. Ciertas amebas de vida libre (*Naegleria fowleri*, especies de *Acanthamoeba*) se encuentran presentes en el suelo y en charcas de agua dulce templada o en piscinas y pueden ser patógenos oportunistas en el ser humano y provocar meningoencefalitis o queratitis.

### *Entamoeba histolytica*

#### Fisiología y estructura

Las formas quísticas y los trofozoítos de *E. histolytica* se detectan en las muestras fecales procedentes de pacientes infectados (fig. 81-1). También pueden observarse trofozoítos en las criptas del intestino grueso. En heces recientes pueden observarse trofozoítos móviles, mientras que en las heces formadas los quistes constituyen, con frecuencia, las únicas formas que se reconocen. La distinción entre trofozoítos y quistes de *E. histolytica* y los de amebas comensales reviste importancia en el diagnóstico de la amebiasis.

#### Patogenia

Después de ser ingeridos, los quistes pasan a través del estómago, donde la exposición al ácido gástrico estimula



**Tabla 81-1** Identificación morfológica de *Entamoeba histolytica* y *Entamoeba coli*

|  | <i>E. histolytica</i>  | <i>E. coli</i>                       |
|--|------------------------|--------------------------------------|
| <b>Tamaño (diámetro; <math>\mu\text{m}</math>)</b> |                        |                                      |
| Trofozoíto   | 12-50 $\mu\text{m}$    | 20-30 $\mu\text{m}$                  |
| Quiste   | 10-20 $\mu\text{m}$    | 10-30 $\mu\text{m}$                  |
| Patrón de cromatina nuclear periférica             | Anillo fino y disperso | Irregular, en grumos                 |
| Cariosoma  | Central, nítido        | Excéntrico, irregular                |
| Eritrocitos ingeridos                              | Presentes              | Ausentes                             |
| <b>Estructura quística</b>                         |                        |                                      |
| N.º de núcleos                                     | 1-4                    | 1-8                                  |
| Barras cromatoidales                               | Extremos redondeados   | Extremos deshilachados, en esquirlas |

\**E. histolytica* resulta indistinguible desde el punto de vista morfológico de las especies comensales *Entamoeba dispar* y *Entamoeba moshkovskii*.

la liberación del trofozoíto patógeno en el duodeno. Los trofozoítos se dividen y provocan una extensa necrosis local en el intestino grueso. No se conoce adecuadamente el fundamento de esta destrucción tisular, aunque se atribuye a la producción de **citotoxinas**. La unión de los trofozoítos de *E. histolytica* a las células del hospedador mediante una proteína de adhesión inhibida por la galactosa es necesaria para que se produzcan la citólisis y la necrosis. La lisis de las células epiteliales colónicas, los neutrófilos, los linfocitos y los monocitos humanos por parte de los trofozoítos se asocia con una alteración letal de la permeabilidad de membrana de las células del hospedador, lo que provoca un aumento irreversible de las concentraciones intracelulares de calcio. La liberación de los constituyentes tóxicos de los neutrófilos como consecuencia de la lisis de estos neutrófilos puede contribuir a la destrucción tisular. Se observan úlceras en forma de matraz de la mucosa intestinal junto

con inflamación, hemorragia e infección bacteriana secundaria. Puede producirse una invasión de la mucosa más profunda con extensión hacia la cavidad peritoneal. Esto puede conllevar la afectación secundaria de otros órganos, principalmente el hígado, aunque también los pulmones, el cerebro y el corazón. La amebiasis extraintestinal se asocia a la forma de trofozoíto. Las amebas se encuentran únicamente en los ambientes donde existe una presión de oxígeno reducida debido a que los protozoos son destruidos por las concentraciones ambientales de oxígeno.

Se ha empleado la unión a lectina, el análisis de cimidemo, el análisis genómico del ácido desoxirribonucleico (ADN) y la tinción con anticuerpos monoclonales específicos como marcadores para identificar las cepas invasivas de *E. histolytica*. En la actualidad se sabe que la ameba identificada morfológicamente como *E. histolytica* representa, en realidad, dos especies distintas. La especie patógena es *E. histolytica* y las especies no patógenas son *E. dispar* y *E. moshkovskii*. Los perfiles de cimidemo, así como las diferencias bioquímicas, moleculares e inmunológicas, son estables y refrendan la existencia de tres especies. Hay que destacar que estas tres especies resultan indistinguibles entre sí a nivel morfológico.

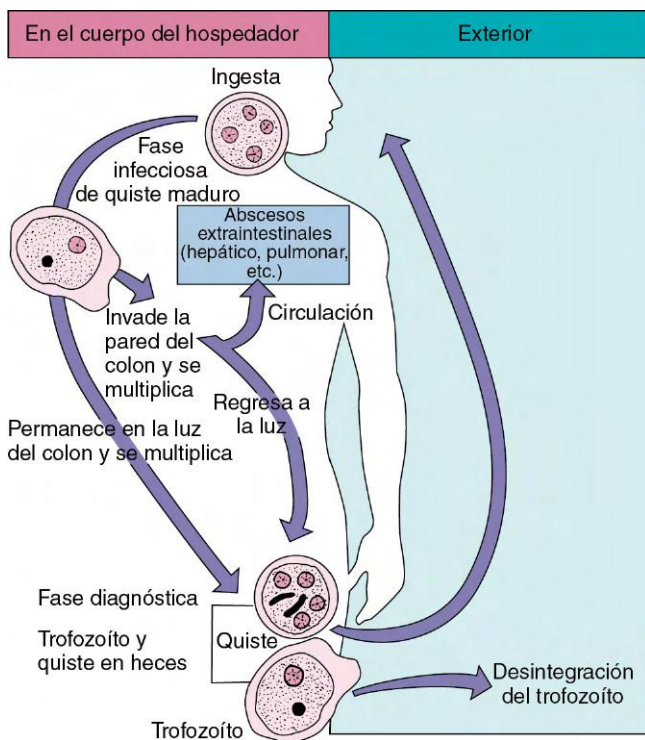
### Epidemiología

*E. histolytica* presenta una distribución mundial. Aunque se encuentra en áreas frías como Alaska (EE.UU.), Canadá y Europa oriental, su incidencia es máxima en las regiones tropicales y subtropicales que presentan deficiencias sanitarias y aguas contaminadas. La prevalencia media de la infección en estas áreas es del 10-15% y de hasta el 50% de la población en algunas zonas. Muchos de los individuos infectados son portadores asintomáticos, lo que representa un reservorio para la diseminación de *E. histolytica* a otros individuos. La prevalencia de infección en EE.UU. es del 1-2%.

Los pacientes infectados por *E. histolytica* eliminan trofozoítos no infecciosos y quistes infecciosos en sus heces. Los trofozoítos no pueden sobrevivir en el ambiente externo ni ser transportados a través del estómago si son ingeridos. Por este motivo, la principal fuente de contaminación de los alimentos y el agua es el portador asintomático que transmite los quistes. Éste es un problema especialmente preocupante en los hospitales psiquiátricos y militares, así como en campos de refugiados, prisiones y centros de asistencia con exceso de pacientes. Las moscas y las cucarachas pueden actuar también como vectores para la transmisión de los quistes de *E. histolytica*. Las aguas residuales que contienen quistes pueden contaminar los sistemas de distribución del agua, manantiales, pozos y regadíos donde los excrementos humanos se utilizan como fertilizantes. Finalmente, los quistes pueden ser transmitidos por prácticas sexuales anales-orales y la amebiasis es prevalente en las poblaciones homosexuales. La transmisión directa de trofozoítos en los contactos sexuales puede provocar amebiasis cutánea.

### Enfermedades clínicas

El resultado de la infección puede provocar un estado de portador, amebiasis intestinal o amebiasis extraintestinal. Si la cepa de *E. histolytica* tiene escasa virulencia, el inóculo es reducido o el sistema inmunitario del paciente se encuentra intacto, los microorganismos pueden reproducirse y los quistes pueden ser eliminados en las muestras fecales sin síntomas clínicos. Aunque las infecciones por *E. histolytica*



**Figura 81-1** Ciclo vital de *Entamoeba histolytica*.

pueden ser asintomáticas, la mayoría de los individuos asintomáticos se encuentran infectados por las formas no invasivas *E. dispar* y *E. moshkovskii*, como ponen de relieve los perfiles de isoenzimas específicas (cimodemos), las pruebas basadas en ADN, su sensibilidad para la lisis mediada por el complemento y su incapacidad para aglutinarse en presencia de lectina concanavalina A. La detección de los portadores de *E. histolytica* en áreas con escasa endemicidad es importante desde el punto de vista epidemiológico.

Los pacientes con amebiasis intestinal desarrollan síntomas clínicos relacionados con la destrucción tisular localizada en el intestino grueso. Los síntomas comprenden dolor abdominal, cólicos y colitis con diarrea. La enfermedad más grave se caracteriza por la eliminación de numerosas heces sanguinolentas durante el día. Los signos sistémicos de infección (fiebre, leucocitosis, escalofríos) se encuentran presentes en los pacientes con amebiasis extraintestinal. El hígado se encuentra afectado de forma predominante debido a que los trofozoitos en sangre son retirados del torrente sanguíneo a medida que pasan por este órgano para ser eliminados. La formación de abscesos es frecuente (v. caso clínico 81-1).

### CASO CLÍNICO 81-1

#### Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y abscesos hepáticos amebianos

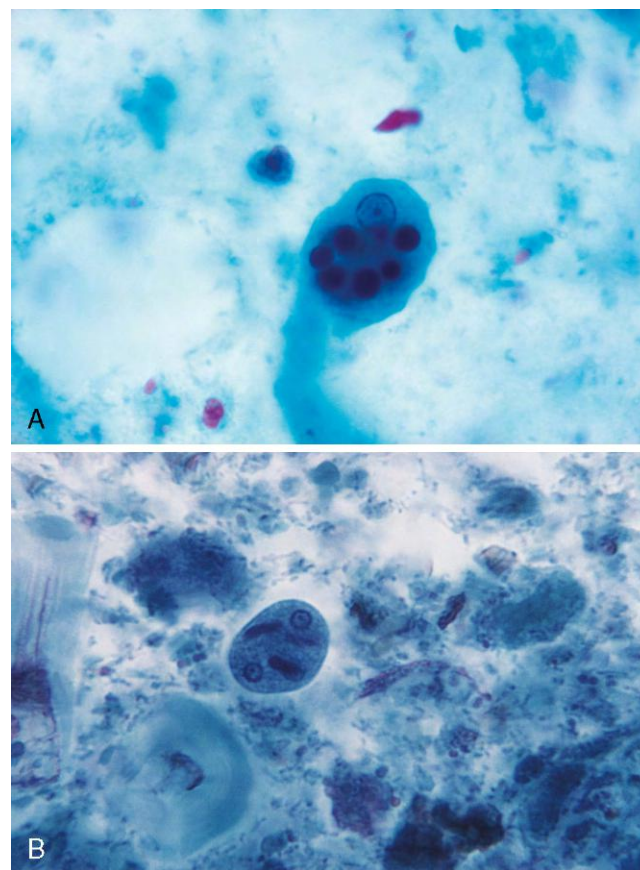
Liu y cols. (*J Clin Gastroenterol* 33:64-68, 2001) describieron el caso de un varón homosexual de 45 años que desarrolló una amebiasis hepática e intestinal. El paciente consultó inicialmente por fiebre intermitente seguida de dolor en el hipocondrio derecho con diarrea. En el momento del ingreso estaba afebril y presentaba leucocitosis y alteraciones de las pruebas de función hepática. Los análisis de heces demostraron sangre oculta y leucocitos. Se realizó una colonoscopia y se detectaron múltiples úlceras bien definidas en el recto y el colon. El diagnóstico de colitis amebiana se confirmó mediante la identificación de numerosos trofozoitos en la biopsia del colon. El estudio ecográfico del abdomen demostró una gran masa heterogénea en el hígado, compatible con un absceso. El drenaje percutáneo del mismo obtuvo pus de aspecto achocolatado y el estudio de una biopsia del margen del absceso sólo mostró material necrótico sin presencia de amebas. La amplificación mediante reacción en cadena de la polimerasa del ARN ribosómico 16S de la ameba fue positiva en el aspirado, lo que sugiere infección por *Entamoeba histolytica*. El paciente recibió metronidazol seguido de yodoquinol para erradicar las amebas de la luz. La anamnesis obtenida con posterioridad indicó que había viajado a Tailandia 2 meses antes de manifestarse la enfermedad. La serología para VIH era también positiva. El paciente mejoró rápidamente con tratamiento antiamebiano y fue dado de alta con antirretrovirales.

Aunque los quistes de las amebas se detectan con frecuencia en las heces de varones homosexuales, los estudios previos en países occidentales sugerían que casi todos los microorganismos identificados eran especies no patógenas, *Entamoeba dispar*, y se consideraba que la amebiasis invasiva era poco frecuente en individuos VIH-positivos. Este caso ilustra que la amebiasis invasiva, como este absceso hepático con colitis por amebas, se puede asociar a la infección por VIH. La posible asociación entre una amebiasis invasiva y la infección por VIH se debería recordar en pacientes con antecedentes de viajes o que residen en áreas endémicas para *E. histolytica*.

El lóbulo hepático derecho se encuentra afectado con una mayor frecuencia. Se observa dolor en la región hepática con hepatomegalia y elevación del diafragma.

#### Diagnóstico de laboratorio

La identificación de los trofozoitos de *E. histolytica* (fig. 81-2), de los quistes en las heces y de los trofozoitos en los tejidos es diagnóstica de una infección amebiana. Debe prestarse atención para distinguir entre estas amebas y las amebas comensales, así como entre estas amebas y los leucocitos polimorfonucleares. El examen microscópico de las muestras fecales es poco sensible debido a que los protozoos no suelen distribuirse en la muestra de forma homogénea, y los parásitos se concentran en las úlceras intestinales y en los márgenes de los abscesos. Por este motivo, deben recogerse múltiples muestras fecales. La amebiasis extraintestinal se diagnostica en ciertas ocasiones mediante la utilización de técnicas de diagnóstico por imagen del hígado u otros órganos. Las pruebas serológicas específicas, junto con el examen microscópico del material del absceso, pueden confirmar el diagnóstico. Virtualmente, todos los pacientes con amebiasis hepática y la mayoría (más del 80%) de los que tienen una variante intestinal presentan hallazgos serológicos positivos en el momento de la presentación clínica. Este hecho puede



**Figura 81-2** Trofozoito (A) y quiste (B) de *Entamoeba histolytica*. Los trofozoitos son móviles y presentan un tamaño variable entre 12 y 60  $\mu\text{m}$  (promedio, 15 a 30  $\mu\text{m}$ ). El único núcleo de la célula es redondo con un punto central (cariosoma) y una distribución uniforme de gránulos de cromatina alrededor de la membrana nuclear. Los eritrocitos ingeridos pueden observarse en el citoplasma. Los quistes tienen un tamaño inferior (10 a 20  $\mu\text{m}$ ) con un promedio de 15 a 20  $\mu\text{m}$  y contienen entre uno y cuatro núcleos (normalmente cuatro). En el citoplasma pueden observarse barras cromatoidales redondeadas. (De CDC Public Health Image Library.)

ser menos útil en las áreas endémicas, donde la prevalencia de resultados serológicos positivos es superior. Las exploraciones de las muestras fecales de pacientes con enfermedad extraintestinal arrojan, a menudo, resultados negativos. Además de las pruebas serológicas y de microscopía convencional, los investigadores han desarrollado diversas pruebas inmunológicas para la detección de antígenos fecales, así como estudios basados en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y en sondas de ADN para la detección de cepas patógenas de *E. histolytica* (frente a cepas no patógenas de *E. dispar* y *E. moshkovskii*). Estos nuevos métodos diagnósticos son prometedores y están disponibles en la actualidad.

### Tratamiento, prevención y control

La amebiasis aguda fulminante se trata con metronidazol, seguido de yodoquinol, furoato de diloxanida o paromomicina. El estado de portador asintomático puede erradicarse con yodoquinol, furoato de diloxanida o paromomicina. Como se ha destacado en párrafos precedentes, la infección en el ser humano se contrae por consumo de alimentos o agua contaminados con heces humanas o como consecuencia de prácticas sexuales específicas. La eliminación del ciclo de infección precisa la introducción de medidas sanitarias adecuadas y la formación acerca de las vías de transmisión. La cloración y el filtrado de los suministros de agua pueden limitar la extensión de estas y otras infecciones por protozoos, aunque no constituye una posibilidad real en numerosos países en vías de desarrollo. Los médicos deben alertar a las personas que viajen a países en vías de desarrollo sobre los riesgos asociados al consumo de agua (incluyendo cubitos de hielo), frutas sin pelar y vegetales crudos. El agua debe ser hervida y las frutas y vegetales deben lavarse de manera exhaustiva antes de consumirse.

### Otras amebas intestinales

Otras amebas que pueden parasitar el tubo digestivo son *E. coli*, *E. hartmanni*, *E. polecki*, *E. nana*, *I. bütschlii* y especies de *Blastocystis*. *E. polecki*, una ameba que es principalmente un parásito de cerdos y monos, puede provocar enfermedad en el ser humano en forma de una diarrea leve y transitoria. El diagnóstico de la infección por *E. polecki* se confirma mediante la detección microscópica de quistes en las muestras fecales. El tratamiento es idéntico al empleado frente a las infecciones por *E. histolytica*.

Las especies de *Blastocystis*, consideradas previamente como levaduras no patógenas, en la actualidad son el centro de una considerable controversia sobre su posición taxonómica y su patogenicidad. Recientemente se ha incluido a *Blastocystis* dentro del reino Stramenopila (antes conocido como Chromista), en función de los análisis del ácido ribonucleico ribosómico (ARNr) 18S y otras pruebas moleculares. Clínicamente existen al menos nueve subtipos (genotipos) de *Blastocystis*. Estudios recientes han demostrado que no existe un grupo exclusivo que afecte al ser humano y que todos los subtipos han sido detectados en las heces humanas. Por tanto, los aislados humanos *Blastocystis* que en el pasado se denominaban *Blastocystis hominis* deberían denominarse especies de *Blastocystis*, ya que ningún subtipo es específico del ser humano. El microorganismo se encuentra tanto en las muestras fecales de individuos asintomáticos como en individuos con diarrea persistente. Se ha sugerido que la presencia de grandes cantidades de estos parásitos (cinco o más por campo microscópico de aceite de inmersión), en ausencia de otros patógenos intestinales, es indicativa de enfermedad. Otros investigadores estiman que la «blastocistosis sintomática» se

puede atribuir a un patógeno no detectable o a problemas intestinales funcionales. El microorganismo puede ser detectado en preparaciones en fresco o en frotis teñidos con tricromo de muestras fecales. El tratamiento con yodoquinol o metronidazol ha obtenido resultados satisfactorios en la erradicación de los microorganismos del intestino y en el alivio de los síntomas. Sin embargo, no se ha determinado aún el papel definitivo de este microorganismo en la enfermedad.

Las amebas intestinales no patógenas son importantes debido a que deben distinguirse de *E. histolytica*, *E. polecki* y especies de *Blastocystis*. Esta afirmación es especialmente cierta para *E. coli*, bacteria que se detecta con frecuencia en las muestras fecales recogidas de los pacientes expuestos a alimentos o agua contaminados. La identificación exacta de las amebas intestinales exige un cuidadoso examen microscópico de las formas quísticas y de los trofozoítos presentes en las muestras fecales teñidas o no teñidas (v. tabla 81-1). De la misma forma, en la actualidad *E. dispar* y *E. moshkovskii* puede ser diferenciada de *E. histolytica* por medio de reactivos inmunológicos específicos.

## FLAGELADOS

Entre los flagelados con importancia clínica figuran *Giardia lamblia* (*duodenalis/intestinalis*), *Dientamoeba fragilis* y *Trichomonas vaginalis*. También pueden observarse flagelados comensales no patógenos, como *Chilomastix mesnili* (entérico) y *Trichomonas tenax* (oral). Los microorganismos de tipo *Giardia*, como *E. histolytica*, presentan estadios de quiste y de trofozoíto en sus ciclos vitales. Sin embargo, no se ha descrito el estadio de quiste en especies pertenecientes a los géneros *Trichomonas* o *Dientamoeba*. A diferencia de las amebas, la mayoría de los flagelados se mueven al batir los flagelos que empujan a los microorganismos a través de los medios líquidos. Las enfermedades producidas por flagelados son principalmente el resultado de la irritación e inflamación mecánicas. Por ejemplo, *G. lamblia* (*duodenalis/intestinalis*) se une a las vellosidades intestinales mediante un disco adhesivo y provoca una lesión tisular localizada. La invasión de los tejidos con extensa destrucción tisular, como se observa en el caso de *E. histolytica*, es infrecuente en los flagelados.

### *Giardia lamblia* (*G. duodenalis*; *G. intestinalis*)

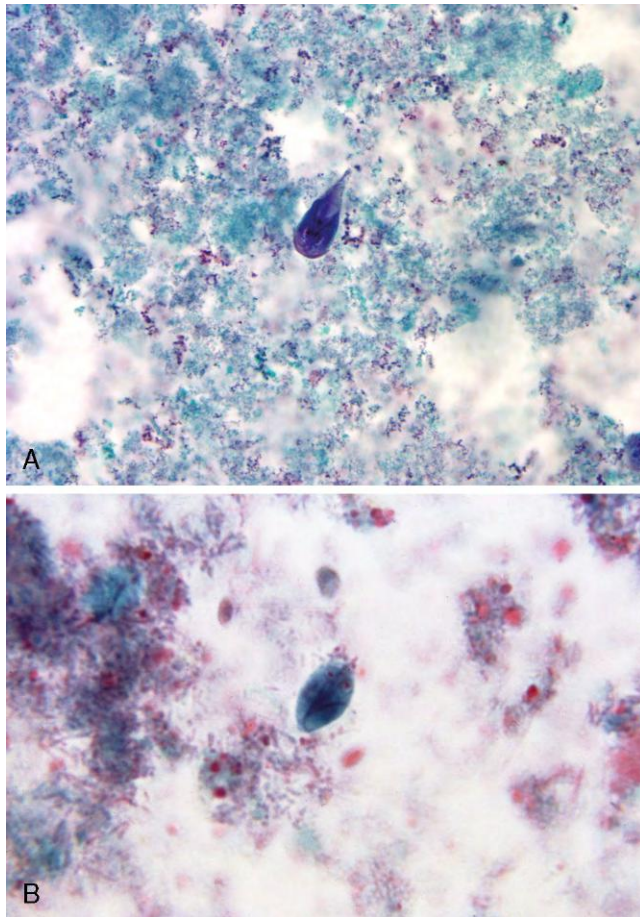
La literatura científica se refiere a este microorganismo como *G. lamblia*, *G. duodenalis* y *G. intestinalis*, lo que refleja la ambigüedad acerca de la clasificación y nomenclatura de este flagelado. Se necesitan más estudios para determinar grupos o nombres de las especies; sin embargo, en EE.UU. se emplea predominantemente el término *G. lamblia*, que será el utilizado en este capítulo.

### Fisiología y estructura

Tanto la forma de quiste como de trofozoíto de *G. lamblia* se detectan en las muestras fecales de los pacientes infectados (fig. 81-3).

### Patogenia

La infección por *G. lamblia* se inicia mediante la ingesta de quistes (fig. 81-4). La dosis infecciosa mínima para el ser humano está estimada en 10-25 quistes. El ácido del estómago estimula la rotura del quiste, con la liberación de trofozoítos en el duodeno y el yeyuno, donde los microorganismos se multiplican por **fisión binaria**. Los trofozoítos pueden unirse a las vellosidades intestinales mediante una prominente ventosa ventral en forma de disco. Aunque las puntas de las



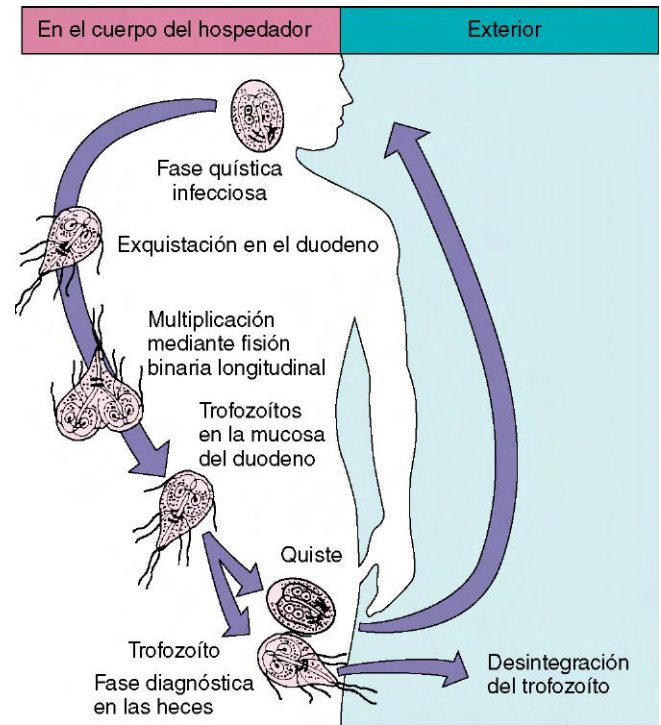
**Figura 81-3** Trofozoito (A) y quiste (B) de *Giardia lamblia*. Los trofozoítos tienen una longitud de 9 a 12 µm y una anchura de 5 a 15 µm. Se observan flagelos, así como dos núcleos con extensos cariomasas centrales, una amplia ventosa en forma de disco ventral para la unión del flagelado a las vellosidades intestinales y dos cuerpos parabasales oblongos por debajo del núcleo. La morfología da la impresión de que los trofozoítos se encuentran «volviendo la cabeza» hacia el observador. Los quistes presentan un tamaño menor, de 8 a 12 µm de longitud y 7 a 10 µm de anchura. Se observan núcleos y cuatro cuerpos parabasales. (De CDC Public Health Image Library.)

vellosidades pueden aparecer aplanadas y se puede observar una inflamación de la mucosa con hiperplasia de los folículos linfoides, no se presenta una necrosis tisular franca. Además, la extensión metastásica de la enfermedad más allá del tubo digestivo es muy infrecuente.

**Epidemiología**

El género *Giardia* está presente por todo el mundo con una distribución selvática o en «entornos salvajes» en numerosos riachuelos, lagos y zonas montañosas. Esta distribución agresiva se mantiene en los animales que actúan como reservorio, como los castores y las ratas almizcleras. La giardiasis se adquiere por el consumo de agua contaminada no tratada adecuadamente, el consumo de vegetales o frutas contaminados y no cocinados o mediante el contagio de persona a persona vía fecal-oral o anal-oral. El estadio de quiste es resistente a las concentraciones de cloro (1 a 2 partes por millón) que se utilizan en la mayoría de las instalaciones de tratamiento del agua. Así pues, el tratamiento adecuado del agua debe incluir productos químicos y procesos de filtración.

Como factores de riesgo asociados a las infecciones por *Giardia* figuran las condiciones sanitarias deficientes, los



**Figura 81-4** Ciclo vital de *Giardia lamblia*.

viajes a áreas endémicas conocidas, el consumo de agua tratada inadecuadamente (p. ej., de riachuelos de montaña contaminados), los centros de día y las prácticas sexuales anales-orales. Las infecciones pueden presentarse como formas epidémicas o endémicas en las escuelas infantiles y en otras instituciones y entre los familiares de niños infectados. Es fundamental mantener una escrupulosa atención al lavado de manos y al tratamiento de todos los individuos infectados para el control de la diseminación de la infección en estos contextos.

**Enfermedades clínicas**

La infección por *Giardia* puede dar lugar a un estado de portador asintomático (observado en aproximadamente el 50% de los individuos infectados) o bien a una enfermedad sintomática que comprende desde la diarrea leve hasta un síndrome de malabsorción grave (caso clínico 81-2). El período de incubación antes de que se desarrolle la enfermedad varía entre 1 y 4 semanas (promedio, 10 días). El inicio de la enfermedad es súbito y se manifiesta con diarrea líquida y fétida, espasmos abdominales, flatulencia y esteatorrea. Rara vez se observa sangre o pus en las muestras fecales, una característica compatible con la ausencia de destrucción tisular. La recuperación espontánea generalmente se presenta después de 10-14 días, aunque puede desarrollarse una enfermedad más crónica con múltiples recaídas. La enfermedad crónica es sobre todo un problema para los pacientes con deficiencia de inmunoglobulina A o divertículos intestinales.

**Diagnóstico de laboratorio**

Las muestras fecales deben ser examinadas con el inicio de la diarrea y los espasmos abdominales en busca de quistes y trofozoítos (v. fig. 81-3). Los microorganismos pertenecientes al género *Giardia* pueden presentarse en «chaparrones», es decir, pueden observarse numerosos microorganismos en las heces obtenidas un día determinado y observarse muy pocos

## CASO CLÍNICO 81-2

**Giardiasis resistente a fármacos**

Abboud y cols. (*Clin Infect Dis* 32:1792-1794, 2001) describieron un caso de giardiasis resistente a metronidazol y albendazol que se trató con éxito con nitazoxanida. El paciente era un varón homosexual de 32 años con síndrome de inmunodeficiencia adquirida que ingresó en el hospital por una diarrea intratable. El estudio de las heces mostró numerosos quistes de *Giardia duodenalis* (*Giardia lamblia*). El paciente fue tratado sin resultados cinco veces con metronidazol y albendazol sin observar mejoría de la diarrea o de la eliminación de quistes. Aunque se le administró también tratamiento antirretroviral combinado, no resultó eficaz, y el análisis del genotipo del virus mostró mutaciones asociadas a una elevada resistencia frente a la mayor parte de los antirretrovirales. El paciente fue posteriormente tratado de la giardiasis con nitazoxanida y la diarrea se resolvió y el estudio de eliminación de quistes en las heces fue negativo. La resistencia de la cepa infectante de *G. lamblia* a metronidazol y albendazol se confirmó con estudios *in vivo* e *in vitro*. La nitazoxanida se considera un tratamiento alternativo útil para las giardiasis resistentes.

o ninguno en las muestras obtenidas al día siguiente. Por este motivo, el médico nunca debe aceptar los resultados negativos de una única muestra fecal como prueba de que el paciente no presenta parásitos intestinales. Debe recogerse una muestra fecal al día durante 3 días. Si los resultados del examen de las heces son permanentemente negativos en un paciente en el que se sospecha con gran probabilidad la presencia de giardiasis, pueden recogerse muestras adicionales mediante aspirado duodenal, Enterotest o prueba del cordón o biopsia de la porción proximal del intestino delgado. Además de la microscopía convencional, se han comercializado ya diversas pruebas inmunológicas para la detección de **antígenos fecales**. Entre estas pruebas se incluye la contraelectroforesis, el enzimoanálisis, una prueba inmunocromatográfica y la tinción con inmunofluorescencia indirecta. Las sensibilidades descritas son del 88-98% y las especificidades, del 87-100%. Numerosas publicaciones han documentado la mayor sensibilidad de los métodos de inmunoanálisis sobre el estudio microscópico rutinario de las heces para la detección de *Giardia*.

**Tratamiento, prevención y control**

Es importante erradicar los microorganismos de *Giardia* tanto de los portadores asintomáticos como de los que padecen enfermedad. El fármaco de elección es el metronidazol o la nitazoxanida, si bien la furazolidona, el tinidazol, la paromomicina, el albendazol o la quinacrina constituyen también alternativas aceptables. La prevención y el control de la giardiasis implican evitar el consumo de agua y alimentos contaminados, especialmente en viajeros y aficionados a las actividades al aire libre. La ebullición del agua potable que se recoja en riachuelos y lagos o en los países con elevada incidencia de enfermedad endémica confiere protección frente a la infección. También se precisa mantener funcionando de forma adecuada los sistemas de filtración de los suministros de agua debido a que los quistes son resistentes a los procesos de cloración estándar. Deben realizarse campañas de salud pública para identificar el reservorio de la infección con el fin de evitar la diseminación de la enfermedad. Además, debe evitarse la conducta sexual de alto riesgo.

***Dientamoeba fragilis*****Fisiología y estructura**

*D. fragilis* fue clasificada inicialmente como una ameba; sin embargo, las estructuras internas del trofozoito son típicas de los flagelados. No se ha descrito el estadio de quiste.

**Epidemiología**

*D. fragilis* presenta una distribución mundial. La transmisión del delicado trofozoito no se conoce totalmente. Algunos profesionales consideran que el microorganismo puede ser transportado de una persona a otra en el interior del caparazón protector de los huevos de gusano, como los del oxiuro *Enterobius vermicularis*. También se transmite por las vías fecal-oral y anal-oral.

**Enfermedades clínicas**

La mayoría de las infecciones por *D. fragilis* son asintomáticas, con colonización del ciego y el colon ascendente. Sin embargo, algunos pacientes pueden desarrollar enfermedad sintomática, que consiste en molestias abdominales, flatulencia, diarrea intermitente, anorexia y pérdida de peso. No existen pruebas de invasión tisular con este flagelado, aunque se produce irritación de la mucosa intestinal.

**Diagnóstico de laboratorio**

La infección se confirma mediante el examen microscópico de las muestras de laboratorio en las que se observen los típicos trofozoitos. El trofozoito es pequeño (5-12  $\mu\text{m}$ ) y tiene uno o dos núcleos. El cariosoma central se compone de cuatro a seis gránulos pequeños. La excreción del parásito puede fluctuar notablemente de un día a otro, por lo que puede ser necesaria la recogida de diversas muestras fecales. El examen de una muestra fecal tras la administración de un laxante también puede ser útil.

**Tratamiento, prevención y control**

Para el tratamiento de la infección por *D. fragilis* se han empleado múltiples antimicrobianos diferentes con diferente grado de éxito. Entre ellos se encuentran la doxiciclina, el yodoquinol, el metronidazol y el secnidazol. Sin embargo, no existe un consenso general acerca de cuál es el mejor abordaje para tratar las infecciones por este microorganismo. El reservorio de este flagelado y el ciclo vital del microorganismo son desconocidos. Por este motivo, las recomendaciones específicas para la prevención y el control son difíciles. Sin embargo, pueden evitarse las infecciones manteniendo unas condiciones sanitarias adecuadas. La erradicación de las infecciones por microorganismos *Enterobius* puede reducir también la transmisión de la infección por *Dientamoeba*.

***Trichomonas vaginalis*****Fisiología y estructura**

*T. vaginalis* no es un protozoo intestinal, sino la causa de infecciones urogenitales. Los cuatro flagelos de este flagelado y la corta membrana ondulante son los responsables de su motilidad. *T. vaginalis* existe únicamente en la forma trofozoito y se observa en la uretra y la vagina de mujeres y en la uretra y la próstata de varones.

**Epidemiología**

El parásito presenta una distribución mundial; las relaciones sexuales son el principal modo de transmisión (fig. 81-5). Ocasionalmente, las infecciones se transmiten mediante

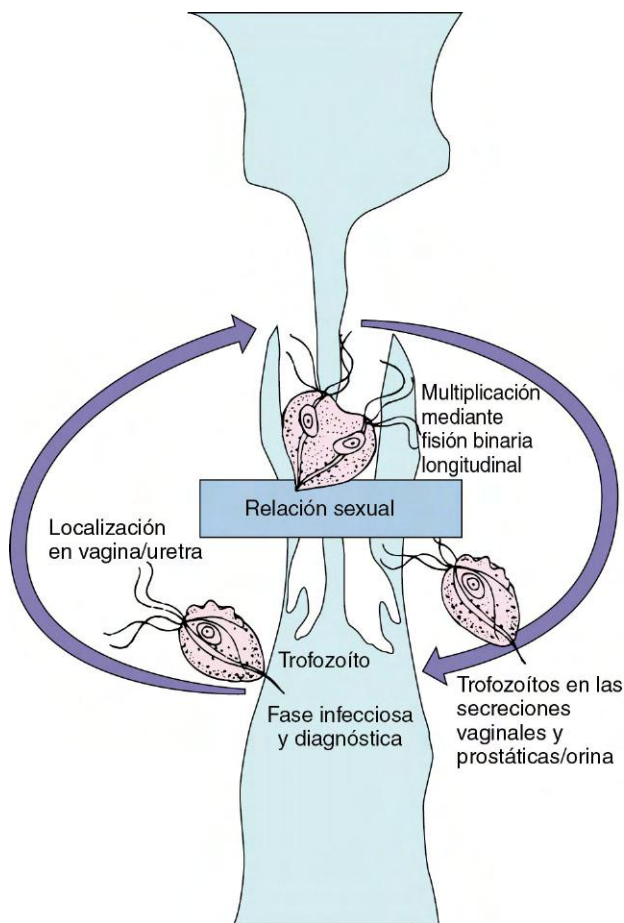


Figura 81-5 Ciclo vital de *Trichomonas vaginalis*.

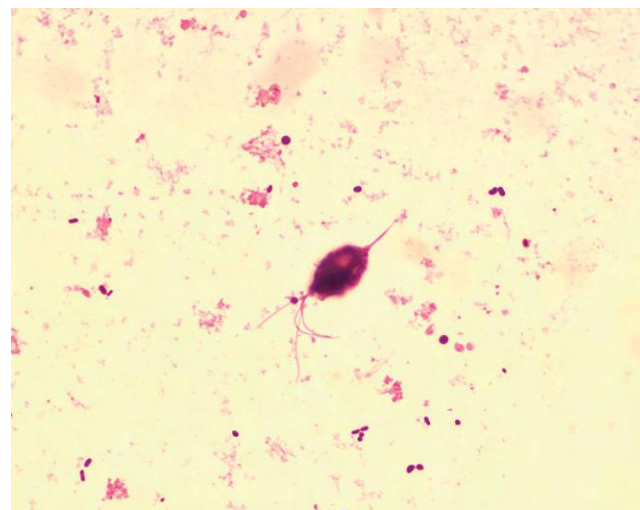


Figura 81-6 Trofozoito de *Trichomonas vaginalis*. El trofozoito presenta una longitud de 7 a 23  $\mu\text{m}$  y una anchura de 6 a 8  $\mu\text{m}$  (promedio,  $13 \times 7 \mu\text{m}$ ). En un lado se encuentran presentes los flagelos y una membrana ondulante corta, y un axostilo se extiende a través del centro del parásito.

fómites (artículos de aseo, ropa), aunque este tipo de transmisión está limitado por la labilidad de los trofozoítos. Los niños pueden infectarse al atravesar el canal del parto de la madre. Se ha descrito que la prevalencia de este flagelado en los países desarrollados es de un 5-20% en mujeres y de un 2-10% en varones.

**Enfermedades clínicas**

La mayoría de las mujeres infectadas están asintomáticas o presentan un escaso y acuoso flujo vaginal. La vaginitis puede presentarse con una inflamación más extensa, junto con erosión del revestimiento epitelial que se asocia a picor, quemazón y disuria. Los hombres son principalmente portadores asintomáticos que actúan como reservorios de la infección para la mujer. Sin embargo, en algunas ocasiones pueden experimentar uretritis, prostatitis y otros trastornos del aparato urinario.

**Diagnóstico de laboratorio**

El examen microscópico del flujo vaginal o uretral en busca de trofozoítos característicos es el método diagnóstico de elección (fig. 81-6). Pueden examinarse los frotis teñidos (Giemsa, Papanicolaou) o no teñidos. El rendimiento diagnóstico puede mejorarse mediante el cultivo del microorganismo (sensibilidad del 93%) y mediante la utilización de la tinción con anticuerpos monoclonales fluorescentes (sensibilidad del 86%). También se dispone de una prueba con sonda de ácidos nucleicos. Las pruebas serológicas pueden ser útiles para el control epidemiológico.

**Tratamiento, prevención y control**

El fármaco de elección es el metronidazol. Deben tratarse los dos miembros de la pareja para evitar la reinfección. Se ha descrito resistencia al metronidazol, por lo que puede necesitarse un nuevo tratamiento a dosis superiores. Recientemente la Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado el tinidazol para el tratamiento de la tricomoniasis en adultos; se puede emplear como fármaco de primera línea o para casos que no responden al metronidazol. La higiene personal, evitar compartir artículos de aseo y ropa, así como una práctica de relaciones sexuales seguras, son acciones preventivas importantes. La eliminación del estado de portador en los varones es fundamental para la erradicación de la enfermedad.

**CILIADOS**

El protozoo intestinal *Balantidium coli* es el único miembro del grupo de los ciliados que es patógeno para el ser humano. La enfermedad producida por *B. coli* es similar a la amebiasis, ya que los microorganismos elaboran sustancias proteolíticas y citotóxicas que median en la invasión tisular y en la formación de úlceras intestinales.

**Balantidium coli**

**Fisiología y estructura**

El ciclo vital de *B. coli* es sencillo; consiste en la ingesta de los quistes infecciosos, la rotura de los mismos y la invasión en el revestimiento mucoso del intestino grueso, el ciego y el íleon terminal por los trofozoítos (fig. 81-7). El trofozoito está cubierto por filas de cilios pilosos que ayudan en su motilidad. *B. coli*, cuya morfología es más compleja que la de las amebas, presenta una boca primitiva infundibuliforme denominada **citostoma**, un núcleo grande y otro pequeño que participan en la reproducción, vacuolas de alimentación y dos vacuolas contráctiles.

**Epidemiología**

*B. coli* presenta una distribución mundial. Los reservorios más importantes son los cerdos y, con menor frecuencia,

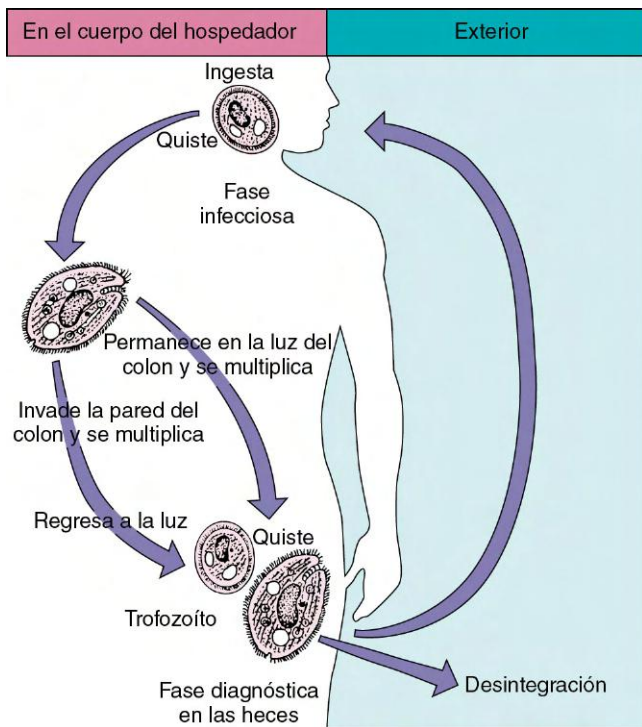


Figura 81-7 Ciclo vital de *Balantidium coli*.

los monos. Las infecciones se transmiten por la vía fecal-oral; las epidemias se asocian a la contaminación de los suministros de agua con heces de origen porcino. La diseminación de una persona a otra, incluyendo la producida por los manipuladores de alimentos, ha sido implicada en la etiología de las epidemias. Entre los factores de riesgo asociados a la enfermedad humana se incluyen el contacto con cerdos y las condiciones higiénicas deficientes.

### Enfermedades clínicas

Como con otros parásitos protozoarios, puede existir el estado de portador de *B. coli* asintomático. La enfermedad sintomática se caracteriza por dolor e hipersensibilidad abdominal, tenesmo, náuseas, anorexia y heces líquidas con sangre y pus. Puede observarse la úlcera de la mucosa intestinal, como en la amebiasis; puede existir una complicación secundaria, provocada por la invasión bacteriana en la mucosa intestinal erosionada. La invasión extraintestinal de otros órganos es extremadamente infrecuente en la balantidiasis.

### Diagnóstico de laboratorio

Se realiza el examen microscópico de las heces en busca de trofozoítos y quistes. El trofozoíto es muy largo; tiene entre 50 y 200  $\mu\text{m}$  de longitud y entre 40 y 70  $\mu\text{m}$  de anchura. La superficie está recubierta de cilios y la estructura interna prominente es el **macronúcleo**. También se encuentra presente un **micronúcleo**. Además, se observan dos vacuolas contráctiles y pulsátiles en las preparaciones en fresco de los trofozoítos. El quiste presenta un tamaño más reducido (40-60  $\mu\text{m}$  de diámetro), está rodeado por una pared refringente y muestra un único núcleo en el citoplasma. *B. coli* es un microorganismo grande en comparación con otros protozoos intestinales y se detecta fácilmente en las preparaciones microscópicas en fresco.

### Tratamiento, prevención y control

El fármaco de elección es la tetraciclina; el yodoquinol y el metronidazol son antimicrobianos alternativos. Las acciones

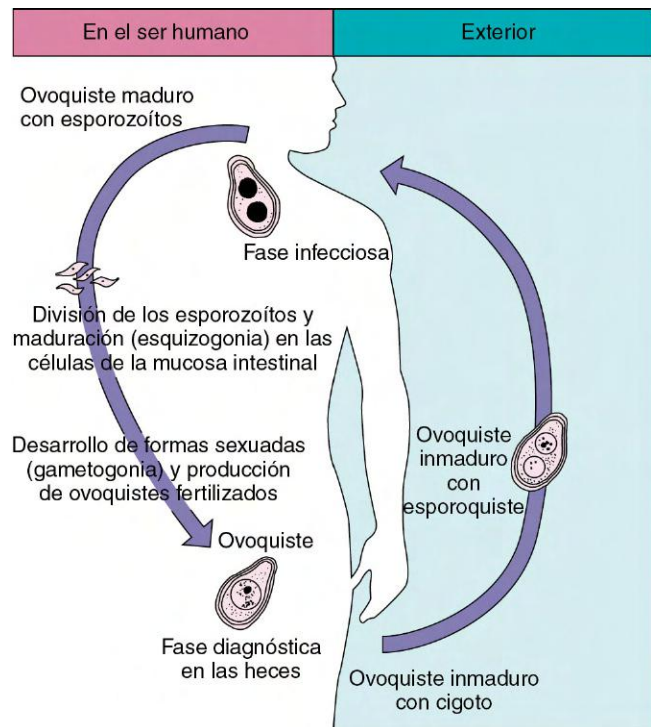


Figura 81-8 Ciclo vital del género *Cystoisospora* (antes *Isospora*).

para la prevención y el control son similares a las descritas para la amebiasis. Una adecuada higiene personal, el mantenimiento de las condiciones sanitarias y el control cuidadoso de las heces de los cerdos son medidas profilácticas importantes.

## SPOROZOA (Coccidia)

Los esporozoos son un grupo muy amplio llamado **Apicomplexa** o **Coccidia**; en este apartado se describen algunos de ellos junto con los parásitos intestinales y otros con los parásitos hemáticos y tisulares. Todos los esporozoos muestran características típicas, especialmente la existencia de reproducción asexual (**esquizogonia**) y sexual (**gametogonia**). La mayoría de los miembros del grupo comparten también hospedadores alternativos; por ejemplo, en el paludismo, los mosquitos albergan el ciclo sexual y el ser humano, el asexual. Los coccidios descritos en este capítulo pertenecen a los géneros *Cystoisospora* (antes conocido como *Isospora*), *Sarcocystis*, *Cryptosporidium* y *Cyclospora*.

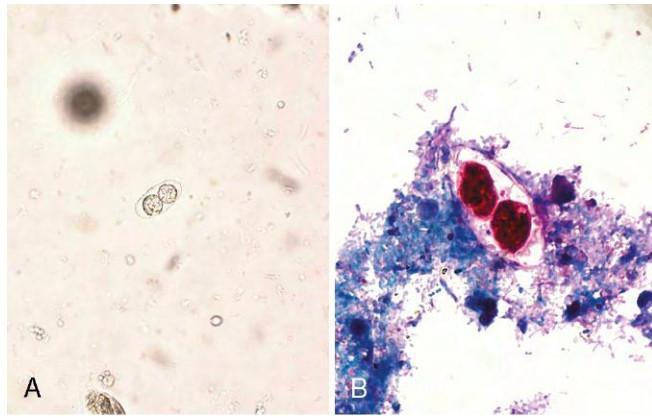
### *Cystoisospora* (antes *Isospora*) *belli*

#### Fisiología y estructura

*Cystoisospora belli* es un parásito del grupo de los coccidios que se desarrolla en el epitelio intestinal. Puede reproducirse tanto por vía sexual como asexual en el epitelio intestinal, donde provoca lesiones tisulares (fig. 81-8). El producto final de la gametogonia es el ovoquiste, que representa el estadio diagnóstico presente en las muestras fecales.

#### Epidemiología

Los microorganismos del género *Cystoisospora* se encuentran distribuidos por todo el mundo, aunque se detectan de forma infrecuente en las muestras fecales. Recientemente, sin embargo, se ha observado la presencia de este parásito



**Figura 81-9** Ovoquiste de *Cystoisospora belli* que contiene dos esporoblastos. **A**, Frotis en fresco. **B**, Tinción ácido-alcohol resistente. Los ovoquistes son ovoideos (unos 25 µm de longitud y 15 µm de anchura) con extremos afilados.

con creciente frecuencia tanto en individuos sanos como en pacientes inmunodeprimidos. Esto se debe probablemente a la mayor atención prestada a la enfermedad provocada por los miembros de este género en los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). La infección por este microorganismo se desarrolla como consecuencia de la ingesta de agua o alimentos contaminados o por contacto sexual anal-oral.

**Enfermedades clínicas**

Los individuos infectados pueden permanecer como portadores asintomáticos o pueden presentar una enfermedad intestinal leve a grave. La enfermedad remeda con gran frecuencia la giardiasis, con un síndrome de malabsorción caracterizado por heces fétidas y de escasa consistencia. Puede observarse diarrea crónica con pérdida de peso, anorexia, malestar y fatiga, aunque es difícil separar esta presentación de la enfermedad subyacente del paciente.

**Diagnóstico de laboratorio**

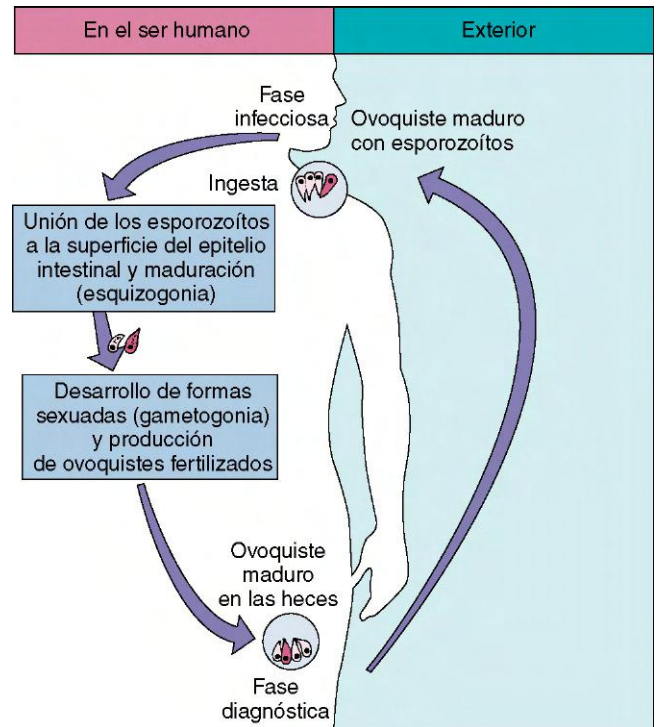
El examen minucioso del sedimento de las heces concentradas y la tinción especial con yodo o un método modificado para microorganismos ácido-alcohol resistentes revela la presencia del parásito (fig. 81-9). La biopsia de intestino delgado se ha utilizado para establecer el diagnóstico cuando los resultados de las pruebas de las muestras fecales son negativos.

**Tratamiento, prevención y control**

El fármaco de elección es trimetoprima-sulfametoxazol, con la combinación de pirimetamina y sulfadiazina como alternativa aceptable. La prevención y el control se basan en el mantenimiento de la higiene personal y unas condiciones sanitarias adecuadas y en evitar el contacto sexual anal-oral.

**Género Sarcocystis**

Hay que tener presente al género *Sarcocystis* sólo por el hecho de que puede detectarse en las muestras fecales. Las especies del género *Sarcocystis* pueden aislarse a partir de cerdos y vacas, y son idénticas en todos los aspectos a las especies de *Cystoisospora*, con una excepción: los ovoquistes de *Sarcocystis* se rompen antes de su eliminación en las muestras fecales, por lo que únicamente se observan esporoquistes. Tras la ingesta de carne contaminada se puede producir una



**Figura 81-10** Ciclo vital del género *Cryptosporidium*.

enfermedad intestinal que se caracteriza por náuseas, dolor abdominal y diarrea. Algunos individuos se pueden infectar, pero no presentar signos clínicos. Las infecciones musculares por *Sarcocystis* se producen en las personas que ingieren esporoquistes, pero suelen ser leves o subclínicas. No existe ningún tratamiento conocido para la sarcocistosis intestinal o muscular humana.

**Género Cryptosporidium**

**Fisiología y estructura**

El ciclo vital de las especies de *Cryptosporidium* es el habitual de los coccidios, como lo es la enfermedad intestinal, aunque esta especie difiere en la localización intracelular del microorganismo en las células epiteliales (fig. 81-10). A diferencia de la invasión intracelular profunda observada en las especies de *Cystoisospora*, los microorganismos *Cryptosporidium* se encuentran dentro del borde en cepillo del epitelio intestinal. Los coccidios se unen a la superficie de las células y se replican mediante una serie de procesos (merogonia, gametogonia, esporogonia) que conducen a la producción de nuevos ovoquistes infecciosos. Tras la esporogonia, los ovoquistes maduros pueden abandonar la forma quística dentro del aparato digestivo del hospedador, con la consiguiente infección de nuevas células, o pueden ser excretados hacia el entorno.

**Epidemiología**

Las especies de *Cryptosporidium* presentan una distribución universal. La infección se describe en una amplia variedad de animales, como mamíferos, reptiles y peces. Existen al menos 16 especies distintas de *Cryptosporidium*; sin embargo, *C. hominis* y *C. parvum* son las que con más frecuencia infectan a las personas. La transmisión de la criptosporidiosis a través del agua no se encuentra bien documentada como vía importante de infección. La extensa epidemia de criptosporidiosis registrada en Milwaukee en 1993 (aproximadamen-



## CASO CLÍNICO 81-3

## Criptosporidiosis

Quiroz y cols. (*J Infect Dis* 181:685-700, 2000) describieron un brote de criptosporidiosis que se relacionó con un manipulador de alimentos. Durante el otoño de 1998 se notificó al Department of Health un brote de gastroenteritis entre los estudiantes universitarios. Los hallazgos preliminares indicaron que la enfermedad se asociaba con haber comido en una de las cafeterías del campus; cuatro empleados de la misma tenían una enfermedad parecida. Se creyó que el brote se debía a un virus hasta que se identificó *Cryptosporidium parvum* en una muestra de heces de varios empleados de la cafetería. En el estudio de casos y controles de 88 pacientes y 67 controles, haber comido en una de dos cafeterías se asociaba a la enfermedad diarreica. Se detectó *C. parvum* en muestras de heces de 16 (70%) de los 23 estudiantes enfermos y de 2 de los 4 empleados afectados. Uno de los manipuladores de alimentos enfermos con una criptosporidiosis confirmada en el laboratorio había preparado alimentos crudos los días previos al brote. Los 25 aislamientos de *C. parvum* remitidos para estudio del ADN, incluyendo tres del manipulador de alimentos afectado, fueron de genotipo I. Este brote ilustra que la criptosporidiosis puede cursar como una enfermedad de origen alimentario. Las pruebas epidemiológicas y moleculares indican que el origen posible de este brote fue el manipulador de alimentos enfermo.

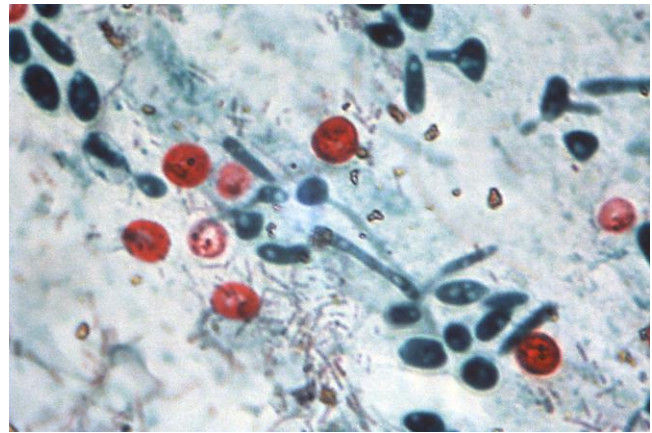
te 300.000 afectados) estuvo ligada a la contaminación del suministro municipal de agua. Los criptosporidios son resistentes a las técnicas habituales de purificación de agua (cloración y ozono) y se considera que el vertido del agua residual local y de las aguas superficiales en los suministros de agua municipales es una importante fuente de contaminación. Otros medios de contaminación frecuentes son la diseminación por zoonosis a partir de reservorios animales hacia el ser humano y la transmisión de una persona a otra mediante las vías fecal-oral y anal-oral. El personal veterinario, los manipuladores de animales y los homosexuales presentan un elevado riesgo de contraer la infección. En la actualidad se han descrito numerosas epidemias en centros de día y piscinas municipales, donde la transmisión fecal-oral es frecuente.

**Enfermedades clínicas (caso clínico 81-3)**

Al igual que en otras infecciones por protozoos, la exposición a los microorganismos del género *Cryptosporidium* puede conducir al estado de portador asintomático. La enfermedad en individuos previamente sanos suele consistir en una **enterocolitis** leve y de resolución espontánea caracterizada por una diarrea líquida sin sangre. Es característica la remisión espontánea después de un promedio de 10 días. Por el contrario, la enfermedad en pacientes inmunodeprimidos (p. ej., pacientes con SIDA), caracterizada por 50 o más deposiciones por día y una enorme pérdida de líquidos, puede ser grave y mantenerse a lo largo de meses a años. En ciertos pacientes con SIDA se han descrito infecciones diseminadas por *Cryptosporidium*.

**Diagnóstico de laboratorio**

*Cryptosporidium* puede detectarse en gran cantidad en las muestras fecales no concentradas de pacientes inmunodeprimidos con diarrea. Los ovoquistes suelen medir 5-7 micras y pueden ser concentrados mediante la técnica de flotación centrífuga con sulfato de zinc modificada o mediante



**Figura 81-11** Ovoquistes de *Cryptosporidium* (aproximadamente entre 5 y 7  $\mu\text{m}$  de diámetro) con tinción ácido-alcohol resistente. (De CDC Public Health Image Library.)

el procedimiento de flotación con azúcar de Sheather. Las muestras pueden ser teñidas con el método de **ácido-alcohol resistencia** modificado (fig. 81-11) o bien por inmunofluorescencia indirecta. También se han comercializado pruebas de enzimoanálisis e inmunocromatografía para detectar antígenos fecales. Hay que destacar que *Cryptosporidium* no se detectará en el estudio microscópico rutinario en busca de huevos y parásitos (es necesario utilizar tinciones ácido-alcohol resistentes específicas) y los estudios recientes sugieren que los inmunoanálisis son superiores a los métodos microscópicos para la detección de este microorganismo en las muestras fecales. El número de ovoquistes eliminados en las heces puede fluctuar; por este motivo, debe examinarse un mínimo de tres muestras fecales. Las pruebas serológicas para el diagnóstico y el control de las infecciones están aún en fase de investigación, por lo que no se encuentran ampliamente disponibles.

**Tratamiento, prevención y control**

Por desgracia, no se ha desarrollado ningún tratamiento eficaz para el control de las infecciones por *Cryptosporidium* en los pacientes inmunodeprimidos. La mayor parte de la información terapéutica se basa en casos aislados e información anecdótica. La espiramicina puede ayudar a controlar la diarrea en algunos pacientes en estadios precoces del SIDA que presentan criptosporidiosis, aunque es ineficaz en los que han progresado a los estadios más evolucionados del síndrome. La espiramicina no es más eficaz que el placebo en el tratamiento de la diarrea por criptosporidios en niños. La Food and Drug Administration (FDA) ha autorizado la administración de nitazoxanida para el tratamiento de la criptosporidiosis en pacientes inmunocompetentes de más de 12 meses de edad, pero todavía no ha autorizado su uso para el tratamiento de la criptosporidiosis en los pacientes inmunodeprimidos. Los fármacos paromomicina y azitromicina se han utilizado para tratar la criptosporidiosis en los pacientes infectados por VIH y han mostrado reducir la carga parasitaria. También existen datos que sugieren que algunos fármacos antirretrovirales pueden ejercer un efecto inhibitorio directo sobre *Cryptosporidium*. El tratamiento consiste, principalmente, en medidas de soporte para restaurar la gran pérdida de líquidos derivada de la diarrea líquida.

Debido a la amplia distribución de este microorganismo en el ser humano y en animales, la prevención de la infección es difícil. Para esta enfermedad deben mantenerse los mismos métodos de mejora de la higiene personal y la sanidad utilizados en el caso de otros protozoos intestinales. Los suministros de agua contaminados deben tratarse mediante cloración

y filtración. Además, es fundamental evitar las actividades sexuales de alto riesgo.

## Género *Cyclospora*

### Fisiología y estructura

*Cyclospora* es un parásito coccidio que se relaciona taxonómicamente con el género *Cystoisospora*, *Cryptosporidium parvum* y *Toxoplasma gondii*. Hasta el momento se ha identificado una única especie capaz de infectar al ser humano, *C. cayetanensis*.

Los ovoquistes de *Cyclospora*, como sucede con *Cystoisospora*, se excretan en forma no esporulada y precisan un período de tiempo en el exterior del hospedador para que tenga lugar la maduración. Al ser ingerido, el ovoquiste esporulado sufre un proceso de exquistación en la luz del intestino delgado, liberando esporozoítos. Los esporozoítos infectan células para formar merozoítos de tipo I, que a su vez dan lugar a merozoítos de tipo II. Los merozoítos de tipo II se diferencian en las células de la mucosa en formas sexuadas, los microgametocitos y los macrogametocitos. El macrogametocito es fertilizado por el microgametocito y produce un cigoto. A continuación se forman los ovoquistes, que son excretados en el entorno como ovoquistes no esporulados. Se ignora cuáles son los mecanismos patógenos a través de los que *Cyclospora* provoca la enfermedad clínica; sin embargo, el microorganismo infecta normalmente el intestino delgado proximal y provoca cambios histopatológicos pronunciados. El microorganismo se observa en el interior de las vacuolas del citoplasma de las células epiteliales del yeyuno y su presencia se asocia a cambios inflamatorios, atrofia de las vellosidades e hiperplasia de las criptas.

Las características morfológicas de las especies de *Cyclospora* son semejantes a las de *Cystoisospora* spp. y *C. parvum*, con escasas excepciones. Los ovoquistes de *Cyclospora* son esféricos y tienen 8-10  $\mu\text{m}$  de diámetro, a diferencia de los ovoquistes más pequeños (5-7  $\mu\text{m}$ ) de *C. parvum* y los ovoquistes elípticos más grandes de *Cystoisospora* (15-25  $\mu\text{m}$ ). El ovoquiste de *Cyclospora* contiene dos esporoquistes, cada uno de los cuales contiene dos esporozoítos; un esporozoítos contiene un núcleo unido a la membrana y micronemas característicos de los esporozoos. Por el contrario, el ovoquiste de *Cryptosporidium* contiene cuatro esporozoítos desnudos no enquistados, mientras que el ovoquiste de *Cystoisospora* contiene dos esporoquistes, cada uno de los cuales contiene cuatro esporozoítos.

### Epidemiología

Igual que ocurre con las especies de *Cryptosporidium*, los parásitos pertenecientes al género *Cyclospora* se encuentran ampliamente distribuidos por todo el mundo e infectan a reptiles, aves y mamíferos. Aunque no se ha descrito la transmisión directa de un animal al ser humano ni de una persona a otra, existen en la actualidad indicios de que la infección por *Cyclospora* se adquiere por consumo de agua contaminada. En áreas endémicas, como Nepal, los estudios han demostrado un resurgimiento anual de la ciclosporiasis que coincide con la estación de las lluvias. La prevalencia de la infección (sintomática y asintomática) es de un 2-18% en las áreas endémicas y de un 0,1-0,5% en los países desarrollados. Las epidemias ocurridas en EE.UU. se han presentado durante los meses estivales y se han correlacionado con el consumo de fruta y verdura contaminada; también se ha propuesto la transmisión por contaminación del agua. Igual que ocurre con las especies de *Cryptosporidium*, los microorganismos de *Cyclospora* son resistentes a la cloración y no se detectan con

facilidad a través de los métodos utilizados habitualmente para garantizar la seguridad de los suministros de agua potable.

### Enfermedades clínicas

Las manifestaciones clínicas de la ciclosporiasis se asemejan a las de la criptosporidiosis y comprenden náuseas leves, anorexia, espasmos intestinales y diarrea líquida. También se ha descrito fatiga, malestar, flatulencia y abotargamiento. En los hospedadores inmunocompetentes, la diarrea es de resolución espontánea, aunque puede prolongarse durante varias semanas. Entre los individuos con inmunodeficiencia, específicamente los pacientes infectados por VIH, la enfermedad clínica suele ser prolongada y grave y se asocia a un elevado índice de recidivas. En dos pacientes con SIDA se ha descrito la infección de las vías biliares por *Cyclospora*.

### Diagnóstico de laboratorio

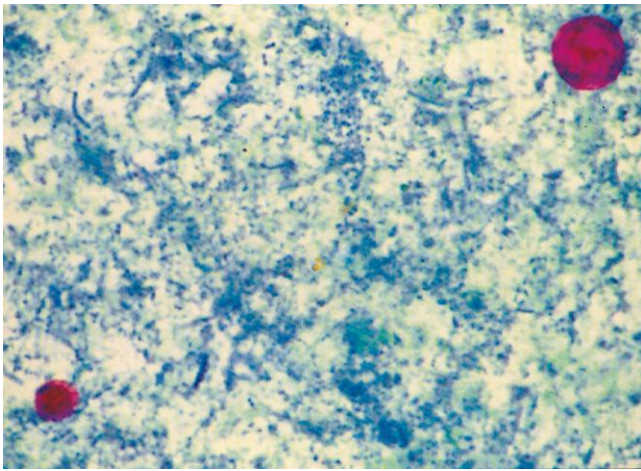
El diagnóstico de ciclosporiasis se basa en la detección microscópica de los ovoquistes en las heces. Los ovoquistes pueden detectarse mediante la exploración con microscopio óptico de material fecal no teñido (en fresco), donde aparecen como cuerpos ligeramente arrugados de aspecto esférico a oval y no refringentes que miden entre 8 y 10  $\mu\text{m}$  de diámetro; presentan una agrupación interna de glóbulos unidos a la membrana (fig. 81-12). En las muestras en fresco, los microorganismos de *Cyclospora* fluorescen cuando se examinan con el microscopio de fluorescencia ultravioleta equipado con un filtro de excitación de 365 nm.

Los ovoquistes de *Cyclospora* pueden concentrarse con la técnica de flotación centrífuga con sulfato de zinc modificada o con el procedimiento de flotación con azúcar de Sheather. Los microorganismos son ácido-alcohol resistentes, por lo que pueden ser detectados mediante la utilización de una de las numerosas técnicas de tinción para microorganismos ácido-alcohol resistentes, como la tinción de Ziehl-Neelsen modificada y la tinción ácido-alcohol resistente de Kinyoun (fig. 81-13). Una característica distintiva de las especies de *Cyclospora* es su aspecto variable en las tinciones para microorganismos ácido-alcohol resistentes, que va desde la ausencia de tinción hasta la presencia de rosa moteado o rojo intenso.

La sensibilidad, la especificidad y el valor predictivo relativos de los diversos métodos para el diagnóstico de la infección por *Cyclospora* se desconocen. Actualmente no existen técnicas de diagnóstico inmunológico que ayuden en el diagnóstico



**Figura 81-12** Ovoquiste esporulado de *Cyclospora cayetanensis*. Los ovoquistes miden entre 8 y 10  $\mu\text{m}$  de diámetro y contienen dos esporoquistes con dos esporozoítos (preparación en fresco con suero fisiológico,  $\times 900$ ). (Cortesía del Sr. J. Williams; de Peters W, Giles HM: *Color atlas of tropical medicine and parasitology*, 4.ª ed., Londres, 1995, Mosby.)



**Figura 81-13** Ovoquistes de *Cryptosporidium parvum* (parte inferior izquierda) y de *Cyclospora cayetanensis* (parte superior derecha). Ambos parásitos se tiñen de rojo con la tinción de Ziehl-Neelsen; sin embargo, los microorganismos de *Cyclospora* suelen tomar tinción de intensidad variable y los ovoquistes son mayores (8-10  $\mu\text{m}$  frente a 5-7  $\mu\text{m}$ ). (Cortesía del Sr. J. Williams; de Peters W, Giles HM: *Color atlas of tropical medicine and parasitology*, 4.ª ed., Londres, 1995, Mosby.)

y control de estas infecciones. La naturaleza rudimentaria de las técnicas diagnósticas disponibles y la incompleta comprensión del proceso patológico pueden contribuir al escaso reconocimiento de la infección por *Cyclospora*.

#### Tratamiento, prevención y control

La eficacia del tratamiento con trimetoprima-sulfametoxazol se ha demostrado en algunos casos aislados, en un amplio estudio abierto de pacientes infectados por VIH y en un estudio controlado por placebo. En los pacientes infectados por VIH, los datos existentes indican que el elevado índice de recidivas puede reducirse por medio del tratamiento supresor a largo plazo con trimetoprima-sulfametoxazol. Aunque se han utilizado numerosos agentes adicionales en diversos estudios, como metronidazol, nitazoxanida, ciprofloxacino, norfloxacino, quinacrina, ácido nalidíxico, tinidazol y furoato de diloxanida, no se ha demostrado la eficacia de ninguno de estos compuestos.

Igual que ocurre con el género *Cryptosporidium*, la infección por *Cyclospora* es difícil de evitar. Aunque los microorganismos incluidos en este último género parecen resistentes a la cloración, el tratamiento de los suministros de agua mediante cloración y filtración continúa siendo una práctica razonable. Además, deben utilizarse como medidas de prevención frente a esta enfermedad los mismos métodos utilizados frente a otros protozoos intestinales, como la higiene personal y la mejora de las condiciones sanitarias.

## MICROSPORIDIOS

### Fisiología y estructura

Los microsporidios son parásitos intracelulares obligados, nucleados, unicelulares, que eran considerados microorganismos eucariotas primitivos debido a la presencia de ribosomas parecidos a los de los procariotas y la ausencia aparente de mitocondrias, peroxisomas y membranas de Golgi verdaderas. Sin embargo, los microsporidios fueron reclasificados recientemente con los hongos, en función de observaciones que incluyen la presencia de quitina en

la pared de la espora, la identificación de un gen mitocondrial *HSP70* y el análisis filogenético de genes que codifican la  $\beta$ -tubulina, la subunidad grande de la ARN polimerasa II, los factores de elongación de la traslocación EF-1 alfa y EF-2 y la glutamil sintasa. En la actualidad parece que los microorganismos maduros poseen organelas derivadas de mitocondrias y se han identificado membranas de tipo Golgi asociadas con la formación de filamentos polares. Los parásitos se caracterizan por la estructura de sus esporas, que muestran un mecanismo complejo de extrusión tubular utilizado para inyectar el material infeccioso (esporoplasma) en las células. Se han detectado microsporidios en tejidos humanos y se han implicado como participantes en enfermedades humanas. Se han descrito catorce especies de microsporidios que pueden ser patógenos en el ser humano: *Anncaliia* (antes conocido como *Brachiola*) *algerae*, *Anncaliia* (antes conocido como *Brachiola*) *connori*, *Anncaliia vesicularum*, *Encephalitozoon cuniculi*, *Encephalitozoon hellem*, *Encephalitozoon intestinalis* (sin. *Septata intestinalis*), *Enterocytozoon bienusi*, *Microsporidium ceylonensis*, *Mycobacterium africanum*, *Nosema ocularum*, *Pleistophora ronnieae*, *Trachipleistophora hominis*, *Trachipleistophora anthropophthera* y *Vittaforma corneae*. De éstas, *E. bienusi* y *E. intestinalis* son las dos causas más frecuentes de enfermedad entérica, mientras que la mayoría de las especies implicadas en las enfermedades extraintestinales y diseminadas pertenecen al género *Encephalitozoon*: *E. hellem*, *E. cuniculi* y *E. intestinalis*. En casos raros de microsporidiosis diseminada se han descrito otras especies: *A. connori*, *V. corneae*, *T. anthropophthera* y *T. hominis*.

### Patogenia

La infección por microsporidios se inicia por la ingesta de esporas. Después de la ingesta, las esporas pasan al duodeno, donde el esporoplasma y su material nuclear son inyectados a una célula adyacente del intestino delgado. Una vez en el interior de una célula adecuada del hospedador, los microsporidios se multiplican extensamente en el interior de una **vacuola parasitófora** o de forma libre en el citoplasma. La multiplicación intracelular incluye una fase de divisiones repetidas mediante fisión binaria (**merogonia**) y una fase que culmina en la formación de esporas (**esporogonia**). Los parásitos se diseminan de una célula a otra provocando la muerte celular e inflamación local. Aunque ciertas especies son altamente selectivas con respecto al tipo de célula que invaden, los microsporidios en su conjunto son capaces de infectar cualquier órgano del ser humano y se han descrito infecciones diseminadas en individuos gravemente inmunodeprimidos. Tras la esporogonia, las esporas maduras que contienen el esporoplasma infeccioso pueden ser excretadas al exterior, perpetuando, de este modo, el ciclo vital del microorganismo.

### Epidemiología

Los microsporidios se encuentran distribuidos por todo el mundo y presentan un amplio abanico de hospedadores entre los animales vertebrados e invertebrados. *E. bienusi* y *E. (S.) intestinalis* han recibido una atención cada vez mayor debido a su capacidad de provocar diarrea crónica en los pacientes con SIDA. Se han observado tanto microorganismos parecidos a *Encephalitozoon* como microorganismos parecidos a *Enterocytozoon* en los tejidos de individuos con SIDA que presentan hepatitis y peritonitis. Algunas especies de los géneros *Trachipleistophora* y *Nosema* provocan miositis en los pacientes inmunodeprimidos. Los parásitos de *Nosema* originan queratitis localizada, así como infección diseminada

en niños con inmunodeficiencia grave. Los patógenos pertenecientes al género *Microsporidium* y *E. hellem* provocan infección en la córnea en el ser humano.

Aunque el reservorio de la infección en el ser humano es desconocido, la transmisión se produce probablemente por la ingesta de esporas que se han eliminado por la orina y las heces de los animales o individuos infectados. Como en la infección por criptosporidios, los pacientes con SIDA y otras deficiencias inmunitarias parecen presentar un riesgo superior de desarrollar la infección por microsporidios.

### Enfermedades clínicas

Los signos y síntomas clínicos de la microsporidiosis son bastante variables en los pocos casos descritos en el ser humano (caso clínico 81-4). La infección intestinal provocada por *E. bienewisi* en los pacientes con SIDA se caracteriza por una persistente y debilitante diarrea similar a la observada en pacientes con criptosporidiosis, ciclosporiasis y cistisporiosis. Las manifestaciones clínicas de la infección por otras especies de microsporidios dependen del sistema orgánico afectado y van desde un dolor ocular localizado y pérdida de visión (géneros *Microsporidium* y *Nosema*)

#### CASO CLÍNICO 81-4

##### Microsporidios

Coyle y cols. (*N Engl J Med* 351:42-47, 2004) describieron un caso de miositis mortal por el microsporidio *Brachiola (Anncaliia) algerae*. La paciente era una mujer de 57 años con artritis reumatoide y diabetes que consultó por una historia de 6 semanas de evolución de fatiga progresiva, con dolor muscular y articular generalizado, debilidad profunda y fiebre. Tomaba inmunodepresores (prednisona, metotrexato, leflunomida) para la artritis reumatoide y no tenía datos de infección por VIH. En los 6 meses previos al ingreso la paciente empezó a recibir infliximab, un anticuerpo monoclonal que se une con gran afinidad al factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). La paciente vivía en una pequeña ciudad en la zona nororiental de Pensilvania y no había viajado recientemente a ningún sitio. Tampoco tenía contacto con animales. Al ingreso la creatinina cinasa sérica estaba elevada y la prueba de VIH fue negativa. La biopsia muscular del muslo anterior izquierdo demostró microorganismos compatibles con microsporidios. El aspecto morfológico sugería el género *Brachiola (Anncaliia)* y esta identidad se confirmó con la PCR en la que se emplearon cebadores específicos de *B. (A.) algerae*, un patógeno de los mosquitos.

El dolor muscular empeoró y la paciente se debilitó de forma progresiva hasta necesitar ventilación mecánica por haber desarrollado una insuficiencia respiratoria. A pesar de la administración de albendazol e itraconazol, otra biopsia muscular del cuádriceps derecho reveló microsporidios. A las 4 semanas del ingreso la paciente falleció por un infarto cerebrovascular masivo. La biopsia muscular post mórtem demostró necrosis y persistencia de los microorganismos.

*B. (A.) algerae* es un microsporidio patógeno bien conocido de los mosquitos, pero no se había descrito previamente que pudiera ser causa de miositis en las personas. Este caso ilustra que los patógenos de los insectos, como *B. (A.) algerae*, pueden ocasionar enfermedad diseminada en las personas. El tratamiento con anti-TNF- $\alpha$  (infliximab) pudo tener un efecto negativo sobre la microsporidiasis.

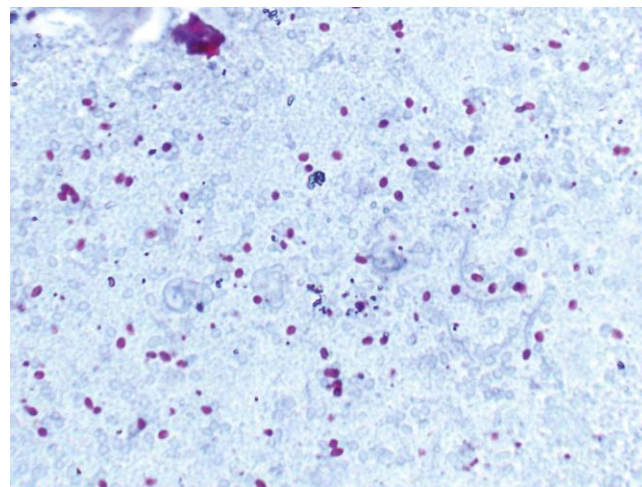
hasta alteraciones neurológicas y hepatitis (*E. cuniculi*) y un cuadro más generalizado de diseminación, con fiebre, vómitos, diarrea e hipoabsorción (género *Nosema*). En un caso de infección diseminada por *A. connori* se observó que el microorganismo afectaba a los músculos del estómago, el intestino, las arterias, el diafragma, el corazón y las células parenquimatosas del hígado, los pulmones y las glándulas suprarrenales.

### Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico de la infección por microsporidios puede realizarse mediante la detección de los microorganismos en el material de biopsia y mediante el examen con el microscopio óptico del líquido cefalorraquídeo y de la orina. Las esporas miden entre 1 y 2  $\mu\text{m}$  y pueden visualizarse con las técnicas de tinción de Gram (grampositivos), ácido-alcohol resistencia, ácido peryódico de Schiff, inmunoquímicas, tricrómica modificada y Giemsa (fig. 81-14). Se ha descrito una técnica de tinción basada en cromóforos para la detección mediante microscopio óptico de las esporas de *E. bienewisi* y *E. (S.) intestinalis* en las heces y los aspirados duodenales. La microscopía electrónica se considera el método de referencia para el diagnóstico de confirmación de la microsporidiosis y la identificación del género y la especie, aunque se desconoce cuál es su sensibilidad. En la actualidad, se encuentran en investigación técnicas diagnósticas adicionales, como la PCR, el cultivo y las pruebas serológicas. Estas técnicas no se consideran todavía suficientemente fiables para el diagnóstico habitual. También pueden utilizarse métodos moleculares para identificar el género y la especie del microorganismo infeccioso.

### Tratamiento, prevención y control

El tratamiento de las infecciones por microsporidios suele consistir en la administración oral de albendazol. Estudios clínicos han demostrado la eficacia del albendazol frente a especies del género *Encephalitozoon* en los pacientes infectados por VIH, en los que es el tratamiento de elección para la microsporidiosis intestinal, ocular y diseminada, aunque sólo es activo parcialmente frente a *E. bienewisi*. La fumagilina se ha utilizado con éxito frente a especies del género *Encephalitozoon* y frente a *V. corneae in vitro* y en humanos para el



**Figura 81-14** Frotis de una muestra de heces fijadas con formol que muestra esporas de microsporidios con coloración rojo-rosácea. Las bacterias están teñidas de color verde pálido. (Tinción tricrómica modificada,  $\times 1.000$ .)

tratamiento de la microsporidiosis intestinal por *E. bienewsi*. La nitazoxanida presenta actividad frente a *E. intestinalis* y *V. corneae* y ha resultado eficaz para tratar las infecciones causadas por *E. bienewsi* en los pacientes con SIDA. Al igual que en la mayoría de las infecciones oportunistas, el tratamiento antirretroviral desempeña un papel fundamental en la erradicación de los microsporidios en los pacientes infectados por VIH, y el tratamiento antirretroviral efectivo es probable que en el futuro reduzca la incidencia de infecciones causadas por microsporidios.

Como sucede en el caso del género *Cryptosporidium*, evitar la infección por microsporidios es difícil. Deben utilizarse, como medidas preventivas frente a esta enfermedad, los mismos métodos empleados para otros protozoos intestinales, como la mejora en la higiene personal y medidas sanitarias óptimas.

## CASO CLÍNICO Y PREGUNTAS

Un varón de 25 años presenta diarrea líquida abundante y no sanguinolenta y se encuentra afebril. El paciente es VIH-positivo y su recuento de linfocitos T CD4 es 50.

1. ¿Cuál de los siguientes microorganismos es el agente etiológico menos probable de sus síntomas?
  - a. *Cyclospora cayetanensis*
  - b. *E. histolytica*
  - c. *E. bienewsi*
  - d. *C. parvum*
2. ¿Cómo realizaría el diagnóstico?
3. ¿Cuál es el modo de transmisión de los posibles agentes etiológicos?
  - a. Aerosol
  - b. Percutáneo
  - c. Fecal-oral
  - d. Vector

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

## BIBLIOGRAFÍA

- Abubakar I, et al: Treatment of cryptosporidiosis in immunocompromised individuals: systematic review and meta-analysis, *Brit J Pharmacol* 63:387-393, 2007.
- Anane S, Attouche H: Microsporidiosis: epidemiology, clinical data and therapy, *Gastroenterol Clin Biol* 34:450-464, 2010.
- Barratt JLN, et al: Importance of nonenteric protozoan infections in immunocompromised people, *Clin Microbiol Rev* 23:795-836, 2010.
- Connor DH, et al: *Pathology of infectious diseases*, Stamford, Conn, 1997, Appleton & Lange.
- Espinosa-Cantellano M, Martínez-Palomo A: Pathogenesis of intestinal amebiasis: from molecules to disease, *Clin Microbiol Rev* 13:318-331, 2000.
- Fayer R: *Sarcocystis* spp. in humans, *Clin Microbiol Rev* 17:894-902, 2004.
- Feng Y, Xiao L: Zoonotic potential and molecular epidemiology of Giardia species and giardiasis, *Clin Microbiol Rev* 24:110-140, 2011.
- Fotedar R, et al: Laboratory diagnostic techniques for Entamoeba species, *Clin Microbiol Rev* 20:511-532, 2007.
- Gardner TB, Hill DR: Treatment of giardiasis, *Clin Microbiol Rev* 14:114-128, 2001.
- Leber AL, Novak-Weekly SM: Intestinal and urogenital amebae, flagellates, and ciliates. In Versalovic J, et al, editor: *Manual of clinical microbiology*, ed 10, Washington, DC, 2011, American Society for Microbiology Press.
- Lindsay DS, Upton SJ, Weiss LM: *Isospora, Cyclospora, and Sarcocystis*. In Versalovic J, et al, editor: *Manual of clinical microbiology*, ed 10, Washington, DC, 2011, American Society for Microbiology Press.
- Ortega YR, Sanchez R: Update on Cyclospora cayetanensis, a food-borne and waterborne parasite, *Clin Microbiol Rev* 23:218-234, 2010.
- Peters W, Giles HM: *Color atlas of tropical medicine and parasitology*, ed 4, London, 1995, Mosby.
- Schuster FL, Ramirez-Avila L: Current world status of Balantidium coli, *Clin Microbiol Rev* 21:626-638, 2008.
- Stark D, et al: Clinical significance of enteric protozoa in the immunosuppressed human population, *Clin Microbiol Rev* 22:634-650, 2009.
- Tan KSW: New insights on classification, identification, and clinical relevance of Blastocystis spp, *Clin Microbiol Rev* 21:639-665, 2008.
- Xiao L, Cama V: Cryptosporidium. In Murray PR, et al, editor: *Manual of clinical microbiology*, ed 9, Washington, DC, 2007, American Society for Microbiology Press.

## RESPUESTAS

1. Los antecedentes y el cuadro clínico sugieren una infección por *C. parvum*.
2. Dada la profesión de la paciente, la fuente más probable fue una adquisición zoonótica de uno de los animales de su clínica.
3. Los pacientes infectados por VIH presentan riesgo de sufrir infecciones por *E. histolytica*, *Giardia*, *Cystoisospora* y microsporidios, además de criptosporidiosis. Tanto las especies de *Cystoisospora* como los microsporidios producen un cuadro clínico parecido al de la criptosporidiosis.
4. La criptosporidiosis puede diagnosticarse mediante tinción inmunofluorescente y mediante detección de antígenos.
5. En los pacientes no inmunodeprimidos, la criptosporidiosis es autolimitada y no precisa un tratamiento antimicrobiano específico. En la actualidad no existe un tratamiento totalmente eficaz para la criptosporidiosis en los pacientes inmunodeprimidos. En diferentes grupos de pacientes, la espiramicina, la nitazoxanida, la azitromicina y la paromomicina presentan resultados prometedores. El tratamiento consiste principalmente en las medidas de soporte para restablecer la gran pérdida de líquidos debida a la diarrea acuosa.

## CASO CLÍNICO: RESPUESTAS

1. b. *E. histolytica*.
2. En este paciente, los posibles causantes son *Cyclospora*, *Cryptosporidium*, *Cystoisospora E. bienewisi* u otros microsporidios. El estudio microscópico rutinario de las heces en búsqueda de huevos y parásitos pasaría por alto todos estos posibles patógenos. Junto con la muestra de heces recogida adecuadamente, se debe solicitar de modo específico una prueba de detección de antígenos para *Cryptosporidium*, una tinción ácido-alcohol resistente modificada para *Cryptosporidium*, *Cyclospora* y *Cystoisospora*, y una tinción tricrómica modificada o basada en cromótopos para microsporidios.
3. c. Fecal-oral.

Una mujer de 44 años sometida a trasplante de corazón acudió a su médico de cabecera por cefalea, náuseas y vómitos aproximadamente 1 año después del trasplante. No presentaba lesiones cutáneas. La tomografía computarizada (TC) craneal mostró lesiones con captación en anillo. Se realizó biopsia de una de las lesiones. Todos los cultivos (bacterianos, fúngicos y víricos) fueron negativos. Las tinciones especiales del tejido revelaron la presencia de numerosas estructuras quísticas de tamaño variable.

1. ¿Qué diagnóstico diferencial se planteó en esta paciente? ¿Cuál era el agente etiológico más probable?
2. ¿Qué otras pruebas habría solicitado para confirmar el diagnóstico?
3. ¿Qué aspectos de los antecedentes médicos son indicativos de un riesgo de infección por ese agente?
4. ¿Cuáles fueron las opciones terapéuticas y qué probabilidad de éxito tiene el tratamiento?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

Los protozoos sanguíneos y tisulares están íntimamente relacionados con los parásitos intestinales en prácticamente todos los aspectos, excepto en lo que hace referencia a la localización de la infección (cuadro 82-1). Los parásitos causantes del paludismo (género *Plasmodium*) infectan tanto la sangre como los tejidos.

### GÉNERO *PLASMODIUM*

Los plasmidios son coccidios o esporozoos que parasitan las células sanguíneas y, al igual que otros coccidios, necesitan dos hospedadores: mosquitos para las fases de reproducción sexual y el ser humano y animales para la reproducción asexual. La infección por parásitos del género *Plasmodium* (p. ej., paludismo) representa entre 1.000 y 5.000 millones de episodios de fiebre y entre 1 y 3 millones de muertes cada año, el 85% de las cuales se registra en África (caso clínico 82-1).

Las cinco especies de plasmidios que infectan al ser humano son *P. falciparum*, *P. knowlesi*, *P. vivax*, *P. ovale* y *P. malariae* (tabla 82-1). Estas especies tienen un ciclo vital común, como se ilustra en la figura 82-1. La infección del ser humano comienza con la picadura del mosquito *Anopheles*, que introduce **esporozoítos** con su saliva en el sistema circulatorio. Los esporozoítos son transportados a las células del parénquima hepático, en las que tiene lugar la reproducción asexual (**esquizogonia**). Esta fase de crecimiento se conoce como **ciclo extraeritrocitario** y dura entre 8 y 25 días, dependiendo de la especie de *Plasmodium*. Algunas especies (p. ej., *P. vivax*, *P. ovale*) pueden establecer una fase hepática latente en la que los esporozoítos (denominados **hipnozoítos** o **formas latentes**) no se dividen. La presencia de estos plasmidios viables puede dar lugar a una recidiva de la infección meses o años después de la enfermedad clínica inicial (paludismo recidivante). Los hepatocitos acaban por romperse, liberando los plasmidios (denominados en esta fase **merozoítos**), que se adhieren a los receptores específicos de la superficie de los eritrocitos y penetran en ellos, iniciando así el ciclo eritrocitario.

La replicación asexual progresa a través de una serie de estadios (anillo, trofozoíto, esquizonte), que culminan con la rotura del eritrocito y la liberación de hasta 24 merozoítos, que infectarán otros eritrocitos, con lo que se inicia otro ciclo de replicación. Algunos merozoítos también se transforman dentro de los eritrocitos en **gametocitos** machos y hembras. Cuando un mosquito ingiere estos gametocitos maduros al succionar la sangre, se inicia el ciclo de reproducción sexual, que culmina en la producción de esferozoítos infecciosos para el ser humano. Esta fase reproductora sexual que tiene lugar en el mosquito es necesaria para la persistencia del paludismo dentro de una población.

La mayoría de los casos de paludismo aparecidos en EE.UU. corresponden a visitantes o residentes de países en los que la enfermedad es endémica (paludismo importado). Sin embargo, el vector apropiado, el mosquito *Anopheles*, se encuentra en varias regiones de EE.UU., y se ha observado la transmisión doméstica de la enfermedad (paludismo introducido). Además de la transmisión por mosquitos, el paludismo se puede contagiar también a través de las transfusiones de sangre procedente de un donante infectado (paludismo transfusional). Ese tipo de transmisión puede ocurrir también entre los adictos a drogas por vía parenteral que comparten agujas y jeringuillas (paludismo del drogodependiente/«vía principal»). La transmisión transplacentaria, aunque rara, representa otro posible mecanismo de contagio (paludismo congénito).

### *Plasmodium falciparum*

#### Fisiología y estructura

*P. falciparum* no muestra selectividad por ningún tipo de eritrocitos del hospedador y puede invadir cualquiera de ellos en cualquiera de sus fases de evolución. Además, es posible que múltiples merozoítos infecten un solo eritrocito. Así, pueden verse tres o incluso cuatro anillos pequeños en una célula infectada (fig. 82-2). *P. falciparum* se observa con frecuencia en el borde o en la periferia de la membrana de la célula del hospedador, con aspecto de estar «pegado» en la cara exterior

## CUADRO 82-1

## Protozoos sanguíneos y tisulares con importancia médica

Género *Plasmodium*  
 Género *Babesia*  
 Género *Toxoplasma*  
 Género *Sarcocystis*  
 Género *Acanthamoeba*  
 Género *Balamuthia*  
 Género *Naegleria*  
 Género *Leishmania*  
 Género *Trypanosoma*

de la misma (v. fig. 82-2). Esta posición se conoce como **apliquee** o **acolée** y es distintiva de esta especie.

Las fases de crecimiento de los trofozoítos y los esquizontes de *P. falciparum* rara vez se encuentran en las extensiones sanguíneas debido a que permanecen secuestrados en el hígado y el bazo. Sólo cuando la infección es muy intensa aparecen en la circulación periférica. Así, el examen de las extensiones

## CASO CLÍNICO 82-1

## Paludismo

Mohin y Gupta (*Infect Dis Clin Pract* 15:209-212, 2007) describieron un caso de paludismo grave por *Plasmodium vivax*. El paciente era un varón de 59 años que consultó por presentar fiebre alta de 1 día de evolución tras regresar de un viaje reciente a Guayana, en América del Sur. No tomó ningún fármaco antes, durante o después del viaje. El paciente dijo que los síntomas le recordaban a los de una infección palúdica anterior (5 años antes), que también adquirió en Guayana. El frotis de sangre periférica realizado como parte de los estudios iniciales demostró numerosos eritrocitos con esquizontes, compatibles con infección por *Plasmodium*, y una parasitemia superior al 5%. Se realizaron varias pruebas en sangre, incluida la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) del ADN, para determinar la especie del parásito. Se inició el tratamiento con quinina y doxiciclina oral por el temor a un paludismo resistente a la cloroquina. Durante los 4 días siguientes el paciente sufrió una trombocitopenia grave, insuficiencia renal no oligúrica, insuficiencia respiratoria aguda e insuficiencia circulatoria, a pesar de una reducción de la parasitemia por debajo del 0,5%. Recibió quinidina intravenosa y una transfusión de intercambio para tratar la infección por *P. falciparum*, que era la sospecha diagnóstica en aquel momento dada la gravedad de los síntomas. Sin embargo, al día siguiente los resultados de la PCR mostraron que el parásito era *P. vivax*, no *P. falciparum*. El paciente mejoró de forma gradual y recibió primaquina para prevenir las recaídas.

Este caso muestra que, aunque es poco frecuente, el paludismo por *P. vivax* se puede complicar con una afectación respiratoria y circulatoria grave. Se debe considerar *P. vivax* en pacientes cuya situación se deteriora a pesar de una parasitemia relativamente baja. A diferencia de *P. falciparum*, las infecciones por *P. vivax* se asocian a un riesgo de recaída adicional, lo que obliga a realizar un tratamiento adecuado. Por último, este caso recuerda la importancia de la quimiopprofilaxis y las medidas de protección personal cuando se planea un viaje a una región infestada por paludismo.

**Tabla 82-1** Parásitos palúdicos que infectan a los seres humanos

| Parásito                | Enfermedad                               |
|-------------------------|--|
| <i>Plasmodium vivax</i> | Paludismo terciano benigno               |
| <i>P. ovale</i>         | Paludismo terciano benigno u oval        |
| <i>P. malariae</i>      | Paludismo palúdico o cuartano            |
| <i>P. falciparum</i>    | Paludismo terciano maligno               |
| <i>P. knowlesi</i>      | Paludismo en monos o paludismo cotidiano |

de sangre periférica de los pacientes con paludismo por *P. falciparum* en los casos típicos sólo revela formas en anillo jóvenes y a veces gametocitos. Los gametocitos típicos en forma semilunar son diagnósticos de la especie (fig. 82-3). Los eritrocitos infectados no aumentan de tamaño ni se distorsionan, a diferencia de lo que ocurre en las infecciones por *P. vivax* y *P. ovale*. En ocasiones se detectan gránulos rojizos conocidos como **gránulos de Maurer**.

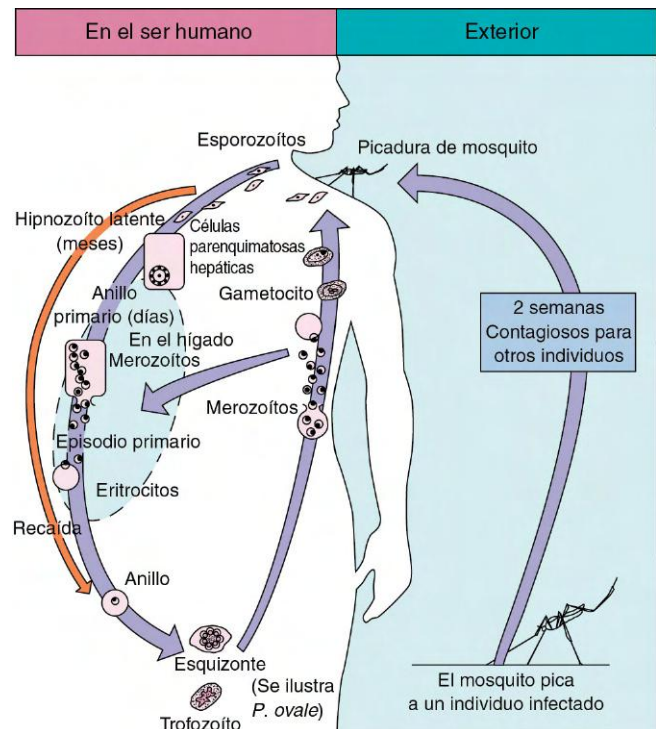
*P. falciparum*, como *P. malariae* y *P. knowlesi*, no produce hipnozoítos en el hígado. No se han observado recidivas de origen hepático.

## Epidemiología

*P. falciparum* se distribuye casi exclusivamente en regiones tropicales y subtropicales. La coinfección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es frecuente en estas regiones y puede suponer un factor de riesgo para desarrollar un paludismo grave.

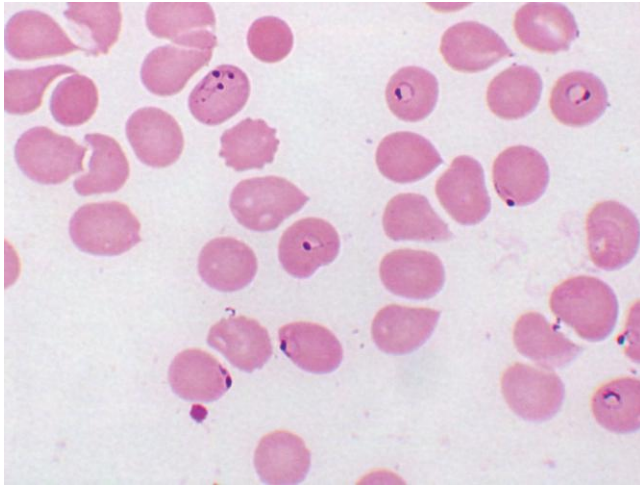
## Enfermedades clínicas

De todos los plasmodios, *P. falciparum* es el que tiene el período de incubación más corto, que va de 7 a 10 días y no se prolonga a lo largo de meses o años. Después de los primeros síntomas de tipo gripal, *P. falciparum* produce con rapidez escalofríos y fiebre diarios (**cotidianos**) acompañados de náuseas, vómitos y diarrea importantes. Más adelante,



**Figura 82-1** Ciclo vital del género *Plasmodium*.





**Figura 82-2** Formas anulares de *Plasmodium falciparum*. Obsérvense las múltiples formas anulares y las formas *appliquée* (*accolée*) presentes en el interior de los eritrocitos individuales, una característica de este microorganismo.

la periodicidad de los episodios se convierte en **terciana** (intervalos de 36 a 48 horas) y se observa una enfermedad fulminante. El término **paludismo terciano maligno** resulta apropiado para esta infección. Dado que el cuadro de náuseas, vómitos y diarrea es similar al de las infecciones intestinales, se ha afirmado que esta forma de paludismo es «el imitador maligno».

Aunque cualquier forma de infección palúdica puede ser mortal, si no se instaura tratamiento el fallecimiento resulta más probable en el caso de infección por *P. falciparum*. El aumento progresivo del número de eritrocitos infectados y destruidos produce detritos celulares tóxicos, adhesión de los eritrocitos al endotelio vascular y a los eritrocitos vecinos y formación de trombos capilares por masas de eritrocitos, plaquetas, leucocitos y pigmento palúdico.

La afectación del cerebro (paludismo cerebral) es más frecuente en la infección por *P. falciparum*. El taponamiento de los capilares por acumulación de pigmento palúdico y por masas de células puede conducir al coma y la muerte.

El paludismo por *P. falciparum* se asocia también a lesión renal, que provoca la llamada **fiebre de las aguas negras**. La

hemólisis intravascular con destrucción rápida de eritrocitos ocasiona una acusada hemoglobinuria y puede causar insuficiencia renal aguda, necrosis tubular, síndrome nefrótico y muerte. La afectación hepática se caracteriza por dolor abdominal, vómitos biliosos, diarrea grave y rápida deshidratación.

**Diagnóstico de laboratorio**

Las extensiones sanguíneas gruesas y finas muestran los anillos característicos de *P. falciparum*, muchas veces varios de ellos dentro de una sola célula y en posición *accolée* (v. fig. 82-2). También es diagnóstica la presencia de gametocitos con forma semilunar (v. fig. 82-3). Una parasitemia muy intensa (>10% de eritrocitos infectados) que sólo comprende formas en anillo es muy sugestiva de *P. falciparum*, aunque no se observen gametocitos.

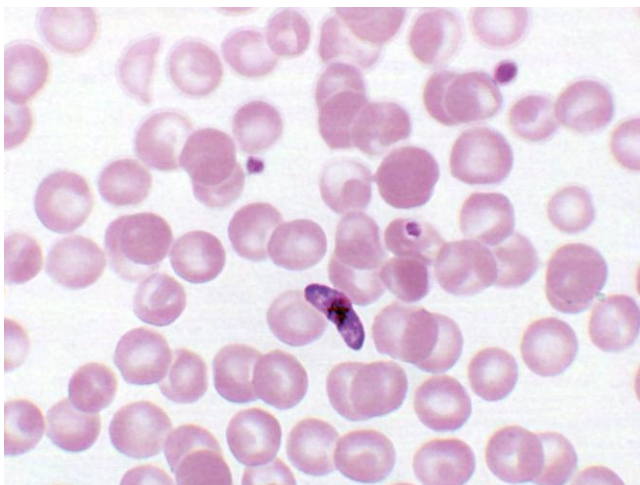
El personal de laboratorio debe llevar a cabo un estudio cuidadoso de las extensiones de sangre, ya que pueden existir infecciones mixtas con combinación de las cuatro especies, aunque con mayor frecuencia de *P. falciparum* y *P. vivax*. La detección y la comunicación apropiada de una infección mixta influyen directamente sobre el tratamiento elegido.

Cada vez se utiliza más la detección antigénica utilizando una **prueba diagnóstica rápida (RDT)**, del inglés *rapid diagnostic test*) tanto en el campo como en laboratorios diagnósticos, como una prueba complementaria al diagnóstico microscópico convencional. Las RDT utilizan tecnología de tira inmunocromatográfica de flujo lateral y emplean anticuerpos monoclonales dirigidos a especies específicas o a todos los *Plasmodium*. Estas pruebas son sencillas, rápidas (se obtienen los resultados en <20 minutos) y baratas. Se han desarrollado anticuerpos monoclonales específicos de *P. falciparum* para la **proteína 2 rica en histidina (HRP-2)**, por sus siglas en inglés) y la lactato deshidrogenasa de *P. falciparum*. Se han identificado antígenos conservados a lo largo de todos los paludismos humanos (**antígenos panpalúdicos**) en la **lactato deshidrogenasa de Plasmodium (PLDH)**, por sus siglas en inglés) y en las enzimas **aldolasas**. Hasta la fecha, la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense ha aprobado una RDT: la prueba de paludismo BinaxNOW (Binax, Scarborough, Maine), basada en los antígenos HRP-2 y aldolasa. La sensibilidad y la especificidad de esta prueba para la detección de *P. falciparum* es del 95% y el 94%, respectivamente.

**Tratamiento, prevención y control**

El tratamiento del paludismo se fundamenta en los antecedentes de viajes a zonas endémicas, la evaluación clínica y el diagnóstico diferencial precoz, el diagnóstico de laboratorio rápido y exacto y el uso correcto de fármacos antipalúdicos.

Puesto que en muchas zonas donde el paludismo es endémico existen cepas de *P. falciparum* resistentes a cloroquina (África, sudeste asiático, América del Sur), con la excepción de América Central y el Caribe, los médicos deben revisar todos los protocolos actuales con el fin de administrar un tratamiento adecuado a los pacientes con una infección por *P. falciparum*, prestando una especial atención a las zonas en que existe **resistencia a cloroquina**. Si los antecedentes del paciente indican que la infección no se adquirió en una de las regiones con resistencia a cloroquina, el fármaco de elección será cloroquina o quinina por vía parenteral. Los pacientes infectados por *P. falciparum* resistente a cloroquina (o *P. vivax*) pueden recibir tratamiento con otros fármacos, como mefloquina ± artesunato, artemeter-lumefantrina, atovacuona-proguanil, quinina, quinidina, pirimetamina-sulfadoxina y doxiciclina. Dado que la quinina y la pirimetamina-sulfadoxina son potencialmente tóxicas, se utilizan



**Figura 82-3** Gametocito maduro de *Plasmodium falciparum*. La presencia de esta estructura con forma de salchicha es diagnóstica de paludismo por *P. falciparum*.

más en el tratamiento que en la profilaxis de este proceso. La amodiaquina, un análogo de la cloroquina, es eficaz frente a *P. falciparum* resistente a cloroquina; sin embargo, su toxicidad limita su uso. Algunos nuevos fármacos dotados de una excelente actividad frente a las cepas multirresistentes de *P. falciparum* son los metanoles fenantreno halofantrina y lumefantrina y las artemisininas artemeter y artesunato, ambos derivados de los sesquiterpenos (v. cap. 80).

Se ha demostrado que las combinaciones de las artemisininas de acción rápida con un compuesto antipalúdico existente o de reciente introducción disponen de una notable eficacia tanto en el tratamiento como en el control del paludismo debido a *P. falciparum*. La rápida reducción de la biomasa del parásito (alrededor de  $10^8$  veces en el plazo de 3 días) producida por las artemisininas deja una cantidad relativamente pequeña de microorganismos a eliminar por el segundo fármaco (por lo general, mefloquina o lumefantrina). Esto comporta un notable descenso de la exposición de la población del parásito a mefloquina o lumefantrina, lo que disminuye la probabilidad de generar un mutante resistente a partir de la cepa responsable de la infección. Las combinaciones de artesunato y mefloquina, así como de artemeter y lumefantrina, han obtenido una tolerancia buena y una notable eficacia en el tratamiento del paludismo provocado por *P. falciparum* en individuos semiinmunes y no inmunes. Es motivo de preocupación la notificación de tiempos prolongados de aclaramiento parasitario observada en pacientes tratados con artesunato en la región occidental de Camboya, lo que sugiere la posible aparición de resistencias a este tipo de fármacos.

Aunque los motivos que justifican la transfusión de intercambio de eritrocitos en el paludismo grave son atractivos, no se han realizado ensayos clínicos prospectivos para comparar este tratamiento con otros. No obstante, el intercambio de eritrocitos (o de sangre completa), si está disponible, se debería plantear en casos de paludismo grave con signos clínicos de afectación cerebral, lesión pulmonar aguda, hemólisis grave con acidemia, shock o parasitemia importante o que aumenta a pesar de un tratamiento adecuado con antimicrobianos intravenosos. El uso de fármacos anticonvulsivantes (fenobarbital) y dexametasona en el paludismo cerebral es probable que sea ineficaz o dañino y no se recomienda.

Cuando existen dudas sobre la resistencia de *P. falciparum* a cloroquina, se aconseja considerar la cepa como resistente y elegir un tratamiento eficaz frente a una forma resistente. Si el laboratorio informa sobre la existencia de una infección mixta por *P. falciparum* y *P. vivax*, el tratamiento debe erradicar no solamente *P. falciparum* de los eritrocitos sino también las formas hepáticas de *P. vivax* para evitar las recaídas. El fracaso por parte del laboratorio a la hora de detectar infecciones mixtas puede dar lugar a tratamientos inadecuados y a un retraso innecesario de la curación completa.

La quimioprofilaxis y la erradicación rápida de las infecciones son fundamentales para interrumpir el ciclo de transmisión entre el mosquito y el ser humano. El control de la reproducción de los mosquitos y la protección de la población mediante pruebas de detección selectiva, mosquiteras, ropas protectoras y repelentes de insectos también son importantes. La resistencia a cloroquina complica el tratamiento de estas enfermedades, pero se puede superar cuando el médico conoce los regímenes alternativos. Se deben realizar pruebas de detección selectiva minuciosas, mediante extensiones de sangre o pruebas serológicas, a los inmigrantes de áreas endémicas y a los viajeros que han visitado dichas zonas pa-

ra detectar una posible infección. El desarrollo de vacunas para proteger a la población que viaja a zonas endémicas o vive en ellas está investigándose.

## ***Plasmodium knowlesi***

### **Fisiología y estructura**

*Plasmodium knowlesi* es un parásito que produce paludismo en los **monos del Viejo Mundo** (macacos de cola larga [*Macaca fascicularis*] y de cola de cerdo [*Macaca nemestrina*]). *P. knowlesi* se transmite a través de miembros del grupo de mosquitos *Anopheles leucosphyrus* que reside en la parte más alta del follaje de las áreas boscosas y contacta raramente con el ser humano. A diferencia de otros paludismos de primates, *P. knowlesi* muestra una especificidad por hospedador laxa y es permisivo con el ser humano bajo condiciones naturales y experimentales, así como con los primates no humanos. De modo similar a *P. falciparum*, la invasión de los eritrocitos por *P. knowlesi* no se limita a los eritrocitos jóvenes o maduros, lo que permite el desarrollo de parasitemias de gran concentración. Posee un ciclo vital corto de 24 horas (**cotidiano**), y el desarrollo del parásito en los eritrocitos no es simultáneo. La infección por *P. knowlesi* suele diagnosticarse incorrectamente como una infección por *P. falciparum* o *P. malariae* porque sus trofozoítos jóvenes se parecen a las formas en anillo de *P. falciparum* y sus etapas tardías se parecen a las de *P. malariae*. A diferencia de *P. falciparum*, *P. knowlesi* no es secuestrado en los microvasos y no se han descrito las complicaciones neurológicas observadas en las infecciones por *P. falciparum*.

Los eritrocitos infectados por *P. knowlesi* presentan una morfología normal y en la sangre periférica pueden observarse todas las etapas de su desarrollo.

*P. knowlesi*, como *P. falciparum* y a *P. malariae*, no produce hipnozoítos en el hígado. No se han observado recidivas de origen hepático.

### **Epidemiología**

Hasta la fecha, las infecciones en humanos por *P. knowlesi* se han descrito en cantidad elevada únicamente en Malasia; sin embargo, la notificación de infecciones en países vecinos como Tailandia, Singapur, Brunéi, Indonesia, Birmania, Vietnam y Filipinas, hace pensar que *P. knowlesi* es un parásito natural de los macacos de la región del sudeste asiático.

### **Enfermedades clínicas**

Los perfiles clínicos y de laboratorio de la infección por *P. knowlesi* son similares a los de los pacientes infectados con los otros parásitos productores de paludismo. Los pacientes suelen presentar una enfermedad febril inespecífica con fiebre y escalofríos diarios. Otros síntomas frecuentes son cefalea, temblor, malestar general, dolor abdominal, dificultad respiratoria y tos productiva. La taquipnea, la pirexia y la taquicardia son signos clínicos frecuentes. La trombocitopenia y la disfunción hepática leve son frecuentes en el momento del ingreso hospitalario.

Aproximadamente el 7% de los casos de infección por *P. knowlesi* han sido considerados graves empleando los criterios de la Organización Mundial de la Salud, siendo la complicación más frecuente la dificultad respiratoria de etiología pulmonar más que metabólica. Las muertes y la gravedad de la enfermedad se deben a insuficiencia pulmonar y hepatorenal. La gravedad de la infección se relaciona con la elevada parasitemia, debida a su ciclo eritrocitario único y rápido de 24 horas y a su capacidad para infectar a todas las etapas de los eritrocitos. Se recomienda encarecidamente considerar

la infección por *P. knowlesi* en los casos en los que el estudio microscópico sugiera la infección por *P. malariae* pero en los que el paciente presente un cuadro grave, hiperparasitemia ( $>0,1\%$ ; es decir,  $>5.000$  parásitos/ $\mu\text{l}$ ) o un antecedente reciente de haber visitado bosques o su cercanía en países del sudeste asiático.

### Diagnóstico de laboratorio

Mientras que las formas de anillo de *P. knowlesi* son morfológicamente similares a las de *P. falciparum*, las etapas de trofozoito, esquizonte y gametocito son indistinguibles de las de *P. malariae* mediante microscopía óptica. Entre las pruebas útiles para la identificación de *P. knowlesi* mediante microscopía, en caso de encontrarse presente, se encuentran trofozoitos jóvenes con formas en anillo pequeñas, gránulos de cromatina dobles y dos o tres parásitos por eritrocito (parecido a *P. falciparum*); trofozoitos con aspecto de ojo de pájaro y/o trofozoitos maduros con aspecto de banda parecidos a *P. malariae*, y esquizontes maduros con un recuento medio de merozoitos más elevado (16/eritrocito) que en el caso de *P. malariae* (10-12/eritrocito). La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) específica de *P. knowlesi* es el único método fiable para identificar esta especie de *Plasmodium* cada vez más frecuente.

En la actualidad no existen RDT disponibles comercialmente para detectar de modo específico *P. knowlesi*. En algunos casos de infección por *P. knowlesi* se han realizado RDT específicas de *P. falciparum* y *P. vivax*. La PLDH producida por las otras cuatro especies de *Plasmodium* que causan paludismo en el ser humano también se encuentra en *P. knowlesi*. Los anticuerpos frente a los antígenos panpalúdicos PLDH y aldolasa también presentan reacción cruzada con *P. knowlesi*. En la actualidad las RDT no se recomiendan debido a la baja fiabilidad de sus resultados y a la baja sensibilidad para detectar *P. knowlesi*.

### Tratamiento, prevención y control

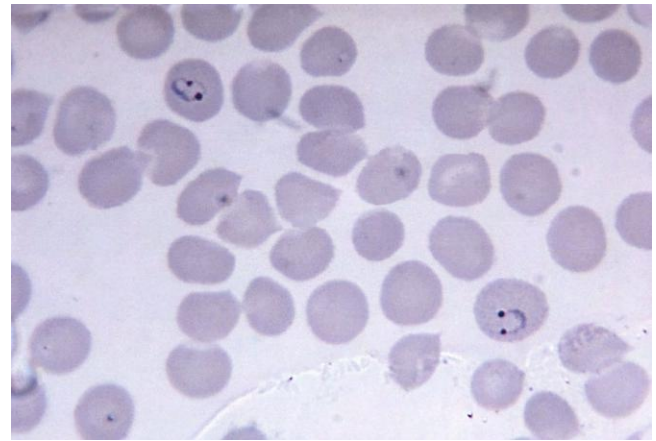
Dada la potencial gravedad de la infección por *P. knowlesi*, si la identificación de la especie se basa únicamente en el estudio microscópico, o si la coinfección por *P. falciparum* no puede excluirse con certeza mediante PCR, el tratamiento debe ser el mismo que el del paludismo por *P. falciparum*. *P. knowlesi* parece ser sensible a numerosas alternativas terapéuticas y la mayoría de los pacientes responden con rapidez a la cloroquina. Al igual que en las infecciones por *P. falciparum*, no se han observado recidivas de origen hepático.

La prevención de la infección por *P. knowlesi* se basa en evitar las picaduras de los mosquitos y en tomar fármacos profilácticos cuando esté indicado. Aunque las precauciones generales para evitar la picadura de los mosquitos *Anopheles* probablemente son de utilidad, se debe reconocer que las medidas actuales para el control del paludismo en interiores no evita la transmisión zoonótica del paludismo por vectores que se alimentan principalmente en los bosques. La infección zoonótica por *P. knowlesi* es probable que represente un problema para el control del paludismo.

## *Plasmodium vivax*

### Fisiología y estructura

*P. vivax* (fig. 82-4) es selectivo en cuanto a que sólo invade eritrocitos jóvenes inmaduros. Aunque durante mucho tiempo se ha considerado el **antígeno del grupo sanguíneo Duffy** de la superficie de los eritrocitos como el receptor primario



**Figura 82-4** Formas anulares de *Plasmodium vivax* con gránulos de cromatina dobles. Esta característica es más típica de *Plasmodium falciparum* que de *P. vivax*. Los anillos de *P. vivax* poseen una gran cantidad de citoplasma y un gran gránulo de cromatina, así como seudópodos ocasionales. Los eritrocitos son normales, de hasta 1,5 veces su tamaño normal, son redondos y contienen gránulos de Schüffner pequeños. (De CDC Public Image Library.)

de *P. vivax* (v. cap. 77), recientemente se ha descrito paludismo *vivax* clínico en pacientes Duffy-negativos en Madagascar. Las moléculas del hospedador y del parásito que permiten la invasión de los eritrocitos humanos por *P. vivax* independientemente del antígeno Duffy todavía no se conocen. En las infecciones debidas a este parásito, los eritrocitos infectados suelen estar agrandados y contienen numerosos gránulos de color rosa o **gránulos de Schüffner**, el trofozoito tiene forma de anillo con aspecto ameboide, los trofozoitos más maduros y los esquizontes eritrocitarios contienen hasta 24 merozoitos, y los gametocitos son redondos. Los esquistozontes maduros suelen contener gránulos de un pigmento pardo-dorado, la **hemozoína (pigmento palúdico)**.

### Epidemiología

*P. vivax* es el plasmodio humano más frecuente y con distribución geográfica más amplia (regiones tropicales, subtropicales y templadas). La gran mayoría de los casos clínicos ( $>80\%$ ) de paludismo *vivax* se producen en América del Sur y en el sudeste asiático.

### Enfermedades clínicas

Tras el período de incubación (generalmente de 10-17 días), el paciente presenta síntomas inespecíficos de tipo gripal, como cefalea, mialgias, fotofobia, anorexia, náuseas y vómitos.

Al progresar la infección, aumenta el número de eritrocitos rotos que liberan merozoitos, así como detritos celulares tóxicos y hemoglobina, a la circulación. El conjunto de estas sustancias produce el cuadro típico de escalofríos, fiebre y temblor propios del paludismo. Estos **paroxismos** suelen repetirse de forma periódica (generalmente cada 48 horas) conforme se repite el ciclo de infección, multiplicación y lisis celular. Los paroxismos pueden ser relativamente leves o bien empeorar y convertirse en crisis graves, con horas de sudoración, escalofríos, temblores, fiebre alta persistente ( $39,5\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $41\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) y postración.

*P. vivax* es responsable del «**paludismo terciano benigno**». Este término hace referencia a que los paroxismos se repiten cada 48 horas (en los pacientes no tratados) y a la creencia de que la mayoría de los pacientes toleran los episodios y pueden sobrevivir durante años sin tratamiento. Sin embargo, los

datos recientes sugieren que *P. vivax* puede producir **cuadros clínicos graves mortales** que son muy parecidos a los producidos por *P. falciparum*. Los cuadros notificados de paludismo vivax caracterizados por delirio, convulsiones, insuficiencia renal, shock, disfunción hepática, anemia grave, lesiones pulmonares, edema pulmonar y dificultad respiratoria aguda se han producido en el sur y el sudeste asiático, Oriente Próximo y América del Sur. Del mismo modo, si no se tratan, las infecciones crónicas por *P. vivax* pueden conducir a lesión cerebral, renal y hepática a causa del pigmento palúdico, los detritos celulares y el taponamiento de los capilares de estos órganos por acumulaciones de eritrocitos agregados.

### Diagnóstico de laboratorio

El examen microscópico de las extensiones sanguíneas finas y gruesas constituye el método de elección para confirmar el diagnóstico clínico de paludismo e identificar la especie concreta de plasmidios responsable de la enfermedad. La extensión gruesa es un método de concentración y se puede usar para detectar la presencia de microorganismos. Con entrenamiento es posible emplear también este método para identificar la especie. La extensión fina resulta más útil para la identificación a nivel de especie. Las extensiones de sangre se pueden obtener en cualquier momento durante la evolución de la enfermedad; no obstante, el mejor momento corresponde a los períodos entre los paroxismos de escalofríos y fiebre, cuando existe un mayor número de microorganismos intracelulares. Quizá sea necesario obtener varias muestras de sangre a intervalos de 4-6 horas.

Se dispone de procedimientos serológicos, pero se emplean sobre todo en los estudios epidemiológicos o para la detección de los donantes de sangre infectados. Las pruebas serológicas suelen permanecer positivas durante aproximadamente un año, incluso después de completar el tratamiento de la infección. Las RDT pueden utilizarse como medida complementaria al estudio microscópico para el diagnóstico del paludismo causado por *P. vivax*; sin embargo, la sensibilidad es por lo general mucho menor que para la detección de *P. falciparum*: 69% frente a 94%, respectivamente.

### Tratamiento, prevención y control

El tratamiento de la infección por *P. vivax* exige una combinación de medidas complementarias y de quimioterapia. Dentro de las primeras se incluyen el reposo en cama, el alivio de la fiebre y la cefalea, la regulación del equilibrio hidroelectrolítico y, en algunos casos, la transfusión de sangre.

Se utilizan los siguientes regímenes de quimioterapia:

1. Supresor: encaminado a evitar la infección y los síntomas clínicos (es decir, una forma de profilaxis).
2. Terapéutico: destinado a la erradicación del ciclo eritrocitario.
3. Curación radical: destinado a la erradicación del ciclo exoeritrocitario en el hígado.
4. Gametocida: destinado a destruir los gametocitos eritrocitarios con el fin de prevenir la transmisión al mosquito.

La cloroquina es el fármaco de elección para la supresión y el tratamiento de la infección por *P. vivax*, seguida de la primaquina para la curación radical y la eliminación de los gametocitos. En Indonesia, las islas Salomón, Nueva Guinea y Brasil han aparecido formas de *P. vivax* resistentes a cloroquina. Los pacientes con infección por *P. vivax* resistente a cloroquina pueden recibir tratamiento con otros fármacos, como mefloquina ± artesunato, quinina, pirimetamina-sulfadoxina y doxiciclina. La primaquina es especialmente eficaz para prevenir la recidiva por formas latentes de *P. vivax* en el hígado. Puesto que los fármacos

antipalúdicos son potencialmente tóxicos, los médicos han de controlar los regímenes terapéuticos recomendados.

## *Plasmodium ovale*

### Fisiología y estructura

*P. ovale* es similar a *P. vivax* en muchos aspectos, incluyendo la selectividad para infectar los eritrocitos jóvenes flexibles. Como consecuencia, la célula del hospedador aumenta de tamaño y se distorsiona, y suele adoptar una forma esférica. Los gránulos de Schüffner aparecen como gránulos de color rosa pálido y, a menudo, el borde celular presenta fimbrias o un aspecto irregular. El esquizonte de *P. ovale*, una vez maduro, contiene alrededor de la mitad de los merozoítos observados en *P. vivax*, y el pigmento palúdico es de color marrón oscuro.

### Epidemiología

*P. ovale* se encuentra sobre todo en África tropical, donde muchas veces es más prevalente que *P. vivax*. También se observa en Asia y América del Sur.

### Enfermedades clínicas

El cuadro clínico del paludismo terciano por *P. ovale* (fiebre terciana benigna o paludismo oval) es similar al provocado por *P. vivax*. Las infecciones no tratadas duran sólo alrededor de 1 año, en lugar de varios años como en el caso de *P. vivax*. Tanto la recidiva como la fase de recrudescimiento son parecidas a las causadas por *P. vivax*.

### Diagnóstico de laboratorio

Al igual que para *P. vivax*, se examinan extensiones de sangre gruesas y finas para detectar las típicas células del hospedador ovaladas con gránulos de Schüffner y pared celular irregular. Las pruebas serológicas presentan reacción cruzada con *P. vivax* y con otros plasmidios. Las RDT no se recomiendan para el diagnóstico de la infección por *P. ovale*.

### Tratamiento, prevención y control

El régimen de tratamiento, incluyendo la administración de primaquina para prevenir la recidiva por formas hepáticas latentes, es similar al descrito para las infecciones por *P. vivax*. La prevención de la infección por *P. ovale* implica las mismas medidas usadas para la prevención de la infección por *P. vivax* y los demás plasmidios.

## *Plasmodium malariae*

### Fisiología y estructura

A diferencia de *P. vivax* y *P. ovale*, *P. malariae* solamente es capaz de infectar eritrocitos maduros con membranas celulares relativamente rígidas. Como consecuencia, el crecimiento del parásito se debe adaptar al tamaño y la forma del eritrocito. Este hecho hace que no produzca un agrandamiento ni una distorsión del eritrocito, a diferencia de lo que ocurre en el caso de *P. vivax* y *P. ovale*, aunque el parásito adopta formas peculiares dentro de la célula del hospedador: «formas en banda y en barra», así como formas muy compactas que tienen un color oscuro con las técnicas de tinción. El esquizonte de *P. malariae* no muestra agrandamiento ni distorsión del eritrocito y se suele componer de ocho merozoítos que adoptan una disposición en roseta. A veces aparecen en la célula del hospedador gránulos rojizos denominados **gránulos de Ziemann**.

A diferencia de *P. vivax* y *P. ovale*, no se encuentran hipnozoítos de *P. malariae* en el hígado ni se producen recidivas de la enfermedad. Existen recrudescimientos y se pueden observar nuevas crisis después de la aparente desaparición de los síntomas.

**Epidemiología**

La infección por *P. malariae* se produce sobre todo en las mismas regiones subtropicales y templadas que las infecciones por los otros plasmodios, pero es menos frecuente.

**Enfermedades clínicas**

El período de incubación de *P. malariae* es el más largo de todos los plasmodios y suele durar de 18 a 40 días, aunque en ocasiones se prolonga durante meses o años. Los primeros síntomas son de tipo gripal y la fiebre se repite cada 72 horas (cuartana o paludismo palúdico). Las crisis tienen carácter entre moderado y grave y duran varias horas. Las infecciones no tratadas pueden persistir hasta 20 años.

**Diagnóstico de laboratorio**

La observación de las formas «en barra y en banda» características y de los esquizontes en «roseta» en las extensiones sanguíneas gruesas y finas permite diagnosticar la infección por *P. malariae*. Como ya se ha explicado, las pruebas serológicas presentan reacciones cruzadas con otros plasmodios. Las RDT no están recomendadas para el diagnóstico de las infecciones por *P. malariae*.

**Tratamiento, prevención y control**

El tratamiento es similar al empleado en las infecciones por *P. vivax* y *P. ovale*, y se deben administrar fármacos para prevenir el recrudescimiento. No es necesario el tratamiento para prevenir las recaídas asociadas a la presencia de formas hepáticas latentes, ya que no existen en el caso de *P. malariae*. Las medidas de prevención y control son las ya expuestas en las secciones relativas a *P. vivax* y *P. ovale*.

**GÉNERO BABESIA**

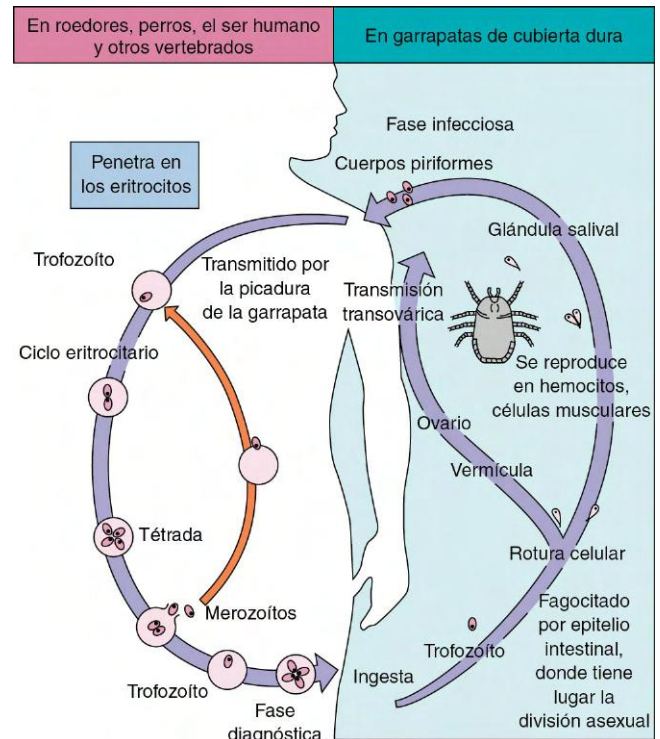
El género *Babesia* está formado por parásitos esporozoarios intracelulares que recuerdan a los plasmodios desde el punto de vista morfológico. La babesiosis es una zoonosis que afecta a diversos animales, como ciervos, vacas y roedores; el ser humano actúa como hospedador accidental. La infección se transmite a través de garrapatas de *Ixodes*. *Babesia microti* es la causa habitual de babesiosis en EE.UU.

**Fisiología y estructura**

La infección en el ser humano se contrae por el contacto con una garrapata infectada (fig. 82-5). Los cuerpos piriformes infecciosos se introducen en el torrente sanguíneo e infectan a los eritrocitos. Los trofozoítos intraeritrocitarios se multiplican por **fisión binaria**, forman tétradas y después producen la lisis del eritrocito con liberación de merozoítos. Éstos pueden reinfectar otras células para mantener así la infección. Igualmente, las células infectadas pueden ser ingeridas por las garrapatas al alimentarse de sangre y el microorganismo se multiplica también en el artrópodo. La infección dentro de la población de garrapatas se mantiene, asimismo, por transmisión transovárica. Las células humanas infectadas recuerdan a las formas anulares de *P. falciparum*, pero el examen cuidadoso de las extensiones sanguíneas no pone de manifiesto la presencia de pigmento palúdico ni de otras formas de la fase de crecimiento que suelen ser características en las infecciones por plasmodios (fig. 82-6).

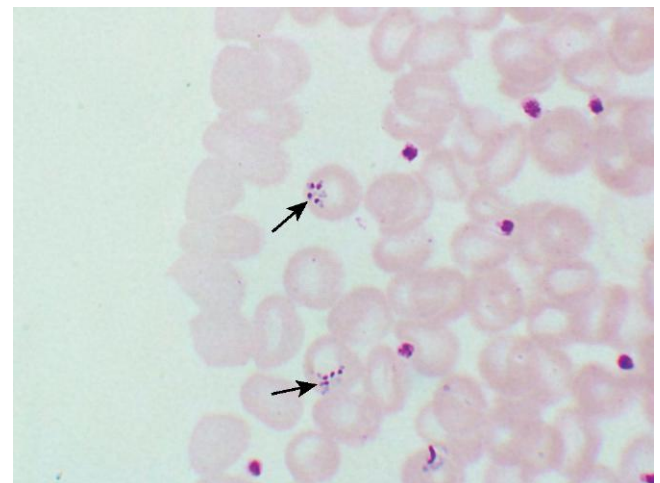
**Epidemiología**

Hay más de 70 especies diferentes de *Babesia* en África, Asia, Europa y Norteamérica, siendo *B. microti* la causa de la enfermedad en el ser humano a lo largo de la costa nordeste de EE.UU. (p. ej., Nantucket Island, Martha's Vineyard,



**Figura 82-5** Ciclo vital del género *Babesia*.

Shelter Island). *Ixodes dammini* es la garrapata que transmite la babesiosis en esta zona, y el reservorio natural viene representado por ratones de campo, topos y otros pequeños roedores. Los estudios serológicos en zonas endémicas han demostrado una elevada incidencia de exposición previa a *Babesia*. Presumiblemente, la mayoría de las infecciones son asintomáticas o leves. *Babesia divergens*, que se ha detectado con una frecuencia mayor en Europa, causa infecciones graves, muchas veces mortales, en individuos sometidos a esplenectomía. Se ha observado parasitemia grave persistente por *B. microti* en pacientes inmunodeprimidos infectados por VIH con bazo intacto. Aunque la mayoría de las infecciones se producen por picadura de garrapatas, en EE.UU. cada vez se notifican más casos de infecciones por transfusión sanguí-



**Figura 82-6** Formas anulares de *Babesia microti*. Obsérvense las numerosas formas anulares (flechas) en el interior de los eritrocitos y las semejanzas existentes con las de *Plasmodium falciparum* en la figura 82-3.

nea. Un incremento importante reciente en las babesiosis transmitidas por transfusión (BTT) causadas por *B. microti*, junto con 12 muertes en receptores de transfusiones diagnosticados de babesiosis, ha convertido a la BTT en un problema importante de la medicina transfusional.

### Enfermedades clínicas

Después de un período de incubación de 1 a 4 semanas, los pacientes con síntomas presentan malestar general, fiebre sin periodicidad, cefalea, escalofríos, sudoración, cansancio y debilidad. Según progresa la infección y aumenta el número de eritrocitos destruidos, aparece anemia hemolítica y el paciente puede desarrollar insuficiencia renal. La enfermedad avanzada puede cursar con hepatomegalia y esplenomegalia. Es posible que persista una parasitemia de bajo grado varias semanas. La esplenectomía o la asplenia funcional, la inmunosupresión, la infección por VIH y la edad avanzada aumentan la vulnerabilidad a la infección, así como a la enfermedad grave.

### Diagnóstico de laboratorio

El examen de las extensiones sanguíneas representa el método diagnóstico de elección. Los técnicos de laboratorio han de tener experiencia en diferenciar los géneros *Babesia* y *Plasmodium*. *Babesia* puede remedar a *P. falciparum* por la presencia de eritrocitos infectados con múltiples formas anulares pequeñas (v. fig. 82-6). Las extensiones sanguíneas pueden arrojar resultados negativos en pacientes con parasitemia de bajo grado. Estos casos se pueden diagnosticar mediante inoculación de la sangre a hámsteres, animales muy vulnerables a la infección. Para el diagnóstico también se dispone de pruebas serológicas y amplificación del ácido desoxirribonucleico (ADN) de *Babesia* mediante PCR.

### Tratamiento, prevención y control

El tratamiento de elección para los cuadros leves-moderados es la combinación de atovacuona y azitromicina, mientras que la clindamicina, la quinina y las transfusiones están indicadas para los cuadros graves. También se han usado, con resultados variables, otros agentes antiprotozoarios, como la cloroquina y la pentamidina. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con enfermedad leve se recuperan sin ningún tratamiento específico. Las transfusiones han tenido éxito en pacientes esplenectomizados con infecciones graves por *B. microti* o *B. divergens*. La utilización de prendas protectoras y de repelentes de insectos puede minimizar la exposición a las garrapatas en áreas endémicas, lo que reviste una gran importancia en la prevención de la enfermedad. La garrapata ha de alimentarse durante varias horas a partir de un individuo para transmitir los microorganismos, por lo que la eliminación rápida del artrópodo adherido puede evitar la infección.

## TOXOPLASMA GONDII (caso clínico 82-2)

*Toxoplasma gondii* es un parásito coccidio típico que está relacionado con *Plasmodium*, *Cystoisospora* y otros miembros del filo Sporozoa. Se trata de un parásito intracelular que se encuentra en una amplia variedad de animales, como aves, y también en el ser humano. Tan sólo se ha descrito una especie y parece existir poca variación entre las distintas cepas. El reservorio esencial de *T. gondii* es el gato doméstico común y otros felinos.

### Fisiología y estructura

Los microorganismos se desarrollan en las células intestinales del gato, así como durante un ciclo extraintestinal

## CASO CLÍNICO 82-2

### Toxoplasmosis

Vincent y cols. (*Infect Med* 23:390, 2006) describieron un caso de una mujer de 67 años con una enfermedad de Hodgkin de 3 años de evolución que recibió quimioterapia seguida de trasplante autólogo de células madre. Al poco tiempo desarrolló fiebre y neutropenia y se inició tratamiento antibiótico de amplio espectro. Los resultados de los hemocultivos y urocultivos fueron negativos. Tras la resolución de la neutropenia (1 mes tras el trasplante), la paciente desarrolló confusión y obnubilación. Los estudios radiológicos del encéfalo mostraron microinfartos en ambos hemisferios y el mesencéfalo. Los datos de la punción lumbar no resultaron clarificadores. Ante la sospecha de toxoplasmosis, se añadió pirimetamina y sulfadiazina al tratamiento. Cuando apareció una necrosis epidérmica tóxica, se suspendió la sulfadiazina y se empezó a administrar clindamicina. Se produjo un fracaso multiorgánico y la paciente falleció 1 semana más tarde. En la autopsia se detectaron quistes con bradizoítos en el encéfalo y el corazón de la paciente. Los datos histológicos e inmunohistoquímicos confirmaron una toxoplasmosis diseminada.

La toxoplasmosis diseminada es poco frecuente, sobre todo tras un trasplante autólogo de células madre. La causa probable de la reactivación y diseminación de *Toxoplasma* en esta paciente fue la inmunodepresión mediada por células en relación con la enfermedad de Hodgkin y su tratamiento. Además de la afectación encefálica, en la toxoplasmosis diseminada se suelen afectar el corazón, el hígado y los pulmones.

que implica su paso a los tejidos por medio del torrente sanguíneo (fig. 82-7). Los microorganismos del ciclo intestinal son eliminados con las heces del animal y maduran en el medio ambiente externo para transformarse en quistes infecciosos al cabo de 3 o 4 días. Los ovoquistes, similares a los de *Cystoisospora belli*, un protozoo parásito intestinal del ser humano, pueden ser ingeridos por los ratones y otros animales (incluyendo el ser humano) y producir una infección aguda o crónica de varios tejidos, incluyendo el cerebro. Los gatos contraen la infección al ingerir tejidos procedentes de roedores infectados.

A partir del ovoquiste se desarrollan algunas formas infecciosas (**trofozoítos**) que aparecen como cuerpos semilunares delgados llamados **taquizoítos**. Estas formas se multiplican con rapidez y son responsables tanto de la infección inicial como del daño tisular. También se observan formas más cortas de crecimiento lento, denominadas **bradizoítos**, que producen quistes en las infecciones crónicas.

### Epidemiología

La infección del ser humano por *T. gondii* está muy difundida; sin embargo, cada vez está más claro que ciertos individuos inmunodeprimidos, como los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), tienen mayor riesgo de presentar manifestaciones graves. El amplio abanico de animales (carnívoros, herbívoros, aves) que albergan el microorganismo explica la magnitud de la transmisión de este parásito.

El ser humano se infecta a partir de dos fuentes: 1) consumo de carne poco hecha de animales que actúan como hospedadores intermediarios y 2) ingesta de ovoquistes infecciosos procedentes de heces de gatos contaminados. Los

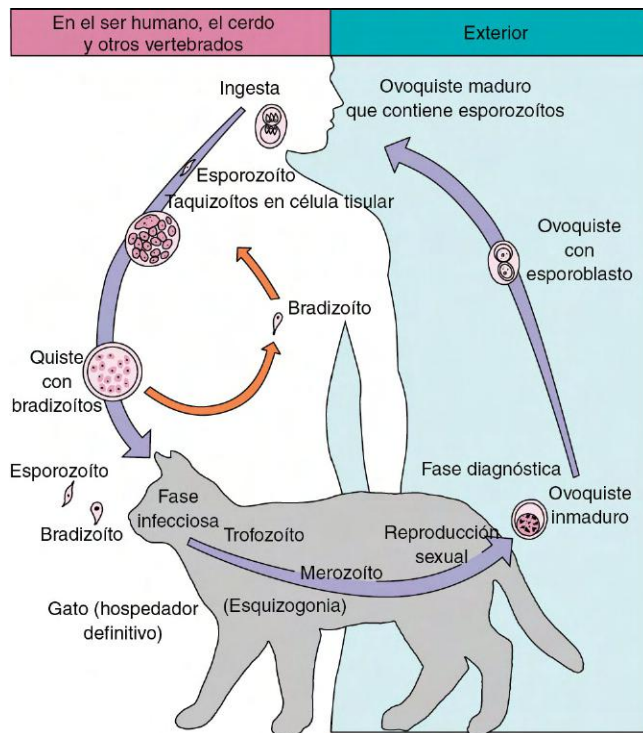


Figura 82-7 Ciclo vital de *Toxoplasma gondii*.

estudios serológicos muestran un aumento en la prevalencia de infección en poblaciones humanas en las que es popular el consumo de carne poco hecha o de caldos de carne. Cabe señalar que las pruebas serológicas son negativas en las poblaciones de individuos y de roedores que habitan las pocas regiones donde nunca han existido gatos. En EE.UU., los brotes epidémicos de toxoplasmosis suelen relacionarse con el consumo de carne poco hecha (p. ej., hamburguesas) o el contacto con heces de gato.

La infección transplacentaria es posible durante el embarazo tanto a partir de infección adquirida por carne o caldos de carne como a partir del contacto con heces de gato. La infección transplacentaria a partir de la madre infectada tiene consecuencias devastadoras para el feto. La infección por transfusión de sangre contaminada es posible, pero no frecuente. El uso compartido de jeringuillas entre los consumidores de drogas por vía intravenosa también puede facilitar la transmisión de *Toxoplasma*.

Aunque la tasa de seroconversiones es similar entre todos los individuos de una determinada zona geográfica, la frecuencia de enfermedad grave se ve afectada de forma espectacular por el estado inmunitario de los individuos. La infección diseminada y la afectación del sistema nervioso central (SNC) son mucho más frecuentes en pacientes con defectos de la inmunidad celular, especialmente los infectados por VIH o los sometidos a trasplantes de órganos o a un tratamiento inmunosupresor. En estos casos se cree que la enfermedad se debe a la reactivación de una infección previa latente en lugar de a una nueva exposición al microorganismo.

### Enfermedades clínicas

La mayoría de las infecciones por *T. gondii* son benignas y asintomáticas, y los síntomas tan sólo aparecen cuando los parásitos pasan de la sangre a los tejidos, donde se convierten en formas intracelulares. En los casos con enfermedad

sintomática, la infección se caracteriza por destrucción celular, multiplicación de los microorganismos y, en última instancia, formación de quistes. Se pueden afectar muchos tejidos diferentes; sin embargo, el microorganismo exhibe un tropismo particular por las células del pulmón, el corazón, los órganos linfoides y el SNC, incluido el ojo.

Entre los síntomas de la enfermedad aguda figuran escalofríos, fiebre, cefalea, mialgias, linfadenitis y astenia; el cuadro recuerda, en ocasiones, al descrito para la mononucleosis infecciosa. Los signos y los síntomas de la enfermedad crónica corresponden a linfadenitis, a veces exantema, indicios de hepatitis, encefalomiелitis y miocarditis. Algunos casos cursan con coriorretinitis, que puede provocar ceguera.

La infección congénita por *T. gondii* también tiene lugar en hijos de madres infectadas durante el embarazo. La infección durante el primer trimestre provoca aborto espontáneo, parto de feto muerto o enfermedad grave. Entre las manifestaciones en el lactante que haya contraído la infección después del primer trimestre se incluyen epilepsia, encefalitis, microcefalia, calcificaciones intracraneales, hidrocefalia, retraso psicomotor o mental, coriorretinitis, ceguera, anemia, ictericia, exantema, neumonía, diarrea e hipotermia. Es posible que el lactante no presente síntomas al nacer y desarrolle la enfermedad meses o años más tarde. La mayoría de esos niños sufren coriorretinitis con o sin ceguera o trastornos neurológicos como retraso mental, convulsiones, microcefalia o sordera.

En los individuos inmunodeprimidos de mayor edad se observa un espectro de enfermedad diferente. La reactivación de la toxoplasmosis latente representa un problema especial en estos individuos. Los síntomas de la infección por *Toxoplasma* en hospedadores inmunodeprimidos suelen ser de índole neurológica, producidos sobre todo por encefalopatía difusa, meningoencefalitis o lesiones expansivas en el cerebro. La reactivación de la toxoplasmosis cerebral se ha convertido en una causa importante de encefalitis en los pacientes con SIDA. La enfermedad suele ser multifocal, con aparición de más de una lesión cerebral al mismo tiempo. Los síntomas guardan relación con la localización de las lesiones y pueden consistir en hemiparesia, convulsiones, trastornos visuales, confusión y letargo. Entre las demás localizaciones de la infección descritas se incluyen los ojos, el pulmón y los testículos. Aunque la enfermedad aparece sobre todo en pacientes con SIDA, puede provocar manifestaciones similares en otros individuos inmunodeprimidos, en particular los receptores de trasplantes de órganos sólidos.

### Diagnóstico de laboratorio

Se necesitan pruebas serológicas para diagnosticar una infección aguda activa; el diagnóstico se establece mediante la demostración del aumento de los títulos de anticuerpos en muestras de sangre recogidas de forma seriada. Dado que el contacto con este microorganismo es frecuente, es fundamental analizar los distintos isotipos de anticuerpos y prestar atención al aumento de los títulos para distinguir la infección aguda activa de una infección crónica o asintomática previa. Los laboratorios de referencia emplean un panel de pruebas denominado perfil serológico de *T. gondii* (PST) para determinar si la infección es compatible con una de reciente adquisición o es más antigua. La PST incluye: 1) la prueba de colorante Sabin-Feldman para medir los anticuerpos IgG; 2) los análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas (ELISA) para medir anticuerpos IgM, IgA e IgE; 3) la prueba de aglutinación inmunoadsorbente para medir las concentraciones de anticuerpos IgE, y 4) la prueba de

aglutinación diferencial para medir las concentraciones de anticuerpos IgG.

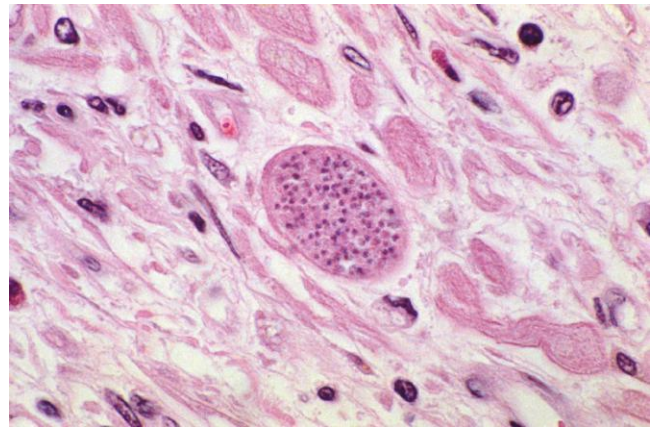
La valoración inicial del paciente inmunocompetente incluye la detección selectiva de anticuerpos IgG frente a *T. gondii*. Aunque muchos estudios y directrices indican la utilidad de las pruebas para medir IgM en paralelo, los anticuerpos IgM frente a *T. gondii* pueden persistir más de 12 meses tras una infección aguda, lo que genera un resultado falso positivo. Si los títulos de IgG resultan equívocos, se deberían recoger muestras seriadas con 3 semanas de separación y analizarlas en paralelo. Si el título de IgG es negativo (inferior a 1:16), se descarta la infección por *Toxoplasma*. Un incremento al doble de los títulos de anticuerpos indica una infección aguda, igual que la seroconversión de un resultado negativo a otro positivo. Un título elevado aislado no resulta suficiente para diagnosticar la toxoplasmosis, ya que los títulos de IgG pueden permanecer elevados durante muchos años tras la infección.

La toxoplasmosis en pacientes con tumores malignos, trasplantes de órganos o SIDA se considera debida generalmente a la reactivación de una infección crónica asintomática (latente). El diagnóstico de encefalitis por *Toxoplasma* generalmente precisa una TC o una resonancia magnética cerebral. Sin embargo, las alteraciones cerebrales asociadas a *Toxoplasma* pueden ser indistinguibles del linfoma cerebral relacionado con el SIDA o la enfermedad de Chagas cerebral. Por tanto, para alcanzar un diagnóstico definitivo se deben utilizar técnicas microscópicas, serológicas y moleculares. El diagnóstico en estos pacientes puede resultar muy difícil. El anticuerpo IgM suele ser indetectable y la presencia de anticuerpo IgG sólo confirma la infección previa. Cuando no existen pruebas serológicas de infección aguda, el diagnóstico sólo se podrá confirmar mediante la detección histológica del microorganismo en los tejidos o la detección de los ácidos nucleicos por la PCR. Los pacientes inmunodeprimidos sin anticuerpos IgG tienen riesgo de una infección aguda adquirida, mientras que los pacientes seropositivos pueden sufrir una reactivación.

Los métodos empleados para el diagnóstico de la toxoplasmosis aguda en las embarazadas son los mismos que se usan en adultos inmunocompetentes. La FDA ha publicado una nota de advertencia para los médicos en contra del uso de los kits comerciales para detectar IgM frente a *T. gondii* como método único para la detección selectiva en el embarazo dada la elevada frecuencia de falsos positivos y falsos negativos en estas pacientes. Se recomienda realizar una prueba de confirmación en un laboratorio de referencia para *Toxoplasma*. Si no se encuentran anticuerpos IgG e IgM, se puede descartar la infección activa.

El diagnóstico prenatal de toxoplasmosis congénita puede realizarse con ecografía y amniocentesis. El análisis mediante PCR del líquido amniótico para detectar *T. gondii* ofrece unos valores predictivos negativos y positivos excelentes. Dado que existen anticuerpos maternos IgG en el recién nacido, la detección de anticuerpos IgA e IgM es la base del diagnóstico serológico de la toxoplasmosis en el recién nacido.

La demostración de la presencia de trofozoítos y quistes de *Toxoplasma* en los tejidos y líquidos corporales representa el método diagnóstico definitivo (fig. 82-8). Es posible el examen directo de muestras de biopsias de ganglios linfáticos, cerebro, miocardio u otros tejidos sospechosos y de líquidos corporales como el líquido cefalorraquídeo, el líquido amniótico o el líquido procedente del lavado broncoalveolar. Las nuevas tinciones de fluorescencia basadas en anticuerpos monoclonales pueden facilitar la detección directa de *T. gondii* en los tejidos. Los métodos de cultivo para *T. gondii* son, en gran parte, experimentales y no suelen estar disponibles



**Figura 82-8** Quiste de *Toxoplasma gondii* en una muestra tisular. En el quiste pueden existir cientos de microorganismos, que pueden activarse e iniciar la enfermedad cuando disminuye la inmunidad del hospedador (p. ej., inmunodepresión en receptores de trasplantes y en enfermedades como el SIDA).

en los laboratorios clínicos. Los dos métodos disponibles son: inoculación del material sospechoso en el peritoneo del ratón y el cultivo de tejidos. Los adelantos logrados en el desarrollo de métodos de diagnóstico basados en las técnicas de PCR son prometedores y pueden proporcionar un diagnóstico rápido y sensible al detectar la presencia del microorganismo en sangre, líquido cefalorraquídeo, líquido amniótico y otras muestras clínicas.

### Tratamiento, prevención y control

El tratamiento de la toxoplasmosis depende de la naturaleza del proceso infeccioso y de la inmunocompetencia del hospedador. Las infecciones semejantes a mononucleosis en hospedadores sanos se resuelven espontáneamente y no requieren ningún tratamiento específico. Por el contrario, es necesario tratar la infección diseminada o del sistema nervioso central en individuos inmunodeprimidos. Con anterioridad a la asociación de *T. gondii* con la infección por VIH, los pacientes inmunodeprimidos con toxoplasmosis recibían tratamiento durante 4-6 semanas. En el contexto de la infección por VIH, la interrupción del tratamiento a las 4-6 semanas se asocia a una tasa de recidivas del 25%. Estos pacientes son tratados en la actualidad con un régimen inicial de pirimetamina y sulfadiazina a dosis altas; posteriormente se continúa con dosis más bajas de ambos fármacos durante un período indefinido. Aunque la combinación de pirimetamina y sulfadiazina representa el régimen de elección, su toxicidad (exantemas y supresión medular) puede exigir el cambio a fármacos alternativos. La combinación de clindamicina y pirimetamina constituye la alternativa mejor estudiada. Los compuestos atovacuona y azitromicina (en monoterapia o en combinación con pirimetamina) han demostrado alguna actividad, aunque es necesario evaluar su eficacia y seguridad en comparación con la clindamicina asociada a pirimetamina. La combinación trimetoprima-sulfametoxazol es otra alternativa aceptable a la pirimetamina-sulfadiazina en el tratamiento de la toxoplasmosis diseminada o con afectación del SNC. El uso de corticoides está indicado como parte del tratamiento del edema cerebral y en las infecciones oculares que afectan o amenazan la mácula.

Es difícil tratar las infecciones que ocurren durante el primer trimestre del embarazo dada la teratogenicidad de la pirimetamina en los animales de laboratorio. Se ha empleado tanto clindamicina como espiramicina con resultados



aparentemente satisfactorios. Al parecer, la espiramicina no es eficaz frente al tratamiento de la toxoplasmosis en individuos inmunodeprimidos.

A medida que aumenta el número de pacientes inmunodeprimidos con riesgo de infección diseminada, se hace más hincapié en las medidas preventivas y en la profilaxis específica. Actualmente se llevan a cabo pruebas rutinarias de detección serológica en los pacientes que van a ser sometidos a trasplante de órganos, así como en las fases precoces de la infección por VIH. Los individuos con resultados positivos en las pruebas serológicas corren un riesgo mucho mayor de padecer una forma grave de la enfermedad y, en ellos, se está considerando la realización de profilaxis. La combinación trimetoprima-sulfametoxazol, que se utiliza también como profilaxis frente a las infecciones por *Pneumocystis jirovecii*, también parece ser eficaz para prevenir la infección por *T. gondii*. Otras medidas preventivas en las mujeres embarazadas y en los hospedadores inmunodeprimidos deben incluir evitar el consumo y la manipulación de carnes crudas o poco hechas y evitar el contacto con heces de gatos. Al igual que ocurre con otros protozoos, la disponibilidad del tratamiento antirretroviral se ha acompañado de una reducción importante de la toxoplasmosis asociada al SIDA. En particular, los casos de encefalitis por *Toxoplasma* han disminuido tanto que en la actualidad son muy raros en las regiones con acceso al tratamiento antirretroviral.

## SARCOCYSTIS LINDEMANNI

*Sarcocystis lindemanni* es un coccidio típico íntimamente relacionado con las formas intestinales de *Sarcocystis suis-hominis*, *Sarcocystis bovis-hominis* y *C. belli* y con el parásito sanguíneo y tisular *T. gondii*. *S. lindemanni* se distribuye por todo el mundo en varios animales, especialmente ovejas, vacas y cerdos. El ser humano se infecta accidentalmente al consumir carne de esos animales. La mayoría de las infecciones son asintomáticas, pero es posible encontrar miositis, tumefacción de los músculos, disnea y eosinofilia. Se ha descrito infección del miocardio, aunque es extraordinariamente infrecuente. No existe ningún tratamiento específico para la infección muscular.

## AMEBAS DE VIDA LIBRE

Las amebas pertenecientes a los géneros *Naegleria*, *Acanthamoeba* y *Balamuthia*, así como otras amebas de vida libre, se encuentran en el suelo y en lagos, arroyos y otros entornos acuáticos contaminados. La mayoría de las infecciones del ser humano por amebas se adquieren durante los meses cálidos del verano y afectan a individuos que se exponen al parásito al nadar en aguas contaminadas. La inhalación de quistes presentes en el polvo puede ser responsable de algunas infecciones, mientras que las infecciones oculares por especies del género *Acanthamoeba* se asocian a la contaminación de las lentes de contacto con soluciones no estériles utilizadas para su limpieza.

### Enfermedades clínicas (caso clínico 82-3)

*Naegleria*, *Acanthamoeba* y *Balamuthia* son patógenos oportunistas. Aunque la colonización de las fosas nasales es generalmente asintomática, estas amebas pueden invadir la mucosa nasal y el cerebro. La causa más frecuente de **meningoencefalitis amebiana** primaria aguda es *Naegleria fowleri*. La destrucción del tejido cerebral se caracteriza por una meningoencefalitis mortal fulminante. Los síntomas consisten en cefalea frontal intensa, dolor de garganta, fiebre,

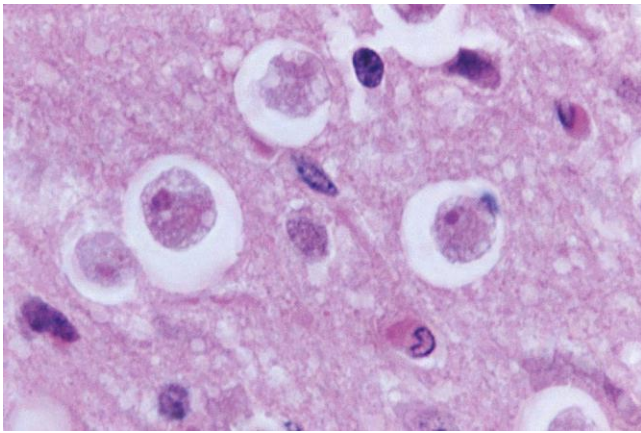
### CASO CLÍNICO 82-3

#### Encefalitis amebiana

Rahimian y Kleinman (*Infect Med* 22:382-385, 2005) describieron el caso de un varón de 43 años originario de República Dominicana que consultó por un cuadro convulsivo. El paciente tenía antecedentes de diabetes e hipertensión, pero no refería convulsiones previas. Los resultados de la tomografía computarizada (TC) sin contraste fueron normales. La exploración neurológica era normal y el paciente recibió el alta domiciliaria. Unas 2 semanas más tarde fue ingresado de nuevo por una nueva crisis hemifacial izquierda. La TC craneal sin contraste mostró un engrosamiento con hipodensidad de nueva aparición en la sustancia gris frontal derecha. El paciente desarrolló una debilidad generalizada progresiva con parálisis de la extremidad superior izquierda. La TC sin contraste mostró un aumento del tamaño de la región hipodensa frontal derecha con edema vasogénico y aparición de una nueva lesión hipodensa parietal izquierda. En aquel momento el paciente presentaba también disartria y cefalea occipital bilateral. El paciente trabajaba en la construcción y no consumía drogas por vía parenteral ni tampoco se había sometido a intervenciones dentales recientes ni tenía otros factores de riesgo de infección por VIH. El único viaje reciente que había realizado fue a República Dominicana 2 años antes. La exploración clínica mostró disartria, parálisis de la mitad izquierda de la cara y parálisis del miembro superior izquierdo. La punción lumbar mostró aumento de los leucocitos en el líquido cefalorraquídeo (LCR) con una proteinorraquia de 50 mg/dl y una glucorraquia de 145 mg/dl (la glucemia era de 327 mg/dl). La tinción con Gram del LCR fue negativa. La resonancia magnética craneal mostró dos lesiones grandes con refuerzo anular y posible necrosis central. Los resultados del VIH fueron negativos. La biopsia cerebral mostró infiltrado linfocitario, sobre todo en regiones perivasculares. Un estudio más detallado encontró trofozoítos y quistes amebianos, sugestivos de encefalitis amebiana. Los resultados de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) fueron compatibles con infección por *Balamuthia mandrillaris*. Se inició tratamiento con pentamidina, pero el paciente falleció 3 días después.

La encefalitis por *Balamuthia* se ha descrito en individuos inmunodeprimidos e inmunocompetentes. Muchos pacientes infectados no refieren haber nadado o estado expuestos a aguas contaminadas. Se cree que la vía de entrada es la vía respiratoria o una úlcera en la piel, con posterior diseminación al encéfalo. La mayor parte de los casos de encefalitis amebiana se diagnostican tras la muerte. Recientemente se ha empleado una prueba de PCR específica para *Balamuthia* en el diagnóstico, como sucedió en este ejemplo. La mayor parte de los pacientes fallecen a las pocas semanas de comenzar la clínica neurológica, aunque se traten con pentamidina.

congestión nasal con alteración en los sentidos del gusto y el olfato, rigidez de cuello y presencia de signo de Kernig. El líquido cefalorraquídeo es purulento y puede contener muchos eritrocitos y amebas móviles. Clínicamente, la evolución de la enfermedad es rápida, y el paciente suele fallecer en el plazo de 4 o 5 días. Los hallazgos de la autopsia revelan la presencia de trofozoítos de *Naegleria* en forma de quistes (fig. 82-9). Aunque todos los casos de esta enfermedad eran mortales antes de 1970, desde ese año se ha descrito la supervivencia de algunos casos diagnosticados y tratados de forma precoz.



**Figura 82-9** Numerosos trofozoítos de *Naegleria* en tejido encefálico de un paciente con meningoencefalitis por amebas. (De CDC Public Health Image Library.)

A diferencia de lo que ocurre en las amebas del género *Naegleria*, los microorganismos de los géneros *Acanthamoeba* y *Balamuthia* producen una encefalitis amebiana granulomatosa y abscesos cerebrales únicos o múltiples fundamentalmente en pacientes inmunodeprimidos. La evolución de la enfermedad es más lenta y presenta un período de incubación de al menos 10 días. Se produce una encefalitis granulomatosa crónica con edema del tejido cerebral.

Los microorganismos del género *Acanthamoeba* también pueden provocar infecciones oculares y cutáneas. La queratitis se asocia con frecuencia a un traumatismo ocular que ocurre antes de que la superficie ocular se contamine con tierra, polvo o agua. La utilización de lentes de contacto limpiadas de forma inadecuada se asocia también a esta entidad. La invasión por amebas de *Acanthamoeba* produce úlceras corneales y dolor ocular importante. Recientemente se han descrito casos de infección cutánea y subcutánea diseminada por *Acanthamoeba* y *Balamuthia* en pacientes con SIDA y en receptores de trasplante de órganos sólidos. Estas infecciones comportan la formación de múltiples nódulos de tejido blando que contienen amebas según se comprueba en las biopsias. Puede producirse también afectación del SNC o de los tejidos profundos.

### Diagnóstico de laboratorio

Para el diagnóstico de infección por *Naegleria*, *Acanthamoeba* y *Balamuthia* es necesario tomar muestras de secreciones nasales y líquido cefalorraquídeo y, en caso de infección ocular, raspado corneal. Hay que examinar las muestras en fresco y también preparar extensiones con tinción de yodo. También pueden emplearse las tinciones de Giemsa o Gram o la tinción fluorescente de blanco de calcoflúor. La diferenciación de los géneros *Naegleria* y *Acanthamoeba* suele entrañar dificultades, excepto en manos de un microscopista experimentado. Sin embargo, la observación de una ameba en un tejido estéril en condiciones normales es diagnóstica (v. fig. 82-9). En la infección por *Naegleria*, tan sólo se encuentran trofozoítos de ameba en el interior de los tejidos, mientras que en la infección por *Acanthamoeba* y *Balamuthia* se pueden detectar tanto trofozoítos como quistes en los tejidos. Las muestras clínicas pueden cultivarse en placas de agar sembradas con bacilos entéricos gramnegativos vivos. Las amebas presentes en las muestras emplean a las bacterias como fuente de nutrientes y pueden detectarse en el plazo de 1 o 2 días por la presencia de un rastro en la superficie de agar que representa el movimiento

de la ameba por la misma. Los miembros del género *Balamuthia* no crecen en las placas de agar utilizadas para *Naegleria* y *Acanthamoeba*, si bien pueden recuperarse a partir de cultivos celulares que utilizan células de mamíferos. La mayoría de los casos de infección por *Balamuthia* son diagnosticados mediante pruebas de anticuerpos inmunofluorescentes. La PCR también se ha utilizado para el diagnóstico de las infecciones por cualquiera de los tres tipos de amebas de vida libre.

### Tratamiento, prevención y control

El tratamiento de las infecciones por amebas de vida libre es generalmente ineficaz. La meningoencefalitis amebiana debida a *Naegleria*, *Acanthamoeba* o *Balamuthia* no responde al tratamiento con la mayoría de los fármacos antimicrobianos. El tratamiento de elección para las infecciones por *Naegleria* es anfotericina B en combinación con miconazol y rifampicina. Las infecciones por *Acanthamoeba* pueden tratarse con pentamidina, ketoconazol y flucitosina, mientras que las infecciones por *Balamuthia* se han tratado con claritromicina, fluconazol, sulfadiazina, pentamidina y flucitosina. La queratitis amebiana y las infecciones cutáneas pueden responder al tratamiento tópico con miconazol, gluconato de clorhexidina o isetionato de propamidina. El tratamiento de la queratitis amebiana puede requerir trasplante corneal en varias ocasiones o, rara vez, enucleación del ojo. La amplia distribución de estos microorganismos en aguas libres y estancadas hace que la prevención y el control de la infección sean difíciles. Se ha sugerido que las fuentes conocidas de infección sean declaradas como prohibidas para el baño, el submarinismo y los deportes acuáticos, aunque esta regla es generalmente de difícil aplicación. Hay que reparar las piscinas con grietas en las paredes que permitan la filtración de tierra para evitar que aparezca una fuente de infección.

## LEISHMANIA

Los microorganismos pertenecientes a *Leishmania* son parásitos intracelulares obligados que se transmiten de un animal a una persona o entre las personas por picaduras de flebotomos hembra infectados. En función del área geográfica, muchas especies distintas pueden infectar al ser humano y producir diversas enfermedades, que van desde la enfermedad cutánea, cutánea difusa y mucocutánea a una afectación visceral (table 82-2). Se están detectando nuevas especies de *Leishmania* con frecuencia. Aunque la literatura antigua se centraba principalmente en tres especies, *L. donovani* (leishmaniasis visceral), *L. tropica* (leishmaniasis cutánea) y *L. braziliensis* (leishmaniasis cutánea), la taxonomía actual de las leishmaniasis se encuentra en continuo cambio. En lugar de estudiarse la distribución geográfica o la presentación clínica, la diferenciación de las especies se realiza ahora con técnicas moleculares.

### Fisiología y estructura

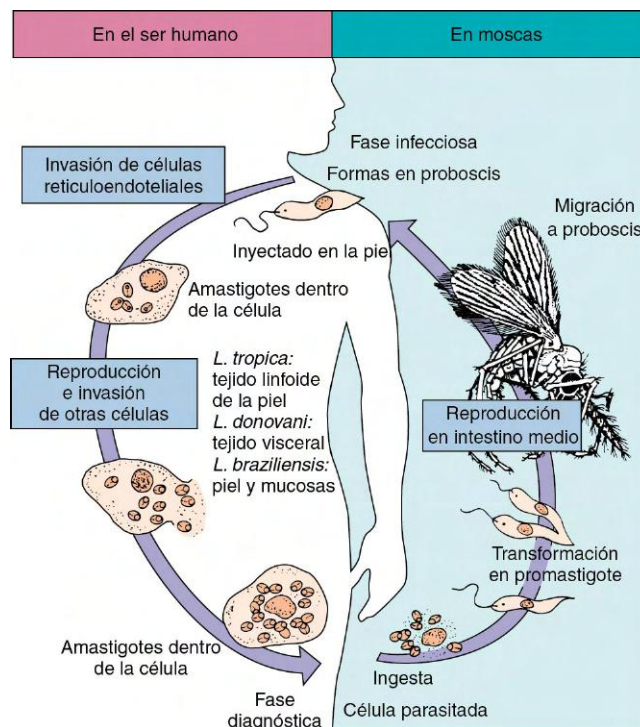
Los ciclos vitales de las leishmanias difieren en cuanto a epidemiología, tejidos afectados y manifestaciones clínicas (fig. 82-10). La fase **promastigote** (forma larga y fina con un flagelo libre) se encuentra en la saliva de los flebotomos infectados. La infección del ser humano se inicia tras la picadura del flebotomo, que inyecta los promastigotes en la piel, donde pierden los flagelos, se transforman en la forma de **amastigote** e invaden las células reticuloendoteliales. El cambio de promastigote a amastigote ayuda a evitar la respuesta inmunitaria del hospedador. Los cambios en las moléculas

**Tabla 82-2** Leishmaniasis en los seres humanos

| Parásito                                    | Enfermedad  | Distribución geográfica   |
|---|---|---|
| <i>L. donovani</i>                          | Leishmaniasis visceral<br>Leishmaniasis mucocutánea<br>Leishmaniasis cutánea<br>Leishmanioide dérmico | África, Asia  |
| <i>L. infantum</i><br>( <i>L. chagasi</i> ) | Leishmaniasis visceral  | África, Europa, área mediterránea, sudeste asiático, América Central y del Sur    |
| <i>L. tropica</i>                           | Leishmaniasis cutánea<br>Leishmaniasis visceral (rara)  | Afganistán, India, Turquía, antigua Unión Soviética, Oriente Medio, África, India |
| <i>L. major</i>                             | Leishmaniasis cutánea   | Oriente Medio, Afganistán, África, antigua Unión Soviética                        |
| <i>L. aethiopica</i>                        | Leishmaniasis cutánea<br>Leishmaniasis cutánea difusa<br>Leishmaniasis mucocutánea                    | Etiopía, Kenia, Yemen, antigua Unión Soviética                                    |
| <i>L. mexicana</i>                          | Leishmaniasis cutánea<br>Leishmaniasis cutánea difusa   | Texas, Belice, Guatemala, México  |
| <i>L. braziliensis</i>                      | Leishmaniasis cutánea<br>Leishmaniasis mucocutánea  | América Central y del Sur   |
| <i>L. peruviana</i>                         | Leishmaniasis cutánea   | Panamá, Colombia, Costa Rica  |
| <i>L. garnhami</i>                          | Leishmaniasis cutánea   | Venezuela   |
| <i>L. colombiense</i>                       | Leishmaniasis cutánea   | Colombia, Panamá  |
| <i>L. venezuelensis</i>                     | Leishmaniasis cutánea   | Venezuela   |
| <i>L. lainsoni</i>                          | Leishmaniasis cutánea   | Brasil  |
| <i>L. amazonensis</i>                       | Leishmaniasis cutánea<br>Leishmaniasis cutánea difusa   | Brasil, Venezuela   |
| <i>L. naiffi</i>                            | Leishmaniasis cutánea   | Brasil, islas del Caribe  |
| <i>L. pifanoi</i>                           | Leishmaniasis cutánea<br>Leishmaniasis cutánea difusa   | Brasil, Venezuela   |

Datos de Barrat JLN y cols: Importance of nonenteric protozoan infections in immunocompromised people, *Clin Microbiol Rev* 23:795-836, 2010.

de superficie del microorganismo desempeñan un importante papel en la unión de los macrófagos y la evasión de la respuesta inmunitaria, incluida la manipulación de las vías de transmisión de señales de los macrófagos. La reproducción tiene lugar durante la fase de amastigote y provoca la destrucción de tejidos específicos por rotura de sus células (p. ej., tejidos cutáneos y órganos viscerales de los hígado y el bazo). La presencia de amastigotes (fig. 82-11) es diagnóstica de leishmaniasis, al tiempo que constituye la fase infecciosa para los flebotomos. En el interior de los insectos, los amastigotes ingeridos se transforman en promastigotes que se multiplican mediante fisión binaria en el intestino medio.

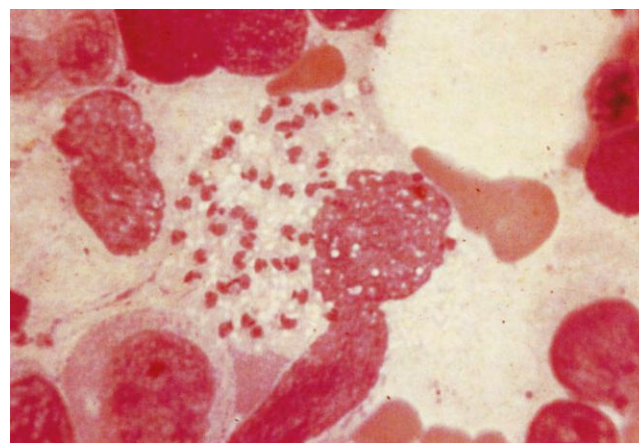


**Figura 82-10** Ciclo vital del género *Leishmania*.

Después de su desarrollo, estas estructuras emigran hasta la proboscis del insecto, donde se puede introducir la nueva infección humana durante la ingesta. Los ciclos vitales de las especies de *Leishmania* son similares en las leishmaniasis cutáneas, mucocutáneas y viscerales excepto en que las células reticuloendoteliales infectadas se encuentran por todo el cuerpo en la forma visceral.

**Epidemiología**

La leishmaniasis es una zoonosis que se transmite por flebotomos adultos hembra de los géneros *Phlebotomus* y *Lutzomyia*. Los reservorios naturales son roedores, zarigüeyas, osos hormigueros, osos perezosos, perros y gatos. En las regiones del mundo en las que la leishmaniasis es endémica, la infección



**Figura 82-11** Amastigotes teñidos con Giemsa (cuerpos de Leishman-Donovan) de *Leishmania donovani* presentes en una preparación de impronta de bazo. Se puede observar un cinetoplasto pequeño y con tinción oscura cerca del núcleo esférico de algunos parásitos. (De Connor DH y cols.: *Pathology of Infectious Diseases*, vol. 2., Stamford, Conn, 1997, Appleton & Lange.)

se puede transmitir con un ciclo humano-vector-humano. La infección se puede transmitir también por contacto directo con una lesión infectada o de forma mecánica a través de las moscas de los establos o de los perros.

La leishmaniasis mucocutánea se suele encontrar en Bolivia, Brasil y Perú, mientras que las formas cutáneas se producen de forma mucho más diseminada en Oriente Medio (Afganistán, Argelia, Irán, Iraq, Arabia Saudí y Siria) y áreas focales de América del Sur (Brasil, Perú). Se han diagnosticado casos de leishmaniasis cutánea en personal militar de EE.UU. desplegado en Afganistán, Iraq y Kuwait.

La **leishmaniasis visceral (kala-azar, fiebre dumdum)** muestra una incidencia aproximada de 500.000 casos nuevos al año, de los que el 90% se producen en Bangladesh, Brasil, India, Nepal y Sudán. Esta infección puede existir de forma endémica, epidémica y esporádica y se trata de una zoonosis, salvo en India, donde el **kala-azar** («fiebre negra» en hindi) es una antroponosis (humano-vector-humano). Los individuos con una leishmaniasis dérmica post-kala-azar pueden ser reservorios muy importantes para el mantenimiento de la infección en la población dada la elevada concentración de microorganismos en la piel. A diferencia de la leishmaniasis cutánea y mucocutánea, en la que se han implicado un gran número de especies de *Leishmania*, la forma visceral sólo está causada por *L. donovani* y *L. infantum* (*L. chagasi*). *L. infantum* aparece en países de la costa mediterránea (Europa, Oriente Próximo y África) y se encuentra en algunas zonas de China, Sudáfrica y la antigua Unión Soviética, mientras que *L. donovani* se concentra en África y Asia. Aunque *L. tropica* suele causar leishmaniasis cutánea, se han descrito algunas cepas viscerótropas poco frecuentes en Oriente Medio, África e India.

### Enfermedades clínicas

En función de la especie de *Leishmania* implicada, la infección puede ocasionar una enfermedad cutánea, cutánea difusa, mucocutánea o visceral. Con la extensión de la pandemia de VIH, cada vez se reconoce más la leishmaniasis visceral asociada al VIH por *L. donovani* en el sudeste asiático y África y por *L. infantum* (*L. chagasi*) en América del Sur. En estos pacientes coinfectados, la leishmaniasis se manifiesta como una infección oportunista y se detectan parásitos en sitios atípicos con una elevada mortalidad.

El primer signo de la **leishmaniasis cutánea** es una pápula roja, que aparece en el sitio de la picadura de la mosca entre 2 semanas y 2 meses después de la exposición. Las lesiones se irritan, son intensamente pruriginosas y aumentan de tamaño y se ulceran. La úlcera se va endureciendo y recubriendo de costra de forma gradual y muestra una exudación serosa poco densa. En este estadio, la enfermedad se puede complicar con una infección bacteriana secundaria. La lesión se puede curar sin tratamiento en pocos meses, pero suele dejar una cicatriz deformante. La especie que se suele asociar a la leishmaniasis cutánea, *L. tropica*, también puede existir en una forma viscerótropa. Se han publicado casos de una leishmaniasis cutánea nodular diseminada en Etiopía, posiblemente por una alergia frente a los antígenos de *L. aethiopica*.

La **leishmaniasis mucocutánea** se suele relacionar con el complejo *L. braziliensis*. El período de incubación y el aspecto de las úlceras cutáneas primarias son similares en la enfermedad por *L. braziliensis* y por otras formas de leishmaniasis cutáneas. La diferencia esencial en la enfermedad clínica es la afectación y destrucción de las mucosas y las estructuras tisulares asociadas. Pueden desarrollarse lesiones

primarias no tratadas hasta en el 80% de los casos de enfermedad mucocutánea. La extensión a la mucosa nasal y oral puede aparecer de forma simultánea con la lesión primaria o muchos años después de la curación de la misma. Las lesiones mucosas no se curan de forma espontánea y son frecuentes las infecciones bacterianas secundarias, que dan lugar a una mutilación facial grave con deformación de la cara y, en ocasiones, provocan la muerte.

La **forma visceral de la leishmaniasis** puede cursar como una enfermedad aguda fulminante que causa la muerte con rapidez, como un proceso crónico debilitante o como una infección asintomática autolimitada. El período de incubación oscila entre varias semanas y 1 año y se produce de forma gradual fiebre, diarrea y anemia. Los escalofríos y la sudoración, que recuerdan al paludismo, son frecuentes en las primeras fases de la infección. Conforme los microorganismos proliferan e invaden las células del sistema reticuloendotelial, se produce un marcado aumento del tamaño del hígado y el bazo, con pérdida de peso y emaciación. Pueden producirse lesiones renales por afectación de las células glomerulares. Cuando persiste la enfermedad, se observan áreas de la piel granulomatosas y profundamente pigmentadas; es lo que se conoce como **leishmaniasis dérmica post-kala-azar**. En este cuadro las lesiones dérmicas maculares o hipopigmentadas se asocian a pocos parásitos, mientras que las lesiones nodulares y eritematosas se asocian a muchos.

### Diagnóstico de laboratorio

Aunque en las regiones endémicas el diagnóstico de la leishmaniasis cutánea, mucocutánea o visceral se establece con frecuencia por la clínica, el diagnóstico definitivo se basa en la detección de amastigotes en la muestra clínica o de promastigotes en el cultivo. La demostración de los amastigotes en frotis bien teñidos de las improntas o biopsias de las úlceras y el cultivo del tejido de la úlcera determina el diagnóstico de la leishmaniasis cutánea o mucocutánea. Para diagnosticar la forma visceral se pueden emplear muestras de punción esplénica, punción-aspiración de los ganglios linfáticos, biopsia hepática, aspirado medular del esternón, biopsia de médula ósea de la cresta ilíaca y la capa leucocitaria de la sangre venosa. Estas muestras pueden analizarse al microscopio, cultivarse o realizarse con ellas métodos para la detección molecular. Las técnicas moleculares empleadas para detectar ADN o ácido ribonucleico (ARN) de las leishmanias se han empleado con fines de diagnóstico, pronóstico e identificación de la especie y resultan más sensibles que los estudios microscópicos y los cultivos, sobre todo para la detección de la leishmaniasis mucocutánea. También se dispone de pruebas serológicas, pero no son especialmente útiles para el diagnóstico de las leishmaniasis mucocutánea o visceral. La detección de antígenos en orina se ha empleado en el diagnóstico de la leishmaniasis visceral.

### Tratamiento, prevención y control

En este momento el fármaco de elección para tratar todas las variantes de leishmaniasis es el antimonial pentavalente estibogluconato sódico. En estos últimos años el uso generalizado de este compuesto se ha visto amenazado por la aparición de resistencias frente al mismo. Además, el tratamiento farmacológico se puede complicar por las variaciones en la sensibilidad de las distintas especies de *Leishmania* frente a los fármacos, las variaciones de la farmacocinética y la variación de la interacción entre el fármaco y la respuesta inmunitaria del hospedador. La

toxicidad de los antimoniales es notable y, en consecuencia, se han desarrollado varias alternativas para el tratamiento de las leishmaniasis.

El tratamiento convencional de la leishmaniasis cutánea consiste en inyecciones de compuestos antimoniales directamente en la lesión o por vía parenteral. Recientemente se ha demostrado la eficacia de fluconazol y miltefosina. Otros compuestos son anfotericina B, pentamidina y diversos preparados de paromomicina. Otras opciones de tratamiento distintas de la quimioterapia en la leishmaniasis cutáneas son la crioterapia, el calor y la resección quirúrgica.

El estibogluconato sigue siendo el fármaco de elección para la leishmaniasis mucocutánea, mientras que la anfotericina B es una opción alternativa. Es importante que todos los pacientes que se curan clínicamente de una infección por *L. braziliensis*, un microorganismo destacado por su cronicidad, latencia y la aparición de metástasis con afectación de las mucosas, sigan teniendo una PCR positiva para el microorganismo a los 11 años del tratamiento. Es necesario un seguimiento con frotis, cultivos y/o PCR para asegurar la eficacia del tratamiento.

En estos últimos años se ha puesto en duda la utilidad del estibogluconato para el tratamiento de la leishmaniasis visceral. Aunque en la mayor parte de las regiones del mundo más del 95% de los pacientes que no han recibido tratamiento previo por una leishmaniasis visceral responden a los antimoniales pentavalentes, se han descrito casos de falta de respuesta generalizada a estos compuestos en la región North Bihar de India. La incidencia de respuesta primaria ha sido sólo del 54%, aunque el 8% de los pacientes que respondieron mostraron recaídas de la enfermedad. Se asocia el mal uso de este fármaco con la resistencia creciente. Afortunadamente, en estos últimos años se han introducido cuatro posibles tratamientos de la leishmaniasis visceral: anfotericina B en formulación liposomal, miltefosina oral, una forma parenteral de paromomicina y sitamaquina oral (una 8-aminoquinolona). La miltefosina ha mostrado una notable eficacia (tasa de curaciones >95%) y tolerabilidad. Por desgracia, los datos preliminares de India indican una creciente frecuencia de recaídas en pacientes tratados con miltefosina, lo que indica que se pueden desarrollar resistencias medicamentosas y que se deben elaborar estrategias para prevenirlas.

La prevención de las distintas formas de leishmaniasis implica un tratamiento rápido de las infecciones humanas y el control de los hospedadores reservorios, junto con el control de los insectos vectores. La protección frente a los flebotomos mediante identificación y uso de repelentes de insectos también es fundamental. La dificultad máxima surge a la hora de proteger a los trabajadores de los bosques y la construcción en áreas endémicas; la única posibilidad para controlar la infección de forma eficaz en estas zonas sería la vacunación. Se está trabajando en el desarrollo de una vacuna.

## TRIPANOSOMAS

Los tripanosomas, otros hemoflagelados, causan dos enfermedades distintas (table 82-3). La primera se conoce como **tripanosomiasis africana o enfermedad del sueño** y puede estar producida por *Trypanosoma brucei gambiense* o *T. b. rhodesiense*. Actúa como vector la mosca tse-tsé. La segunda se conoce como **tripanosomiasis americana o enfermedad de Chagas**, se debe a *Trypanosoma cruzi* y es transmitida por chinches verdaderas (triatómidas,

**Tabla 82-3** Especies de *Trypanosoma* que causan enfermedad en los seres humanos

| Parásito   | Vector        | Enfermedad                                       |
|--|---------------|--|
| <i>Trypanosoma brucei gambiense</i> y <i>T. b. rhodesiense</i> | Mosca tse-tsé | Tripanosomiasis africana (enfermedad del sueño)  |
| <i>Trypanosoma cruzi</i>                                       | Redúvidos     | Tripanosomiasis americana (enfermedad de Chagas) |

redúvidas, también llamadas *chinches besuconas*; caso clínico 82-4).

### *Trypanosoma brucei gambiense*

#### Fisiología y estructura

El ciclo vital de los agentes implicados en la tripanosomiasis africana se ilustra en la figura 82-12. La fase infecciosa del microorganismo es el **tripomastigote** (fig. 82-13), que está presente en las glándulas salivales de las moscas tse-tsé. El microorganismo en este estadio posee un **flagelo libre** y una **membrana ondulante** a lo largo del cuerpo. Los tripomastigotes entran en la herida creada por la picadura de la mosca, llegan a la sangre y la linfa y pueden acabar invadiendo el SNC. Los tripomastigotes se reproducen en la sangre, la linfa y el líquido cefalorraquídeo mediante fisión binaria o longitudinal. Los presentes en la sangre infectan la mosca tse-tsé cuando pica a un individuo contagiado y continúan reproduciéndose en el intestino medio del insecto. Los microorganismos emigran después a las glándulas salivales, donde la

#### CASO CLÍNICO 82-4

##### Tripanosomiasis

Herwaldt y cols. (*J Infect Dis* 181:395-399, 2000) describieron un caso en el que la madre de un niño de 18 meses de edad de Tennessee se encontró una pulga triatolina en la cuna y se la guardó porque le recordó a una que había visto en un programa de televisión sobre insectos que parasitan a los mamíferos. Un entomólogo identificó la pulga como *Triatoma sanguisuga*, un vector de la enfermedad de Chagas. Se observó que la pulga estaba llena de sangre e infectada por *Trypanosoma cruzi*. El niño había mostrado fiebre de forma intermitente durante las 2-3 semanas previas, pero estaba sano, salvo por la presencia de edema faríngeo y múltiples picaduras por insectos de tipo desconocido en las piernas. Se obtuvieron muestras de sangre del niño y el estudio de la capa leucocitaria y el cultivo fueron negativos, pero el estudio mediante reacción en cadena de la polimerasa e hibridación del ADN demostró *T. cruzi*, lo que sugería una parasitemia de baja intensidad. Las muestras obtenidas tras el tratamiento con benznidazol fueron negativas. El niño no desarrolló anticuerpos frente a *T. cruzi*; los estudios de 19 familiares y vecinos también fueron negativos. En dos de tres mapaches atrapados en la vecindad los hemocultivos fueron positivos para *T. cruzi*. El caso del niño con infección por *T. cruzi*, el quinto caso autóctono publicado en EE.UU., no se habría diagnosticado si la madre no hubiera estado atenta y no se hubiera contado con las técnicas moleculares sensibles. Dada la existencia de pulgas triatolina infectadas y mamíferos hospedadores en la parte sur de EE.UU. no resulta sorprendente que las personas se puedan infectar por *T. cruzi*. Además, dada la naturaleza inespecífica de la clínica de esta infección, es probable que otros casos hayan pasado desapercibidos.

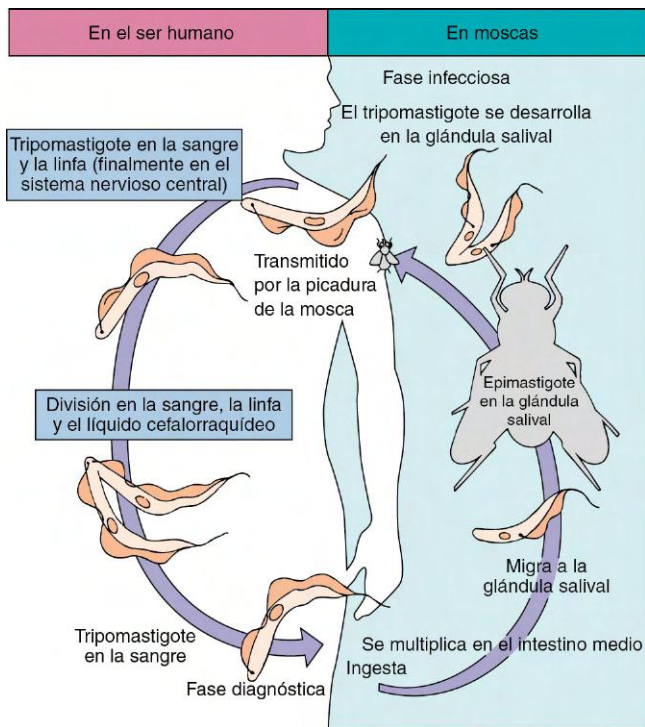


Figura 82-12 Ciclo vital de *Trypanosoma brucei*.

fase epimastigote (con un flagelo libre, pero una membrana ondulante sólo parcial) experimenta una nueva reproducción y se convierte de nuevo en la fase tripomastigote infecciosa. Las moscas tse-tse pueden transmitir la infección de 4 a 6 semanas después de alimentarse de un individuo infectado.

### Epidemiología

*T. b. gambiense* se limita a África Occidental y Central, de acuerdo con la distribución de la mosca tse-tse. Los insectos vectores prefieren para reproducirse las orillas sombreadas

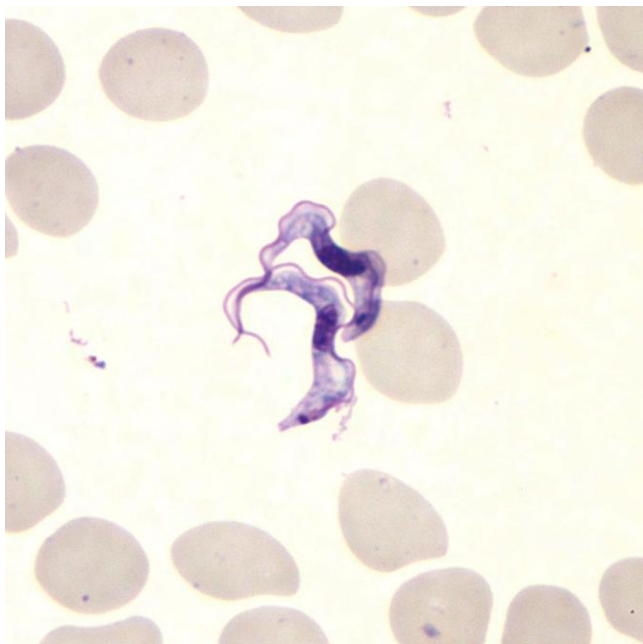


Figura 82-13 Tripomastigotes de *Trypanosoma brucei gambiense* en una extensión de sangre. (De CDC Public Health Image Library.)

de los ríos y la proximidad de las viviendas humanas. Los individuos que trabajan en esas áreas presentan un mayor riesgo de infección. No se ha demostrado la existencia de reservorios animales, aunque experimentalmente se ha conseguido infectar a varias especies de animales.

### Enfermedades clínicas

El período de incubación de la **enfermedad del sueño gambiense** varía entre algunos días y semanas. *T. b. gambiense* produce una enfermedad crónica, que suele conducir a la muerte, con afectación del SNC tras varios años de evolución. Una **úlcer**a en el punto de la picadura de la mosca es uno de los primeros signos de la enfermedad. Conforme el microorganismo sigue reproduciéndose, invade los ganglios linfáticos y provoca fiebre, mialgias, artralgia y adenopatías. La tumefacción de los ganglios cervicales posteriores es característica de la enfermedad de Gambia y se conoce como **signo de Winterbottom**. Los pacientes suelen mostrar hiperactividad durante esa fase aguda.

La enfermedad crónica progresa hacia la afectación del sistema nervioso central, con letargo, temblor, meningoencefalitis, torpor mental y deterioro del estado general. En las fases finales de la enfermedad crónica aparecen convulsiones, hemiplejía e incontinencia, y el paciente apenas despierta o responde a los estímulos y acaba por entrar en estado de coma. La muerte se debe a lesión del SNC, combinada con otros procesos infecciosos, como paludismo o neumonía.

### Diagnóstico de laboratorio

Los microorganismos se pueden demostrar en las extensiones sanguíneas finas y gruesas, en las preparaciones de sangre anticoagulada y concentrada, en los aspirados de ganglios linfáticos y en el líquido cefalorraquídeo concentrado (v. fig. 82-13). Pueden ser útiles los métodos para concentrar los parásitos en la sangre, entre los que se incluyen la centrifugación de muestras heparinizadas y la cromatografía de intercambio iónico. Los valores de parasitemia son muy variables y la visualización de los parásitos puede exigir varios intentos a lo largo de algunos días. Las preparaciones se deben fijar y teñir de forma inmediata con el fin de evitar la desintegración de los tripomastigotes. Las pruebas serológicas también tienen utilidad para el diagnóstico. Se han utilizado técnicas de inmunofluorescencia, ELISA, precipitación y aglutinación. La mayoría de los reactivos necesarios para estas pruebas no se comercializan. Los laboratorios de referencia han empleado la PCR para detectar las infecciones y distinguir especies (*T. b. gambiense* frente a *T. b. rhodesiense*); sin embargo, estos métodos no se suelen emplear de forma habitual sobre el terreno.

### Tratamiento, prevención y control

La suramina es el fármaco de elección para el tratamiento de los estadios agudos sanguíneo y linfático de la enfermedad, mientras que la pentamidina es una alternativa. La suramina y la pentamidina no atraviesan la barrera hematoencefálica, por lo que el fármaco de elección ante la sospecha de afectación del SNC es el melarsoprol. La difluorometilornitina (DFMO) es un fármaco citostático activo frente a los estadios agudo y tardío (SNC) de la enfermedad. Las medidas de control más eficaces incluyen un abordaje integrado para reducir los reservorios humanos de la infección y el uso de sistemas atrapamoscas e insecticidas; sin embargo, los recursos económicos son limitados y resulta difícil mantener programas eficaces.

## TRYPANOSOMA BRUCEI RHODESIENSE

### Fisiología y estructura

El ciclo vital de *T. b. rhodesiense* es similar al de *T. brucei gambiense* (v. fig. 82-12), con fases de tripomastigote y epimastigote y transmisión mediante moscas tse-tsé.

### Epidemiología

El microorganismo se encuentra sobre todo en África oriental, especialmente en los países ganaderos, donde las moscas tse-tsé crían en los arbustos en lugar de en las orillas de los ríos. *T. brucei rhodesiense* se diferencia también de *T. brucei gambiense* por usar como reservorios a animales domésticos (vacas y ovejas) y salvajes. En consecuencia, el control del microorganismo es mucho más difícil que el de *T. brucei gambiense*.

### Enfermedades clínicas

El período de incubación de *T. b. rhodesiense* es más corto que el de *T. b. gambiense*. La enfermedad aguda (fiebre, escalofríos y mialgias) aparece en un plazo inferior y progresa hacia un cuadro fulminante que conduce con rapidez a la muerte. En ausencia de tratamiento, los individuos infectados suelen morir antes de 9-12 meses.

Este microorganismo es más virulento y alcanza también una concentración mayor en la sangre, sin producir adenopatías, y la invasión del SNC tiene lugar en fases precoces de la infección para provocar letargo, anorexia y alteraciones mentales. No son frecuentes las fases crónicas descritas para *T. b. gambiense*, ya que, además de la afectación rápida del sistema nervioso central, el microorganismo provoca lesiones renales y miocarditis que contribuyen a la muerte.

### Diagnóstico de laboratorio

El examen de la sangre y el líquido cefalorraquídeo es similar al descrito para *T. b. gambiense*. Se dispone de pruebas serológicas, aunque la notable variabilidad de los antígenos superficiales de los tripanosomas limita su utilidad diagnóstica.

### Tratamiento, prevención y control

Se aplica el mismo protocolo terapéutico que en el caso de *T. b. gambiense*, con tratamiento precoz de las manifestaciones neurológicas más rápidas. Son necesarias medidas de prevención y control similares: control de las moscas tse-tsé y uso de prendas protectoras, mosquiteros y repelentes de los insectos. Además, para controlar la transmisión resulta esencial detectar y tratar la infección en los animales domésticos. Es difícil controlar la infección en los animales de caza, pero se puede reducir mediante el control de las moscas tse-tsé, en especial con la erradicación de las zonas de cría en arbustos y pastizales.

## TRYPANOSOMA CRUZI

### Fisiología y estructura

El ciclo vital de *T. cruzi* (fig. 82-14) difiere del de *T. brucei*; participa una forma adicional llamada **amastigote** (fig. 82-15). El amastigote es un microorganismo intracelular carente de flagelo y de membrana ondulante. Es menor que el tripomastigote, tiene forma ovalada y se encuentra en los tejidos. El tripomastigote infeccioso, presente en las heces de la **chinche reducida** («chinche besucona»), entra en la herida creada por

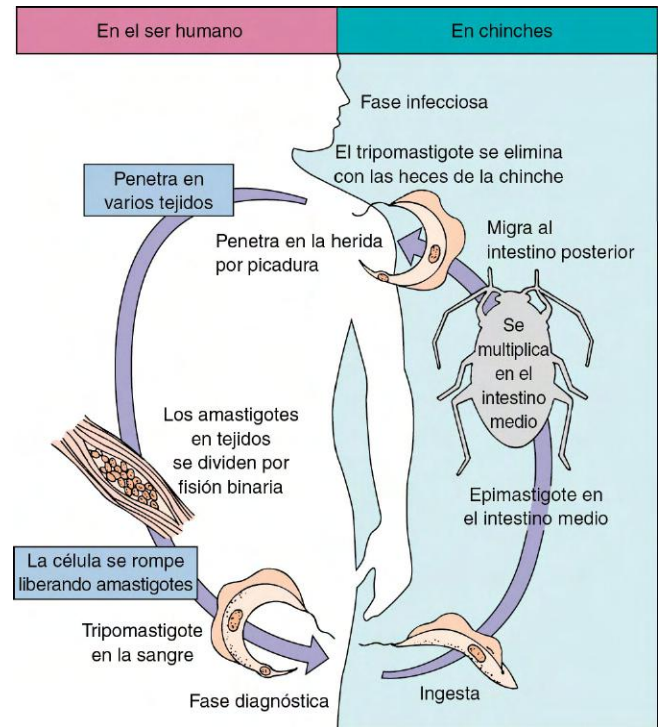


Figura 82-14 Ciclo vital de *Trypanosoma cruzi*.

la picadura. El término «**chinche besucona**» se debe a que las picaduras suelen localizarse alrededor de la boca o en otras zonas de la cara. Estos artrópodos se caracterizan por picar, alimentarse de sangre y líquidos tisulares y después defecar en la herida. Los microorganismos presentes en las heces de la chinche penetran en el hospedador humano a través de la herida, proceso que resulta facilitado en numerosas ocasiones cuando el paciente se rasca.

Los tripomastigotes migran después a otros tejidos (p. ej., músculo cardíaco, hígado, cerebro), pierden el flagelo y la membrana ondulante y se convierten en amastigotes, más pequeños, ovalados e intracelulares. Los amastigotes se multiplican mediante fisión binaria y acaban por destruir las células hospedadoras. Tras la liberación al medio extracelular, pueden pasar a un nuevo tejido como amastigotes intracelulares o bien convertirse en tripomastigotes infecciosos para los reducidos. Los tripomastigotes ingeridos por el insecto al alimentarse en el hospedador humano se convierten en epimastigotes en el

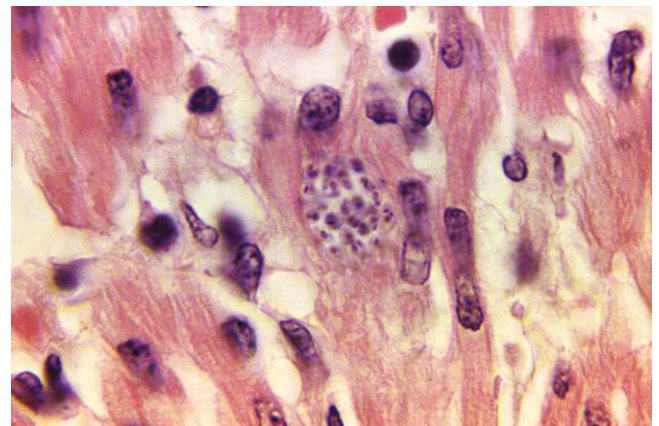


Figura 82-15 Amastigotes de *Trypanosoma cruzi* en músculo cardíaco. (De CDC Public Health Image Library.)

intestino medio por fisión binaria longitudinal. Los microorganismos emigran hacia el intestino posterior, se transforman en tripomastigotes metacíclicos y después salen del redúvido con las heces para iniciar una nueva infección en otra persona.

### Epidemiología

*T. cruzi* existe de forma generalizada en las chinches redúvidas y en un amplio espectro de animales reservorio de América del Norte, Central y del Sur. La enfermedad humana se encuentra con más frecuencia en niños de América del Sur y Central, donde 16-18 millones de personas están infectadas. Existe correlación directa entre animales salvajes que funcionan como reservorio y la presencia de chinches infectadas que subsisten en las viviendas del ser humano. Los casos de enfermedad de Chagas adquiridos de modo natural son infrecuentes en EE.UU., puesto que las chinches prefieren anidar en madrigueras de animales y las casas están mejor protegidas frente a parásitos que en América Central o del Sur. En los últimos años la enfermedad de Chagas se ha convertido en un problema de salud pública en los países en los que la enfermedad no es endémica debido a la inmigración a partir de áreas en las que la enfermedad es endémica. Por dicho motivo, resulta importante realizar pruebas de detección selectiva de la enfermedad de Chagas en los donantes de sangre o de órganos sólidos. En EE.UU. se recomienda la detección selectiva de los donantes de sangre con un enzimoimmunoanálisis, pero todavía no es obligatorio.

### Enfermedades clínicas

La enfermedad de Chagas puede cursar sin síntomas o bien producir un cuadro agudo o crónico. Uno de los primeros síntomas es el desarrollo de un área eritematosa e indurada en el sitio de la picadura por la chinche llamada **chagoma**. Muchas veces aparece después edema y exantema alrededor de los ojos y en el resto de la cara (**signo de Romana**). La enfermedad es más grave en los niños menores de 5 años, en los que se presenta con frecuencia como un proceso agudo que afecta al SNC. La infección aguda se caracteriza también por fiebre, escalofríos, malestar general, mialgias y astenia. Pueden existir parásitos en la sangre durante la fase aguda; sin embargo, son escasos en los pacientes mayores de 1 año de edad. Es posible la muerte pocas semanas después de la aparición de los síntomas agudos, aunque el paciente también se puede recuperar o pasar la fase crónica si los microorganismos proliferan e invaden el corazón, el hígado, el bazo, el cerebro y los ganglios linfáticos.

La enfermedad de Chagas crónica se caracteriza por hepatoesplenomegalia, miocarditis e hipertrofia del esófago y el colon, como consecuencia de la destrucción de las células nerviosas (p. ej., plexo de Auerbach) y otros tejidos encargados de controlar el tamaño de estos órganos.

La cardiomegalia y las alteraciones electrocardiográficas son comunes en los pacientes con enfermedad crónica. La afectación del SNC puede producir granulomas en el cerebro con formación de quistes y meningoencefalitis. En la enfermedad de Chagas crónica, la muerte se debe a destrucción tisular de las muchas áreas invadidas por los microorganismos, y se producen casos de muerte súbita por bloqueo cardíaco completo y lesión cerebral.

### Diagnóstico de laboratorio

*T. cruzi* puede demostrarse en las extensiones sanguíneas finas y gruesas, o en la sangre anticoagulada y concentrada a comienzos de la fase aguda. Conforme progresa la infección, los microorganismos dejan el torrente sanguíneo y es más difícil hallarlos. Las biopsias de ganglios linfáticos, hígado,

bazo o médula ósea pueden mostrar la fase amastigote. Quizá resulten útiles el hemocultivo o la inoculación en animales de laboratorio cuando la parasitemia es baja. Se dispone de pruebas serológicas. El xenodiagnóstico se emplea mucho en las áreas endémicas. Las técnicas de amplificación genética, como la PCR, se han empleado para detectar el microorganismo en la sangre. No se dispone ampliamente de estas técnicas y no se han adaptado para su uso en zonas endémicas.

### Tratamiento, prevención y control

El tratamiento de la enfermedad de Chagas está limitado por la falta de fármacos seguros. Los fármacos de elección son benznidazol y nifurtimox. Aunque ambos fármacos tienen cierta actividad en la fase aguda de la enfermedad, resultan menos efectivos en la enfermedad de Chagas crónica y presentan efectos secundarios graves. Entre los fármacos alternativos se incluye el alopurinol. Tiene una gran importancia la formación de la población sobre la enfermedad, su transmisión a través de insectos y la función de reservorio de los animales salvajes. También son esenciales el control de las chinches, la erradicación de sus nidos y la construcción de viviendas que impidan la entrada de chinches. La aplicación de diclorodifeniltricloroetano (DDT) en los hogares infectados ha disminuido la transmisión tanto de la enfermedad de Chagas como del paludismo. Las pruebas serológicas en la sangre usada para transfusiones o prescindir de los donantes procedentes de áreas endémicas evitan los casos de infección debidos a transfusiones.

Es posible el desarrollo de una vacuna, puesto que *T. cruzi* no muestra la amplia variación antigénica característica de los tripanosomas africanos.

### CASO CLÍNICO Y PREGUNTAS

Un turista volvió de un viaje de 4 semanas a la península de Malasia, donde visitó un área de jungla durante 5 días. No tomó ninguna profilaxis antipalúdica y acudió al servicio de urgencias con fiebre, escalofríos, taquipnea y taquicardia. Presentaba trombocitopenia y alteraciones leves en las pruebas de función hepática. En la exploración de los frotis sanguíneos teñidos con Giemsa se observó hiperparasitemia de aproximadamente el 10% con formas en anillo y trofozoítos maduros.

1. ¿Cuál es la etiología más probable de esta infección?
  - a. *P. falciparum*
  - b. *P. knowlesi*
  - c. *P. malariae*
  - d. *P. vivax*
2. ¿Por qué se asocia esta especie de *Plasmodium* con niveles de parasitemia tan elevados?
3. ¿Cómo trataría a este paciente?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

### BIBLIOGRAFÍA

- Alvar J, et al: The relationship between leishmaniasis and AIDS: the second 10 years, *Clin Microbiol Rev* 21:334-359, 2008.
- Baird JK: Resistance to therapies for infection by *Plasmodium vivax*, *Clin Microbiol Rev* 22:508-534, 2009.
- Barratt JLN, et al: Importance of nonenteric protozoan infections in immunocompromised people, *Clin Microbiol Rev* 23:795-836, 2010.
- Bruckner DA, Labarca JA: Leishmania and Trypanosoma. In Versalovic J, et al, editor: *Manual of clinical microbiology*, ed 10, Washington, DC, 2011, American Society for Microbiology Press.
- Cox-Singh L, et al: *Plasmodium knowlesi* malaria in humans is widely distributed and potentially life threatening, *Clin Infect Dis* 46:165-171, 2008.



- Croft SL, Sundar S, Fairlamb AH: Drug resistance in leishmaniasis, *Clin Microbiol Rev* 19:111-126, 2006.
- Kantele A, Jokiranta TS: Review of cases with the emerging fifth human malaria parasite, *Plasmodium knowlesi*, *Clin Infect Dis* 52:1356-1362, 2011.
- Leiby DA: Transfusion-transmitted *Babesia* spp.: bulls-eye on *Babesia microti*, *Clin Microbiol Rev* 24:14-28, 2011.
- Lin JT, et al: Drug-resistant malaria: the era of ACT, *Curr Infect Dis Rep* 12:165-173, 2010.
- Menard D, et al: *Plasmodium vivax* clinical malaria is commonly observed in Duffy-negative Malagasy people, *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:5967-5971, 2010.
- Murray CK, et al: Update on rapid diagnostic testing for malaria, *Clin Microbiol Rev* 21:97-110, 2008.
- Rogers WO: *Plasmodium and Babesia*. In Versalovic J, et al, editors: *Manual of clinical microbiology*, ed 10, Washington, DC, 2011, American Society for Microbiology Press.
- Visvesvara GS: Pathogenic and opportunistic free-living amebae. In Versalovic J, et al, editors: *Manual of clinical microbiology*, ed 10, Washington, DC, 2011, American Society for Microbiology Press.

## RESPUESTAS

---

1. El diagnóstico diferencial en esta paciente incluyó el linfoma del SNC, una infección bacteriana o fúngica o una toxoplasmosis. La enfermedad infecciosa más probable es la toxoplasmosis.

2. La prueba más apropiada fue la que se realizó. Por lo general también se realizan pruebas serológicas. Puede considerarse una PCR del líquido cefalorraquídeo si no puede realizarse una biopsia.

3. Los síntomas de cefalea, náuseas y vómitos sugieren claramente una patología del SNC. Estos síntomas en un paciente muy inmunodeprimido, como en un paciente con trasplante de corazón, deben hacer sospechar un linfoma del SNC o una patología infecciosa. La toxoplasmosis debe considerarse entre las principales posibilidades.

4. En esta paciente no es posible reducir el tratamiento inmunodepresor. El tratamiento a largo plazo con pirimetamina más sulfadiazina o trimetoprima-sulfametoxazol será necesario junto con la administración de corticoides, en caso de estar indicados, para controlar el edema cerebral. Es poco probable que este tratamiento sea curativo debido a su estado inmunodeprimido persistente. Será necesario mantener el tratamiento a largo plazo (p. ej., con carácter indefinido).

## CASO CLÍNICO: RESPUESTAS

---

1. b. *P. knowlesi*.

2. *P. knowlesi* posee un ciclo vital asexual de 24 horas, el más corto de todos los paludismos que afectan a humanos y primates. Se cree que este ciclo tan rápido, junto con la capacidad para infectar eritrocitos en todas las etapas de su desarrollo, contribuye al rápido desarrollo de una carga parasitaria elevada.

3. El diagnóstico y el tratamiento precoces, así como las medidas de soporte, son esenciales para tratar a los pacientes con paludismo causado por *P. knowlesi*. Parece que *P. knowlesi* es sensible a numerosos tratamientos alternativos, como cloroquina, mefloquina, quinina más tetraciclina y atovaquona más proguanil.

# Nematodos

Un niño de 10 años acude a consulta con su padre por cólicos abdominales, náuseas y diarrea leve de aproximadamente 2 semanas de evolución. El día anterior a la exploración, el niño comentó a sus padres que había visto un gusano muy grande en la deposición. Tiró de la cisterna antes de que los padres pudieran ver el parásito. La exploración física no mostró hallazgos significativos. El niño no presentaba fiebre, tos ni exantema, y tampoco refería prurito anal. Además, carecía de antecedentes de viajes relevantes desde el punto de vista epidemiológico. El examen de una muestra de las heces permitió llevar a cabo el diagnóstico.

1. ¿Qué parásitos del intestino humano son nematodos?
2. ¿Qué nematodo es probable que esté implicado en este caso? ¿Qué microorganismos se pueden encontrar en las heces?
3. ¿Cuál es el mecanismo de adquisición más frecuente de este parásito?
4. ¿Experimenta este paciente riesgo de autoinfección?
5. Describa el ciclo vital del parásito.
6. ¿Puede causar este parásito síntomas extraintestinales? ¿Qué otros órganos podría invadir y qué factores podrían estimular la invasión extraintestinal?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

Los helmintos más comunes en EE.UU. son los nematodos intestinales, aunque en otros países las infecciones de la sangre y de los tejidos por nematodos pueden causar enfermedades devastadoras. Los nematodos son los parásitos intestinales más fáciles de reconocer por su gran tamaño y su cuerpo cilíndrico no segmentado (fig. 83-1). Estos parásitos viven sobre todo como adultos en el tubo digestivo y las infecciones se suelen confirmar mediante detección de los huevos característicos en las heces. Para la identificación de los huevos se debe emplear una metodología sistemática, teniendo en cuenta el tamaño y la forma, el grosor de la cáscara y la presencia o ausencia de estructuras especializadas, como tapones polares, protuberancias, espinas y opérculos. También son datos útiles la presencia de larvas en el interior de los huevos y sus características. La tabla 83-1 enumera los nematodos más comunes con importancia médica.

Las filarias son nematodos finos y largos que son parásitos de la sangre, la linfa y los tejidos subcutáneos y conjuntivos. Todos esos helmintos se transmiten a través de mosquitos o moscas picadoras. La mayoría dan lugar a larvas llamadas microfilarias que se encuentran en la sangre, el tejido subcutáneo o las biopsias cutáneas.

## ENTEROBIUS VERMICULARIS

### Fisiología y estructura

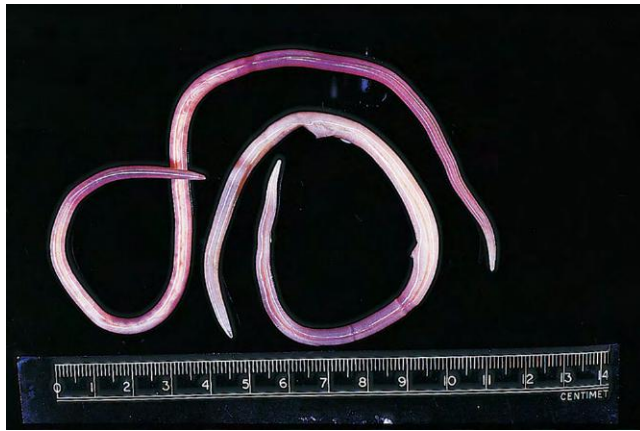
*Enterobius vermicularis*, conocido también como **oxiuro**, es un gusano pequeño blanco con el que están familiarizados los padres que lo encuentran en los pliegues perianales o la vagina de sus hijos infectados. La infección se inicia con la ingesta de los huevos embrionados (fig. 83-2). Las larvas salen de ellos en el intestino delgado, donde maduran hasta transformarse en adultos al cabo de 2-6 semanas. Después de la fecundación por el macho, el gusano hembra produce

los característicos huevos asimétricos. Los huevos son depositados en los pliegues perianales por las hembras migratorias. Se pueden depositar en la piel perianal hasta 20.000 huevos, que maduran rápidamente y adquieren la capacidad infecciosa en cuestión de horas.

### Epidemiología

*E. vermicularis* se distribuye en todo el mundo, aunque es más común en las regiones templadas; la diseminación de una persona a otra se facilita en condiciones de hacinamiento, como en los centros de día, los colegios y las instituciones para enfermos mentales. En todo el mundo se declaran alrededor de 500 millones de casos de infección por oxiuros; es la infección por helmintos más frecuente en Norteamérica.

La infección se contrae como consecuencia de la ingesta de huevos y las larvas se desarrollan en la mucosa intestinal. Los huevos pueden transmitirse por vía mano-boca cuando el niño se rasca los pliegues perianales como respuesta a la irritación causada por las hembras migratorias o a través de prendas de vestir y juguetes en los centros de día. También pueden sobrevivir durante períodos prolongados en el polvo acumulado en las puertas, las cortinas y bajo las camas de las habitaciones de personas infectadas. El polvo con huevos puede ser inhalado o deglutido y producir la infección. También es posible la **autoinfección** («retroinfección»): los huevos hacen eclosión en los pliegues perianales y las larvas migran hacia el recto y el intestino grueso. Los individuos infectados que manipulan alimentos pueden actuar como fuentes de infección. No se conocen reservorios animales de *Enterobius*. El médico debe saber que la epidemiología de la infección por *Dientamoeba fragilis* guarda relación con la producida por *E. vermicularis*, puesto que *D. fragilis* es transportado en la cáscara de los huevos de oxiuros.

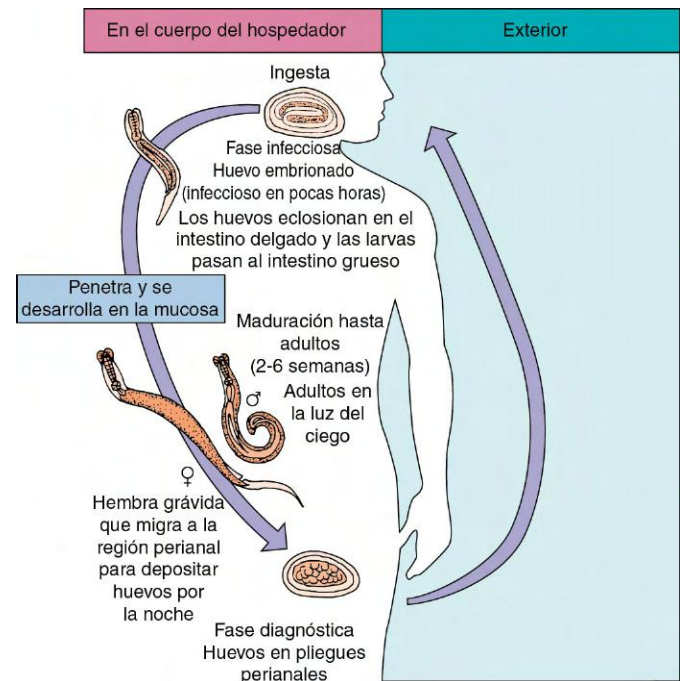


**Figura 83-1** *Ascaris lumbricoides* adulto. (De Matthews BE, Croll NA: Comparative stereoscan electron micrographs of nematode heads, *J Nematol* 6:131-134, 1974; figura 5.)

### Enfermedades clínicas

Muchos niños y adultos infectados no presentan síntomas y actúan como portadores. Los pacientes alérgicos a las secreciones de los gusanos migratorios experimentan prurito intenso, insomnio y cansancio. El prurito puede provocar un rascado repetido de la zona irritada con riesgo de infección bacteriana secundaria. Los gusanos que migran hacia la vagina pueden provocar trastornos genitourinarios y conducir a la formación de granulomas.

Los gusanos adheridos a la pared intestinal pueden causar inflamación y granulomas alrededor de los huevos. Aunque los



**Figura 83-2** Ciclo vital de *Enterobius vermicularis*.

parásitos adultos a veces invaden el apéndice, no se ha demostrado la existencia de ninguna relación entre la invasión por oxiuros y la apendicitis. Rara vez se ha descrito la penetración a través de la pared intestinal hacia la cavidad peritoneal, el hígado y los pulmones.

### Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico de sospecha de enterobiasis está determinado por las manifestaciones clínicas y se confirma al detectar los huevos característicos en la mucosa anal. A veces, el personal de laboratorio observa los gusanos adultos en las muestras de heces, pero el método de elección para el diagnóstico exige el uso de una torunda anal con superficie adhesiva a la que se pegan los huevos (fig. 83-3) para así examinarlos al microscopio. Las muestras se pueden obtener con una cinta adhesiva o con las torundas comercializadas. Se deben recoger cuando se despierta el niño y antes del baño o de la defecación con el propósito de recuperar los huevos depositados por las hembras migratorias durante la noche. Los padres pueden recoger la muestra y entregarla al médico para su examen microscópico inmediato. Quizá sea necesario tomar muestras durante 3 días consecutivos para encontrar huevos y establecer el diagnóstico. Es raro encontrar huevos en las heces. Los signos sistémicos de infección, como, por ejemplo, eosinofilia, son poco frecuentes.

### Tratamiento, prevención y control

El fármaco de elección es albendazol o mebendazol. El pamoato de pirantel y la piperazina son eficaces, pero es frecuente la reinfección. Para evitar la reintroducción del microorganismo y la reinfección del entorno familiar, se suele tratar simultáneamente a todos los miembros de la familia. Aunque las tasas de curación son altas, resulta frecuente la reinfección. La repetición del tratamiento a las 2 semanas puede tener utilidad para prevenir la reinfección.

La higiene personal adecuada, el cuidado de las uñas, el lavado cuidadoso de la ropa de cama y el tratamiento inmediato de los individuos infectados son medidas que contribuyen al

**Tabla 83-1** Nematodos con importancia médica

| Parásito                         | Nombre común                      | Enfermedad                        |
|----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| <i>Enterobius vermicularis</i>   | Oxiuro                            | Enterobiasis                      |
| <i>Ascaris lumbricoides</i>      | Áscaris                           | Ascariasis                        |
| <i>Toxocara canis</i>            | Áscaris del perro                 | Larva migratoria visceral         |
| <i>Toxocara cati</i>             | Áscaris del gato                  | Larva migratoria visceral         |
| <i>Baylisascaris procyonis</i>   | Áscaris del mapache               | Larva migratoria neurológica      |
| <i>Trichuris trichiura</i>       | Tricocéfalo                       | Trichuriasis                      |
| <i>Ancylostoma duodenale</i>     | Anquilostoma del Viejo Mundo      | Infección por anquilostoma        |
| <i>Necator americanus</i>        | Anquilostoma del Nuevo Mundo      | Infección por anquilostoma        |
| <i>Ancylostoma braziliense</i>   | Anquilostoma del perro o del gato | Larva migratoria cutánea          |
| <i>Strongyloides stercoralis</i> | Triquina                          | Estrongiloidosis                  |
| <i>Trichinella spiralis</i>      | Gusano del cerdo                  | Trichinosis                       |
| <i>Wuchereria bancrofti</i>      | Filaria de Bancroft               | Filariasis                        |
| <i>Brugia malayi</i>             | Filaria malaya                    | Filariasis                        |
| <i>Loa loa</i>                   | Gusano africano del ojo           | Loiasis                           |
| Género <i>Mansonella</i>         |                                   | Filariasis                        |
| <i>Onchocerca volvulus</i>       |                                   | Oncocercosis, ceguera de los ríos |
| <i>Dirofilaria immitis</i>       | Gusano del corazón del perro      | Dirofilariasis                    |
| <i>Dracunculus medinensis</i>    | Gusano de Guinea                  | Dracunculosis                     |



**Figura 83-3** Huevo de *Enterobius vermicularis*. Los huevos de paredes finas miden  $50-60 \mu\text{m} \times 20-30 \mu\text{m}$ , tienen forma oval y están aplanados en un lado (no porque el niño se siente sobre ellos, aunque eso sea una forma fácil de correlacionar la morfología del huevo con la epidemiología de la enfermedad).

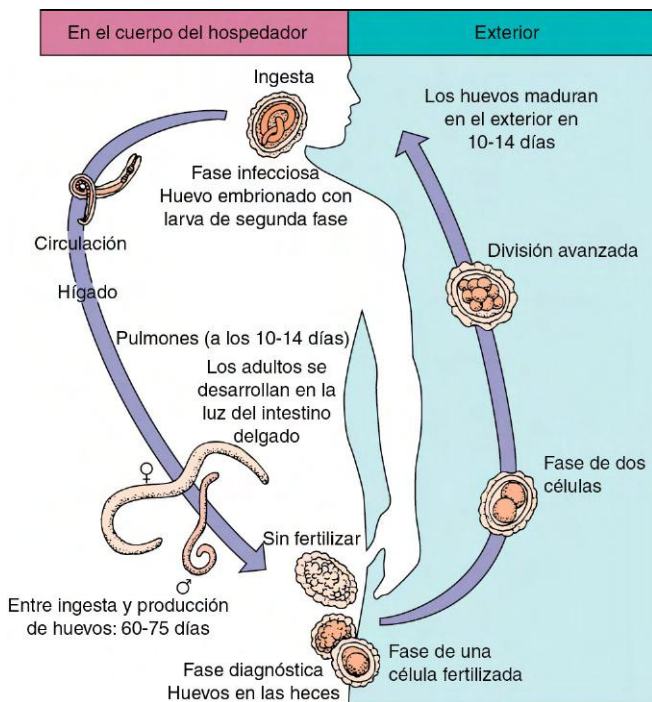
control. Al limpiar el hogar de una familia infectada, se debe eliminar el polvo de debajo de las camas, de las cortinas y de la parte superior de las puertas con un paño húmedo a fin de evitar la inhalación de los huevos infecciosos.

## ASCARIS LUMBRICOIDES

### Fisiología y estructura

*Ascaris lumbricoides* son gusanos grandes (20-35 cm de longitud) y de color rosa (v. fig. 83-1) que tienen un ciclo vital más complejo que el de *E. vermicularis*, pero por lo demás son típicos de los nematodos intestinales (fig. 83-4).

El huevo infeccioso ingerido libera una larva que atraviesa la pared duodenal, entra en el torrente sanguíneo, es



**Figura 83-4** Ciclo vital de *Ascaris lumbricoides*.

transportada hasta el hígado y el corazón y después pasa a la circulación pulmonar. Las larvas quedan libres en los alvéolos pulmonares, donde crecen y experimentan mudas. Al cabo de unas 3 semanas son expulsadas del sistema respiratorio con la tos y deglutidas para regresar de nuevo al intestino delgado.

Cuando los gusanos macho y hembra maduran en el intestino delgado (sobre todo en el yeyuno), la fecundación de las hembras por los machos llega a producir hasta 200.000 huevos diarios durante 1 año. En ausencia de machos, las hembras pueden producir también huevos no fecundados. Los huevos empiezan a encontrarse en las heces 60-75 días después de la infección inicial. Los huevos fecundados adquieren capacidad infecciosa tras permanecer aproximadamente 2 semanas en el suelo.

### Epidemiología

*A. lumbricoides* es prevalente en áreas con condiciones sanitarias deficientes y cuando se emplean las heces humanas como fertilizantes. Puesto que tanto los alimentos como el agua se contaminan con los huevos, este parásito afecta más que cualquier otro a la población mundial. No se conocen reservorios animales de *A. lumbricoides*, pero una especie casi idéntica de los cerdos, *A. suum*, puede infectar al ser humano. Esta especie se encuentra en individuos que trabajan con cerdos, y la infección puede deberse al uso de excrementos de cerdo como abono de jardinería. Los huevos de *Ascaris* son muy resistentes y pueden soportar temperaturas extremas y sobrevivir durante meses en las heces y las aguas residuales. La ascariasis es la infección por helmintos más común en el mundo y se estima que existen 1.000 millones de personas infectadas.

### Enfermedades clínicas (caso clínico 83-1)

Las infecciones debidas a la ingesta de un pequeño número de huevos pueden no producir síntomas; sin embargo, incluso un solo gusano adulto resulta peligroso, dada su capacidad para migrar hasta el conducto biliar y al hígado y provocar daño tisular. Además, puesto que el parásito tiene un cuerpo fuerte y flexible, en ocasiones perfora el intestino y origina peritonitis con infección bacteriana secundaria. Los gusanos adultos no se adhieren a la mucosa intestinal, sino que dependen del movimiento constante para mantener su posición en el interior de la luz intestinal.

En caso de infección por muchas larvas, la migración de los gusanos hasta los pulmones puede producir una neumonitis que recuerda a la crisis asmática. La afectación pulmonar guarda relación con el grado de hipersensibilidad inducida por infecciones previas y con la intensidad de la exposición actual, y puede cursar con eosinofilia y desaturación de oxígeno. Además, una maraña de gusanos adultos en el intestino puede provocar obstrucción, perforación y oclusión del apéndice. Como se ha indicado anteriormente, la migración hacia el conducto biliar, la vesícula y el hígado puede inducir una lesión tisular importante. A veces, esa migración se produce en respuesta a la fiebre o al empleo de fármacos distintos de los que se emplean en el tratamiento de la ascariasis o de anestésicos. Los pacientes que albergan un elevado número de larvas pueden experimentar también dolor abdominal, fiebre, distensión del abdomen y vómitos.

### Diagnóstico de laboratorio

El examen del sedimento de heces concentradas revela la presencia de huevos fecundados y no fecundados con

## CASO CLÍNICO 83-1

**Ascariasis hepática**

Hurtado y cols. (*N Engl J Med* 2006;354:1295-1303) describieron el caso de una paciente de 36 años que consultó por dolor abdominal de repetición en el cuadrante superior derecho (CSD). Un año antes había presentado dolor en el CSD, alteraciones de las pruebas de función hepática y serología positiva para la hepatitis C. La ecografía abdominal mostró dilatación biliar y la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) permitió observar múltiples cálculos en el colédoco, el conducto hepático izquierdo y el conducto intrahepático izquierdo. Se consiguió extraer la mayor parte de estos cálculos. El estudio de las muestras de aspiración del conducto biliar fue negativo para huevos y parásitos. Un mes antes del ingreso actual la paciente sufrió dolor de repetición en el CSD con ictericia. La nueva CPRE realizada mostró múltiples cálculos en los conductos colédoco y hepático izquierdo, que se extrajeron de forma parcial.

Un mes más tarde la paciente fue ingresada con dolor epigástrico intenso y fiebre. La paciente era natural de Vietnam y había emigrado a EE.UU. a principios de la tercera década de su vida. No refería viajes recientes. La TC abdominal con contraste mostró alteraciones de la perfusión en el lóbulo hepático izquierdo con dilatación de las radicales biliares izquierdas en las que existían múltiples defectos de repleción. La CPRE mostró una obstrucción parcial del conducto hepático principal izquierdo, con algunos cálculos pequeños y bilis purulenta. La resonancia magnética mostró un aumento difuso de la captación en el lóbulo izquierdo y la vena porta izquierda, sugestivos de inflamación. En los hemocultivos se identificó *Klebsiella pneumoniae* y el estudio de una muestra de heces identificó algunas larvas rhabditiformes de *Strongyloides stercoralis*. Se colocaron endoprótesis biliares y la paciente recibió levofloxacino. A las 2 semanas fue ingresada en el hospital para someterse a una hepatectomía parcial para tratar una colangitis piógena de repetición. El estudio macroscópico del lóbulo hepático izquierdo mostró conductos biliares ectásicos que contenían cálculos teñidos de bilis. El estudio microscópico de los cálculos mostró colecciones de huevos de parásitos y un nematodo degenerado y fragmentado. En el laboratorio de microbiología se identificaron especies de *Klebsiella* en el cultivo. Estos hallazgos eran compatibles con una colangiohepatitis piógena de repetición por una infección por *Ascaris lumbricoides* y especies de *Klebsiella*. Además de los antibióticos para la infección bacteriana, la paciente recibió ivermectina para la infección por *Strongyloides* y albendazol para *Ascaris*.

La migración aberrante de *A. lumbricoides* hacia el árbol pancreatobiliar, con la consiguiente puesta de huevos, seguida de la muerte y degeneración tanto del parásito como de los huevos, generó un nido para la formación de cálculos y la sobreinfección bacteriana secundaria. Aunque es poco frecuente en EE.UU., la ascariasis hepática es responsable de más del 35% de los casos de enfermedades biliares y pancreáticas en el subcontinente indio y en regiones del sudeste asiático.

protuberancias y teñidos por la bilis. Los huevos son ovalados y tienen una longitud de 55-75  $\mu\text{m}$  y una anchura de 50  $\mu\text{m}$ . La cubierta externa de pared gruesa puede perderse de manera parcial (**huevo decorticado**). En ocasiones se eliminan gusanos adultos con las heces, lo que suele constituir

un episodio bastante espectacular dado su gran tamaño (25-30 cm de longitud) (v. fig. 83-1). El radiólogo también puede visualizar los gusanos en el intestino y la colangiografía revela con frecuencia su presencia en las vías biliares. La fase pulmonar de la enfermedad se puede diagnosticar por el hallazgo de larvas y eosinófilos en el esputo.

**Tratamiento, prevención y control**

El tratamiento de la infección sintomática es muy eficaz. El fármaco de elección es mebendazol y como alternativas se emplean pamoato de pirantel y piperazina. Los pacientes con diversos parásitos en las heces (*A. lumbricoides*, otros helmintos, *Giardia lamblia* y *Entamoeba histolytica*) deben recibir primero tratamiento para la ascariasis con el fin de no provocar la migración de *Ascaris* con posible perforación intestinal. La formación, la mejora de las condiciones sanitarias y la no utilización de heces procedentes del ser humano como fertilizantes son medidas de gran importancia. Se ha sugerido el empleo de un programa de tratamiento masivo en áreas con altas tasas de endemidad, aunque quizá resulte imposible aplicarlo por su elevado coste. Además, los huevos pueden persistir en el suelo contaminado durante 3 años o más. Con toda certeza, la mejora en la higiene personal en las personas que manipulan alimentos representa un aspecto importante en el control de esta parasitosis.

**TOXOCARA Y BAYLISASCARIS****Fisiología y estructura**

*Toxocara canis*, *Toxocara cati* y *Baylisascaris procyonis* son gusanos de tipo áscaris que son parásitos naturales de los intestinos de los perros, los gatos y los mapaches, respectivamente. Estos microorganismos pueden infectar de forma accidental a las personas provocando cuadros conocidos como **larva migratoria visceral (LMV)**, **larva migratoria neural (LMN)** y **larva migratoria ocular (LMO)**. Cuando se ingieren, los huevos de estos gusanos pueden madurar a formas larvianas que no pueden seguir el ciclo de desarrollo normal que tienen en su hospedador natural. Pueden penetrar en el intestino humano y alcanzar el torrente sanguíneo y después migrar en forma de larva a distintos tejidos humanos. Las especies de *Toxocara* son la causa más frecuente de LMV y LMO, mientras que *B. procyonis* se reconoce cada vez más como causa de LMN mortal. Aunque las especies de *Toxocara* no superan la fase de larva migratoria, las larvas de *B. procyonis* siguen creciendo hasta alcanzar un gran tamaño en el hospedador humano.

**Epidemiología**

Siempre que existen perros y gatos infectados, los huevos suponen una amenaza para las personas. El contacto con mapaches o sus heces también supone un riesgo de infección por *B. procyonis*. Esto afecta de forma especial a los niños, que pueden ingerir los huevos como consecuencia de su tendencia a llevarse los objetos y la tierra a la boca.

**Enfermedades clínicas (caso clínico 83-2)**

Las manifestaciones clínicas de la LMV, la LMN y la LMO en el ser humano se deben a la migración de las larvas a través de los tejidos. Cualquier tejido puede resultar afectado, con el consiguiente sangrado, formación de granulomas eosinófilos y necrosis. Aunque los pacientes pueden estar asintomáticos o presentar únicamente eosinofilia, también pueden presentar una entidad grave dependiendo de la cantidad y la localización de las lesiones producidas por las larvas y del grado de sensibilización

## CASO CLÍNICO 83-2

**Baylisascariasis**

Gavin y cols. (*Pediatr Infect Dis J* 21:971-975, 2002) describieron el caso de un niño de 2 años y medio, previamente sano, que ingresó en el hospital con fiebre y encefalopatía de reciente aparición. Sus antecedentes no tenían interés salvo por la existencia de pica y geofagia y haber sido tratado con sulfato ferroso por una anemia con deficiencia de hierro. El niño había estado sano hasta 8 días antes del ingreso, cuando presentó una temperatura de 38,5 °C y tos leve. Tres días antes del ingreso sufrió una obnubilación progresiva con intensa somnolencia. Estaba irritable, confuso y atáxico. La familia residía en un suburbio de Chicago y no tenía contactos con enfermos o mascotas en casa. Tampoco refería viajes previos. Al ingreso el niño estaba obnubilado y febril, pero irritable y agitado cuando se le molestaba. Se encontró rigidez de nuca con hipertonia generalizada, hiperreflexia y respuestas extensoras plantares bilaterales. Existía leucocitosis y eosinofilia. El estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) mostró un aumento de las proteínas y los leucocitos con un 32% de eosinófilos. La técnica de Gram, la tinción para microorganismos ácido-alcohol resistentes y la tinta china y los antígenos bacterianos y criptocócicos fueron todos negativos. Se inició tratamiento empírico con antibacterianos y antivirales de amplio espectro; sin embargo, el paciente entró en coma con opistótonos, postura de descerebración, hipertonia y temblor. La resonancia magnética craneal mostró áreas de aumento de la señal en los dos hemisferios cerebelosos. Los cultivos para bacterias, hongos, micobacterias y virus del LCR y la sangre fueron negativos. También lo fueron las serologías de virus y la determinación de anticuerpos frente a *Toxocara*, cisticercosis, coccidioidomycosis, blastomycosis e histoplasmosis. Una anamnesis epidemiológica detallada indicó que 18 días antes del ingreso la familia había acudido a un picnic en un suburbio próximo. En las proximidades se veían de forma regular numerosos mapaches y se vio al paciente jugar con ellos y también comer tierra del suelo entre los árboles. Se identificaron anticuerpos en LCR y suero frente al tercer estadio de *Baylisascaris procyonis* mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI), con títulos que aumentaron de 1/4 a 1/1.024 en un período de 2 semanas. El paciente recibió tratamiento con albendazol y corticoides durante 4 semanas, pero ha mantenido una afectación grave con espasticidad generalizada importante y ceguera cortical. El análisis posterior del suelo y los restos del campo de juegos infantil mostró miles de huevos de *B. procyonis* infecciosos. Este caso ilustra los devastadores efectos de la larva migratoria neural. En muchas regiones de América del Norte, hay grandes poblaciones de mapaches con tasas elevadas de infección endémica por *B. procyonis* (p. ej., 60-80%) que viven cerca de las personas, lo que parece indicar un riesgo notable de infección humana.

del hospedador frente a los antígenos larvarios. Los órganos más frecuentemente afectados son los pulmones, el corazón, el riñón, el hígado, los músculos esqueléticos, los ojos y el sistema nervioso central (SNC). La LMN es una secuela frecuente de la infección por *B. procyonis* y se atribuye a la extensa migración somática de las larvas de esta especie. El crecimiento continuado y la migración por el SNC producen un extenso daño mecánico tisular. Entre los signos y síntomas secundarios a

la larva migratoria se incluyen tos, sibilancias, fiebre, exantema, anorexia, convulsiones, fatiga y dolor abdominal. La exploración física puede revelar hepatoesplenomegalia y lesiones cutáneas nodulares pruriginosas. Puede sobrevenir la muerte como consecuencia de insuficiencia respiratoria, arritmias cardíacas o lesión cerebral. Puede también producirse una enfermedad ocular por el desplazamiento de las larvas a través del ojo y confundirse con un retinoblastoma maligno; se requiere el diagnóstico preciso para evitar una enucleación innecesaria del ojo.

**Diagnóstico de laboratorio**

El diagnóstico de la LMV, la LMN y la LMO está basado en la clínica, la presencia de **eosinofilia**, la exposición previa a gatos, perros y mapaches y la confirmación serológica. El análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas constituye el mejor marcador serológico disponible. El examen de las heces de los pacientes infectados no resulta de utilidad, ya que las formas adultas productoras de huevos no están presentes. Sin embargo, el examen de las heces de los animales infectados confirma a menudo el diagnóstico. El examen histológico para llevar a cabo la detección de larvas puede proporcionar el diagnóstico definitivo, aunque podría resultar negativo a causa de un error en la toma de la muestra.

**Tratamiento, prevención y control**

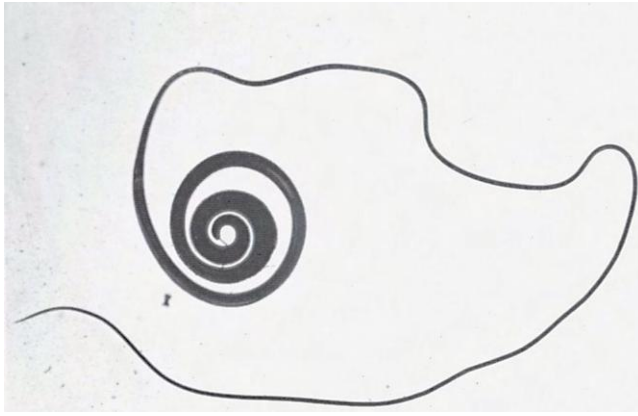
El tratamiento es sobre todo sintomático, ya que los agentes antiparasitarios no ofrecen ningún efecto beneficioso. Se suele administrar tratamiento con antihelmínticos, como albendazol, mebendazol, dietilcarbamazina o tiabendazol. El mebendazol es también una alternativa aceptable. La corticoterapia puede resultar imprescindible en el paciente con afectación pulmonar, miocárdica o neurológica grave, ya que un componente importante de la infección es la respuesta inflamatoria al microorganismo. Hasta la fecha, a pesar del tratamiento antihelmíntico de los casos de larva migratoria neural por *B. procyonis*, no se han descrito supervivientes que no hayan tenido secuelas. Esta zoonosis puede reducirse de forma espectacular si los dueños de los animales erradican de manera consciente los gusanos de dichos animales y recogen en los jardines y los patios de juego los restos fecales de sus animales. Las zonas recreativas y los campos de arena donde juegan los niños deben ser cuidadosamente vigilados. No se debe permitir que los mapaches acudan a los domicilios o parques en busca de comida y se debe desaconsejar tener a estos animales como mascotas.

**TRICHURIS TRICHIURA****Fisiología y estructura**

Conocido en lengua inglesa como «gusano látigo» (*whipworm*) debido a que remeda el asidero y el látigo de una fusta (fig. 83-5), *Trichuris trichiura* tiene un ciclo vital sencillo (fig. 83-6). Las larvas procedentes de los huevos ingeridos nacen en el intestino delgado y migran hacia el ciego, donde penetran en la mucosa y maduran hasta convertirse en gusanos adultos. Tres meses después de la exposición, las hembras fecundadas comienzan a poner huevos en cantidades de hasta 3.000 a 10.000 al día. La vida de las hembras se puede prolongar hasta 8 años. Los huevos se eliminan con las heces, maduran en el suelo y adquieren capacidad infecciosa a las 3 semanas. Los huevos son característicos del parásito y presentan una tinción biliar oscura, tienen forma de barril y poseen tapones en los polos de la cáscara (fig. 83-7).

**Epidemiología**

De modo similar a *A. lumbricoides*, la distribución de *T. trichiura* es universal y su prevalencia guarda relación directa



**Figura 83-5** Macho adulto de *Trichuris trichiura*. (De John DT, Petri WA Jr. *Markell and Vogés medical parasitology*, 9.ª ed., Filadelfia, 2006, Elsevier.)

con las condiciones sanitarias deficientes y el uso de las heces procedentes del ser humano como fertilizantes. No se conocen reservorios en otros animales.

### Enfermedades clínicas

En general, las manifestaciones clínicas de la **trichuriasis** dependen de la carga de gusanos. La mayoría de las infecciones están producidas por un número pequeño de parásitos y son asintomáticas, aunque se pueden producir infecciones bacterianas secundarias debido a que las cabezas de estos helmintos penetran hasta porciones profundas de la mucosa intestinal. La infección por numerosas larvas puede ocasionar dolor y distensión abdominal, diarrea sanguinolenta, debilidad y pérdida de peso. Puede sobrevenir una apendicitis cuando los gusanos obstruyen la luz, y en los niños se observa prolapso rectal debido a la irritación y el esfuerzo durante la defecación. Las infecciones graves pueden cursar también con eosinofilia y anemia.



**Figura 83-7** Huevo de *Trichuris trichiura*. Los huevos tienen forma de barril, miden  $50 \times 24 \mu\text{m}$  y muestran una pared gruesa y dos tapones prominentes en los extremos. En el interior existe un óvulo no segmentado.

### Diagnóstico de laboratorio

El examen de las heces muestra los característicos huevos teñidos de bilis y dotados de tapones polares (v. fig. 83-7). Puede ser difícil detectar las infecciones leves debido a la escasez de huevos en las muestras de heces.

### Tratamiento, prevención y control

El fármaco de elección es mebendazol o albendazol. Como en el caso de *A. lumbricoides*, la prevención se basa en la formación, una buena higiene personal, unas condiciones sanitarias adecuadas y no usar las heces procedentes del ser humano como fertilizantes.

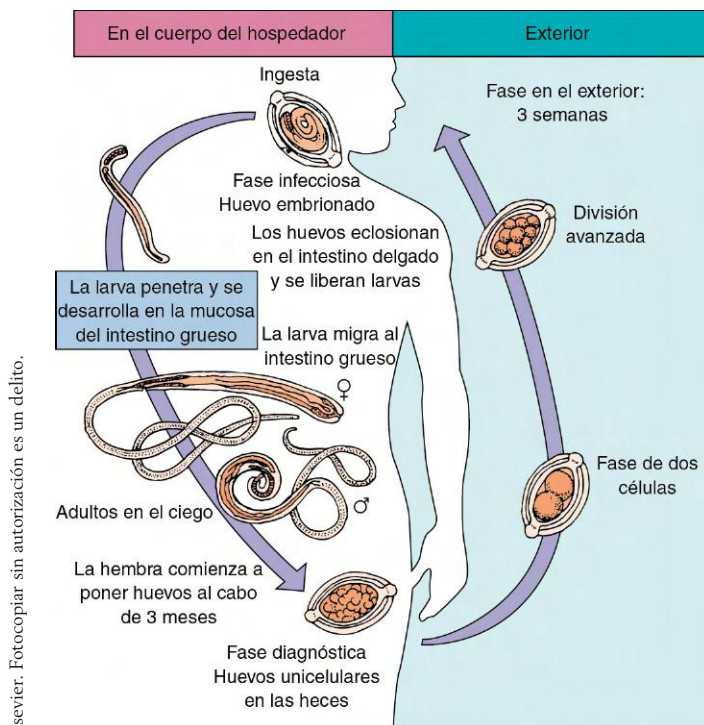
## ANQUILOSTOMAS

### *Ancylostoma duodenale* y *Necator americanus*

#### Fisiología y estructura

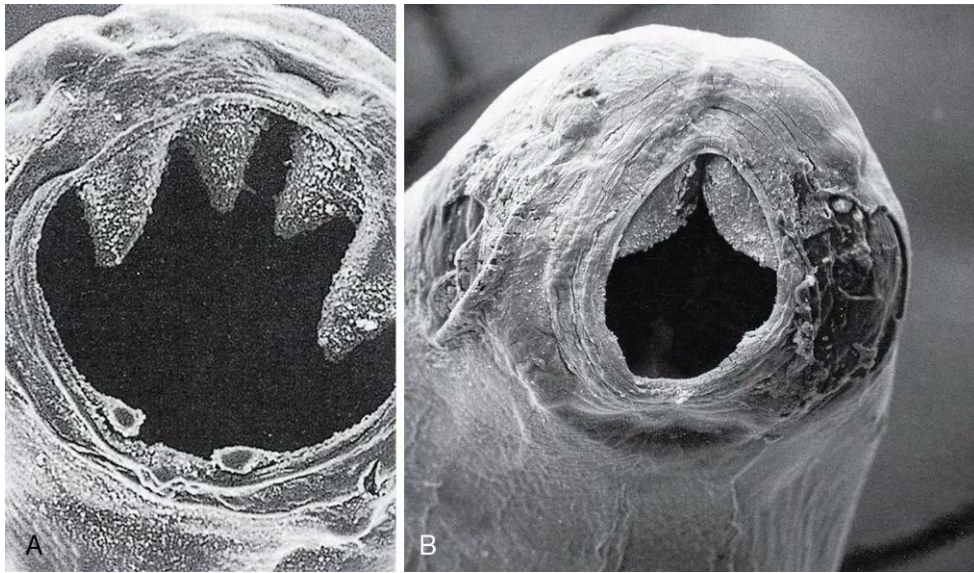
Los dos anquilostomas que infectan al ser humano son *Ancylostoma duodenale* (anquilostoma del Viejo Mundo) y *Necator americanus* (anquilostoma del Nuevo Mundo). Únicamente se diferencian en la distribución geográfica, la estructura de las piezas bucales (fig. 83-8) y el tamaño, por lo que ambas especies se expondrán de manera conjunta. La fase del ciclo vital que se desarrolla en el ser humano se inicia cuando una larva filariforme (forma infecciosa) penetra a través de la piel intacta (fig. 83-9). La larva pasa posteriormente al torrente circulatorio, es transportada hasta los pulmones y, al igual que *A. lumbricoides*, sale del árbol respiratorio a través de la tos, se deglute y se transforma en gusano adulto en el intestino delgado. El gusano adulto de *N. americanus* posee una cabeza en forma de gancho. Cada hembra pone de 10.000 a 20.000 huevos diarios que se liberan con las heces. La puesta de huevos comienza 4-8 semanas después de la exposición inicial y puede persistir durante 5 años. En contacto con el suelo, las larvas **rabditiformes** (no infecciosas) salen de los huevos y, tras un período de 2 semanas, se transforman en larvas **filariformes**, capaces de atravesar la piel expuesta (p. ej., cuando se anda descalzo) e iniciar un nuevo ciclo de infección en el ser humano.

Ambas especies poseen piezas bucales diseñadas para succionar sangre del tejido intestinal lesionado. *A. duodenale* posee dientes quitinosos, mientras que *N. americanus* exhibe placas cortantes de quitina (v. fig. 83-8).



**Figura 83-6** Ciclo vital de *Trichuris trichiura*.





**Figura 83-8** Microscopía electrónica de barrido de las bocas de anquilostomas adultos. **A**, *Ancylostoma duodenale* ( $\times 630$ ). **B**, *Necator americanus* ( $\times 470$ ). (De Peters W, Pasvol G: *Atlas of tropical medicine and parasitology*, 6.ª ed., Filadelfia, 2007, Elsevier.)

### Epidemiología

La transmisión de la infección requiere que las heces con huevos se depositen en suelos sombreados y bien drenados, y se ve favorecida por el clima húmedo y cálido (tropical). Las infecciones por anquilostomas se encuentran en todo el mundo, en zonas donde el contacto directo con el suelo contaminado puede provocar la enfermedad en el ser humano, pero son más frecuentes en regiones cálidas tropicales y subtropicales, así como en el sur de EE.UU. Se estima que más de 900 millones de personas están infectadas por anquilostomas en todo el mundo, incluyendo 700.000 en EE.UU.

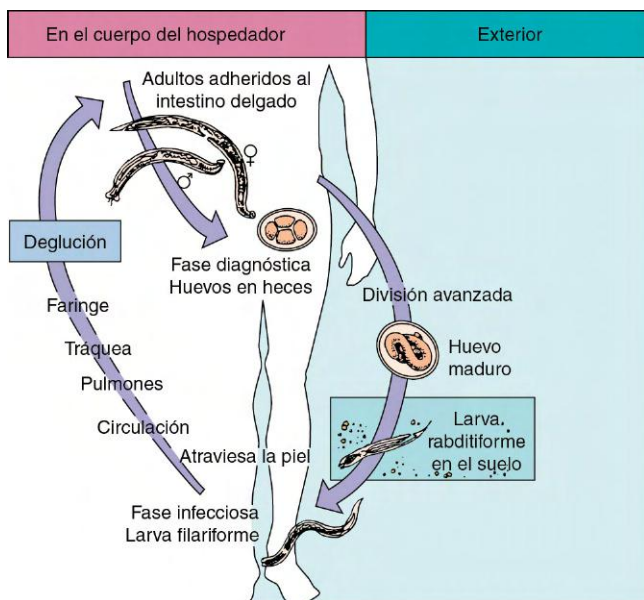
### Enfermedades clínicas

Las larvas capaces de atravesar la piel pueden producir una reacción alérgica con exantema en el punto de entrada y

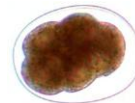
su migración a los pulmones puede originar neumonitis y eosinofilia. Los gusanos adultos producen síntomas gastrointestinales, como náuseas, vómitos y diarrea. La pérdida de sangre originada por los gusanos al alimentarse puede provocar anemia hipocrómica microcítica. Se estima que esta pérdida diaria es de 0,15-0,25 ml por cada *A. duodenale* adulto y de 0,03 ml por cada *N. americanus* adulto. En las infecciones crónicas y graves se puede encontrar degeneración y retraso del desarrollo mental y físico como consecuencia de la anemia hemorrágica y de las deficiencias nutricionales. Además, el intestino puede sufrir una infección secundaria por bacterias cuando los gusanos migran a través de la mucosa intestinal.

### Diagnóstico de laboratorio

El examen de heces muestra los característicos huevos segmentados y no teñidos de bilis (v. fig. 83-10). No hay larvas en las muestras de heces, a menos que la muestra se deje a temperatura ambiente durante 1 día o más. No es posible distinguir los huevos de *A. duodenale* de los de *N. americanus*. Resulta necesario examinar las larvas para poder identificar cada especie, aunque la distinción carece de utilidad clínica.



**Figura 83-9** Ciclo vital de anquilostomas humanos.



**Figura 83-10** Huevo de anquilostoma humano. Los huevos miden 60-75  $\mu\text{m}$  de largo y 35-40  $\mu\text{m}$  de ancho, tienen una cáscara fina y contienen una larva en desarrollo.

### Tratamiento, prevención y control

Los fármacos de elección son mebendazol y albendazol y como alternativa se emplea pamoato de pirantel. Además de la erradicación de los gusanos para detener la pérdida de sangre, está indicada la administración de hierro con el fin de corregir la anemia resultante. En los casos de anemia grave pueden ser necesarias transfusiones sanguíneas. La educación, la mejora de las condiciones sanitarias y la eliminación controlada de las heces procedentes del ser humano son medidas de gran importancia. El simple hecho de usar calzado en las áreas endémicas ayuda a reducir la prevalencia de la infección.

### *Ancylostoma braziliense*

#### Fisiología y estructura

*Ancylostoma braziliense*, una especie de anquilostoma, es un parásito intestinal natural de perros y gatos que infecta de modo accidental al ser humano. Produce una enfermedad llamada apropiadamente **larva migratoria cutánea**, aunque también se conoce como **erupción reptante**. Las larvas filariformes de este anquilostoma penetran a través de la piel intacta, pero no pueden desarrollarse más en el ser humano. Las larvas permanecen atrapadas en la piel del hospedador equivocado durante semanas o meses; vagan por el tejido subcutáneo y originan túneles serpenteados.

#### Epidemiología

De modo similar a lo que sucede con los áscaris, el peligro de infección es mayor para los niños que entran en contacto con tierra o arena contaminadas por heces de animales portadores de huevos de anquilostomas. Las infecciones son frecuentes durante todo el año en las playas y las regiones subtropicales y tropicales. Durante el verano se producen algunos casos en zonas situadas en regiones muy septentrionales, como la frontera entre Canadá y EE.UU.

#### Enfermedades clínicas

Las larvas migratorias pueden provocar una grave reacción eritematosa y vesicular. El prurito y el rascado de la piel irritada facilitan la infección bacteriana secundaria. Aproximadamente la mitad de los pacientes desarrollan infiltrados pulmonares transitorios con eosinofilia periférica (**síndrome de Löffler**), probablemente por migración de las larvas a través de los pulmones.

#### Diagnóstico de laboratorio

A veces se observan larvas en la biopsia cutánea o tras la congelación de la piel, pero la mayoría de los diagnósticos se basan en el aspecto clínico de los túneles y los antecedentes de contacto con heces de gatos o perros. Rara vez se detectan larvas en las muestras de esputo.

### Tratamiento, prevención y control

El fármaco de elección es albendazol. Otras alternativas son ivermectina y tiabendazol. Los antihistamínicos pueden tener utilidad para controlar el prurito. Esta zoonosis, como la infección por áscaris de animales, se puede reducir concienciando a los propietarios de animales de compañía para que traten las infecciones helmínticas de los mismos y recojan las heces depositadas en parques, playas y campos de arena. En las áreas endémicas se deben utilizar zapatos o sandalias para prevenir la infección.

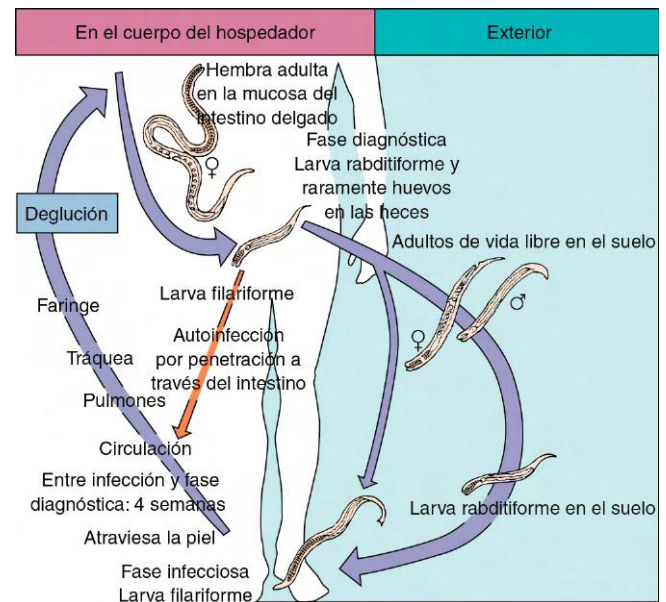


Figura 83-11 Ciclo vital de *Strongyloides stercoralis*.

## STRONGYLOIDES STERCORALIS

### Fisiología y estructura

Aunque la morfología de estos gusanos y la epidemiología de sus infecciones son semejantes a las de los anquilostomas, el ciclo vital de *Strongyloides stercoralis* (fig. 83-11) difiere en tres aspectos: 1) las larvas nacen en el intestino antes de que los huevos salgan al exterior con las heces; 2) las larvas pueden madurar hasta la fase filariforme y causar autoinfección, y 3) es posible un ciclo no parasitario de vida libre fuera del hospedador humano.

En el ciclo vital directo, similar al de los anquilostomas, una larva de *S. stercoralis* penetra a través de la piel, pasa a la circulación y llega a los pulmones. Es expulsada con la tos y deglutida, y los parásitos adultos se desarrollan en el intestino delgado. Las hembras adultas se entierran en la mucosa del duodeno y se reproducen por partenogénia. Cada hembra deposita alrededor de una docena de huevos diarios, que hacen eclosión dentro de la mucosa y liberan larvas rabaditiformes en la luz del intestino. Las larvas rabaditiformes se diferencian de las de los anquilostomas por la cápsula bucal corta y el primordio genital grande. Se eliminan con las heces y pueden continuar el ciclo directo para transformarse en larvas filariformes o bien iniciar el ciclo indirecto al convertirse en gusanos adultos de vida libre.

Durante el ciclo vital indirecto, las larvas presentes en el suelo se transforman en adultos de vida libre que producen huevos y nuevas larvas. Son posibles varias generaciones de vida no parasitaria antes de que las nuevas larvas adquieran nuevamente la capacidad de atravesar la piel intacta.

Por último, en los casos de **autoinfección**, las larvas rabaditiformes del intestino no salen al exterior con las heces, sino que se convierten en larvas filariformes. Estas formas atraviesan la mucosa intestinal o la piel perianal y siguen el ciclo a través de la circulación y las estructuras pulmonares, se eliminan con la tos y posteriormente son deglutidas; en este momento se convierten en adultos, produciendo más larvas dentro del intestino. Este ciclo se puede repetir durante

años y puede producir **hiperinfeción** e infección masiva o diseminada, con frecuencia mortal.

### Epidemiología

Similar a los anquilostomas en cuanto a requerimientos de temperatura cálida y un grado alto de humedad, *S. stercoralis* tiene una prevalencia baja, pero con una distribución geográfica algo más amplia, que incluye el norte de EE.UU. y Canadá. También se produce transmisión sexual. Los animales de compañía actúan de reservorios.

### Enfermedades clínicas

Los individuos con **estrongiloidosis** sufren frecuentemente neumonitis por migración de las larvas, de modo similar a lo que sucede en las infecciones por áscaris y anquilostomas. La infección intestinal suele ser asintomática. Sin embargo, cuando el número de gusanos es muy grande se pueden ver afectados los conductos biliares y pancreáticos, todo el intestino delgado y el colon, con inflamación y formación de úlceras que provocan dolor e hipersensibilidad en el epigastrio, vómitos, diarrea (a veces con sangre) e hipoabsorción. Síntomas similares a los de la úlcera péptica, junto con eosinofilia periférica, son muy sugestivos de estrongiloidosis.

La autoinfección puede conducir a estrongiloidosis crónica, que a veces persiste durante años incluso en áreas no endémicas. Aunque muchas de esas infecciones crónicas cursan sin síntomas, hasta dos terceras partes de los pacientes experimentan episodios sintomáticos atribuibles a la afectación de la piel, los pulmones y el tubo digestivo. Los individuos con una estrongiloidosis crónica tienen riesgo de sufrir un síndrome por hiperinfeción grave cuando el equilibrio entre el hospedador y el parásito se altera por cualquier fármaco o enfermedad que modifica el estado inmunitario del primero (**caso clínico 83-3**). El **síndrome de hiperinfeción** se ve con mayor frecuencia en individuos inmunodeprimidos por enfermedades neoplásicas (en especial neoplasias hematológicas) y/o tratamiento con corticoides. El síndrome de hiperinfeción se ha observado también tras un trasplante de órganos sólidos y en individuos desnutridos. La pérdida de la función inmunitaria celular se puede asociar a la conversión de las larvas rhabditiformes en filariformes, seguida de diseminación a través de la circulación hasta prácticamente cualquier órgano. La mayoría de las veces la infección extraintestinal afecta a los pulmones y provoca broncoespasmo, infiltrados difusos y, en ocasiones, cavitación. No es rara la diseminación generalizada con invasión de ganglios linfáticos abdominales, hígado, bazo, riñones, páncreas, tiroides, corazón, cerebro y meninges. Entre los síntomas intestinales del síndrome de hiperinfeción se incluyen diarrea intensa, hipoabsorción y alteraciones electrolíticas. Hay que destacar que este síndrome de hiperinfeción se asocia a una elevada mortalidad, cercana al 86%. Son frecuentes la septicemia bacteriana, la meningitis, la peritonitis y la endocarditis secundarias a la diseminación de las larvas desde el intestino, entidades que muchas veces presentan una evolución mortal.

### Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico de estrongiloidosis puede ser difícil dado que la eliminación del parásito es intermitente y se efectúa en pequeño número de larvas junto con las heces. El examen del sedimento concentrado de las heces revela la presencia de los parásitos (**fig. 83-12**), pero, a diferencia de lo que sucede en las infecciones por anquilostomas, no se suelen observar huevos en las infecciones por *S. stercoralis*. Al igual que en el caso de *Giardia lamblia*, se recomienda recoger

### CASO CLÍNICO 83-3

#### Hiperinfeción por *Strongyloides*

Gorman y cols. (*Infect Med* 23:480, 2006) describieron un caso de miositis necrosante complicado con una hemorragia alveolar difusa y sepsis tras el tratamiento con corticoides. El paciente era un varón de 46 años de origen camboyano con antecedentes de fenómeno de Raynaud. Consultó en reumatología por el agravamiento de los síntomas del síndrome de Raynaud con mialgias difusas. Trabajaba como camionero y había emigrado de Camboya 30 años antes. Los estudios de laboratorio demostraron un aumento importante de la creatina cinasa y la aldolasa. Las pruebas de función pulmonar indicaron una reducción de la capacidad vital forzada, del volumen espiratorio forzado y de la capacidad de difusión de monóxido de carbono. Una tomografía computarizada (TC) torácica de alta resolución demostró leves cambios en vidrio esmerilado en ambas bases pulmonares con engrosamiento de los tabiques interlobulillares. La biopsia muscular mostró necrosis de miocitos de distribución aleatoria, pero sin células inflamatorias. La broncoscopia no encontró alteraciones y todos los cultivos fueron negativos. Se empezó el tratamiento con prednisona por una sospecha de miopatía necrosante secundaria a una enfermedad del tejido conjuntivo indiferenciada.

Al mes fue ingresado en el hospital con debilidad muscular intensa y disnea, que mejoraron tras la administración de metilprednisolona e inmunoglobulinas intravenosas. A las 3 semanas, el paciente fue ingresado de nuevo por fiebre, náuseas, vómitos, dolor abdominal y artralgias difusas. En la TC abdominal parecía existir una intususcepción del intestino delgado con colitis, pero los síntomas mejoraron sin tratamiento. Otra TC torácica de alta resolución demostró un patrón en panal de abeja inicial con empeoramiento de los infiltrados intersticiales. Se programó una biopsia pulmonar, pero mientras esperaba la realización de la biopsia, el paciente experimentó un deterioro abrupto y fulminante con hemoptisis e insuficiencia respiratoria hipoxémica, que exigieron intubación y ventilación mecánica. La radiografía de tórax mostró nuevos infiltrados difusos bilaterales. El paciente desarrolló un abdomen agudo con púrpura en la parte inferior del tronco. La TC abdominal indicó una pancolitis. A continuación presentó un shock séptico refractario causado por una bacteriemia por *Escherichia coli* y acidosis láctica. La broncoscopia mostraba una hemorragia alveolar difusa y la tinción de un aspirado de las secreciones endotraqueales identificó numerosas larvas de *Strongyloides stercoralis*. La serología fue positiva para los anticuerpos frente a *Strongyloides*. A pesar del tratamiento con ivermectina, albendazol, cefepima, vancomicina, vasopresores, corticoides y diálisis, el paciente falleció.

Este caso de síndrome por hiperinfeción por *Strongyloides* recuerda la importancia de detectar y tratar a las personas con riesgo de sufrir una infección latente por *S. stercoralis* (endémica en regiones tropicales y subtropicales) antes de iniciar el tratamiento con inmunodepresores. Se deben adoptar precauciones de contacto en pacientes con síndrome de hiperinfeción porque los profesionales sanitarios y las visitas pueden desarrollar la infección por la exposición a las larvas infecciosas en las heces y secreciones de los pacientes.

una muestra diaria durante 3 días consecutivos, ya que las larvas de *S. stercoralis* pueden ser muy numerosas un determinado día y estar ausentes al siguiente. Varios autores han recomendado el **método del embudo con gasa de Baermann**

para concentrar las larvas de *S. stercoralis* vivas en las muestras de heces. Se emplea un embudo con una llave de paso y un forro de gasa. El embudo se llena de agua templada hasta un nivel situado inmediatamente por encima de la gasa y la muestra de heces se coloca en la gasa parcialmente en contacto con el agua. Las larvas migran a través de la gasa hacia el agua y después se depositan en el cuello del embudo, donde es posible visualizarlas mediante microscopio de bajo aumento. Cuando no se detectan en las heces, las larvas se pueden detectar en los aspirados duodenales o en el esputo si la infección tiene carácter masivo. Por último, es posible el cultivo de las larvas fecales utilizando medios de carbón o una placa de agar, aunque la mayoría de los laboratorios no emplean de forma habitual esas técnicas. La demostración de anticuerpos frente a *Strongyloides* en la sangre puede ser útil como herramienta de detección selectiva o complemento para el diagnóstico.

### Tratamiento, prevención y control

Todos los pacientes infectados deben ser tratados para prevenir la autoinfección y la posible diseminación (hiperinfeción) del parásito. La ivermectina es el fármaco de elección; como alternativa estarían el albendazol o el mebendazol. En pacientes de áreas endémicas en tratamiento inmunodepresor se deben examinar al menos tres muestras de heces para descartar la infección por *S. stercoralis* y evitar el riesgo de síndrome de hiperinfeción. Se aplicarán medidas de control estrictas en la asistencia a pacientes con síndrome de hiperinfeción, ya que las heces, la saliva, los vómitos y los líquidos corporales pueden contener larvas filariformes infecciosas. De modo similar a lo indicado para los anquilostomas, el control de *S. stercoralis* requiere formación, higiene adecuada y tratamiento sin dilación de las infecciones existentes.

## TRICHINELLA SPIRALIS

### Fisiología y estructura

*Trichinella spiralis* es la causa más importante de enfermedad en el ser humano, aunque otras especies, como *T. pseudospiralis* o *T. britovi*, también pueden causar triquinosis. La forma adulta de este parásito vive en la mucosa duodenal y yeyunal de mamíferos carnívoros de todo el mundo. Las larvas infecciosas se encuentran en los músculos estriados de mamíferos tanto carnívoros como omnívoros. El cerdo es el animal doméstico que se afecta con mayor frecuencia. La figura 83-13 ilustra el ciclo vital simple y directo, que finaliza en la musculatura del ser humano, donde las larvas mueren y se calcifican.

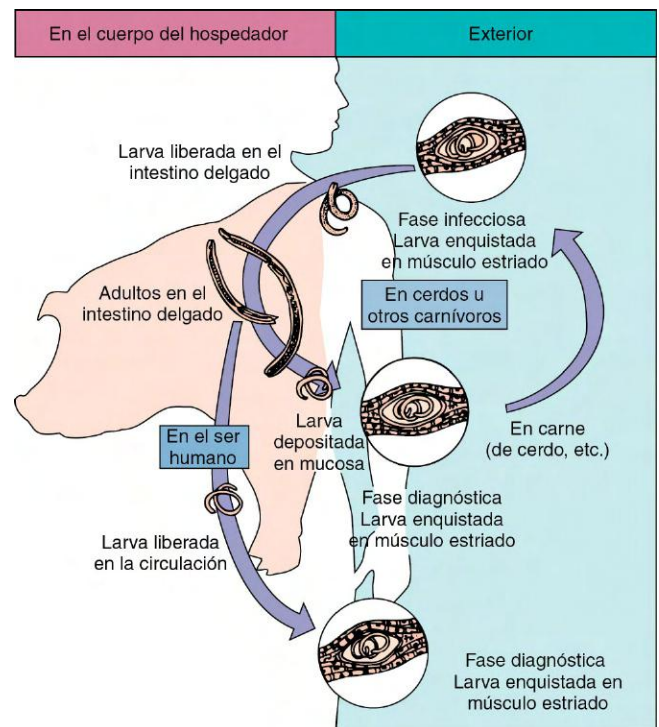
La infección comienza al ingerir carne que contiene larvas enquistadas. Las larvas son liberadas en el intestino delgado, donde se transforman en gusanos adultos en el plazo de 2 días. Una sola hembra fecundada produce más de 1.500 larvas en 1-3 meses. Esas larvas pasan desde la mucosa intestinal hasta el torrente sanguíneo y son transportadas con la circulación hacia diversos músculos de todo el cuerpo, donde se enrollan en las fibras musculares estriadas y se convierten en quistes (fig. 83-14). Entre los músculos invadidos con una frecuencia mayor se encuentran músculos extraoculares; la lengua; el deltoides, el pectoral y los intercostales; el diafragma, y el gastrocnemio. Las larvas enquistadas permanecen viables durante muchos años y transmiten la infección al ser ingeridas por un nuevo hospedador animal. Las larvas musculares de *T. pseudospiralis* no inducen la formación de un quiste y provocan menos inflamación que *T. spiralis*.



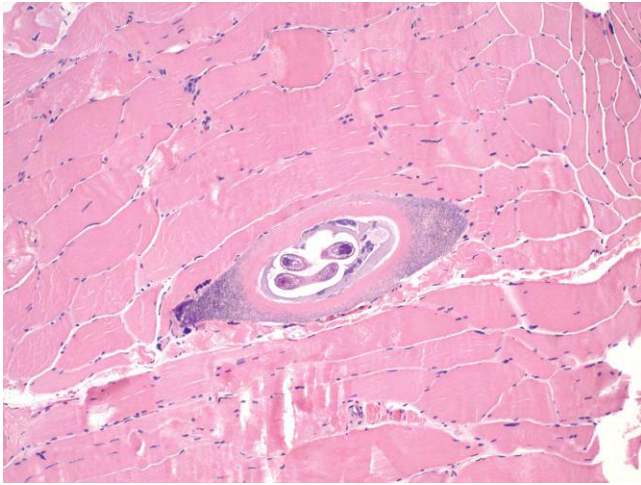
**Figura 83-12** Larva de *Strongyloides stercoralis*. Las larvas miden 180-380  $\mu\text{m}$  de largo y 14-24  $\mu\text{m}$  de ancho. Se diferencian de las larvas de anquilostomas por la longitud de la cavidad bucal y del esófago, así como por la estructura del primordio genital.

### Epidemiología

La triquinosis se produce en individuos de todo el mundo y la prevalencia guarda relación con el consumo de carne de cerdo. Además de la transmisión por el cerdo, muchos carnívoros y omnívoros albergan el microorganismo y representan fuentes potenciales de infección para el ser humano. Cabe señalar que los osos polares y las morsas del Ártico causan brotes epidémicos en poblaciones del ser humano, especialmente por una cepa de *T. spiralis* (*T. natira*) más resistente a la congelación que las cepas halladas en EE.UU. y en otras regiones templadas. Se estima que más de 1,5 millones de estadounidenses albergan quistes vivos de *Trichinella* en sus



**Figura 83-13** Ciclo vital de *Trichinella spiralis*.



**Figura 83-14** Larva enquistada de *Trichinella spiralis* en una biopsia muscular. (De CDC Public Health Image Library.)

músculos y que entre 150.000 y 300.000 se infectan por primera vez cada año.

### Enfermedades clínicas

La triquinosis es una de las pocas parasitosis tisulares que se hallan todavía en EE.UU. Como en otras infecciones por parásitos, la mayoría de los pacientes padecen síntomas escasos o nulos. El cuadro clínico depende en gran parte de la carga de microorganismos en los tejidos y de la localización de las larvas migratorias. Los pacientes con 10 larvas o menos por gramo de tejido suelen permanecer asintomáticos; aquellos con 100 o más microorganismos suelen presentar enfermedad significativa, y los que tienen entre 1.000 y 5.000 padecen un cuadro grave que puede provocar la muerte. En las infecciones leves con pocas larvas migratorias, los pacientes pueden experimentar un síndrome pseudogripal con fiebre y diarrea leves. En los casos con mayor número de larvas se observa fiebre persistente, molestias gastrointestinales, eosinofilia acusada, mialgias y edema periorbitario. También son un hallazgo común las hemorragias «en astilla» debajo de las uñas, atribuidas a vasculitis por las secreciones tóxicas de las larvas migratorias. En las infecciones con gran carga parasitaria pueden aparecer síntomas neurológicos graves, como psicosis, meningoencefalitis y accidente cerebrovascular.

Los pacientes que sobreviven a la migración, la destrucción muscular y el enquistamiento de las larvas en los casos de infecciones moderadas experimentan mejoría de los síntomas clínicos a las 5 o 6 semanas. En los casos de triquinosis grave, la muerte se debe a una combinación de miocarditis, encefalitis y neumonitis, y el paciente fallece entre 4 y 6 semanas después de la exposición. La invasión extensa y la destrucción del diafragma conducen, con frecuencia, a una parada respiratoria.

### Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico se suele establecer a partir del cuadro clínico, sobre todo en el contexto de un brote epidémico que se pueda atribuir al consumo de carne de cerdo u oso poco cocinada. La confirmación en el laboratorio se fundamenta en la demostración de la presencia de larvas enquistadas en la carne implicada o en las biopsias musculares. La **eosinofilia** marcada es característica de los pacientes con triquinosis.

También se dispone de pruebas serológicas de confirmación. No se suelen encontrar títulos de anticuerpos significativos antes de la tercera semana de enfermedad, pero después pueden persistir durante años.

### Tratamiento, prevención y control

El tratamiento de la triquinosis es sobre todo sintomático puesto que no existen fármacos eficaces frente a las larvas tisulares. El tratamiento de la infección intestinal por gusanos adultos con mebendazol puede detener la producción de nuevas larvas. Se recomiendan los corticoides para los síntomas graves, junto con tiabendazol o mebendazol. En las infecciones causadas por *T. pseudospiralis* puede ser eficaz el albendazol. Es esencial la formación acerca de la transmisión a través de carne de cerdo y de oso, por lo que se debe recomendar cocinar estas carnes hasta que el interior de las piezas adquiera una coloración grisácea. La cocción en el microondas, el ahumado y la desecación no comportan la destrucción de las larvas.

Las leyes que regulan el uso de basura como alimento para los cerdos ayudan a controlar la transmisión; también se debería regular la alimentación de los osos en depósitos de basuras y en parques forestales. La congelación de la carne de cerdo, según las normas federales para las plantas de envasado, ha reducido la transmisión. La congelación rápida del cerdo a  $-40^{\circ}\text{C}$  es eficaz para destruir los microorganismos; lo mismo sucede con el almacenamiento a  $-15^{\circ}\text{C}$  durante 20 días o más.

## WUCHERERIA BANCROFTI Y BRUGIA MALAYI

### Fisiología y estructura

Dadas sus semejanzas, se estudiarán a la vez los parásitos *Wuchereria bancrofti* y *Brugia malayi*. La infección en el ser humano comienza con la transmisión de larvas infecciosas presentes en la saliva de los mosquitos a través de una picadura por estos vectores (fig. 83-15). Se considera que varias especies de mosquitos *Anopheles*, *Aedes* y *Culex* son vectores de las **filariasis de Bancroft y malaya**. Las larvas migran desde la zona de la picadura hasta los linfáticos, sobre todo en los brazos, las piernas o las ingles, donde maduran hasta transformarse en parásitos adultos. Entre 3 y 12 meses después de la exposición inicial, los machos adultos fecundan a las hembras y éstas producen microfilarias envainadas que se abren camino hasta la circulación. La presencia de **microfilarias** en la sangre es diagnóstica de la parasitosis en el ser humano y esa fase puede infectar a nuevos mosquitos que se alimentan de sangre. En el mosquito, las larvas pasan por el estómago y los músculos torácicos mientras van madurando y migran finalmente a la probóscide del insecto. Allí se convierten en larvas infecciosas de tercera fase y son transmitidas con la picadura del vector. La forma adulta puede persistir en el ser humano durante 10 años. Estos microorganismos albergan **endosimbiontes bacterianos** del género *Wolbachia* y dependen de estos endosimbiontes para sus actividades metabólicas y reproductivas normales. Este aspecto suscita la posibilidad de utilizar fármacos antibacterianos comunes, como la doxiciclina, para atacar a los gusanos filariásicos adultos.

### Epidemiología

La infección por *W. bancrofti* se registra en áreas tropicales y subtropicales y es endémica en África Central, a lo largo

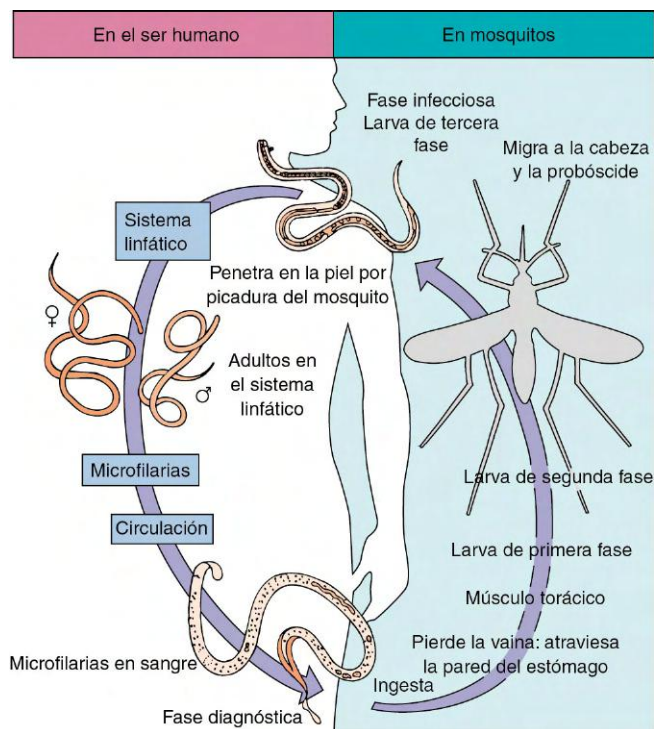


Figura 83-15 Ciclo vital de *Wuchereria bancrofti*.

de la costa mediterránea y en muchas partes de Asia (como China, Corea, Japón y Filipinas). También existe en Haití, Trinidad, Surinam, Panamá, Costa Rica y Brasil. No se han identificado reservorios animales. *B. malayi* se distribuye sobre todo en Malasia, India, Tailandia, Vietnam y zonas de China, Corea, Japón y muchas islas del Pacífico. Se conocen reservorios animales, como gatos y monos.

### Enfermedades clínicas

Algunos pacientes no muestran signos de enfermedad, a pesar de presentar una alta concentración de microfilarias en las muestras de sangre. Otros casos se manifiestan con síntomas agudos precoces, como fiebre, linfangitis, linfadenitis, escalofríos y crisis febriles recurrentes. Se cree que el cuadro agudo está causado por la respuesta inflamatoria frente a la presencia de gusanos adultos en fase de muda y de parásitos muertos o moribundos en el interior de los vasos linfáticos. Conforme progresa la infección, los ganglios linfáticos se hipertrofian, quizás con afectación de diversas partes del cuerpo, entre las que figuran las extremidades, el escroto y los testículos, a veces con formación de abscesos. Esto se debe a la obstrucción física de los vasos linfáticos causada por la presencia de gusanos adultos y por la reacción del hospedador. El proceso se puede complicar por infecciones bacterianas recurrentes que contribuyen al daño tisular. El engrosamiento y la hipertrofia de los tejidos infectados por los parásitos pueden conducir a un aumento del tamaño de dichos tejidos, sobre todo en las extremidades, que progresan hacia la **elefantiasis** filariásica. Este tipo de filariasis representa una parasitosis crónica que causa debilidad y desfiguración y requiere diagnóstico y tratamiento inmediatos. En ocasiones se observa ascitis y derrames pleurales por rotura de los linfáticos distendidos en las cavidades peritoneal o pleural.



Figura 83-16 Tinción con Giemsa de una microfilaria de *Wuchereria bancrofti* recubierta en un frotis de sangre; 245-295  $\mu\text{m}$  de longitud  $\times$  7-10  $\mu\text{m}$  de anchura.

### Diagnóstico de laboratorio

Durante los episodios inflamatorios agudos suele existir eosinofilia; sin embargo, es necesario demostrar las microfilarias en la sangre para establecer el diagnóstico definitivo. Al igual que en el paludismo, las microfilarias se pueden hallar en las extensiones sanguíneas teñidas con Giemsa en infecciones producidas por *W. bancrofti* y *B. malayi* (figs. 83-16 y 83-17). La concentración de las muestras de sangre anticoagulada y de orina representa también una técnica con valor diagnóstico. Las extensiones de la capa sobrenadante sirven para concentrar los leucocitos y son útiles para la detección de microfilarias. La presencia de un pequeño número de microfilarias en la sangre se puede detectar mediante una técnica de filtración con membrana, para la cual la sangre anticoagulada se mezcla con solución salina y se hace pasar a través de un filtro de membrana con poros de 5  $\mu\text{m}$ . Tras varios lavados con solución salina o agua destilada, el filtro puede examinarse al microscopio con el fin de visualizar las

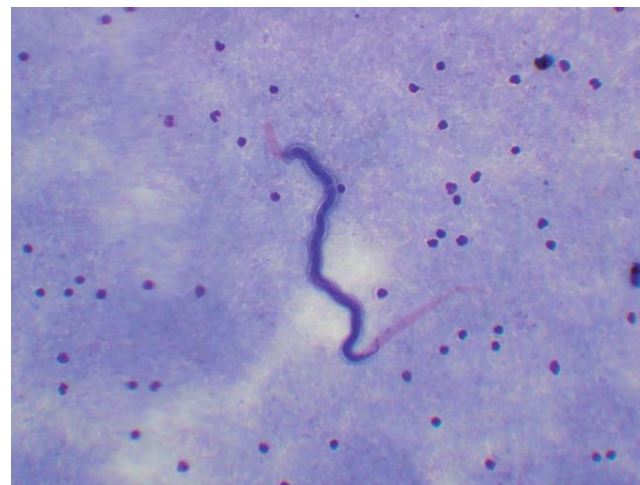
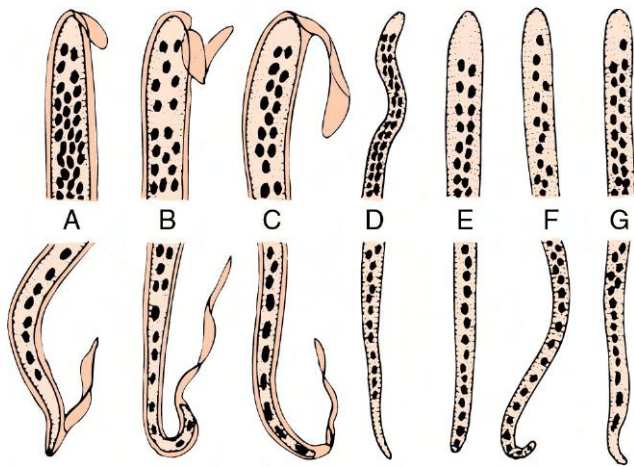


Figura 83-17 Tinción con Giemsa de una microfilaria de *Brugia malayi* recubierta en un frotis de sangre; 180-230  $\mu\text{m}$  de longitud  $\times$  5-6  $\mu\text{m}$  de anchura.



**Figura 83-18** Diferenciación de las microfilarias. La identificación se basa en la presencia de una vaina que cubre la larva, así como en la distribución de los núcleos en la región de la cola. **A**, *Wuchereria bancrofti*. **B**, *Brugia malayi*. **C**, *Loa loa*. **D**, *Onchocerca volvulus*. **E**, *Mansonella perstans*. **F**, *Mansonella streptocerca*. **G**, *Mansonella ozzardi*.

microfilarias vivas, o bien se seca, se fija y se tiñe como se hace con la extensión sanguínea fina.

Tanto *W. bancrofti* como *B. malayi* muestran tanto periodicidad nocturna como periodicidad subperiódica en la producción de microfilarias. La periodicidad nocturna da lugar a un gran número de microfilarias en las muestras de sangre que se obtienen durante la noche, mientras que en la forma subperiódica, las microfilarias están presentes en todo momento, con un máximo por la tarde.

*W. bancrofti*, *B. malayi* y *Loa loa* presentan una vaina en el estadio de microfilaria. Éste puede ser el primer paso para identificar los tipos específicos de filarias. La identificación más exacta se basa en el estudio de las estructuras de la cabeza y la cola (fig. 83-18). Desde el punto de vista clínico, la identificación exacta de la especie no reviste una excesiva importancia puesto que el tratamiento de todas las filariasis es idéntico, con la excepción de *Onchocerca volvulus*.

En los laboratorios de referencia se dispone también de pruebas serológicas para el diagnóstico. La detección de los antígenos de las filarias circulantes es prometedora, pero no se dispone de ella en todos los centros.

### Tratamiento, prevención y control

El tratamiento proporciona escasos efectos beneficiosos en la mayoría de los casos de filariasis linfática crónica debido a la cicatrización y al linfedema. En la actualidad, el tratamiento va dirigido contra la fase de microfilaria. El descubrimiento del endosimbionte bacteriano *Wolbachia* suscita la posibilidad de utilizar antibióticos como la doxiciclina para combatir al gusano adulto. Esto es importante porque hasta la fecha no existen fármacos eficaces para tratar la fase adulta de estos gusanos parasitarios. El fármaco de elección para tratar las infecciones por microfilarias de *W. bancrofti* y *B. malayi* es la dietilcarbamazina (DEC). Se puede emplear también ivermectina y albendazol, a menudo combinados con DEC. La terapia de soporte y la cirugía para la obstrucción linfática pueden tener alguna utilidad estética. La formación sobre las infecciones filariáticas, el control de los mosquitos, el uso de prendas protectoras y de repelentes de insectos y el tratamiento de las infecciones para prevenir la transmisión son medidas esenciales. El control de las infecciones por

*B. malayi* resulta más difícil debido a la presencia de la entidad en los reservorios animales.

## LOA LOA

### Fisiología y estructura

El ciclo vital de *Loa loa* es similar al ilustrado en la figura 83-15, excepto por la participación como vector de una mosca picadora llamada *Chrysops*, la mosca del mango. Aproximadamente 6 meses después de la exposición comienza la producción de microfilarias, que puede persistir durante 17 años o más. Los gusanos adultos pueden migrar a través de los tejidos subcutáneos, los músculos y la parte anterior del ojo.

### Epidemiología

*L. loa* se limita a la selva tropical ecuatorial de África y es endémico en las regiones tropicales de África occidental, la cuenca del Congo y ciertas zonas de Nigeria. Los monos de esas áreas actúan como reservorios en el ciclo vital y la mosca del mango funciona como vector del parásito.

### Enfermedades clínicas

Los síntomas no suelen aparecer hasta aproximadamente un año después de la picadura de la mosca, ya que los gusanos tardan mucho tiempo en llegar a la fase adulta. Uno de los primeros signos de infección son los llamados **edemas de Calabar** o **fugitivos**. Esas tumefacciones son transitorias y suelen aparecer en las extremidades, y se producen cuando los gusanos migran a través de los tejidos subcutáneos para dar lugar a extensas áreas nodulares, dolorosas y pruriginosas. Dada la presencia de eosinofilia (50-70%), se cree que los edemas de Calabar son una consecuencia de las reacciones alérgicas frente a los gusanos o frente a sus productos metabólicos.

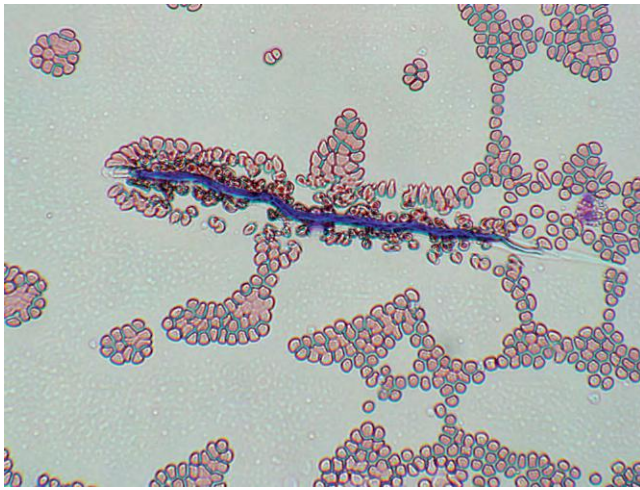
Los gusanos *L. loa* adultos pueden migrar también bajo la conjuntiva y producir irritación, congestión dolorosa, edema de los párpados y trastornos de la visión. Como es natural, la presencia de un gusano en el ojo puede causar una ansiedad considerable en el paciente. Es posible que la infección se prolongue durante mucho tiempo y en algunos casos cursa sin síntomas.

### Diagnóstico de laboratorio

La observación clínica de edemas de Calabar o la migración de los gusanos en el ojo, combinada con eosinofilia, deben alertar al médico para que considere la posibilidad de infección por *Loa loa*. Se pueden hallar microfilarias en la sangre (fig. 83-19). A diferencia de otras filarias, *L. loa* se puede detectar en la sangre, en especial durante las horas diurnas. Las pruebas serológicas pueden ser útiles para confirmar el diagnóstico, aunque su disponibilidad es escasa.

### Tratamiento, prevención y control

La DEC es eficaz tanto frente a los gusanos adultos como frente a las microfilarias; sin embargo, la destrucción de los parásitos puede inducir reacciones alérgicas graves que exigen tratamiento con corticoides. Se ha demostrado que el albendazol o la ivermectina son eficaces para reducir la carga de microfilarias. Es posible conseguir la eliminación quirúrgica de los gusanos que migran a través del ojo o el puente nasal tras inmovilizarlos mediante la instilación de unas cuantas gotas de cocaína al 10%. Se considera esencial la formación respecto a la infección y su vector, sobre todo en los individuos que llegan a zonas con endemidad conocida. La protección frente a las picaduras de moscas con mosquiteros, prendas de



**Figura 83-19** Tinción con Giemsa de una microfilaria de *Loa loa* recubierta en un frotis de sangre; 230-250  $\mu\text{m}$  de longitud  $\times$  6-9  $\mu\text{m}$  de anchura.

vestir apropiadas y repelentes de insectos, junto con el tratamiento de los individuos infectados, son también fundamentales para reducir la incidencia de la infección. Sin embargo, la presencia del parásito en reservorios animales (p. ej., monos) limita la posibilidad de controlar la enfermedad.

## GÉNERO *MANSONELLA*

Las infecciones filariásicas por parásitos pertenecientes al género *Mansonella* son menos importantes que las ya descritas, pero los médicos deben conocerlas, ya que existe la posibilidad de encontrar pacientes con estas infecciones. En numerosas ocasiones cursan sin síntomas, pero también pueden manifestarse con dermatitis, linfadenitis, hidrocele y, rara vez, obstrucción linfática con elefantiasis.

Todas las especies de *Mansonella* tienen un estadio en su desarrollo de microfilarias sin vainas que se pueden encontrar en la sangre y en los tejidos subcutáneos, y se transmiten a través de moscas del agua (género *Culicoides*) o moscas negras (género *Simulium*). La ivermectina es el tratamiento de elección para *M. ozzardi* y *M. streptocerca*, mientras que la DEC se emplea para *M. perstans*. La identificación a nivel de especie, si se desea hacer, puede obtenerse con extensiones sanguíneas, teniendo en cuenta la estructura de las microfilarias (v. fig. 83-18). También se dispone de pruebas serológicas.

La prevención y el control de la infección requieren medidas basadas en el uso de repelentes de insectos, mosquiteras y otras precauciones, al igual que ocurre con otras enfermedades transmitidas por insectos.

## *MANSONELLA PERSTANS*

*M. perstans* se distribuye sobre todo en ciertas partes de África tropical y en América Central y del Sur. Puede producir reacciones cutáneas alérgicas y edemas de Calabar similares a los originados por *L. loa*. Los chimpancés y los gorilas actúan como reservorios.

## *MANSONELLA OZZARDI*

*M. ozzardi* se distribuye básicamente en América Central y del Sur y en las Antillas. Puede producir hipertrofia de los ganglios linfáticos y, en algunos casos, hidrocele. No se conoce ningún hospedador reservorio de este parásito.

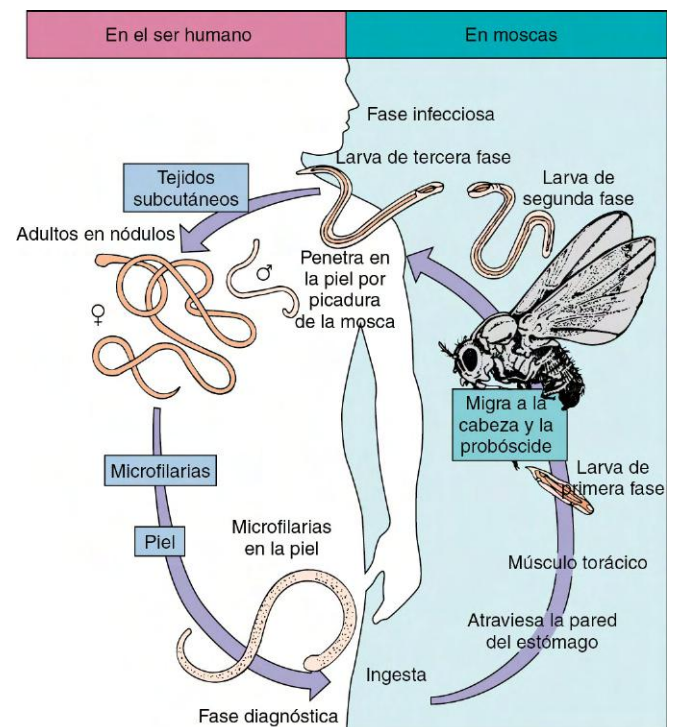
## *MANSONELLA STREPTOCERCA*

*M. streptocerca* se distribuye sobre todo en África, especialmente en la cuenca del río Congo. Puede producir edema cutáneo y, rara vez, una forma de elefantiasis. Los monos actúan como reservorios.

## *ONCHOCERCA VOLVULUS*

### Fisiología y estructura

La infección es consecuencia de la transmisión de larvas de *O. volvulus* a través de la piel durante la picadura del vector *Simulium* o mosca negra (fig. 83-20). Las larvas migran desde la piel hasta el tejido subcutáneo y se transforman en machos y hembras adultos. Los gusanos adultos se encapsulan en nódulos subcutáneos fibrosos, en cuyo interior pueden permanecer viables hasta 15 años. La hembra, después de ser fecundada por el macho, comienza a producir hasta 2.000 microfilarias sin vaina diarias. Las microfilarias salen de la cápsula y migran hasta la piel, el ojo y otros tejidos corporales. Esas microfilarias sin vaina presentes en la piel son infecciosas para las moscas negras que pican a una persona portadora. Hay que destacar que todos los gusanos individuales y todas las etapas del ciclo vital contienen los **endosimbiontes bacterianos *Wolbachia***. En la actualidad se conoce que la eliminación de los endosimbiontes mediante tratamiento antibiótico produce inhibición del desarrollo de los gusanos, bloquea la embriogénesis y la fertilidad y reduce la viabilidad de los gusanos. Se piensa que diversas vías bioquímicas que se encuentran intactas en *Wolbachia*, pero ausentes o incompletas en el nematodo, incluyendo la biosíntesis de cofactores enzimáticos, nucleótidos y hemo, pueden ser la contribución de la bacteria a la biología del nematodo.



**Figura 83-20** Ciclo vital de *Onchocerca volvulus*.



## Epidemiología

*O. volvulus* es endémico en muchas partes de África, sobre todo en las cuencas de los ríos Congo y Volta. En el hemisferio occidental también se distribuye en numerosos países de América Central y del Sur. La **oncocercosis** afecta a más de 18 millones de individuos en todo el mundo y causa ceguera en aproximadamente el 5% de los infectados.

Actúan como vectores varias especies de moscas negras del género *Simulium*, pero ninguna tiene un nombre tan apropiado como el vector principal *Simulium damnosum* («mosca negra dañina»). Esta mosca negra, o mosca de los búfalos, cría en riachuelos de aguas rápidas, lo que hace casi imposible el control o la erradicación mediante insecticidas puesto que las sustancias químicas son arrastradas rápidamente de los huevos y las larvas.

La prevalencia de infección es mayor en los varones en las zonas endémicas debido a que suelen trabajar cerca de ríos donde crían las moscas negras. Los estudios en áreas endémicas de África han demostrado que el 50% de los varones sufren ceguera total antes de los 50 años de edad. Esto explica el nombre común de **ceguera del río**, con el que se conoce a la oncocercosis. El temor a la enfermedad ha creado un problema adicional en muchas partes de África, pues aldeas completas abandonan las tierras fértiles próximas a los ríos que podrían producir una cantidad considerable de alimentos. Al huir de la enfermedad, las poblaciones migratorias se asientan a continuación en áreas donde se enfrentan a hambrunas.

## Enfermedades clínicas (caso clínico 83-4)

La oncocercosis clínica se caracteriza por la afectación de la piel, el tejido subcutáneo, los ganglios linfáticos y los ojos. Las manifestaciones clínicas de la infección se deben a la reacción inflamatoria aguda y crónica frente a los antígenos liberados por la microfilaria conforme migra a través de los tejidos. El período de incubación desde las larvas infecciosas hasta los gusanos adultos varía entre algunos meses y 1 año. La parasitosis se manifiesta con fiebre, eosinofilia y urticaria. Cuando los gusanos maduran, copulan y producen microfilarias, comienzan a aparecer nódulos subcutáneos que pueden encontrarse en cualquier parte del cuerpo. Esos nódulos son más peligrosos cuando aparecen en la cabeza y el cuello debido a que las microfilarias pueden migrar hasta los ojos y causar daños tisulares graves con riesgo de ceguera. Se cree que la enfermedad ocular se debe a una combinación de la invasión directa por microfilarias y al depósito de complejos antígeno-anticuerpo en el seno de los tejidos oculares. En la actualidad se sabe que el endosimbionte bacteriano *Wolbachia* desempeña un papel importante en la patogenia inflamatoria de la oncocercosis. La liberación de *Wolbachia* en la córnea tras la muerte de la microfilaria produce edema y opacidad corneal al inducir la infiltración y la activación de neutrófilos y macrófagos en el estroma corneal. El cuadro clínico evoluciona desde la conjuntivitis con fotofobia hasta la queratitis puntiforme y esclerosante. También es posible la enfermedad ocular interna, con uveítis anterior, coriorretinitis y neuritis óptica.

En la piel, el proceso inflamatorio conduce a pérdida de elasticidad y áreas de despigmentación, engrosamiento y atrofia. Diversas alteraciones cutáneas guardan relación con la presencia del parásito, entre las que cabe citar prurito, hiperqueratosis y engrosamiento mixedematoso. Una forma de elefantiasis, conocida como **ingle colgante**, aparece cuando los nódulos que albergan al parásito se localizan en la proximidad de los genitales.

## CASO CLÍNICO 83-4

### Oncocercosis

Imtiaz y cols. (*Infect Med* 22:187-189, 2005) describieron el caso de un varón de 21 años que emigró de Sudán a EE.UU. Un año antes de presentar un exantema maculopapuloso con prurito importante. El exantema y el prurito tenían 3-4 años de evolución. Previamente, el paciente había recibido múltiples tratamientos por este trastorno, incluidos corticoides, pero sin mejorar. El paciente no refería síntomas sistémicos, aunque tenía visión borrosa. A la exploración física, la piel estaba algo engrosada en distintas regiones corporales y presentaba lesiones maculopapulosas dispersas con aumento de la pigmentación; algunas lesiones tenían nódulos queloides y estaban arrugadas. No se palpaban adenopatías. El resto de la exploración era normal.

Dada la presencia de un intenso prurito que no respondía al tratamiento, con visión borrosa, y la prevalencia de oncocercosis en su país de origen, se obtuvieron muestras de biopsia de la piel de la región escapular. El estudio histológico identificó microfilarias de *Onchocerca volvulus*. Se recetó ivermectina y el paciente respondió al tratamiento. La oncocercosis, aunque es rara en EE.UU., se debe tener en consideración en inmigrantes y expatriados con síntomas sugestivos cuando proceden de regiones en las que esta enfermedad es endémica.

## Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico de oncocercosis se establece mediante la demostración de la presencia de las microfilarias en preparaciones de piel tomada de la región infraescapular o glútea. La muestra se obtiene elevando la piel con una aguja y afeitando la capa epidérmica con una cuchilla. La muestra se incuba en solución salina durante varias horas y después se inspecciona con un microscopio de disección para visualizar microfilarias sin vaina (fig. 83-21). En los pacientes con enfermedad ocular, el microorganismo se puede observar también en la cámara anterior con la ayuda de una lámpara de hendidura. Los métodos serológicos que utilizan antígenos recombinantes, igual que la reacción en cadena de la polimerasa, han sido útiles para detectar el ácido desoxirribonucleico (ADN) de *oncocerca* en biopsias cutáneas.

## Tratamiento, prevención y control

Muchas veces se procede a la extirpación quirúrgica del nódulo encapsulado para eliminar los gusanos adultos y detener la producción de microfilarias (fig. 83-22). Además, se recomienda el tratamiento con ivermectina. Una única dosis oral de ivermectina (150 mg/kg) reduce considerablemente el número de microfilarias en la piel y los ojos, disminuyendo así la posibilidad de desarrollar un cuadro de oncocercosis incapacitante. En las zonas endémicas se puede repetir la dosis de ivermectina cada 6-12 meses para mantener la supresión de las microfilarias dérmicas y oculares. La supresión de las microfilarias en la piel reduce la transmisión del parásito al vector, por lo que el tratamiento masivo puede representar una estrategia útil para la prevención de la oncocercosis. Actualmente no se dispone de ningún indicio de peso acerca de la adquisición de resistencia a ivermectina por *O. volvulus*; no obstante, es conveniente considerar la posibilidad de aparición de resistencia cuando se emplee un único fármaco para controlar

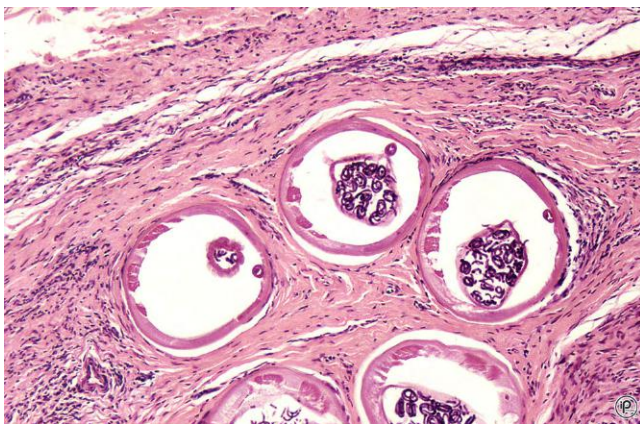


**Figura 83-21** Tinción con Giemsa de una microfilaria de *Onchocerca volvulus* sin cubierta; 300-315  $\mu\text{m}$  de longitud  $\times$  5-9  $\mu\text{m}$  de anchura.

la parasitosis con dosis variables a lo largo de un período prolongado. Ensayos clínicos realizados en humanos con fármacos frente a *Wolbachia*, como la doxiciclina, han demostrado actividad esterilizante y macrofilaricida. Por tanto, se recomienda la administración de 200 mg/día de doxiciclina durante 6 semanas a los pacientes en los que se desea la mayor actividad macrofilaricida posible y que se han desplazado de las áreas endémicas con transmisión de la enfermedad persistente.

Es esencial la formación acerca de la enfermedad y la transmisión por la mosca negra. La protección frente a las picaduras mediante el uso de prendas protectoras, mosquiteros y repelentes de insectos, así como el diagnóstico y el tratamiento rápidos de las infecciones para prevenir la nueva transmisión, son medidas importantes.

Aunque el control de la reproducción de las moscas negras resulta complicado debido al arrastre de los insecticidas por el agua de los ríos, es posible que algún método de control biológico del vector comporte la disminución de la reproducción de las moscas y la transmisión de la parasitosis.



**Figura 83-22** Corte transversal de una hembra adulta de *Onchocerca volvulus* en un nódulo escindido en el que se aprecia la presencia de abundantes microfilarias.

## DIROFILARIA IMMITIS

Varias filarias transmitidas por mosquitos infectan a perros, gatos, mapaches y linceos en la naturaleza y, en ocasiones, al ser humano. *Dirofilaria immitis*, el **gusano del corazón del perro**, es notorio por formar una bola con consecuencias mortales en el corazón de los perros. Este nematodo puede infectar también al ser humano, produciendo un nódulo subcutáneo o una **lesión numular** en el pulmón. Sólo muy rara vez se han encontrado esos gusanos en el corazón humano.

La lesión numular en el pulmón plantea un problema diagnóstico tanto para el radiólogo como para el cirujano, ya que remeda un tumor maligno que ha de ser eliminado con cirugía. No obstante, ninguna de las pruebas de laboratorio disponibles en la actualidad puede proporcionar un diagnóstico exacto de **dirofilariasis**. La eosinofilia periférica es rara y las características radiográficas resultan insuficientes para distinguir entre dirofilariasis pulmonar y carcinoma broncogénico. Las pruebas serológicas no son suficientemente específicas o sensibles como para evitar la intervención quirúrgica. El diagnóstico definitivo se establece cuando se examina al microscopio la muestra quirúrgica, lo que revela las típicas secciones transversales del parásito.

La transmisión de las infecciones por filarias se puede controlar mediante la lucha contra los mosquitos y el uso profiláctico de ivermectina en los perros.

## DRACUNCULUS MEDINENSIS

El nombre *Dracunculus medinensis* significa «pequeño dragón de Medina». Se trata de una infección muy antigua que, según algunos autores, correspondería a la «serpiente ardiente» descrita por Moisés durante el paso de los israelitas por el mar Rojo.

### Fisiología y estructura

*D. medinensis* no es un gusano filariásico, sino un nematodo tisular con importancia médica en muchas partes del mundo. Estos gusanos tienen un ciclo vital muy simple que requiere agua dulce y un microcrustáceo (**copépodo**) del género *Cyclops* (fig. 83-23). Cuando los copépodos que albergan larvas de *D. medinensis* son ingeridos con el agua por el ser humano y por otros mamíferos, la infección comienza con la liberación de las larvas en el estómago. Las larvas atraviesan la pared del tubo digestivo y migran al espacio retroperitoneal, donde maduran. No son microfilarias y no aparecen en la sangre ni en otros tejidos. Los machos y las hembras adultos copulan en el retroperitoneo y las hembras fecundadas migran después a los tejidos subcutáneos, generalmente de las extremidades. La presencia de la hembra grávida da lugar a la formación de una vesícula en el tejido del hospedador que acaba por ulcerarse. Una vez formada por completo la úlcera, el gusano empuja un asa de útero a través de ella. En contacto con el agua libera las larvas. Las larvas son ingeridas después por los copépodos de agua dulce y se convierten en infecciosas para las personas o los animales que consumen agua contaminada por el microcrustáceo *Cyclops*.

### Epidemiología

*D. medinensis* se encuentra en muchas partes de Asia y África Ecuatorial y se estima que unos 10 millones de personas están infectadas. Entre los reservorios se incluyen perros y muchos

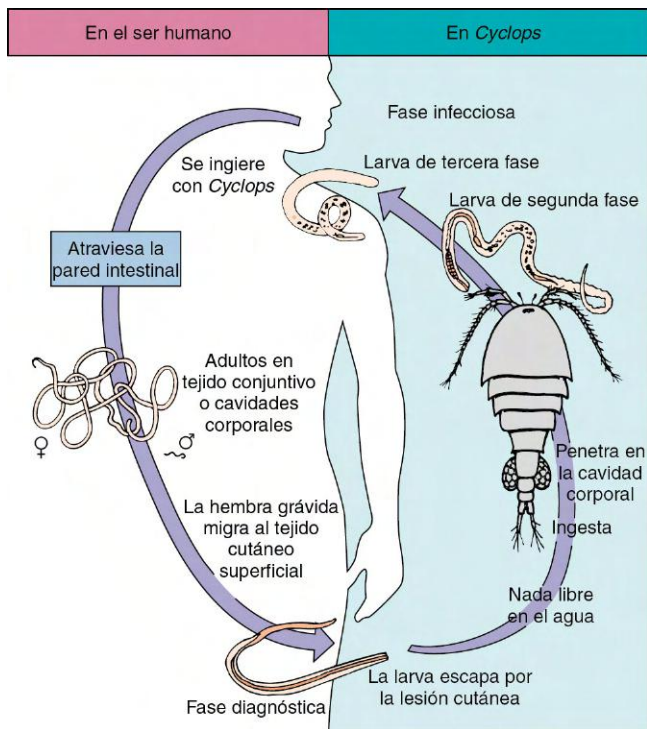


Figura 83-23 Ciclo vital de *Dracunculus medinensis*.

otros animales de pelo que entran en contacto con el agua dulce contaminada por copépodos infecciosos.

Las infecciones en el ser humano se deben generalmente a la ingesta de agua de los llamados «**pozos de escalones**», donde los individuos permanecen de pie o se bañan, momento en que la hembra del gusano descarga larvas desde las lesiones de brazos, piernas, pies y tobillos para infectar a los microorganismos pertenecientes a *Cyclops* presentes en el agua. Los estanques y embalses actúan a veces como fuentes de infección cuando las personas beben agua.

### Enfermedades clínicas

Los síntomas de la infección no suelen aparecer hasta que la hembra grávida crea la vesícula y la úlcera en la piel para liberar las larvas. Esto suele ocurrir 1 año después de la exposición inicial. En la zona de la úlcera existe eritema y dolor, así como signos de reacción alérgica frente al parásito. También son posibles la formación de abscesos y la infección bacteriana secundaria, que aumentan la destrucción tisular y la reacción inflamatoria, con dolor intenso y necrosis cutánea.

Si el gusano se rompe al intentar extraerlo, aumenta la reacción tóxica, mientras que si muere y se calcifica puede dar lugar a la formación de nódulos y a la aparición de una reacción alérgica. Cuando la hembra grávida ha descargado todas sus larvas, puede retraerse hacia tejidos más profundos, donde experimenta reabsorción gradual, o simplemente es expulsada al exterior.

### Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico se basa en la observación de la úlcera típica y la irrigación de forma abundante con agua para recuperar las larvas del gusano que salen de ella. En ocasiones, el examen radiológico revela la presencia de gusanos en varias partes del cuerpo.



Figura 83-24 Extracción de un gusano de *Dracunculus medinensis* adulto a través de la úlcera enrollándolo lentamente alrededor de un palito. (De Binford CH, Conner DH: *Pathology of tropical and extraordinary diseases*, Washington, DC, 1976, Armed Forces Institute of Pathology.)

### Tratamiento, prevención y control

El antiguo método de enrollar lentamente el gusano sobre un palito se emplea todavía en muchas zonas endémicas (fig. 83-24). La extirpación quirúrgica es un procedimiento práctico y fiable. No se dispone de ningún indicio acerca de un efecto directo de los fármacos quimioterápicos frente a *D. medinensis*, aunque algunos bencimidazoles pueden ejercer un efecto antiinflamatorio y eliminar el parásito o facilitar su extirpación quirúrgica. El tratamiento con mebendazol se ha asociado a una migración aberrante de los gusanos, lo que hace aumentar la probabilidad de que se dirijan a localizaciones anatómicas diferentes de las extremidades inferiores.

La formación sobre el ciclo vital del gusano y para evitar el contacto con agua contaminada por *Cyclops* es muy importante. Es esencial prohibir el baño y el lavado de ropa en los pozos. En las zonas endémicas se debe hervir el agua antes de consumirla. También son útiles el tratamiento químico del agua y el uso de peces depredadores de *Cyclops*. El diagnóstico y el tratamiento inmediatos de los pacientes infectados limitan, igualmente, la transmisión. Estas medidas preventivas se han incorporado en un plan global para eliminar la dracunculosis con enorme éxito. La incidencia anual de esta enfermedad se ha reducido en todo el mundo un 98% y se ha erradicado por completo en siete países.

### CASO CLÍNICO Y PREGUNTAS

Un cazador volvió recientemente de una expedición al Polo Norte con un cuadro de tumefacción facial y mialgias en los brazos, el tórax y los muslos. Durante la expedición mató un oso polar y, como parte del «ritual», se comió un trozo crudo de músculo cardíaco del oso.

1. ¿Cuál es la etiología probable de sus síntomas?
  - a. *A. lumbricoides*
  - b. *S. stercoralis*

- c. *A. duodenale*
  - d. *T. spiralis*
2. ¿Cómo establecería el diagnóstico?
  3. ¿Cómo trataría a este paciente?

---

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

### BIBLIOGRAFÍA

- Barry M: The tail end of guinea worm—global eradication without a drug or a vaccine, *N Engl J Med* 356:2561-2564, 2007.
- Despommier D: Toxocariasis: clinical aspects, epidemiology, medical ecology and molecular aspects, *Clin Microbiol Rev* 16:265-272, 2003.
- Fink DL, Nutman TB: Filarial nematodes. In Versalovic J, et al, editor: *Manual of clinical microbiology*, ed 10, Washington, DC, 2011, American Society for Microbiology Press.
- García LS: *Diagnostic medical parasitology*, ed 5, Washington, DC, 2005, American Society for Microbiology Press.
- Gavin PJ, Kazacos KR, Shulman ST: Baylisascariasis, *Clin Microbiol Rev* 18:703-718, 2005.
- Gottstein B, et al: Epidemiology, treatment, and control of trichinellosis, *Clin Microbiol Rev* 22:127-145, 2009.
- Hotez PJ, et al: Helminth infections: the great neglected tropical diseases, *J Clin Invest* 118:1311-1321, 2008.
- Hotez PJ, et al: Hookworm infection, *N Engl J Med* 351:799-807, 2004.
- James CE, et al: Drug resistance mechanisms in helminths: is it survival of the fittest? *Trends Parasitol* 25:328-335, 2009.
- Keiser PB, Nutman TB: *Strongyloides stercoralis* in the immunocompromised population, *Clin Microbiol Rev* 17:208-217, 2004.
- Procop GW, Neafie RC: Less common helminths. In Versalovic J, et al, editor: *Manual of clinical microbiology*, ed 10, Washington, DC, 2011, American Society for Microbiology Press.
- Sheorey H, Biggs BA, Traynor P: Nematodes. In Versalovic J, et al, editor: *Manual of clinical microbiology*, ed 10, Washington, DC, 2011, American Society for Microbiology Press.
- Tamarozzi F, et al: Onchocerciasis: the role of *Wolbachia* bacterial endosymbionts in parasite biology, disease pathogenesis, and treatment, *Clin Microbiol Rev* 24:459-468, 2011.

## RESPUESTAS

1. Los nematodos que pueden infectar el intestino humano son *Ascaris*, *E. vermicularis*, *T. trichiura*, *A. duodenale*, *N. americanus* y *S. stercoralis* (v. tabla 83-1).

2. El nematodo más probable en el caso presentado es *A. lumbricoides*. De entre los nematodos intestinales, los que presentan gusanos en las heces son *E. vermicularis*, *A. lumbricoides* y *S. stercoralis* (forma larvaria). En las heces también pueden observarse los huevos de *A. duodenale*, *N. americanus*, *T. trichiura*, *E. vermicularis* y *A. lumbricoides*.

3. El mecanismo de adquisición más probable es a través de la ruta fecal-oral.

4. Los pacientes infectados por *A. lumbricoides* no presentan riesgo de autoinfección.

5. El ciclo vital de *Ascaris* incluye la eliminación del huevo fertilizado en las heces, seguido de un período de maduración en el suelo. Este último período es necesario para que el huevo sea infeccioso. La forma infecciosa es ingerida y la larva del gusano es liberada y migra a través del torrente sanguíneo hasta la circulación hepática, cardíaca y pulmonar. Las larvas son liberadas en los alvéolos pulmonares, donde crecen y maduran, y por último se eliminan con la tos, se tragan y vuelven al intestino delgado. Los gusanos macho y hembra maduran en el intestino delgado, se reproducen e inician la producción de huevos.

6. *Ascaris* puede producir diversos síntomas extraintestinales, desde neumonitis a obstrucción y perforación intestinal. La migración de los gusanos adultos al árbol biliar y al hígado puede producir lesiones tisulares graves y los síntomas correspondientes. La invasión extraintestinal puede ser estimulada como respuesta a la fiebre, a fármacos distintos a los empleados para tratar la ascariasis y a los anestésicos.

## CASO CLÍNICO: RESPUESTAS

1. d. *T. spiralis*.

2. El signo diagnóstico más característico de la triquinosis es la leucocitosis con predominancia eosinófila. El diagnóstico depende en gran medida de la correlación entre los síntomas y los resultados de las pruebas de laboratorio con una historia clínica minuciosa. La confirmación puede lograrse mediante biopsia muscular o detección serológica de anticuerpos anti-*Trichinella*.

3. El tratamiento de la triquinosis es principalmente sintomático, ya que no existen fármacos antiparasitarios eficaces para las larvas tisulares. El tratamiento de los gusanos adultos en el intestino con mebendazol puede detener la producción de nuevas larvas. Para los síntomas graves se recomienda el tratamiento con corticoides junto con tiabendazol o mebendazol.

# Trematodos

Un varón egipcio de 45 años de edad es enviado para evaluación de un cuadro de hematuria y polaquiuria de 2 meses de duración. El paciente había vivido en Oriente Medio la mayor parte de su vida, pero durante el último año residía en EE.UU. No refirió problemas renales o urológicos previos. La exploración física no mostró datos de interés. Una muestra de la porción media de la micción mostró hematuria macroscópica.

1. ¿Cuál es el diagnóstico diferencial de la hematuria en este paciente?
2. ¿Cuál es el agente etiológico del proceso urológico de este paciente?
3. ¿Cuáles son los factores de riesgo para esta infección?
4. ¿Cuáles son las principales complicaciones de esta infección?
5. ¿Cómo se trata esta enfermedad?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

Los trematodos (**duelas**) forman parte de Platyhelminthes y, en general, son gusanos planos carnosos filiformes (fig. 84-1). Suelen estar dotados de dos ventosas musculares: una ventosa oral, que representa el comienzo de un aparato digestivo incompleto, y otra ventral, que representa simplemente un órgano de adherencia. El aparato digestivo consiste en tubos laterales que no se unen, sino que forman una abertura de excreción. La mayoría de los trematodos son **hermafroditas**; tienen órganos reproductores tanto masculinos como femeninos. Los esquistosomas constituyen la única excepción: tienen cuerpos cilíndricos (como los nematodos) y existen gusanos machos y hembras.

Todos los trematodos requieren hospedadores intermediarios para completar el ciclo vital y, sin excepciones, los primeros hospedadores intermediarios son moluscos (caracoles y almejas). En esos hospedadores tiene lugar un ciclo de reproducción asexual, que representa un tipo de propagación de las células germinales. Algunos trematodos necesitan varios hospedadores intermediarios secundarios antes de alcanzar el hospedador final y transformarse en parásitos adultos. Esta variación se explica en los apartados de las especies individuales.

Los huevos de los trematodos están equipados con una tapadera en la parte superior de la cáscara, denominada **opérculo**, que se abre para permitir la salida de la larva en busca del caracol hospedador adecuado. Los huevos de los esquistosomas no tienen opérculo; la cáscara del huevo se rompe para liberar la larva. La [tabla 84-1](#) resume las características de los principales trematodos de importancia médica.

## FASCIOLOPSIS BUSKI

Se conocen varios trematodos intestinales; entre ellos *Fasciolopsis buski* (v. fig. 84-1), *Heterophyes heterophyes*, *Metagonimus yokogawai*, *Echinostoma ilocanum* y *Gastrodiscoides hominis*. *F. buski* es el trematodo intestinal más grande, más frecuente y de más importancia desde el punto de vista médico. Los demás son semejantes a *F. buski* en muchos aspectos (epidemiología, enfermedades clínicas, tratamiento) y no se describen en este capítulo. No obstante, es importante que los médicos conozcan la relación que existe entre las distintas clases de trematodos.

## Fisiología y estructura

Este trematodo intestinal de gran tamaño tiene un ciclo vital típico (fig. 84-2). El ser humano ingiere la larva enquistada (**metacercaria**) al pelar con los dientes la cáscara de plantas acuáticas (p. ej., castañas de agua). Las metacercarias se separan de la cáscara y son deglutidas para transformarse en trematodos inmaduros en el interior del duodeno. El trematodo se adhiere a la mucosa del intestino delgado a través de dos ventosas musculares, se transforma en una forma adulta y se autofecunda. La producción de huevos comienza 3 meses después del contagio inicial. Los huevos con opérculo pasan al agua con las heces, se abre el opérculo en la parte superior de la cáscara y se libera la fase larvaria capaz de nadar libremente (**miracidio**). Las glándulas del extremo anterior puntiagudo del miracidio secretan sustancias líticas que permiten la penetración de los tejidos blandos de los caracoles. Una vez en el tejido del caracol, el miracidio atraviesa una serie de fases con propagación asexual de las células germinales. La fase final en el caracol (**cercaria**) es una forma capaz de nadar libremente, enquistarse en la vegetación acuática cuando sale del hospedador y convertirse en metacercaria, que constituye la forma infecciosa.

## Epidemiología

La distribución de *F. buski* depende de la distribución del caracol hospedador y el parásito se encuentra sólo en China, Vietnam, Tailandia, ciertas zonas de Indonesia, Malasia e India. Los cerdos, perros y conejos actúan como reservorios en esas áreas endémicas.

## Enfermedades clínicas

Los síntomas de la infección por *F. buski* guardan relación directa con la carga de gusanos en el intestino delgado. La adherencia de los trematodos a la pared intestinal puede producir inflamación, formación de úlceras y hemorragia. Las infecciones graves provocan molestias abdominales semejantes a las de una úlcera duodenal, así como diarrea. Las deposiciones pueden ser profusas, resulta común un síndrome de hipoabsorción semejante al de la giardiasis y puede producirse obstrucción intestinal. También existe eosinofilia



**Figura 84-1** *Fasciolopsis buski* adulta (tamaño real). (De Peters W, Pasvol G: *Atlas of tropical medicine and parasitology*, 6.ª ed., Filadelfia, 2007, Elsevier.)

marcada. La infección puede conducir a la muerte, aunque sólo en raras ocasiones.

### Diagnóstico de laboratorio

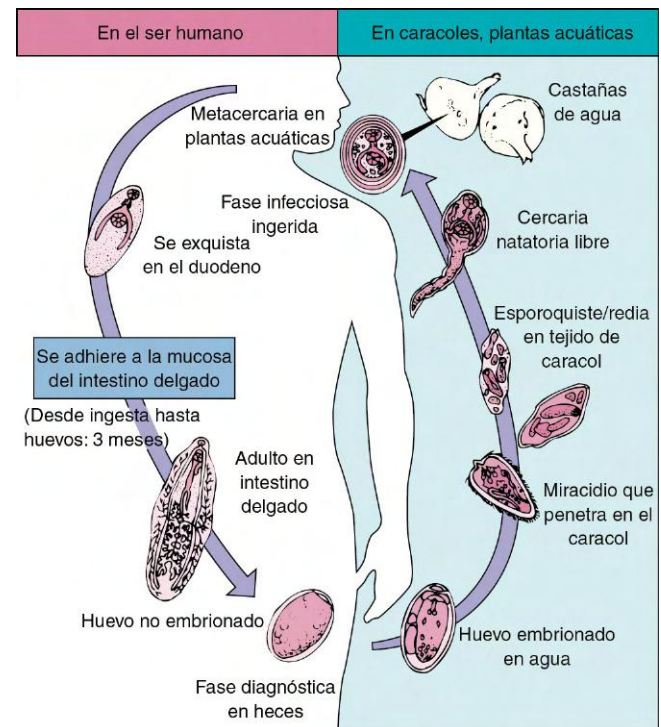
El examen de heces revela los huevos grandes dorados y teñidos de bilis, con un opérculo en la parte superior (fig. 84-3). El tamaño y el aspecto de los huevos de *F. buski* son semejantes a los del trematodo del hígado *Fasciola hepatica*, y habitualmente no se pueden diferenciar. Es raro encontrar parásitos adultos de gran longitud (aproximadamente 1,5-3 cm) (v. fig. 84-1) en las muestras fecales o en las muestras obtenidas durante una intervención quirúrgica.

### Tratamiento, prevención y control

El fármaco de elección es el prazicuantel; como alternativa se emplea niclosamida. La formación acerca de los riesgos asociados a las plantas acuáticas (sobre todo las castañas de agua), las condiciones sanitarias correctas y el control de las heces procedentes del ser humano reducirán la incidencia de la enfermedad. Además, es posible eliminar la población de caracoles mediante moluscocidas. Los casos de infección se deben tratar en una fase precoz con el fin de minimizar la transmisión. El control de los reservorios comporta, igualmente, la disminución de la transmisión del gusano.

## FASCIOLA HEPATICA

Se conocen varios trematodos hepáticos, entre los que figuran *F. hepatica*, *Opisthorchis sinensis*, *Opisthorchis felineus* y *Dicrocoelium dendriticum*. En este capítulo tan sólo se tratarán *F. hepatica* y *O. sinensis*, aunque a veces se encuentran



**Figura 84-2** Ciclo vital de *Fasciolopsis buski* (duela intestinal gigante).

huevo de otros trematodos en las heces de pacientes de otras áreas geográficas.

### Fisiología y estructura

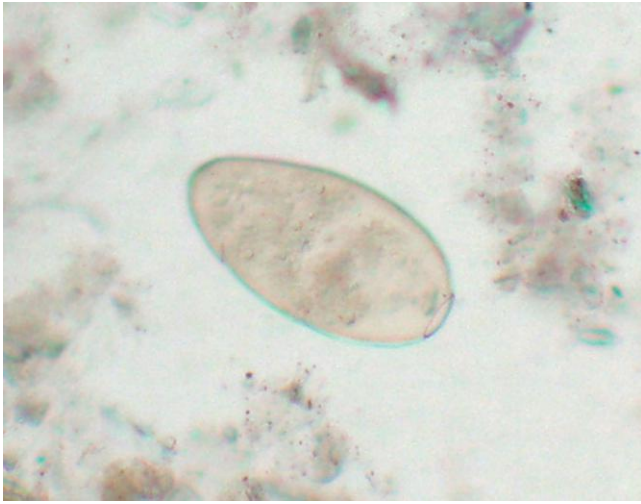
Conocido comúnmente como **duela hepática de la oveja**, *F. hepatica* es un parásito de los herbívoros (en particular ovejas y vacas) y del ser humano. Su ciclo vital (fig. 84-4) es parecido al de *F. buski*, y la infección en el ser humano se debe a la ingesta de berros que albergan las metacercarias enquistadas. Las larvas migran después a través de la pared duodenal, atraviesan la cavidad peritoneal, penetran en la cápsula del hígado, pasan a través del parénquima hepático y entran en los conductos biliares para convertirse en gusanos adultos. Aproximadamente 3 o 4 meses después del contagio, los trematodos adultos comienzan a producir huevos operculados de aspecto idéntico a los de *F. buski* en el examen de heces.

### Epidemiología

Se han descrito infecciones en zonas con ganadería ovina de todo el mundo en las que vive el caracol que actúa como hospedador intermediario, entre las que cabe citar

**Tabla 84-1** Trematodos de importancia médica

| Trematodo                                 | Nombre común               | Hospedador intermediario                  | Vector biológico                             | Hospedador reservorio  |
|---|----------------------------|---|--|--|
| <i>Fasciolopsis buski</i>                 | Duela intestinal gigante   | Caracol                                   | Plantas acuáticas (p. ej., castañas de agua) | Cerdos, perros, conejos, ser humano                          |
| <i>Fasciola hepatica</i>                  | Duela hepática de la oveja | Caracol                                   | Plantas acuáticas (p. ej., berros)           | Ovejas, vacas, ser humano                                    |
| <i>Opisthorchis (Clonorchis) sinensis</i> | Duela hepática china       | Caracol, peces de agua dulce              | Pescado crudo                                | Perros, gatos, ser humano                                    |
| <i>Paragonimus westermani</i>             | Duela pulmonar             | Caracol, cangrejos o gambas de agua dulce | Cangrejos y gambas crudos                    | Cerdos, monos, ser humano                                    |
| Género <i>Schistosoma</i>                 | Duela sanguínea            | Caracol                                   | Ninguno                                      | Primates, roedores, animales de compañía, ganado, ser humano |

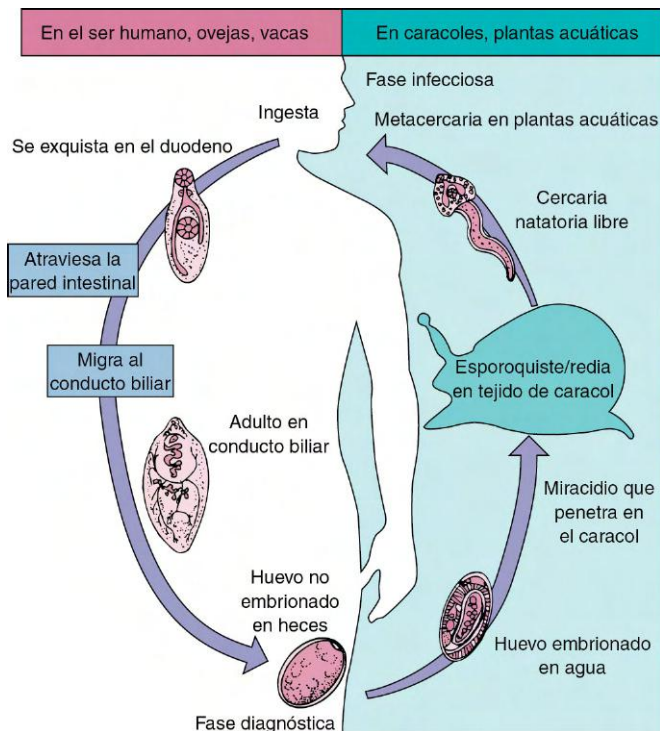


**Figura 84-3** Huevo de *Fasciolopsis buski*. Mide 130-150  $\mu\text{m}$  de longitud y 65-90  $\mu\text{m}$  de ancho y tiene un opérculo delgado en un extremo.

la antigua Unión Soviética, Japón, Egipto y muchos países latinoamericanos. Los brotes epidémicos guardan relación directa con el consumo de berros contaminados en zonas donde existen herbívoros infectados. La infección humana es infrecuente en EE.UU., pero se han descrito varios casos bien documentados en viajeros procedentes de áreas endémicas.

### Enfermedades clínicas (caso clínico 84-1)

La migración de las larvas a través del hígado produce irritación del órgano, con hipersensibilidad y hepatomegalia. De modo habitual se observa dolor en el cuadrante superior derecho, escalofríos y fiebre con eosinofilia marcada. Cuando los



**Figura 84-4** Ciclo vital de *Fasciola hepatica* (duela hepática de la oveja).

### CASO CLÍNICO 84-1

#### Fascioliasis

Echenique-Elizondo y cols. (*JOP* 6:36-39, 2005) describieron un caso de pancreatitis aguda por la duela hepática *Fasciola hepatica*. La paciente tenía 31 años y fue ingresada en el hospital por náuseas y dolor abdominal alto de aparición súbita. Era una mujer sana y no refería antecedentes de consumo de drogas o alcohol, cálculos en la vesícula ni traumatismos o cirugías abdominales. A la exploración física mostraba un dolor importante en la región epigástrica con tonos intestinales hipoactivos. La bioquímica sérica mostró aumento de las enzimas pancreáticas (amilasa, lipasa, fosfolipasa pancreática A2 y elastasa). Tenía leucocitosis y aumento de fosfatasa alcalina y bilirrubina. El nitrógeno ureico en sangre, la creatinina, la lactato deshidrogenasa y el calcio eran todos normales. La ecografía y la tomografía computarizada abdominales mostraron un aumento difuso del páncreas, y en la colangiografía se observó dilatación con numerosos defectos de repleción en el colédoco. Se realizó una esfinterotomía endoscópica y se extrajeron numerosas duelas de gran tamaño, que se reconocieron como *F. hepatica*. La paciente recibió tratamiento con una dosis oral única de triclabendazol (10 mg/kg). El seguimiento mostró una bioquímica normal sin datos de enfermedad a los 2 años de la intervención.

gusanos se establecen en los conductos biliares, la irritación mecánica y las secreciones tóxicas producen hepatitis, hiperplasia del epitelio y obstrucción biliar. Algunos parásitos atraviesan las áreas erosionadas de los conductos e invaden el hígado para producir focos necróticos conocidos como «carcoma hepática». En las infecciones graves es posible la invasión secundaria por bacterias y resulta común la cirrosis portal.

### Diagnóstico de laboratorio

El examen de heces revela la presencia de huevos operculados indistinguibles de los de *F. buski* (v. fig. 84-3). La falta de identificación exacta plantea un problema terapéutico, ya que el tratamiento no es igual para las dos infecciones. Mientras que *F. buski* responde al praziquantel, *F. hepatica* es resistente. El estudio de la bilis del paciente permite distinguir entre los dos parásitos; los huevos de *F. hepatica* están también presentes en la bilis, mientras que los de *F. buski* sólo se encuentran en el intestino delgado. Es posible encontrar huevos en las muestras de heces de personas que han ingerido hígado de oveja o de vaca infectado. Este resultado falso positivo queda aclarado al repetir el examen después de indicar al paciente que no ingiera hígado durante unos días.

### Tratamiento, prevención y control

A diferencia de *F. buski*, *F. hepatica* responde poco al praziquantel. Se ha mostrado efectivo el tratamiento con bitionol o con un derivado del bencimidazol, el triclabendazol. Las medidas preventivas son similares a las empleadas para *F. buski*; sobre todo evitar la ingesta de berros y otras plantas acuáticas crudas en áreas frecuentadas por ovejas y vacas.



## OPISTHORCHIS SINENSIS

### Fisiología y estructura

Este trematodo, conocido también como *Clonorchis sinensis* en la literatura antigua, se denomina comúnmente **duela hepática china**. La figura 84-5 refleja su ciclo vital, en el que participan dos hospedadores intermediarios. El ciclo de *O. sinensis* difiere de otros trematodos en que los huevos son ingeridos por el caracol y la reproducción comienza en los tejidos blandos del molusco. El parásito requiere también un segundo hospedador, los peces de agua dulce, donde las cercarias se enquistan y se transforman en metacercarias infecciosas. Cuando un individuo ingiere peces de agua dulce crudos que albergan metacercarias, los trematodos se desarrollan primero en el duodeno y después migran a los conductos biliares, donde se convierten en parásitos adultos. El trematodo adulto experimenta autofecundación y comienza a producir huevos. *O. sinensis* puede sobrevivir en las vías biliares hasta 50 años y producir aproximadamente 2.000 huevos diarios. Estos huevos se eliminan con las heces y son ingeridos por caracoles, con lo que se reinicia el ciclo.

### Epidemiología

*O. sinensis* se distribuye por China, Japón, Corea y Vietnam, y se estima que infecta a unos 19 millones de personas. La infección es una de las más frecuentes entre los refugiados asiáticos y está causada por el consumo de peces de agua dulce crudos, en escabeche, ahumados o secos, que albergan metacercarias viables. Los perros, los gatos y los mamíferos que se alimentan de peces actúan también como reservorios.

### Enfermedades clínicas (caso clínico 84-2)

La infección humana suele ser leve y asintomática. La infestación grave con muchos trematodos en los conductos biliares provoca fiebre, diarrea, dolor epigástrico, hepatomegalia,

### CASO CLÍNICO 84-2

#### Colangitis por *Opisthorchis (Clonorchis) sinensis*

Stunell y cols. (*Eur Radiol* 16:2612-2614, 2006) describieron el caso de una mujer asiática de 34 años de edad que consultó en urgencias de un hospital local por dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen, fiebre y escalofríos de 2 días de evolución. Había emigrado de Asia a Irlanda 18 meses antes y refería dolor abdominal alto intermitente desde hacía 3 años. A la exploración parecía enferma de forma aguda y el abdomen estaba empastado. La mujer tenía fiebre, taquicardia y una ligera ictericia en las escleróticas. El abdomen era doloroso con defensa en el cuadrante superior derecho. Las pruebas de laboratorio convencionales demostraron leucocitosis importante con alteraciones de las pruebas de función hepática de patrón obstructivo. La TC abdominal con contraste mostró múltiples opacidades ovoides dentro de los conductos biliares intrahepáticos dilatados en el lóbulo hepático derecho. El resto del parénquima parecía normal. Tras estabilizar a la paciente se realizó una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) para descomprimir la vía biliar. En la CPRE se demostraron dilataciones intrahepáticas y extrahepáticas de la vía biliar con múltiples defectos de repleción y estenosis. Se envió una muestra de heces para análisis y en ella se confirmó presencia de huevos y formas adultas de *Opisthorchis (Clonorchis) sinensis*. La paciente se recuperó con tratamiento médico (prazicuantel) y las heces fueron negativas a los 30 días del tratamiento. Este caso, igual que el caso clínico 84-1, ilustra las diversas complicaciones que pueden generar las infestaciones por duelas hepáticas. El prazicuantel es el fármaco de elección para el tratamiento de los trematodos hepáticos orientales (*O. sinensis*), mientras que la fascioliasis se trata con triclabendazol, lo que confirma la gran importancia de la historia epidemiológica y la identificación de la duela.

anorexia y a veces ictericia. Puede producirse obstrucción de las vías biliares, y la infección crónica puede conducir al desarrollo de un adenocarcinoma de los conductos biliares. La invasión de la vesícula biliar provoca a veces colecistitis, colelitiasis y alteración de la función hepática, así como abscesos en el hígado.

### Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico se establece al observar huevos característicos en las heces. Los huevos miden  $27-35 \mu\text{m} \times 12-19 \mu\text{m}$  y se caracterizan por la presencia de un opérculo bien definido con una zona prominente y una diminuta protuberancia en el polo posterior (abopercular) (fig. 84-6). En las infecciones leves puede ser necesario repetir los exámenes de heces o realizar un aspirado duodenal. La infección sintomática aguda suele cursar con eosinofilia y aumento de la fosfatasa alcalina sérica. Los procedimientos radiológicos pueden detectar alteraciones de las vías biliares.

### Tratamiento, prevención y control

El fármaco de elección es el prazicuantel. La prevención consiste en evitar el consumo de pescado crudo y aplicar medidas higiénicas adecuadas, como la eliminación correcta de las heces de las personas, los perros y los gatos en lugares protegidos de forma que no puedan contaminar las aguas que

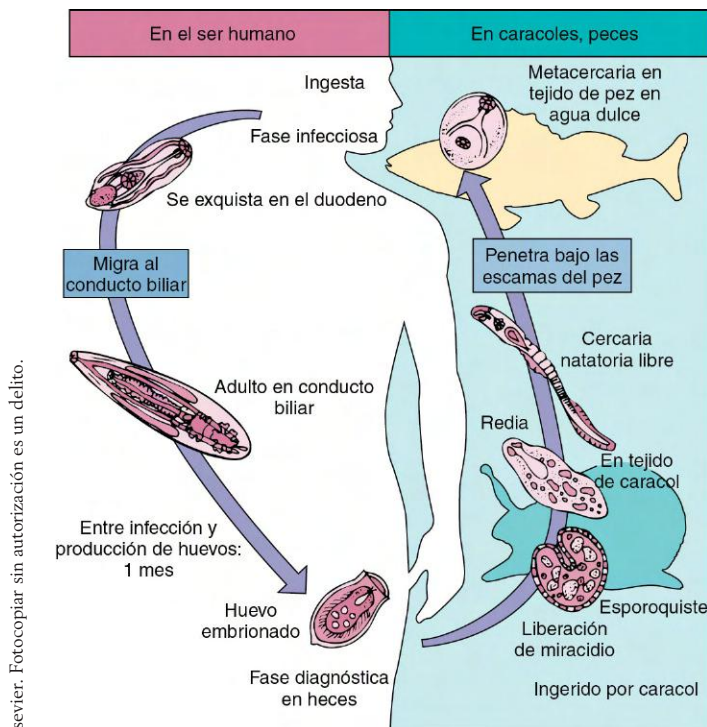
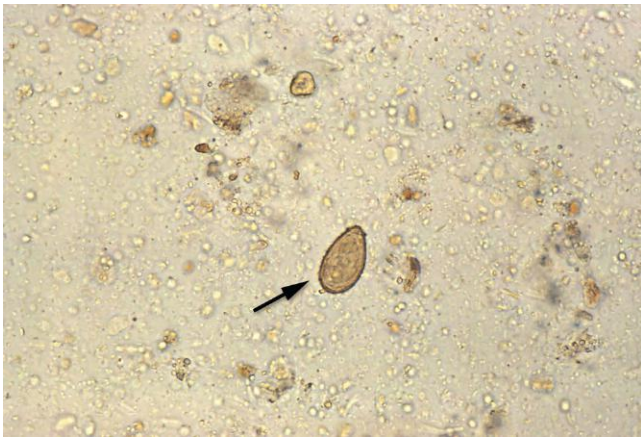


Figura 84-5 Ciclo vital de *Opisthorchis sinensis* (duela hepática china).



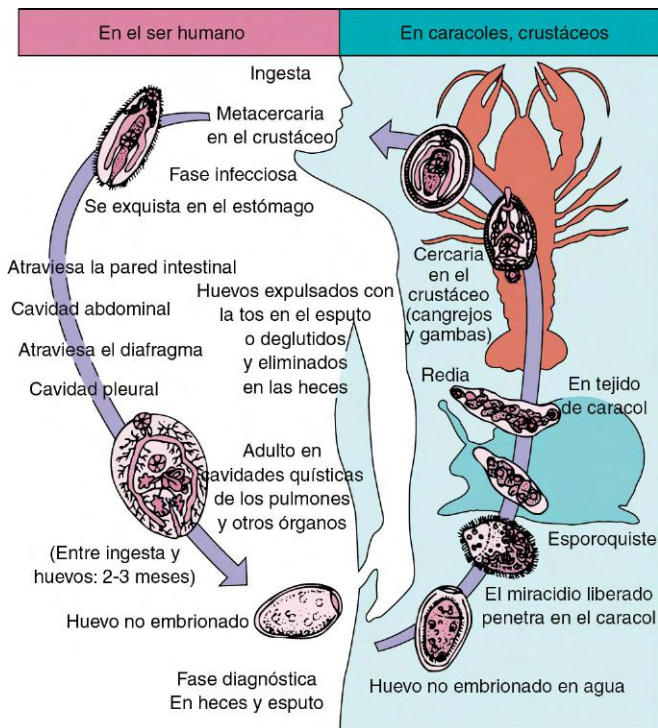
**Figura 84-6** Huevo de *Opisthorchis sinensis* (flecha). Los huevos ovales son pequeños (27-35  $\mu\text{m}$  de largo por 12-19  $\mu\text{m}$  de ancho) y tienen una cáscara gruesa de color amarillo-pardo, con un opérculo prominente en un extremo y una pequeña protuberancia en el otro. (De CDC Public Health Image Library.)

contienen caracoles y peces que actúan como hospedadores intermediarios.

## PARAGONIMUS WESTERMANI

### Fisiología y estructura

*P. westermani*, conocido comúnmente como **duela pulmonar**, es una de las especies del género *Paragonimus* que infecta al ser humano y a muchos animales. La [figura 84-7](#) muestra el ciclo vital desde el estadio de huevo al caracol y a la metacercaria infecciosa. La fase infecciosa se desarrolla en un segundo hospedador intermediario: los músculos y el intestino de



**Figura 84-7** Ciclo vital de *Paragonimus westermani* (duela pulmonar oriental).

cangrejos y gambas de agua dulce. Una vez dentro del individuo que ha ingerido carne infectada, las larvas nacen en el estómago y migran a través de la pared intestinal, la cavidad abdominal, el diafragma y, por último, la cavidad pleural. Los gusanos adultos residen en los pulmones y producen huevos que son liberados a través de los bronquiolos rotos y aparecen en el esputo o, cuando son deglutidos, en las heces.

### Epidemiología

La paragonimiasis existe en diversas regiones de Asia, África y Latinoamérica. Puede observarse en refugiados que proceden del sudeste asiático. La prevalencia de la infección por este trematodo guarda relación directa con el consumo de cangrejos y gambas de agua dulce crudos. Se estima que esta duela pulmonar infecta a unos 3 millones de individuos. Hasta el 1% de todos los inmigrantes indochinos de EE.UU. están infectados por *P. westermani*. Actúan como reservorios una amplia variedad de animales en las regiones costeras (p. ej., jabalíes, cerdos y monos), y algunas infecciones humanas tienen su origen en la ingesta de carne infectada con larvas migratorias. En EE.UU., la enfermedad endémica se suele deber a una especie relacionada, *Paragonimus kellicotti*, que se encuentra en cangrejos y gambas del este y el medio oeste.

### Enfermedades clínicas (caso clínico 84-3)

Las manifestaciones clínicas de la paragonimiasis se pueden deber a la migración de las larvas por los tejidos o a los pará-

#### CASO CLÍNICO 84-3

##### Paragonimiasis

Singh y cols. (*Indian J Med Microbiol* 23:131-134, 2005) describieron un caso de paragonimiasis pleuropulmonar que remeda una tuberculosis pulmonar. El paciente era un varón de 21 años que fue ingresado en el hospital por disnea progresiva de 1 mes de evolución asociada a cefalea, fiebre, tos con hemoptisis leve, fatiga, dolor pleurítico, anorexia y pérdida de peso. Había recibido tratamiento tuberculostático durante 6 meses sin mejoría clínica. Dos meses antes del ingreso y tras la ingesta de tres cangrejos crudos, sufrió diarrea acuosa durante 3 días. En el momento del ingreso el paciente estaba caquético, pero no tenía fiebre. Se encontró una matidez bilateral a la percusión pulmonar con ausencia de murmullo vesicular en los dos tercios inferiores del tórax. Se demostró una anemia y se encontraron acropaquias sin adenopatías, cianosis o ictericia. La radiografía de tórax mostró derrames pleurales bilaterales, que se confirmaron también con la tomografía computarizada. La toracocentesis bajo control ecográfico del pulmón derecho extrajo 200 ml de líquido amarillento. Este líquido era un exudado y contenía 2.700 leucocitos por ml, con el 91% de eosinófilos. La tinción con Gram del líquido fue negativa; también lo fue el cultivo para bacterias y hongos. Las extensiones de esputo revelaron unos huevos amarillentos con opérculo compatibles con una infección por *Paragonimus westermani*. El paciente recibió tratamiento con praziquantel durante 3 días y respondió bien. El derrame pleural derecho no se reprodujo tras la toracocentesis y el tratamiento con praziquantel. Este caso demuestra la importancia de establecer el diagnóstico etiológico en un proceso pleuropulmonar para distinguir la paragonimiasis de la tuberculosis en regiones en las que ambos procesos infecciosos son endémicos.



**Figura 84-8** Huevo de *Paragonimus westermani*. Estos huevos ovalados grandes (80-120  $\mu\text{m}$  de largo por 45-70  $\mu\text{m}$  de ancho) tienen una cáscara gruesa de color amarillo pardo y un opérculo bien definido. (De CDC Public Health Image Library.)

sitos adultos que residen en los pulmones o en otros órganos ectópicos. El comienzo de la enfermedad coincide con la migración de las larvas y se caracteriza por fiebre, escalofríos y eosinofilia marcada. Los trematodos adultos de los pulmones producen primero una reacción inflamatoria con fiebre, tos y expectoración. A medida que progresa la destrucción del tejido pulmonar, se forma una cavidad alrededor de los gusanos, el esputo contiene sangre y huevos (expectoración herrumbrosa) y el paciente presenta un dolor torácico grave. La cavidad resultante se puede infectar de forma secundaria por bacterias. Puede producirse disnea, bronquitis crónica, bronquiectasias y derrame pleural. La infección crónica conduce a fibrosis pulmonar. La localización de las larvas, los adultos y los huevos en sitios ectópicos puede provocar síntomas clínicos intensos que dependen de la zona orgánica afectada. La migración de las larvas puede originar invasión de la médula espinal y el cerebro y ocasionar un cuadro neurológico grave (alteraciones visuales, paresias y convulsiones) conocido como **paragonimiasis cerebral**. La migración y la infección pueden afectar también a los tejidos subcutáneos, la cavidad abdominal y el hígado.

### Diagnóstico de laboratorio

El examen del esputo y las heces muestra los huevos operculados de color dorado-pardo (fig. 84-8). Si existe derrame pleural, debe examinarse en busca de huevos. Las radiografías de tórax a menudo revelan la presencia de infiltrados, quistes nodulares y derrame pleural. Es frecuente la eosinofilia marcada. En los laboratorios de referencia se dispone de pruebas serológicas que pueden ser útiles sobre todo en los casos de afectación extrapulmonar (p. ej., sistema nervioso central).

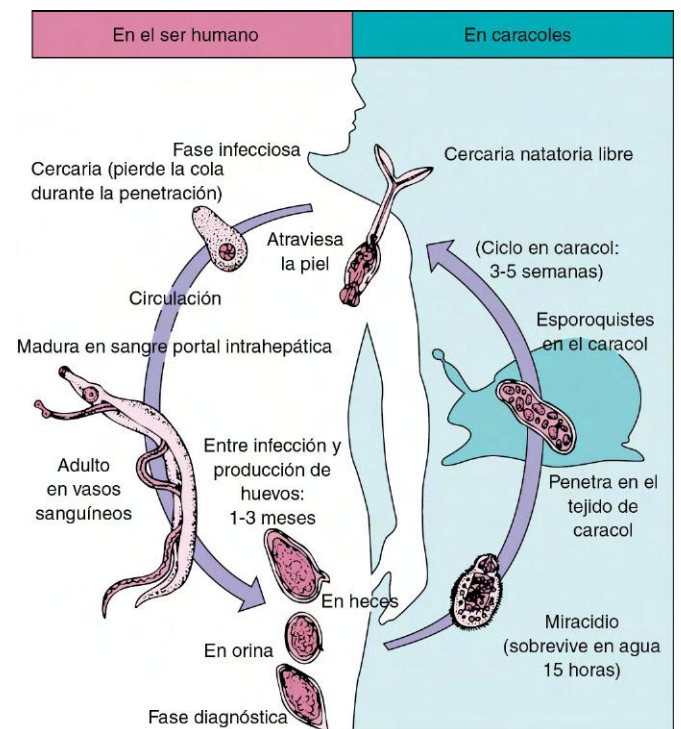
### Tratamiento, prevención y control

El fármaco de elección es el triclabendazol; como alternativa se emplea praziquantel. La formación acerca del riesgo asociado al consumo de cangrejos y gambas de agua dulce crudos, así como de carne de animales criados en áreas endémicas, reviste una gran importancia. La preparación de los cangrejos y gambas en escabeche o mediante maceración en vino no destruye las metacercarias infecciosas. Las condiciones sanitarias adecuadas y el control de las heces humanas son esenciales.

### ESQUISTOSOMAS

La esquistosomiasis es una parasitosis importante de las áreas tropicales que afecta a unos 200 millones de personas en todo el mundo. Los esquistosomas que producen con más frecuencia infección en el ser humano son *Schistosoma mansoni*, *Schistosoma japonicum* y *Schistosoma haematobium*. Los tres provocan **esquistosomiasis**, enfermedad también conocida como **bilharziosis** o «**fiebre de los caracoles**». Como se dijo antes, los esquistosomas difieren de otros trematodos en que no son hermafroditas (existen individuos machos y hembras) y en que sus huevos no tienen opérculos. Además, son parásitos intravasculares obligados que no se encuentran en cavidades, conductos ni otros tejidos. La forma infecciosa es la **cercaria** liberada por los caracoles y es capaz de atravesar la piel intacta; se diferencia de los otros trematodos en que no se ingiere con las plantas, los peces o los crustáceos.

La figura 84-9 muestra el ciclo vital de los diferentes esquistosomas. Comienza con la cercaria ciliada, que nada en el agua dulce y atraviesa la piel intacta, penetra en la circulación y madura en los vasos portales intrahepáticos (*S. mansoni* y *S. japonicum*) o en los plexos y las venas de la vejiga, la próstata, el recto y el útero (*S. haematobium*).



**Figura 84-9** Ciclo vital de los esquistosomas.



**Figura 84-10** Macho y hembra vivos de *Schistosoma mansoni*. La hembra más delgada (derecha) suele observarse en el canal ginecóforo del macho (izquierda) ( $\times 14$ ). (De Peters W, Pasvol G: *Atlas of tropical medicine and parasitology*, 6.ª ed., Filadelfia, 2007, Elsevier; cortesía del profesor RE Howells.)

La hembra adulta tiene un cuerpo cilíndrico fino y largo, mientras que el macho es más corto y de forma aplanada, aunque puede parecer cilíndrico (fig. 84-10). El aspecto cilíndrico se debe a los pliegues en los lados del cuerpo que producen un surco, el canal ginecóforo, donde reside la hembra para ser fecundada. Ambos sexos poseen ventosas orales y ventrales y un aparato digestivo incompleto, típico de los trematodos.

Durante el desarrollo en la circulación portal, los parásitos elaboran una defensa notable frente al ataque del hospedador. Se recubren de sustancia que el hospedador reconoce como propia; como consecuencia, existe poca respuesta protectora frente a la presencia de los gusanos en los vasos sanguíneos. Este mecanismo defensivo explica el carácter crónico de las infecciones, que pueden durar de 20 a 30 años o más.

Tras el desarrollo en la circulación portal, los machos y las hembras adultos se emparejan y migran a sus residencias finales, donde comienza la fecundación y la producción de huevos. *S. mansoni* y *S. japonicum* se encuentran en las venas mesentéricas y producen la esquistosomiasis intestinal; *S. haematobium* reside en las venas alrededor de la vejiga urinaria y produce la esquistosomiasis vesical. Cuando alcanzan las vénulas submucosas de sus localizaciones respectivas, las hembras comienzan la puesta de huevos, que puede continuar a un ritmo de 300 a 3.000 huevos diarios durante 4 a 35 años. Aunque la respuesta inflamatoria del hospedador frente a los parásitos adultos es mínima, los huevos provocan inflamación intensa, con infiltrados de células mononucleares y polinucleares y formación de microabscesos. Además, las larvas existentes dentro de los huevos producen enzimas que contribuyen a la destrucción tisular y permiten que los huevos pasen a través de la mucosa hasta la luz del intestino y la vejiga, desde donde son expulsados hacia el exterior con las heces y la orina, respectivamente.

Los huevos hacen eclosión con rapidez al contacto con agua dulce con el propósito de liberar miracidios móviles. Los miracidios invaden después el caracol que actúa como hospedador, donde se transforman en miles de cercarias infecciosas. Las cercarias, capaces de nadar libremente, son liberadas en el agua, desde donde pueden infectar inmediatamente al ser humano y otros mamíferos.

La infección por las tres especies de esquistosomas humanos es semejante en el sentido de que el cuadro clínico se

debe sobre todo a la respuesta inmune del hospedador frente a los huevos. Sin embargo, los primeros signos y síntomas están causados por la penetración de las cercarias a través de la piel. La hipersensibilidad inmediata y tardía frente a los antígenos del parásito provoca un exantema cutáneo papuloso muy pruriginoso.

El comienzo de la puesta de huevos conduce a un complejo sintomático conocido como **síndrome de Katayama**, caracterizado por fiebre, escalofríos, tos, urticaria, artralgias, adenopatías, esplenomegalia y dolor abdominal. En los casos típicos, este síndrome aparece de 1 a 2 meses después del contagio y puede persistir durante 3 meses o más. Se atribuye a la liberación masiva de antígenos del parásito con la consiguiente formación de inmunocomplejos. Entre las anomalías analíticas asociadas se incluyen leucocitosis, eosinofilia y gammapatía policlonal.

La fase más crónica y significativa de la esquistosomiasis se debe a la presencia de huevos en varios tejidos, con formación de granulomas y fibrosis secundarios. Los huevos retenidos inducen inflamación y fibrosis extensas, cuyo significado clínico guarda relación directa con la localización y el número de huevos.

Debido a las diferencias en algunos aspectos de la enfermedad y la epidemiología, se describirán las tres especies por separado.

### ***Schistosoma mansoni***

#### **Fisiología y estructura**

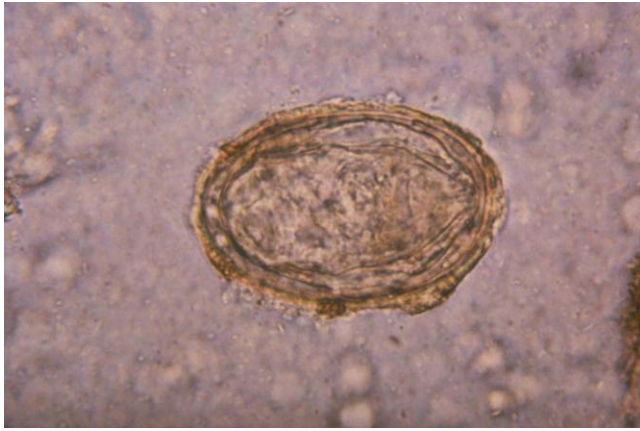
*S. mansoni* suele residir en las ramas pequeñas de la vena mesentérica inferior, cerca del colon distal. Las especies del género *Schistosoma* se pueden diferenciar por la morfología característica de sus huevos (figs. 84-11 a 84-13). Los de *S. mansoni* son ovalados, presentan una espina lateral punzante y miden  $115\text{-}175\ \mu\text{m} \times 45\text{-}70\ \mu\text{m}$  (v. fig. 84-11).

#### **Epidemiología**

La distribución geográfica de las diversas especies de *Schistosoma* depende de la disponibilidad de un caracol que actúe como hospedador adecuado. *S. mansoni* es la especie más di-



**Figura 84-11** Huevo de *Schistosoma mansoni*. Estos huevos miden  $115\text{-}175\ \mu\text{m}$  de largo y  $45\text{-}70\ \mu\text{m}$  de ancho, contienen un miracidio y están rodeados por una cáscara fina con una espina lateral prominente.

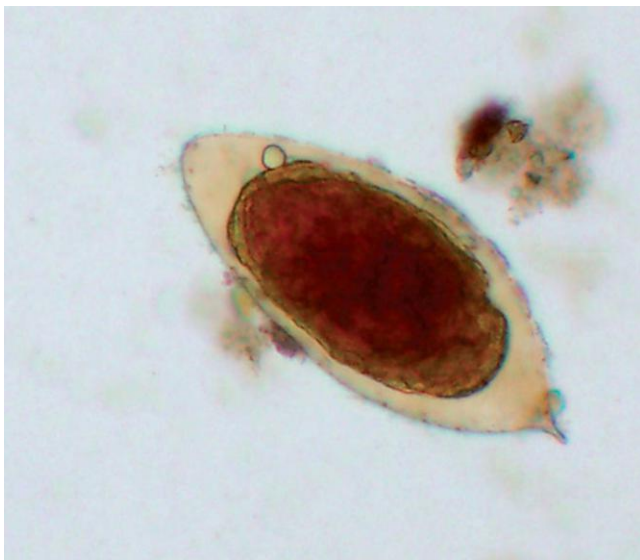


**Figura 84-12** Huevo de *Schistosoma japonicum*. Estos huevos son más pequeños que los de *Schistosoma mansoni* (70-100  $\mu\text{m}$  de largo por 55-65  $\mu\text{m}$  de ancho) y tienen una espina apenas visible. (De CDC Public Health Image Library.)

seminada y tiene carácter endémico en África, Arabia Saudí y Madagascar; también en el hemisferio occidental, sobre todo en Brasil, Surinam, Venezuela, ciertas zonas de las Antillas y Puerto Rico. En EE.UU. se encuentran casos procedentes de estas regiones. En todas estas áreas existen también reservorios, fundamentalmente primates, marsupiales y roedores. La esquistosomiasis se puede considerar una enfermedad del progreso económico: los proyectos de regadíos masivos en áreas desérticas y tropicales han provocado dispersión de las personas y los caracoles infectados hacia zonas previamente no afectadas.

#### Enfermedades clínicas (caso clínico 84-4)

Como ya se ha dicho, la penetración de las cercarias a través de la piel intacta puede causar una dermatitis con reacción alérgica, prurito y edema. La presencia de gusanos en los pulmones suele causar tos, y cuando los parásitos llegan al hígado pueden inducir hepatitis.



**Figura 84-13** Huevo de *Schistosoma haematobium*. Estos huevos tienen un tamaño semejante a los de *Schistosoma mansoni*, pero se diferencian de ellos por la presencia de una espina terminal en vez de lateral.

Las infecciones por *S. mansoni* pueden causar anomalías hepáticas e intestinales. Cuando los trematodos se alojan en los vasos mesentéricos y comienzan a poner huevos puede aparecer fiebre, malestar general, dolor abdominal e hipersensibilidad del hígado. El depósito de huevos en la mucosa intestinal produce inflamación y engrosamiento de la pared del intestino, con dolor abdominal, diarrea y sangre en las heces. Los huevos pueden ser transportados a través de la vena porta hasta el hígado, donde la inflamación conduce a fibrosis periportal y, en último término, a hipertensión portal con las manifestaciones clínicas típicas.

La infección crónica por *S. mansoni* cursa con hepatosplenomegalia espectacular y acumulación de líquido ascítico en la cavidad peritoneal. En el examen macroscópico, el hígado aparece tachonado de granulomas blancos (seudotuberculomas). Aunque los huevos de *S. mansoni* se localizan sobre todo en el intestino, pueden aparecer también en la médula espinal, los pulmones y otros sitios. En todas esas zonas provocan un proceso fibroso semejante. La presencia de

#### CASO CLÍNICO 84-4

##### Esquistosomiasis

Ferrari (*Medicine [Baltimore]* 78:176-190, 1999) describió un caso de esquistosomiasis neurológica por *Schistosoma mansoni* en un varón de 18 años de origen brasileño. El paciente fue ingresado en el hospital por una paraplejía de reciente aparición; estaba bien de salud hasta 33 días antes del ingreso, momento en el que notó la aparición de una lumbalgia progresiva con irradiación a los miembros inferiores. Durante este período fue valorado tres veces en otro centro hospitalario, en el que las radiografías de la columna torácica baja, lumbar y sacra eran normales. Se le administraron antiinflamatorios, pero sólo aliviaron los síntomas de forma transitoria. A las 4 semanas de empezar el dolor, la enfermedad progresó de forma aguda con aparición de impotencia sexual, retención fecal y urinaria y paraparesia que progresó a una tetraplejía. En aquel momento el dolor desapareció y el paciente sufrió una notable alteración de la sensibilidad en los miembros inferiores. En el momento del ingreso el paciente refería antecedentes de infección por esquistosomas. La exploración neurológica mostró una paraplejía flácida, una marcada pérdida de sensibilidad y ausencia de los reflejos superficiales y profundos desde T11 hacia abajo. El líquido cefalorraquídeo (LCR) contenía 84 leucocitos/ $\text{mm}^3$  (98% de linfocitos, 2% de eosinófilos) y un eritrocito, 82 mg/dl de proteínas totales y 61 mg/dl de glucosa. La mielografía, la mielografía por tomografía computarizada y la resonancia magnética mostraron un ligero ensanchamiento del cono. El diagnóstico de neuroesquistosomiasis se confirmó mediante la demostración de huevos muertos y viables de *S. mansoni* en la biopsia de la mucosa rectal. La concentración de IgG frente al antígeno soluble del huevo de *S. mansoni* en el LCR medida con el análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas fue de 1,53 mg/ $\mu\text{l}$ . El paciente fue tratado con prednisona y prazicuantel. A pesar del tratamiento, su situación no había mejorado nada en la revisión a los 7 meses. *S. mansoni* es la causa más frecuente de mielorradiculopatía por esquistosomas (MRE) en todo el mundo. La MRE es una de las formas más graves de esquistosomiasis y su pronóstico depende en gran medida del diagnóstico y el tratamiento precoces.

huevos en la médula espinal y el cerebro puede causar trastornos neurológicos graves. En la esquistosomiasis fatal por *S. mansoni*, la reacción fibrosa frente a los huevos existentes en el hígado envuelve a la vena porta en una capa gruesa visible a simple vista («fibrosis en tubo de arcilla»).

### Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico de esquistosomiasis se suele establecer mediante la visualización de los huevos característicos en las muestras fecales. El examen de las heces revela la presencia de grandes huevos dorados con una espina lateral puntiaguda (v. fig. 84-11). En caso de infección leve puede ser necesario utilizar técnicas de concentración. La biopsia rectal es útil también para visualizar las filas de huevos depositados por los gusanos en los vasos del recto. La cuantificación del número de huevos presentes en las heces tiene valor para estimar la gravedad de la infección y efectuar un seguimiento de la respuesta al tratamiento. Se dispone de pruebas serológicas, pero sólo suelen usarse para fines epidemiológicos. La reciente introducción de pruebas para las que se usan antígenos específicos de fase quizá permita distinguir entre enfermedad activa e inactiva y, por tanto, ofrezca mayor utilidad clínica.

### Tratamiento, prevención y control

El fármaco de elección es el prazicuantel; como alternativa se emplea oxamniquina. El tratamiento antihelmíntico puede poner fin a la puesta de huevos, pero no modifica las lesiones causadas por los huevos ya depositados en los tejidos. La dermatitis esquistosomiásica y el síndrome de Katayama se pueden tratar con antihistamínicos y corticoides. Es esencial la formación sobre el ciclo vital de estos parásitos, así como el control de los caracoles con moluscocidas. La mejora de las condiciones sanitarias y el control de las heces del ser humano tienen gran importancia. Es posible que el tratamiento masivo resulte práctico algún día y cabe esperar que en el futuro se disponga de vacunas. Desafortunadamente, el tratamiento con prazicuantel proporciona tasas de curación bajas en algunas regiones, por lo que el espectro de resistencias a este importante fármaco está aumentando.

## *Schistosoma japonicum*

### Fisiología y estructura

*S. japonicum* reside en las ramas de la vena mesentérica superior alrededor del intestino delgado y en los vasos mesentéricos inferiores. Los huevos son más pequeños, casi esféricos y poseen una espina diminuta (v. fig. 84-12). Se producen en mayor número que los de *S. mansoni* y *S. haematobium*. Debido a su tamaño, forma y número, su diseminación por el cuerpo es más extensa (hígado, pulmones, cerebro) y la infección por unos gusanos adultos de la especie *S. japonicum* puede ser más grave que la causada por un número semejante de parásitos de *S. mansoni* o *S. haematobium*.

### Epidemiología

La **duela sanguínea oriental** sólo se encuentra en China, Japón, Filipinas y la isla Sulawesi (Indonesia). La epidemiología guarda relación directa con una amplia gama de reservorios, muchos de ellos animales domésticos (gatos, perros, vacas, caballos y cerdos).

### Enfermedades clínicas

Las fases iniciales de la infección por *S. japonicum* son semejantes a las de *S. mansoni*, con dermatitis, reacciones alérgicas, fiebre y malestar general, seguidos por molestias abdominales y diarrea. El síndrome de Katayama, relacionado

con el comienzo de la puesta de huevos, es más frecuente en la infección por *S. japonicum* que en la originada por *S. mansoni*. En la infección crónica por *S. japonicum* son comunes la afectación hepatoesplénica, la hipertensión portal, las hemorragias por varices esofágicas y la ascitis. También son frecuentes los granulomas hepáticos con aspecto de seudotuberculomas y la fibrosis en tubo de arcilla descrita para *S. mansoni*.

*S. japonicum* afecta con frecuencia a las estructuras cerebrales cuando los huevos llegan al cerebro y se desarrollan granulomas alrededor de ellos. Entre las manifestaciones neurológicas se incluyen letargia, trastornos del habla, defectos visuales y convulsiones.

### Diagnóstico de laboratorio

El examen de las heces muestra los pequeños huevos dorados con espinas diminutas; la biopsia rectal suele ser igualmente reveladora. Se dispone de pruebas serológicas.

### Tratamiento, prevención y control

El fármaco de elección es el prazicuantel. La prevención y el control se basan en medidas semejantes a las descritas para *S. mansoni*, sobre todo la formación de los habitantes de áreas endémicas sobre purificación del agua, las condiciones higiénicas y el control de las heces humanas. El control de *S. japonicum* debe incluir también la amplia gama de reservorios y tener en cuenta a los individuos que trabajan en arrozales y regadíos donde existen caracoles infectados. El tratamiento masivo puede tener utilidad y es posible que algún día se disponga de vacunas.

## *Schistosoma haematobium*

### Fisiología y estructura

Tras su desarrollo en el hígado, estos parásitos sanguíneos migran a los plexos venosos de la vejiga, la próstata y el útero, en ocasiones a la circulación portal y rara vez a otras vénulas.

Los huevos grandes con una espina terminal punzante (v. fig. 84-13) son depositados en la pared de la vejiga y a veces en el útero y la próstata. Los depositados en la pared vesical pueden acabar pasando a la orina.

### Epidemiología

*S. haematobium* se distribuye a lo largo del valle del Nilo y en otras muchas partes de África, entre ellas las islas de la costa este. También existe en Asia Menor, Chipre, el sur de Portugal e India. Entre los reservorios se incluyen monos, papiones y chimpancés.

### Enfermedades clínicas

Los estadios precoces de la infección por *S. haematobium* son semejantes a los causados por *S. mansoni* y *S. japonicum*, con dermatitis, reacciones alérgicas, fiebre y afectación del estado general. A diferencia de los otros dos esquistosomas, *S. haematobium* produce hematuria, disuria y polaquiuria como síntomas precoces. Es frecuente la bacteriuria. El depósito de huevos en las paredes vesicales puede acabar provocando fibrosis con disminución de la capacidad de la vejiga y desarrollo de uropatía obstructiva.

La infección por gran número de parásitos de *S. haematobium* conduce muchas veces al desarrollo de un carcinoma de células epidermoides en la vejiga. Se considera que la causa principal de cáncer vesical en Egipto y otros países de África es la infección por *S. haematobium*. Los granulomas y los seudotuberculomas causados por *S. haematobium* en la vejiga se pueden localizar también en los pulmones. La fibrosis de

los tejidos pulmonares a causa del depósito de huevos origina disnea, tos y hemoptisis.

### Diagnóstico de laboratorio

El examen de muestras de orina revela los grandes huevos con una espina terminal. En ocasiones, tiene utilidad la biopsia vesical para establecer el diagnóstico. Los huevos de *S. haematobium* se pueden encontrar en las heces cuando los parásitos migran a los vasos mesentéricos. También se dispone de pruebas serológicas.

### Tratamiento, prevención y control

El fármaco de elección es el prazicuantel. En la actualidad, los mejores métodos para controlar la enfermedad por *S. haematobium* son la formación, el tratamiento masivo y el desarrollo de una vacuna. Los problemas básicos de los proyectos de regadío (p. ej., la construcción de diques), la migración de las poblaciones humanas y los múltiples reservorios hacen muy difícil el control y la prevención. Un trabajo reciente acerca de la seguridad y la eficacia de mefloquina-artesunato en el tratamiento de la esquistosomiasis causada por *S. haematobium* es de gran interés dada la posibilidad de que se produzcan resistencias a prazicuantel entre los esquistosomas.

### Dermatitis por cercarias

Las cercarias de varios esquistosomas que no son propios del ser humano son capaces de atravesar la piel de los individuos y producir una dermatitis intensa («prurito del nadador»), pero no pueden transformarse en gusanos adultos. Los hospedadores naturales de estos esquistosomas son aves y otros animales que habitan en las orillas de lagos de agua dulce de todo el mundo y en algunas playas marinas. El prurito intenso y la urticaria causados por la penetración de la piel pueden conducir a infección bacteriana secundaria a las lesiones por rascado.

El tratamiento se basa en la administración oral de trimeprazina y la aplicación tópica de fármacos antipruriginosos. Puede ser necesaria la administración de sedantes. El control es difícil debido a la migración de las aves y la transferencia de caracoles vivos de un lago a otro. Los moluscocidas, como

el sulfato de cobre, han proporcionado cierta reducción de las poblaciones de caracoles. El secado inmediato de la piel después de salir del agua ejerce cierto efecto protector.

## CASO CLÍNICO Y PREGUNTAS

Un hombre de negocios que ha viajado con frecuencia al norte de África durante muchos años presenta ascitis, hepatoesplenomegalia y otros signos de hipertensión portal.

1. ¿Cuál de los siguientes parásitos es la causa más probable de su enfermedad?
  - a. *S. mansoni*.
  - b. *F. buski*.
  - c. *P. westermani*.
  - d. *S. haematobium*.
2. ¿Cuál es la patogenia de su enfermedad?
3. ¿Cómo establecería el diagnóstico?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

### BIBLIOGRAFÍA

- Connor DH, et al: *Pathology of infectious diseases*, Stamford, Conn, 1997, Appleton & Lange.
- García LS: *Diagnostic medical parasitology*, ed 5, Washington, DC, 2006, American Society for Microbiology Press.
- John DT, Petri WA Jr: *Markell and Voge's medical parasitology*, ed 9, Philadelphia, 2006, Elsevier.
- Jones MK, et al: Trematodes. In Versalovic J, et al, editor: *Manual of clinical microbiology*, ed 10, Washington, DC, 2011, American Society for Microbiology Press.
- Keiser J, Utzinger J: Food-borne trematodiasis, *Clin Microbiol Rev* 22:466-483, 2009.
- Keiser J, et al: Efficacy and safety of mefloquine, artesunate, mefloquine-artesunate, and praziquantel against *Schistosoma haematobium*: randomized, exploratory open-label trial, *Clin Infect Dis* 50:1205-1213, 2010.
- McManus DP, Loukas A: Current status of vaccines for schistosomiasis, *Clin Microbiol Rev* 21:225-242, 2008.
- Meltzer E, et al: Schistosomiasis among travelers: new aspects of an old disease, *Emerg Infect Dis* 12:1696-1700, 2006.
- Strickland GT: *Hunter's tropical medicine and emerging infectious diseases*, Philadelphia, 2000, WB Saunders.

## RESPUESTAS

---

1. En el diagnóstico diferencial de hematuria en este paciente se debe considerar el cáncer vesical, la nefrolitiasis, la tuberculosis urinaria y la esquistosomiasis.
2. El agente etiológico más probable del proceso urológico de este paciente es *S. haematobium*.
3. Al igual que en otras formas de esquistosomiasis, la infección por *S. haematobium* se adquiere por contacto con agua dulce que contenga el caracol hospedador intermediario adecuado.
4. Las principales complicaciones de esta infección son la uropatía obstructiva y el carcinoma vesical espinocelular.
5. El tratamiento de elección es prazicuantel.

## CASO CLÍNICO: RESPUESTAS

---

1. a. *S. mansoni*.
2. La migración de los huevos desde la mucosa intestinal hasta el hígado a través de la circulación portal. La inflamación posterior daría lugar a fibrosis periportal e hipertensión portal.
3. El diagnóstico de esquistosomiasis suele establecerse mediante la demostración de los huevos característicos en las heces. También se dispone de pruebas serológicas.



## Cestodos

Un varón de 30 años de origen hispano acudió al servicio de urgencias tras una crisis convulsiva focal. El paciente había emigrado hacía poco tiempo de México y antes del episodio convulsivo gozaba de buena salud. La exploración neurológica no reveló focalidad. Una tomografía computarizada (TC) craneal puso de manifiesto la presencia de numerosas lesiones quísticas de pequeño tamaño en ambos hemisferios cerebrales. En varias de estas lesiones se observaban calcificaciones puntiformes. Una punción lumbar dio como resultado glucorraquia de 65 mg/dl (normal) y proteorraquia de 38 mg/dl (normal) en el líquido cefalorraquídeo. El recuento de leucocitos fue de 20/ml (anormal) con un recuento diferencial de un 5% de neutrófilos, un 90% de linfocitos y un 5% de monocitos. Una prueba cutánea con derivado de proteína purificado obtuvo resultados negativos, con controles positivos. El resultado de una prueba serológica para el virus de la inmunodeficiencia humana fue negativo.

1. ¿Cuál es el diagnóstico diferencial del proceso neurológico de este paciente?
2. ¿Qué parásito o parásitos pueden haber provocado esta situación clínica?
3. ¿De qué pruebas diagnósticas se dispone para esta infección?
4. ¿Cuáles son las opciones terapéuticas para este paciente?
5. ¿Cómo se infecta un individuo por este parásito?
6. ¿Qué otros tejidos se infectan aparte del sistema nervioso central? ¿Cómo se documentarían estos focos adicionales de infección?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

Los cuerpos de los cestodos, **tenias**, son planos y tienen aspecto de cinta (fig. 85-1), y sus cabezas están dotadas de órganos de fijación. La cabeza, o **escólice**, del gusano suele tener cuatro estructuras succionadoras musculares en forma de copa y una corona de ganchos (fig. 85-2). Una excepción es *Diphyllobothrium latum*, el cestodo del pescado, cuyo escólice está dotado de un par de largos surcos musculares laterales y carece de ganchos.

Los segmentos individuales de los cestodos se llaman **proglótides** (v. fig. 85-2) y la cadena de proglótides conforma el **estróbilo** (v. fig. 85-1). Conforme se desarrollan nuevas proglótides, las existentes maduran a medida que se hacen más distales. Las proglótides más distales están grávidas y ocupadas casi por completo por un útero repleto de huevos, que son traspasados a las heces del portador, bien dentro de proglótides completas o bien libres tras la rotura de las mismas. La diferenciación de los distintos cestodos adultos se consigue valorando la estructura de las proglótides eliminadas (longitud, anchura, número de ramas uterinas) o (con menos frecuencia) de los escólices (número y posición de los sistemas de succión, presencia o ausencia de ganchos).

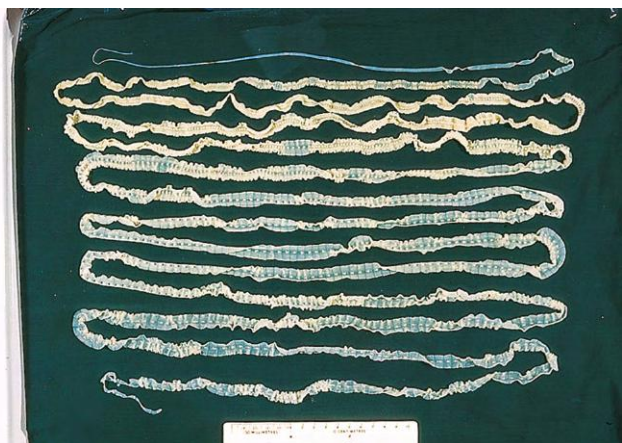
Todos los cestodos son hermafroditas. Poseen órganos reproductores masculinos y femeninos en cada proglótide madura. Los huevos de la mayoría de los cestodos no son operculados y contienen un **embrión hexacanto** con seis ganchos; la excepción es *D. latum*, cuyos huevos no operculados son similares a los de los trematodos. Los cestodos carecen de aparato digestivo y el alimento se absorbe desde el intestino del hospedador a través de la blanda pared del gusano. La mayoría de los cestodos que se encuentran en el intestino

humano tienen ciclos vitales complejos que implican a un hospedador intermediario y, en algunos casos (cisticercosis, equinococosis, esparganosis), el hospedador intermediario es el ser humano, que alberga los estados larvarios del gusano. La presencia de larvas extraintestinales puede revestir más importancia que la del gusano adulto confinado al intestino. Los cestodos que tienen mayor trascendencia en medicina se enumeran en la [tabla 85-1](#).

### TAENIA SOLIUM

#### Fisiología y estructura

El estadio de larva o cisticerco («gusano vesicular») de las especies de *Taenia* se corresponde con un escólice, que se invagina dentro de una vesícula llena de líquido. Los quistes de las larvas se desarrollan en los tejidos del hospedador intermediario, miden 4-6 mm de largo por 7-11 mm de ancho y adoptan un aspecto perlado en los tejidos. Cuando una persona ingiere músculo de cerdo con un gusano en fase de larva, la unión del escólice (v. fig. 85-2) al hospedador inicia la infección en el intestino delgado (fig. 85-3). El gusano empieza a producir proglótides hasta desarrollar un estróbilo de proglótides, que puede llegar a tener varios metros de longitud. Las proglótides sexualmente maduras contienen huevos y, al abandonar el hospedador con las heces, pueden contaminar el agua y la vegetación ingerida por los cerdos. Las proglótides grávidas tienen una longitud y anchura similares (1 cm × 1 cm) y contienen menos ramas uterinas laterales (<12) (v. fig. 85-2). En este hospedador, los huevos



**Figura 85-1** *Diphyllobothrium latum* adulto intacto. La cadena de proglótidos (estróbilo) puede alcanzar una longitud de 10 metros. (De Peters W, Pasvol G: *Atlas of tropical medicine and parasitology*, 6.ª ed., Filadelfia, 2007, Elsevier.)

se transforman en una fase larvaria que posee seis ganchos y que recibe el nombre de *oncosfera*, que penetra en la pared intestinal del cerdo, migra a través de la circulación hasta los tejidos y se transforma en un cisticerco, completándose así el ciclo.

### Epidemiología

La infección por *T. solium* está directamente relacionada con la ingesta de carne de cerdo poco cocinada, y su prevalencia es elevada en África, India, el sudeste asiático, China, México, países de Sudamérica y países eslavos. Rara vez se observa en EE.UU.

### Enfermedades clínicas

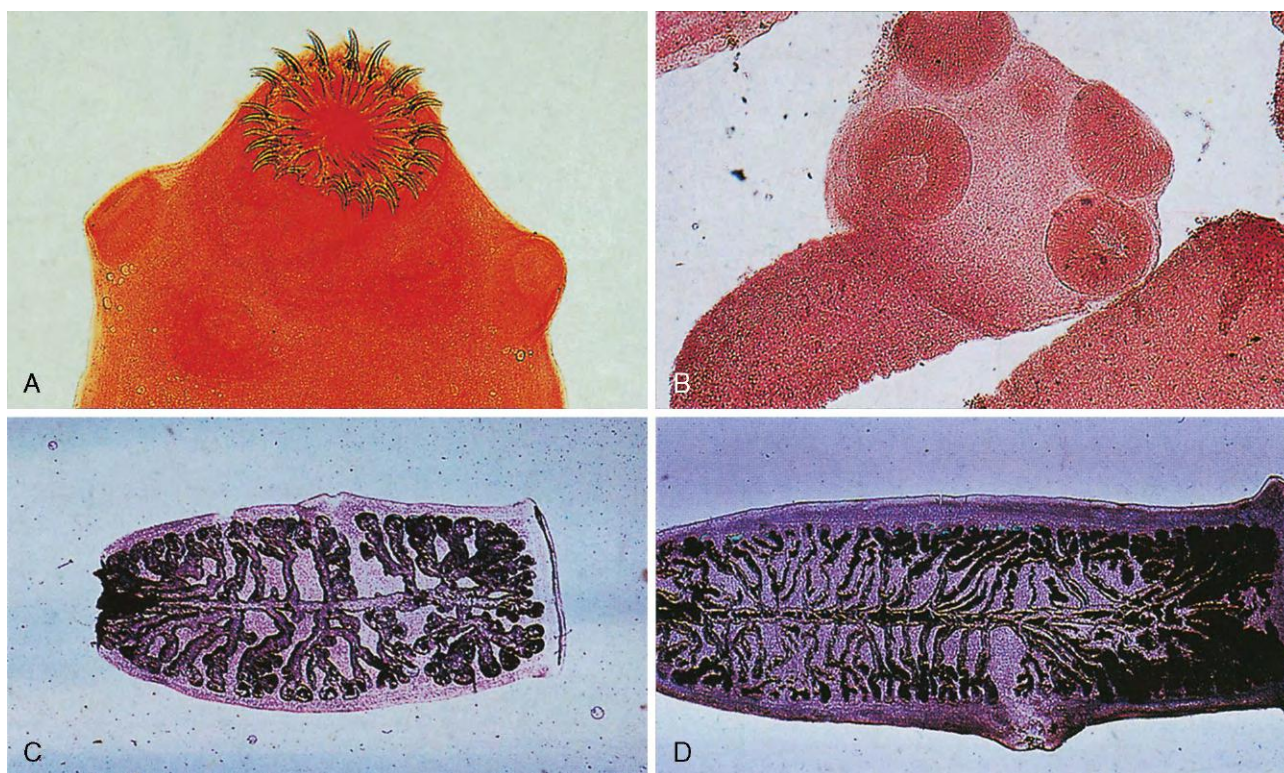
Los microorganismos adultos de *T. solium* localizados en el intestino rara vez producen problemas. El intestino puede irritarse allí donde se ha producido la fijación y pueden aparecer molestias abdominales, indigestión crónica y diarrea. La mayoría de los pacientes únicamente se dan cuenta de la infección cuando observan la presencia de proglótidos o estróbilos de proglótidos en las deposiciones.

### Diagnóstico de laboratorio

El examen de las heces puede revelar la presencia de proglótidos y de huevos, y el tratamiento puede expulsar totalmente al gusano, lo que permitirá su identificación. Los huevos son esféricos, tienen 30-40  $\mu\text{m}$  de diámetro y poseen una envoltura estriada y gruesa que contiene el embrión hexacanto con seis ganchos (fig. 85-4). Los huevos son idénticos a los de *Taenia saginata* (tenia del ganado vacuno); así pues, los huevos no bastan para la identificación a nivel de especie. La exploración detallada de las proglótidos revela su estructura interna, hecho que resulta importante para distinguir entre *T. solium* y *T. saginata*. Las proglótidos grávidas de *T. solium* son más pequeñas que las de *T. saginata* y contienen sólo entre 7 y 12 ramas uterinas laterales, mientras que la tenia del ganado vacuno posee entre 15 y 30 (v. fig. 85-2).

### Tratamiento, prevención y control

El fármaco de elección es la niclosamida; una alternativa eficaz es el empleo de prazicuantel, paromomicina o quinacrina. La prevención de la infección por la **tenia del cerdo** requiere cocinar la carne hasta que adopte un color gris o bien congelarla a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante al menos 12 horas. La higiene es importante; debe dedicarse una gran atención a evitar el



**Figura 85-2** Escólices y proglótidos de *Taenia solium* (A y C) y *Taenia saginata* (B y D). El escólice de *T. solium* (A) presenta ganchos además de cuatro sistemas de succión. *T. saginata* carece de ganchos (B). Las proglótidos grávidas de *T. solium* (C) contienen un útero central con menos de 12 ramificaciones laterales. Los segmentos grávidos de *T. saginata* (D) contienen un útero central con 15-20 ramificaciones laterales. (De Peters W, Pasvol G: *Atlas of tropical medicine and parasitology*, 6.ª ed., Filadelfia, 2007, Elsevier; C y D, cortesía del Profesor D. Greenwood.)

**Tabla 85-1** Cestodos de importancia médica

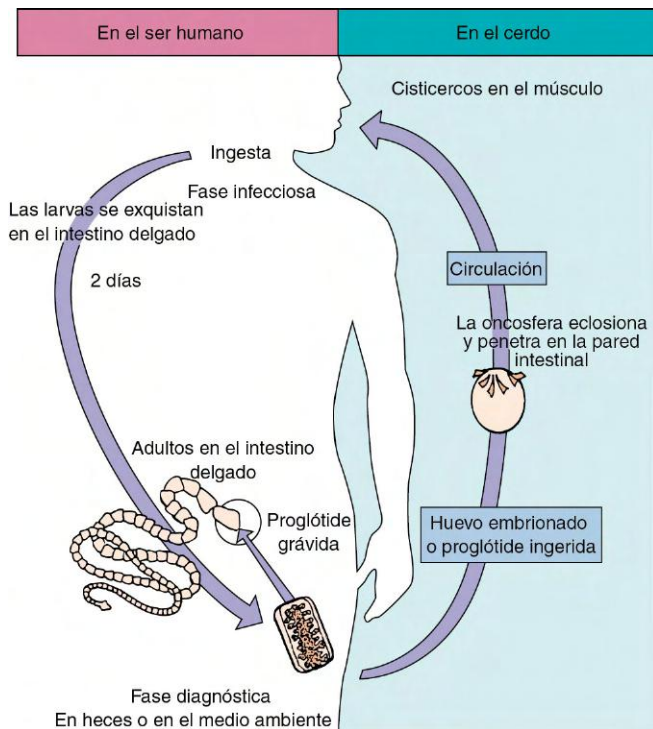
| Cestodo                            | Nombre común                     | Reservorio de las larvas         | Reservorio de los adultos       |
|------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|
| <i>Taenia solium</i>               | Tenia del cerdo<br>Cisticercosis | Cerdos<br>Ser humano             | Ser humano<br>—                 |
| <i>Taenia saginata</i>             | Tenia de la vaca                 | Bóvidos                          | Ser humano                      |
| <i>Diphyllobothrium latum</i>      | Tenia del pescado                | Crustáceos y peces de agua dulce | Ser humano, perros, gatos, osos |
| <i>Echinococcus granulosus</i>     | Quiste hidatídico unilocular     | Herbívoros, ser humano           | Cánidos                         |
| <i>Echinococcus multilocularis</i> | Quiste hidatídico alveolar       | Herbívoros, ser humano           | Zorros, lobos, perros, gatos    |
| <i>Hymenolepis nana</i>            | Duela enana                      | Roedores, ser humano             | Roedores, ser humano            |
| <i>Hymenolepis diminuta</i>        | Duela enana                      | Insectos                         | Roedores, ser humano            |
| <i>Dipylidium caninum</i>          | Tenia en semillas de calabaza    | Pulgas                           | Perros, gatos                   |

contacto de las heces humanas que contienen huevos de *T. solium* con el agua y la vegetación ingeridas por los cerdos.

## CISTICERCOSIS

### Fisiología y estructura

La cisticercosis es la infección humana producida por el estado larvario de *T. solium*, los cisticercos, que normalmente infectan al cerdo (fig. 85-5). La ingesta por el ser humano de agua o vegetación contaminadas por huevos de *T. solium* que proceden de heces humanas da inicio a la infección. La autoinfección puede producirse cuando los huevos de un individuo infectado por el gusano adulto se transfieren desde el área perianal hasta la boca a través de la contaminación de los dedos. Una vez ingeridos, los huevos se albergan en el estómago del hospedador intermediario y liberan el embrión hexacanto u **oncosfera**. La oncosfera penetra en la pared intestinal y migra a través de la circulación hacia los tejidos, donde se desarrolla como cisticerco en 3-4 meses. Los cisticercos pueden albergarse en el músculo, el tejido conjuntivo, el cerebro, los pulmones y los ojos, y mantienen su viabilidad hasta 5 años.



**Figura 85-3** Ciclo vital de *Taenia solium* (tenia del cerdo).

### Epidemiología

La cisticercosis se registra en áreas con elevada prevalencia de *T. solium* y se correlaciona directamente con la contaminación fecal humana. Además de la transmisión fecal-oral, puede también producirse la autoinfección cuando una proglótide que contiene huevos se regurgita del intestino delgado hacia el estómago, lo que permite que el huevo eclosiona y libere la oncosfera infecciosa.

### Enfermedades clínicas

Algunos cisticercos en áreas no vitales (p. ej., tejidos subcutáneos) pueden no provocar síntomas; sin embargo, cuando se alojan en áreas vitales como el cerebro y los ojos, puede desarrollarse una entidad grave. En el cerebro pueden producir hidrocefalia, meningitis, daños a los pares craneales, convulsiones, hiperreflexia y defectos de la visión (**caso clínico 85-1**). En el ojo puede producirse pérdida de la agudeza visual y, si las larvas se alojan en la vía óptica, pueden producirse alteraciones del campo visual. La reacción tisular a las larvas viables puede ser sólo moderada, lo que minimiza los síntomas. Sin embargo, la muerte de las larvas tiene como resultado la liberación de material antigénico que estimula una acusada reacción inflamatoria; la exacerbación de los síntomas puede producir fiebre, mialgias y eosinofilia.

### Diagnóstico de laboratorio

La presencia de cisticercos suele establecerse mediante la demostración radiológica de cisticercos calcificados en tejidos blandos, mediante la eliminación quirúrgica de nódulos subcutáneos y mediante la visualización de quistes en el ojo. Las lesiones del sistema nervioso central pueden detectarse por



**Figura 85-4** Huevo de *Taenia*. Los huevos son esféricos, tienen 30-40  $\mu\text{m}$  de diámetro y en su interior contienen tres pares de ganchos. Los huevos de las diferentes especies de *Taenia* son indistinguibles.

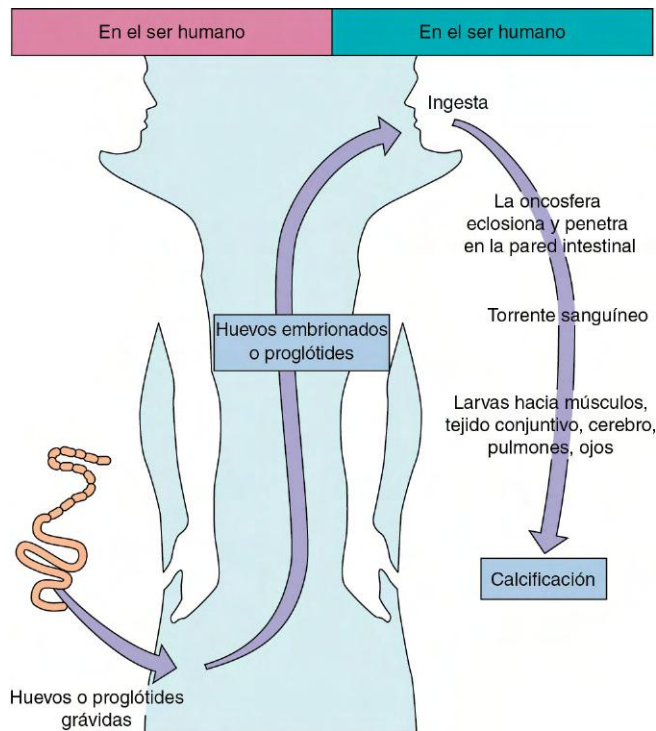


Figura 85-5 Desarrollo de la cisticercosis humana.

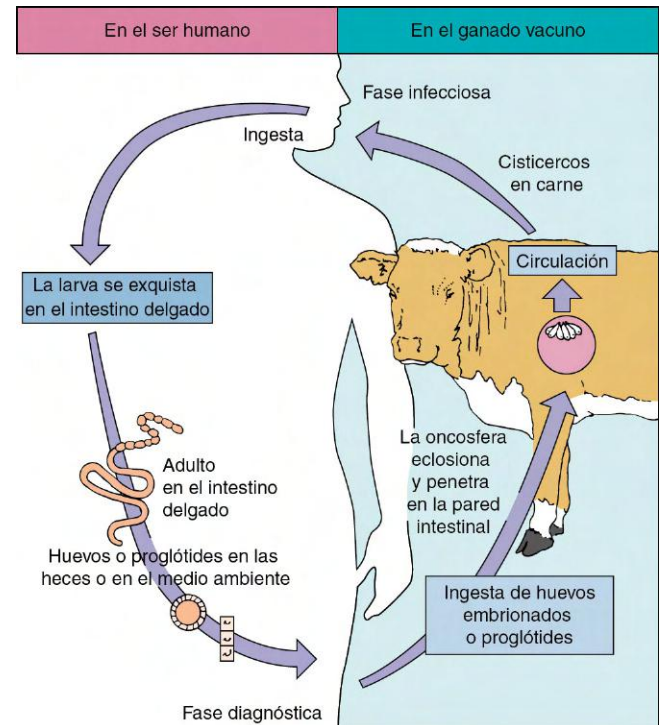


Figura 85-6 Ciclo vital de *Taenia saginata* (tenia de la vaca).

### CASO CLÍNICO 85-1

#### Neurocisticercosis

Chatel y cols. (*Am J Trop Med Hyg* 60:255-256, 1999) describieron un caso de neurocisticercosis en un viajero italiano a Latinoamérica. El paciente era un varón de 49 años con una estancia de 30 días en Latinoamérica (Salvador, Colombia y Guatemala) 3 meses antes de consultar por fiebre y mialgias. La exploración física y las pruebas de laboratorio convencionales fueron normales, salvo un aumento de las concentraciones de creatina fosfoquinasa con ligera eosinofilia. Recibió tratamiento antiinflamatorio sintomático, mejoró con rapidez y recibió el alta con diagnóstico de polimiositis. Dos años después fue ingresado en el hospital por cefalea retroocular, con hemianopsia derecha de repetición. La exploración neurológica puso de manifiesto un reflejo de Babinski izquierdo sin disfunción motora o sensitiva. Las pruebas de laboratorio no aportaron alteraciones y también fue negativo el estudio en heces de huevos y parásitos. La resonancia magnética (RM) cerebral reveló varios quistes intraparenquimatosos, subaracnoideos e intraventriculares (4-15 mm de diámetro) con edema focal perilesional y captación anular del contraste. Mediante el análisis inmunoabsorción ligada a enzimas e inmunotransferencia se demostró una respuesta de anticuerpos específicos frente a la cisticercosis. El paciente recibió tratamiento con albendazol durante dos ciclos de 8 días cada uno. Al año se encontraba bien de salud y la RM cerebral mostraba una reducción importante del diámetro de las lesiones. Este caso nos recuerda que los viajeros tienen un riesgo pequeño, pero real, de contraer las infecciones por *Taenia solium* durante sus estancias en el extranjero.

tomografía computarizada, gammagrafía isotópica o ecografía. Los estudios serológicos pueden resultar de utilidad; en los casos de individuos portadores de otras helmintosis pueden observarse resultados falsos positivos.

#### Tratamiento, prevención y control

El fármaco de elección para tratar la cisticercosis es el prazicuantel o el albendazol. Para minimizar la respuesta inflamatoria desencadenada por las larvas moribundas puede ser necesaria la administración concomitante de corticoides. Puede ser también necesario eliminar quirúrgicamente los quistes cerebrales y oculares. Resulta importante para la prevención y el control de la infección humana tratar los casos humanos que albergan la forma adulta de *T. solium* (con el fin de reducir la transmisión de huevos) y controlar la eliminación de las heces humanas. Estas medidas reducen también la posibilidad de infección de los cerdos.

### TAENIA SAGINATA

#### Fisiología y estructura

El ciclo vital de *T. saginata*, la tenia del ganado vacuno, es parecido al de *T. solium* (fig. 85-6), y la infección es el resultado de la ingestión de cisticercos a partir de carne de vacuno poco cocinada. Tras salir del quiste, las larvas se desarrollan hacia el estado adulto en el intestino delgado e inician la producción de huevos en las proglótides maduras. El gusano adulto puede parasitar el yeyuno y el intestino delgado del ser humano durante un período de hasta 25 años y llegar a medir 10 m. A diferencia de las infecciones por *T. solium*, en el ser humano no se produce cisticercosis por *T. saginata*. El gusano adulto de *T. saginata* difiere también de *T. solium* por la ausencia de la corona de ganchos en el escólice y la diferente estructura de las ramas uterinas de las proglótides

(v. fig. 85-2). Las proglótides grávidas son más largas que anchas (18-20 mm × 5-7 mm) y contienen 15-30 ramas uterinas laterales. Estas características son importantes para diferenciar estas dos formas de infestación por cestodos, pero no influyen en su tratamiento.

### Epidemiología

*T. saginata* tiene una distribución universal y es una de las causas más frecuentes de cestodosis en EE.UU. El ser humano y el ganado bovino perpetúan el ciclo vital: las heces humanas contaminan la vegetación y el agua con huevos, que son ingeridos por el ganado. Los cisticercos del ganado producen gusanos adultos en el ser humano cuando consume carne cruda o poco cocinada.

### Enfermedades clínicas

El síndrome resultante de la infección por *T. saginata* es similar al de la infección intestinal por *T. solium*. Habitualmente los pacientes están asintomáticos o pueden presentar síntomas abdominales mal definidos, indigestión crónica y dolor abdominal. Pueden expulsarse directamente proglótides por vía rectal.

### Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico de infección por *T. saginata* es similar al de la infección por *T. solium*: recuperación de proglótides y huevos o del gusano entero, cuyo escólice carece de ganchos. El estudio de las ramas uterinas de las proglótides permite distinguir entre *T. saginata* y *T. solium*.

### Tratamiento, prevención y control

El tratamiento es idéntico al de la fase intestinal de *T. solium*. El prazicuantel y la niclosamida resultan altamente eficaces para eliminar el gusano adulto. Una medida importante de control es la formación sobre del modo idóneo de cocinado de la carne vacuna y el control de la eliminación de las deposiciones humanas.

## DIPHYLLOBOTHRIUM LATUM

### Fisiología y estructura

*D. latum* (tenia del pescado), uno de los gusanos más largos (7-10 m de largo) (v. fig. 85-1), tiene un ciclo vital complejo que afecta a dos hospedadores intermediarios: los crustáceos y los peces de agua dulce (fig. 85-7). El estado larvario cintiforme del gusano que se encuentra en los músculos del pescado de agua dulce recibe el nombre de **espargano**. La ingesta de este espargano en carne poco cocinada o cruda da inicio a la infección. El escólice de *D. latum* tiene forma de lanza y presenta dos hendiduras (**botrios**) que le sirven de órgano de fijación. Las proglótides (fig. 85-8) de *D. latum* son mucho más anchas que largas (~8 × 4 mm), poseen una estructura uterina central en forma de roseta y producen huevos con un opérculo (como los huevos de las duelas) y un botón en la parte más baja de su envoltura. El gusano adulto puede producir huevos durante meses o años. A la corriente fecal se libera más de 1 millón de huevos al día. Al llegar al agua dulce, los huevos no embrionados operculados necesitan un período de 2-4 semanas para desarrollar una forma larvaria ciliada que puede nadar libremente y que recibe el nombre de **coracidio**. El coracidio plenamente desarrollado abandona el huevo a través del opérculo y es ingerido por pequeños crustáceos llamados **copépodos** (p. ej., especies de *Cyclops* y *Diatomus*); el coracidio se transforma en una forma larvaria **procercoide**. El crustáceo que alberga el estado larvario es ingerido por un

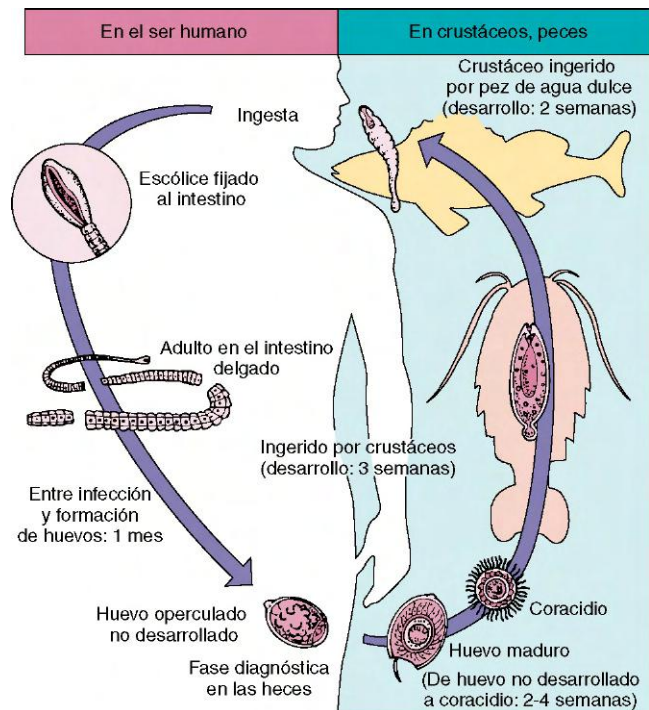


Figura 85-7 Ciclo vital de *Diphylobothrium latum* (tenia del pescado).

pez y en su musculatura se desarrollan larvas **plerocercoides** o esparganos. Si, a su vez, el pez es ingerido por otro pez, el espargano migra simplemente a los músculos de este segundo pez. El ser humano se infecta cuando come pescado crudo o poco cocinado que contiene las formas larvarias.



Figura 85-8 Proglótides de *Diphylobothrium latum*. Al contrario que en el caso de *Taenia*, las proglótides de *D. latum* son más anchas que largas (De Peters W, Pasvol G: *Atlas of tropical medicine and parasitology*, 6.ª ed., Filadelfia, 2007, Elsevier.)

## Epidemiología

La infección por *D. latum* puede producirse en cualquier parte del mundo, pero es más prevalente en regiones con lagos de aguas frías en las que es tradicional comer pescado crudo o en salmuera. El cocinado insuficiente en fuegos de campamentos o la preparación de pescado «gefilte» son responsables de muchas de las infecciones. También es fuente de infección en el ser humano la infección de animales salvajes, como osos, visones, morsas y miembros de las familias de cánidos y félidos que se alimentan de pescado. La práctica de verter aguas residuales a lagos de agua dulce contribuye a la propagación de este cestodo.

## Enfermedades clínicas (caso clínico 85-2)

Como sucede con la mayoría de las infecciones por cestodos adultos, las infecciones por *D. latum* son asintomáticas desde el punto de vista clínico. Los pacientes refieren en algunas ocasiones dolor epigástrico, cólicos abdominales, náuseas, vómitos y pérdida de peso. Hasta el 40% de los portadores de *D. latum* tienen concentraciones séricas de vitamina B<sub>12</sub> bajas, supuestamente debido a que el gusano y el hospedador compiten por la vitamina B<sub>12</sub> de los alimentos. Un pequeño porcentaje (0,1-2%) de personas infectadas por *D. latum* desarrolla síntomas de deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> como anemia megaloblástica y manifestaciones neurológicas como entumecimiento, parestesia y pérdida de la sensibilidad vibratoria.

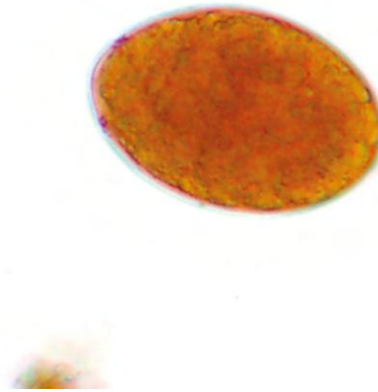
## Diagnóstico de laboratorio

El examen de las heces pone de manifiesto la presencia de huevos operculados teñidos de bilis con un botón en la parte más baja de su envoltura (fig. 85-9). En muestras de heces también pueden observarse proglótides características con la estructura uterina en roseta. Normalmente no hace falta emplear técnicas de concentración, ya que los gusanos generan una gran cantidad de huevos.

### CASO CLÍNICO 85-2

#### Difilobotriasis

Lee y cols. (*Korean J Parasitol* 39:319-321, 2001) publicaron un caso de difilobotriasis en una niña pequeña. Una niña de 7 años consultó en el ambulatorio tras eliminar una cadena de proglótides de un gusano plano de 42 cm de longitud. La paciente no refería antecedentes de consumo de pescado crudo, salvo una vez que comió salmón crudo con el resto de la familia unos 7 meses antes. El salmón se había pescado en un río local. La paciente no tenía molestias digestivas y todas las pruebas bioquímicas y hematológicas fueron normales. Las pruebas coprológicas resultaron positivas para los huevos de *Diphyllobothrium latum*. El gusano se identificó como *D. latum* por las características biológicas de las proglótides, la morfología externa estrecha ancha y el aspecto acintado del útero, el número de giros del útero y la posición de la desembocadura genital. Se administró una dosis única de 400 mg de prazicuantel, pero el estudio de las heces seguía siendo positivo 1 semana después. Se administró otra dosis de 600 mg y el estudio repetido de las heces al mes fue ya negativo. De los cuatro familiares que comieron pescado crudo, dos, la niña y su madre, resultaron infectadas. El consumo de salmón crudo, sobre todo el criado en piscifactoría, genera riesgo de contraer la difilobotriasis humana.



**Figura 85-9** Huevo de *Diphyllobothrium latum*. A diferencia de otros huevos de cestodos, los huevos de *D. latum* son operculados. Miden  $45 \times 90 \mu\text{m}$ .

## Tratamiento, prevención y control

El fármaco de elección es la niclosamida; el prazicuantel y la paromomicina son también alternativas aceptables. En individuos con evidencias clínicas de deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> deben administrarse suplementos de dicha vitamina. La prevalencia de esta infección se reduce evitando la ingesta de pescado poco cocinado, controlando la eliminación de las heces de origen humano (especialmente mediante un tratamiento adecuado de las aguas residuales antes de verterlas a los lagos) y tratando las infecciones en una fase precoz.

## ESPARGANOSIS

### Fisiología y estructura

Las formas larvares de varios cestodos íntimamente relacionados con *D. latum* (la mayoría de las especies *Spirometra*) pueden ser causa de una enfermedad en el ser humano localizada en los tejidos subcutáneos y en los ojos. En estos casos, el ser humano actúa como hospedador final del estado larvario o **espargano**. Las infecciones se adquieren principalmente como consecuencia del consumo de agua de estanques que contienen crustáceos (copépodos) portadores de la larva del gusano. Esta forma larvaria penetra en la pared intestinal y migra hacia diferentes localizaciones del organismo, donde se desarrolla la fase de espargano. Pueden también desarrollarse infecciones si se comen renacuajos, ranas o serpientes crudas o si la carne de estos animales se aplica sobre la piel herida como cataplasma. La larva del gusano abandona la carne relativamente fría del animal muerto y migra hacia el músculo humano, más caliente.

### Epidemiología

Se han comunicado casos en varias partes del mundo, incluyendo EE.UU., pero la infección es más prevalente en los países orientales. Cualquiera que sea la localización, la ingesta de agua contaminada o de carne de renacuajo, rana o serpiente cruda puede desencadenar la infección.

### Enfermedades clínicas

En los tejidos subcutáneos, la **esparganosis** puede producir una reacción inflamatoria tisular dolorosa, con formación de

nódulos. En el ojo, la reacción tisular es extremadamente dolorosa y es frecuente el edema periorbitario. En la afección ocular pueden desarrollarse úlceras corneales. La enfermedad ocular se suele asociar a la aplicación de cataplasmas de carne de rana o serpiente en una herida cercana al ojo.

### Diagnóstico de laboratorio

Las secciones de tejido eliminado quirúrgicamente revelan la presencia de los rasgos característicos de las tenias, como un parénquima muy convolucionado y corpúsculos calcáreos que se tiñen de color oscuro.

### Tratamiento, prevención y control

El tratamiento habitual consiste en la resección quirúrgica. Puede emplearse praziquantel; sin embargo, no hay datos que respalden su eficacia. Es esencial la formación acerca de la posible contaminación del agua potable por crustáceos portadores de la forma larvaria del gusano; la contaminación más frecuente es la de estanques y zanjas. Debe también evitarse la ingesta de carne de rana o de serpiente, así como su empleo como cataplasma en las heridas.

## ECHINOCOCCUS GRANULOSUS

### Fisiología y estructura

La infección por *Echinococcus granulosus* es otro ejemplo de infección humana accidental, en la que el ser humano actúa de hospedador intermediario en un ciclo vital que normalmente tiene lugar en otros animales. Los gusanos adultos de *E. granulosus* se encuentran en la naturaleza en el intestino de los cánidos (perros, zorros, lobos, coyotes, chacales, dingos); el estado quístico larvario se desarrolla en las vísceras de los herbívoros (corderos, vacas, cerdos, ciervos, alces) (fig. 85-10). El gusano tiene un escólice similar al de las tenias con cuatro discos succionadores y un doble círculo de ganchos, así como un estróbilo que contiene tres proglótides: una inmadura, una madura y una grávida. Los gusanos adultos que están en el intestino de los cánidos producen huevos que se eliminan con las heces. Los huevos tienen un aspecto idéntico a los de las especies de *Taenia*. Al ingerir el ser humano estos huevos se forma un estado larvario de seis ganchos denominado **oncosfera**. La oncosfera penetra en la pared intestinal y pasa al torrente sanguíneo para ser transportada a diversas localizaciones en el organismo, principalmente el hígado y los pulmones, pero también el sistema nervioso central y el hueso. En las vísceras de los herbívoros tiene lugar el mismo ciclo. Cuando el herbívoro muere como consecuencia del ataque de un cánido depredador o alimenta a cánidos con sus vísceras, la ingesta de quistes produce gusanos adultos en el intestino del depredador, con lo que el ciclo se completa y se reinicia la producción de huevos. Los gusanos adultos no se desarrollan en el intestino del ser humano ni en el de los herbívoros.

En el ser humano, las larvas forman un **quiste hidatídico unilocular**, que es una estructura expansiva de crecimiento lento semejante a un tumor envuelta por una membrana germinativa laminada. Esta membrana da lugar a estructuras en su pared llamadas **vesículas prolíferas**, en las que se desarrollan las cabezas de los gusanos (**protoescólices**). En la vesícula madre original pueden originarse vesículas hijas, que producen también protoescólices y vesículas prolíferas. Los quistes progenitores y los quistes formados a partir de aquellos acumulan líquido a medida que crecen. Este líquido es potencialmente tóxico; si pasa a las cavidades del organismo puede originar un shock anafiláctico y la muerte. La

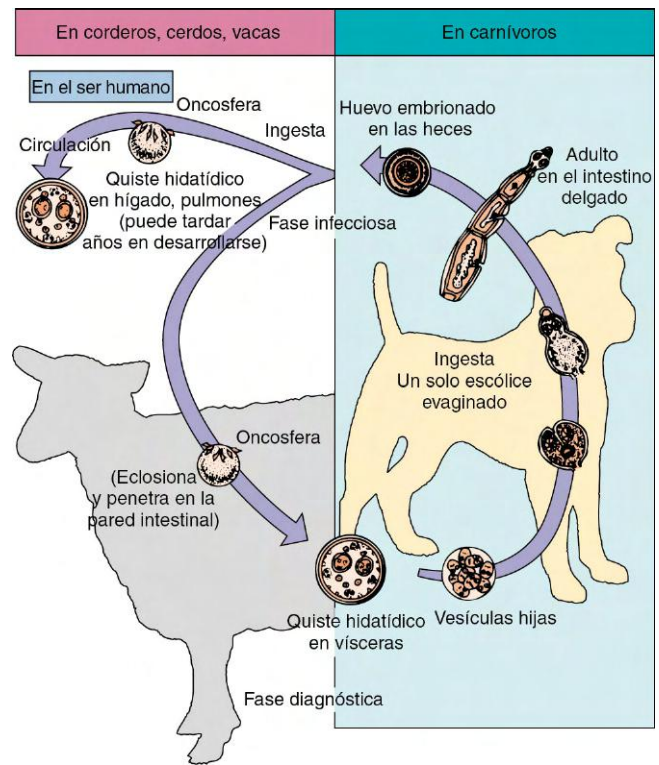


Figura 85-10 Ciclo vital de *Echinococcus granulosus*.

diseminación y el escape de los protoescólices pueden llevar al desarrollo de quistes en otras localizaciones, ya que los protoescólices tienen el potencial germinativo para formar nuevos quistes. Las vesículas prolíferas y las vesículas hijas se desintegran finalmente en la vesícula madre, liberando los protoescólices acumulados. Se depositan en el fondo del quiste en forma de la llamada **arena hidatídica**. Este tipo de quiste de *Echinococcus* se llama **quiste unilocular** para distinguirlo de otros quistes semejantes pero que crecen de otra forma. El quiste unilocular suele medir unos 5 cm de diámetro, pero se han descrito quistes de hasta 20 cm que contenían casi 2 litros de líquido quístico. El quiste puede destruirse y acabar calcificado con el tiempo.

### Epidemiología

La infección humana por un quiste unilocular de *E. granulosus* se relaciona directamente con la cría de ganado ovino en muchos países de Europa, Sudamérica, Asia, África, Australia y Nueva Zelanda. Se observa también en Canadá y EE.UU.; se han comunicado casos ocurridos en Alaska, Utah, Nuevo México, Arizona, California y el bajo valle del Misisipi. La infección humana es consecuencia de la ingesta de agua o vegetación contaminada, así como de la transmisión mano-boca por heces de cánidos que contienen huevos viables.

### Enfermedades clínicas (caso clínico 85-3)

Debido al lento crecimiento del quiste unilocular, pueden pasar de 5 a 20 años antes de que se produzcan síntomas. En muchos casos, parece que el quiste tiene la misma edad que el hospedador. El primer signo de infección suele ser la presión que el quiste en expansión origina en un órgano. En la mayoría de los afectados, los quistes se localizan en el hígado o en el pulmón. En el hígado, el quiste puede comprimir los conductos biliares y los vasos sanguíneos, provocando dolor y roturas en el árbol biliar. En los pulmones, los quistes producen tos, disnea y dolor torácico. En el 20% de los casos se produce la

## CASO CLÍNICO 85-3

## Equinococosis

Yeh y cols. (*N Engl J Med* 357:489-494, 2007) describieron el caso de una mujer de 36 años embarazada en la 21.<sup>a</sup> semana de gestación que consultó por una tos seca sin expectoración de 4 semanas de duración. La paciente no presentaba síntomas constitucionales y no tenía ninguna mascota nueva, exposiciones ambientales o contactos con enfermos. Se trataba de su primer embarazo y no había tenido complicaciones. La paciente no tenía antecedentes médicos y no fumaba ni tomaba alcohol. Era asesora financiera y le gustaba correr y caminar. Había viajado a Australia, Asia central y África subsahariana. Parecía estar bien, con un aumento de peso adecuado para el segundo trimestre del embarazo. La exploración física, incluida la auscultación pulmonar, fue normal. La tos no mejoró con un broncodilatador en inhalador. No se realizaron estudios radiológicos por el embarazo. A los 4 meses la paciente tuvo un parto normal por vía vaginal y siguió con tos seca, por lo que consultó con el médico a los meses del parto para que valorara este síntoma. En aquel momento la exploración física y los datos de laboratorio no mostraron alteraciones relevantes. La radiografía de tórax mostró una masa de tejidos blandos, de 7 cm de diámetro, adyacente al reborde cardíaco derecho. La tomografía computarizada (TC) torácica de alta resolución confirmó la existencia de una estructura homogénea rellena de líquido sin tabiques, que se consideró localizada en el mediastino. La ecocardiografía confirmó una estructura quística simple con paredes finas alrededor de un líquido anecogénico que indentaba la aurícula derecha. Ante los hallazgos radiológicos y de la ecocardiografía, los clínicos responsables de la paciente consideraron que posiblemente se trataba de un quiste pericárdico benigno. Como la paciente no presentaba disnea, se negó a operarse. Sin embargo, la tos empeoró en los meses siguientes y la paciente consultó con el cirujano torácico para una posible extirpación. Los hallazgos intraoperatorios mostraron un quiste pulmonar intraparenquimatoso en el pulmón derecho que no se relacionaba con el pericardio ni el bronquio. El quiste se extirpó intacto sin que se vertiera su contenido microscópicamente. La tinción de la pared del quiste con hematoxilina-eosina tras realizar cortes seriados transversales mostró una capa laminada acelular. El estudio microscópico del contenido del quiste mostró protoescólices con ganchos y aparatos de succión sobre un fondo de histiocitos y restos eosinófilos, compatibles con *Echinococcus granulosus*. La TC abdominal tras la extirpación del quiste torácico no mostró enfermedad hepatobiliar. La detección selectiva postoperatoria de anticuerpos frente a *Echinococcus* fue positiva en suero. Se administró prazicuantel durante 10 días tras la cirugía y albendazol durante 1 mes sin complicaciones. Tras este ciclo de tratamiento, la tos se resolvió y la paciente recuperó su nivel de actividad normal. No se encontraron pruebas de recaída de la enfermedad en una TC de control a los 6 meses de la cirugía.

rotura de los quistes, con fiebre, urticaria y, en ocasiones, una reacción anafiláctica y la muerte provocadas por la liberación del contenido antigénico de los quistes. La rotura del quiste puede también condicionar la diseminación de la infección por liberación de miles de protoescólices. En el hueso, el quiste es responsable de la erosión de la cavidad medular

y del propio hueso. En el cerebro pueden aparecer lesiones graves como consecuencia del crecimiento tumoriforme del quiste en el tejido cerebral.

## Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico de **enfermedad hidatídica** es difícil y depende principalmente de los hallazgos clínicos, serológicos y radiológicos. Tanto la radiología convencional como la ecografía, la TC o los estudios isotópicos tienen gran importancia diagnóstica y pueden proporcionar el primer indicio de la presencia del quiste. La aspiración del contenido del quiste puede poner de manifiesto la presencia de protoescólices (arena hidatídica); sin embargo, esta prueba está contraindicada por el riesgo de anafilaxia y de diseminación de la infección. Las pruebas serológicas pueden ser útiles, pero los resultados son negativos en el 10-40% de las infecciones.

## Tratamiento, prevención y control

El tratamiento de elección es la resección quirúrgica del quiste. En algunos casos, primero se aspira el contenido del quiste para eliminar todo el líquido y la arena hidatídica, y posteriormente se inyecta formalina para matar y detoxificar el líquido remanente; finalmente, se enrolla formando una bolsa marsupial y se sutura. Cuando la localización del quiste haga imposible la intervención quirúrgica, puede plantearse el tratamiento médico con altas dosis de albendazol, mebendazol o prazicuantel. El factor más importante en la prevención y el control de la **equinococosis** es la formación acerca de la transmisión de la infección y el papel de los cánidos en el ciclo vital del cestodo. Es importante una higiene personal adecuada y el lavado de manos y de los utensilios de cocina en ambientes donde haya perros. No debe permitirse la presencia de perros en las cercanías de un matadero y nunca se les debe alimentar con las vísceras de animales sacrificados. En algunas áreas, el sacrificio de perros callejeros ha reducido la incidencia de infección.

*ECHINOCOCCUS MULTILOCULARIS*

## Fisiología y estructura

Al igual que la infección por *E. granulosus*, la infección humana por *Echinococcus multilocularis* es accidental (fig. 85-11). El gusano adulto *E. multilocularis* se encuentra principalmente en zorros y lobos, aunque en algunos ambientes rurales también lo pueden albergar los perros y los gatos de las granjas. Los hospedadores intermediarios que albergan el estadio de quiste son los roedores (ratones, ratas de agua y musarañas, entre otros). El ser humano se infecta por quistes como resultado del contacto con heces de zorros, perros o gatos contaminadas con huevos. Los tramperos y las personas que trabajan con pieles pueden infectarse al inhalar polvo fecal que contenga huevos.

Los huevos infectantes eclosionan en el intestino para liberar las oncosferas. Estas formas pasan al torrente sanguíneo y residen principalmente en el hígado y los pulmones, pero también, posiblemente, en el cerebro.

El **quiste hidatídico alveolar** se desarrolla como una estructura alveolar o en panal que no está recubierta de una membrana limitante que forme un quiste madre unilocular. El quiste crece por gemación exógena, por lo que puede remedar un carcinoma.

## Epidemiología

*E. multilocularis* se encuentra principalmente en las regiones septentrionales del planeta, como Canadá, la antigua



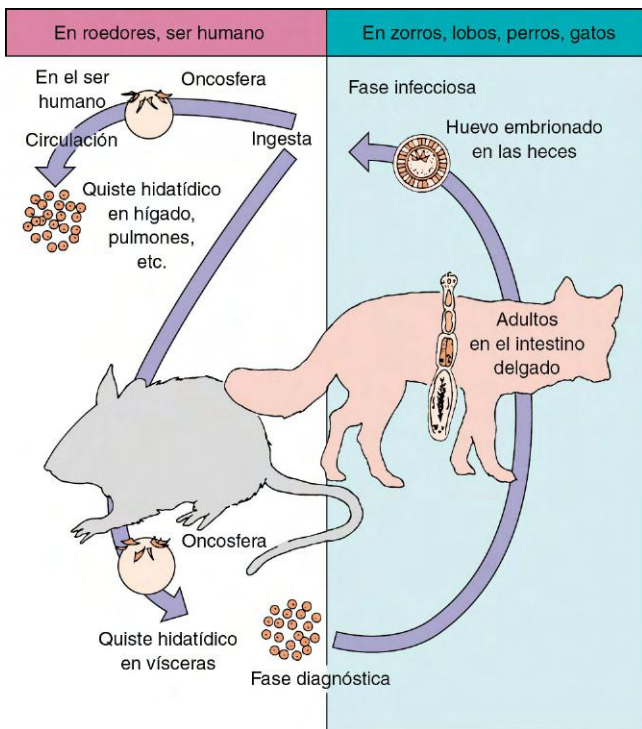


Figura 85-11 Ciclo vital de *Echinococcus multilocularis*.

Unión Soviética, el norte del Japón, Europa central y Alaska, Montana, Dakota del Norte y del Sur, Iowa y Minnesota en EE.UU. Existen pruebas de que su ciclo vital puede estar extendiéndose a otros estados del medio oeste, donde los zorros y los ratones transmiten el microorganismo a perros y gatos y, finalmente, al ser humano.

### Enfermedades clínicas

*E. multilocularis*, por su crecimiento lento, puede estar presente en los tejidos durante años antes de que presente síntomas. En el hígado los quistes pueden llegar a remedar un carcinoma, con hepatomegalia y obstrucción del árbol biliar y portal. La masa metastatiza a menudo a los pulmones y el cerebro. La desnutrición, la ascitis y la hipertensión portal producidas por *E. multilocularis* confieren un aspecto de cirrosis hepática. De todas las infecciones por gusanos en el ser humano, la producida por *E. multilocularis* es de las más letales. En ausencia de tratamiento, la tasa de mortalidad asociada a esta parasitosis alcanza aproximadamente el 70%.

### Diagnóstico de laboratorio

A diferencia de lo que sucede con *E. granulosus*, la forma tisular de *E. multilocularis* no presenta protoescólice y el material se parece tanto a un carcinoma que incluso los anatomopatólogos llegan a confundirlo. Las pruebas radiológicas y las técnicas isotópicas son útiles, y se dispone de métodos diagnósticos serológicos.

### Tratamiento, prevención y control

Está indicada la eliminación quirúrgica del quiste, especialmente cuando existe la posibilidad de reseca el área hepática afectada en su totalidad. El mismo abordaje quirúrgico se aplica a aquellas lesiones pulmonares en las que pueda reseca un lóbulo. El mebendazol y el albendazol, tal como se emplean en el tratamiento de *E. granulosus*, han producido curaciones clínicas. Como sucede con la infección por *E. granulosus*, la formación, la higiene personal adecuada

y la desparasitación de perros y gatos de granja tiene una importancia crítica. Es extremadamente importante tratar a los animales que tienen contacto con niños.

## HYMENOLEPIS NANA

### Fisiología y estructura

*Hymenolepis nana*, el cestodo enano, mide solamente de 2 a 4 cm de longitud, a diferencia de los microorganismos del género *Taenia*, que pueden llegar a medir varios metros. Su ciclo vital también es sencillo y no depende de ningún hospedador intermediario (fig. 85-12), aunque pueden infectarse ratones y cucarachas, que participarían como consecuencia de ello en el ciclo.

La infección se inicia cuando se ingieren los huevos embrionados y se desarrollan en las vellosidades intestinales hasta el estadio larvario de cisticerco. Esta larva cisticercoide se fija al intestino delgado con sus succinadores musculares y su corona de ganchos, y el gusano adulto produce un estróbilo de proglótides cargadas de huevos. Los huevos que se eliminan por las heces son directos e inmediatamente infectantes, con lo cual se inicia otro ciclo. La infección puede también adquirirse por la ingesta de insectos infectados, que actúan como hospedadores intermediarios.

*H. nana* puede también producir una autoinfección, con lo que la carga parasitaria aumenta. Los huevos pueden albergarse en el intestino, desarrollarse hasta el estadio larvario de cisticerco y crecer hasta la forma adulta sin abandonar el hospedador. Esto puede provocar una hiperinfección, con carga parasitaria muy importante y síntomas clínicos graves.

### Epidemiología

La distribución de *H. nana* es universal en el ser humano y es también un parásito habitual del ratón. Es la forma más

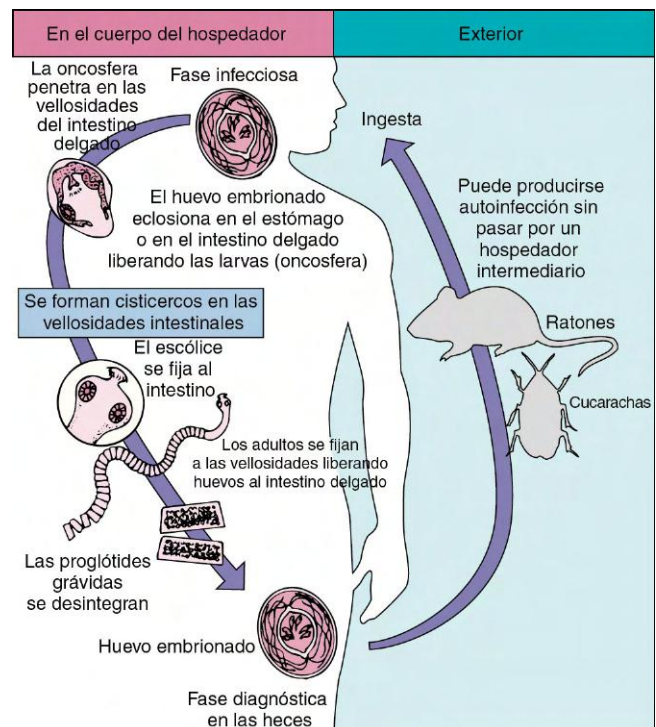


Figura 85-12 Ciclo vital de *Hymenolepis nana* (cestodo enano).

frecuente de infección por cestodos en EE.UU. y en ocasiones se desarrolla en estado de cisticerco en cucarachas; el ratón y el ser humano pueden ingerir ocasionalmente estas cucarachas en harina o grano contaminados. Los niños presentan un riesgo particularmente alto de desarrollar la infección y, debido al sencillo ciclo vital del parásito, las familias de niños que acuden a centros de día experimentan problemas para controlar la transmisión de este microorganismo.

### Enfermedades clínicas

Si sólo hay algunos gusanos en el intestino no se experimentan síntomas. En las infecciones masivas, especialmente si ha habido autoinfección e hiperinfección, los pacientes sufren diarrea, dolor abdominal, cefalea, anorexia y otras molestias mal definidas.

### Diagnóstico de laboratorio

El examen de las heces revela la presencia de los huevos característicos de *H. nana*, con su embrión con seis ganchos y filamentos polares (fig. 85-13).

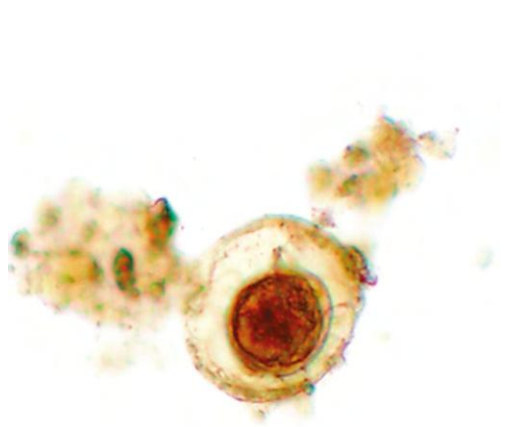
### Tratamiento, prevención y control

El fármaco de elección es el prazicuantel; una alternativa es la niclosamida. El tratamiento de los casos, la mejora de las condiciones sanitarias y la higiene personal adecuada, especialmente en el ambiente familiar e institucional, resultan esenciales para controlar la transmisión de *H. nana*.

## HYMENOLEPIS DIMINUTA

### Fisiología y estructura

*Hymenolepis diminuta*, especie íntimamente relacionada con *H. nana*, es un cestodo que afecta principalmente a ratas y ratones, pero que también se encuentra en el ser humano. Difiere de *H. nana* en su longitud, ya que mide de 20 a 60 cm. El escólice carece de ganchos y los huevos son de mayor tamaño, se tiñen por la bilis y no tienen filamentos polares (fig. 85-14). El ciclo vital de *H. diminuta* es más complejo que el de *H. nana* y requiere insectos en fase larvaria («gusano de la harina») para alcanzar la fase infecciosa de cisticerco.



**Figura 85-13** Huevo de *Hymenolepis nana*. Los huevos tienen un diámetro de 30-45  $\mu\text{m}$  y poseen una delgada cápsula que contiene un embrión con seis ganchos.

### Epidemiología

Se han registrado infecciones en todo el mundo, incluido EE.UU. Las larvas de cucaracha o de otros insectos se infectan cuando ingieren heces de rata que transportan huevos de *H. diminuta*. El ser humano se infecta al ingerir insectos en fase larvaria (gusano de la harina) en grano contaminado (p. ej., harina, cereales).

### Enfermedades clínicas

Las infecciones moderadas no producen síntomas, pero una carga parasitaria más alta produce náuseas, dolores abdominales, anorexia y diarrea.

### Diagnóstico de laboratorio

El examen de las heces pone de manifiesto la presencia de los huevos teñidos de bilis que carecen de los filamentos polares característicos.

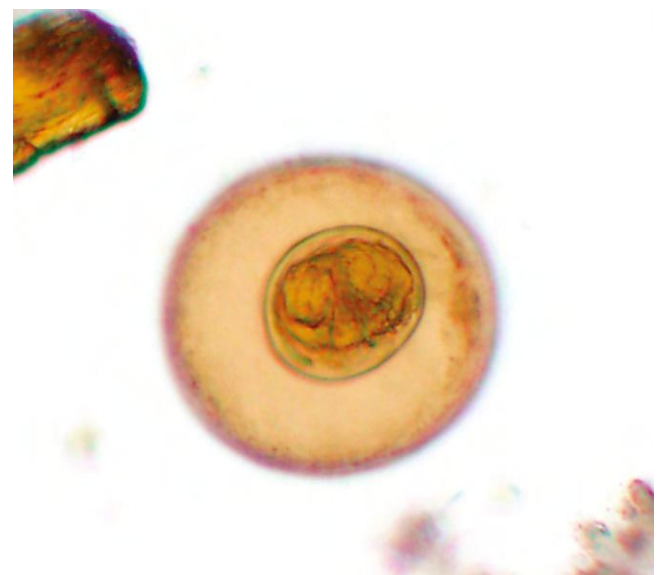
### Tratamiento, prevención y control

El fármaco de elección es la niclosamida; el prazicuantel es una alternativa. Es esencial el control de roedores en áreas donde se produce o almacena cereal. También es importante la inspección cuidadosa de los productos derivados de cereales con el fin de detectar la presencia de insectos.

## DIPYLIDIUM CANINUM

### Fisiología y estructura

*Dipylidium caninum*, un pequeño cestodo que mide unos 15 cm de longitud, es principalmente un parásito de perros y gatos, pero también puede infectar al ser humano, especialmente a niños cuyos labios son lamidos por animales domésticos infectados. El ciclo vital implica el desarrollo de larvas del gusano en las pulgas de perros y gatos. Estas pulgas, cuando son aplastadas por los dientes del animal infectado, se transportan a la lengua del niño cuando besa al animal o cuando el animal lame al niño. La deglución de la pulga infectada produce una infección intestinal.



**Figura 85-14** Huevo de *Hymenolepis diminuta*. Los huevos son grandes (70-85  $\mu\text{m}$   $\times$  60-80  $\mu\text{m}$ ) y tienen un embrión con seis ganchos rodeado de una membrana que está muy separada de la cubierta externa.

Debido al tamaño y la forma de las proglótides maduras y terminales, *D. caninum* recibe el nombre de **tenia «semillas de calabaza»**. Los huevos son muy característicos debido a que conforman grupos recubiertos de una membrana clara y fuerte. Uno de estos grupos puede llegar a contener hasta 25 huevos y rara vez se visualiza algún huevo fuera de un grupo.

### Epidemiología

La distribución de *D. caninum* es universal, especialmente en niños. Su distribución y transmisión están directamente relacionadas con perros y gatos infectados por pulgas.

### Enfermedades clínicas

Las infecciones leves son asintomáticas; una mayor carga parasitaria produce malestar abdominal, prurito anal y diarrea. El prurito anal es el resultado de la migración activa de la proglótide móvil.

### Diagnóstico de laboratorio

El examen de heces pone de manifiesto los grupos incoloros de huevos (fig. 85-15); también pueden observarse proglótides en las heces.

### Tratamiento, prevención y control

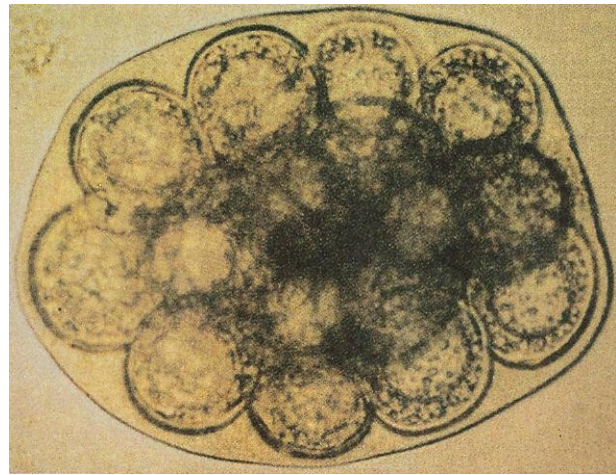
El fármaco de elección es la niclosamida; el prazicuantel y la paromomicina son buenas alternativas. Los perros y los gatos deben ser desparasitados y no se debe permitir que laman los labios de los niños. Se debe administrar un tratamiento con el fin de erradicar las pulgas.

## CASO CLÍNICO Y PREGUNTAS

Una mujer de Minnesota presenta un cuadro de dolor abdominal y pérdida de peso. Las pruebas de laboratorio indican que sufre anemia megaloblástica. En su comunidad es conocida por sus platos caseros de pescado «gefílte» y habitualmente prueba el pescado picado condimentado antes de cocinarlo.

1. ¿Cuál de los siguientes parásitos es la causa más probable de su enfermedad?
  - a. *E. granulosus*.
  - b. *D. latum*.
  - c. *D. caninum*.
  - d. *T. saginata*.
2. ¿Cómo establecería el diagnóstico?
3. ¿Cómo trataría a esta paciente?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)



**Figura 85-15** Huevos de *Dipylidium caninum*. Rara vez se observan huevos sueltos. Lo que se encuentra con mayor frecuencia en muestras de heces son grupos de huevos que contienen de 8 a 15 oncosferas con seis ganchos englobadas en una delgada membrana. (De Murray PR y cols.: *Manual of clinical microbiology*, 7.ª ed., Washington, DC, 1999, American Society for Microbiology, Press.)

### BIBLIOGRAFÍA

- Budke CM, Deplazes P, Torgerson PR: Global socioeconomic impact of cystic echinococcosis, *Emerg Infect Dis* 12:296-303, 2006.
- Cabello FC: Salmon aquaculture and transmission of the fish tapeworm, *Emerg Infect Dis* 13:169-171, 2007.
- Eckert J, Deplazes P: Biological, epidemiological, and clinical aspects of echinococcosis, a zoonosis of increasing concern, *Clin Microbiol Rev* 17:107-135, 2004.
- García HH, Jiménez JA, Escalante H: Cestodes. In Versalovic J, et al, editors: *Manual of clinical microbiology*, ed 10, Washington, DC, 2011, American Society for Microbiology Press.
- García HH, et al: Current consensus guidelines for treatment of neurocysticercosis, *Clin Microbiol Rev* 15:747-756, 2002.
- García LS: *Diagnostic medical parasitology*, ed 5, Washington, DC, 2006, American Society for Microbiology Press.
- John DT, Petri WA Jr: *Markell and Voge's medical parasitology*, ed 9, Philadelphia, 2006, Elsevier.
- Scholz T, et al: Update on the human broad tapeworm (genus *Diphyllobothrium*), including clinical relevance, *Clin Microbiol Rev* 22:146-160, 2009.
- Sorvillo FJ, DeGiorgio C, Waterman SH: Deaths from cysticercosis, United States, *Emerg Infect Dis* 13:230-235, 2007.

## RESPUESTAS

1. Este paciente presenta signos neurológicos focales. En el diagnóstico diferencial se deben incluir los tumores, los abscesos fúngicos o bacterianos o la cisticercosis.

2. La causa parasitaria más probable de este cuadro es la tenia del cerco, *T. solium*.

3. Como pruebas diagnósticas se realizan técnicas radiográficas, en las que se observan cisticercos calcificados. Las lesiones del sistema nervioso central como las de este caso por lo general no se biopsian. Los estudios serológicos que demuestran anticuerpos frente a *T. solium* pueden resultar de utilidad.

4. Los fármacos de elección para tratar la cisticercosis son el prazicuantel o el albendazol. La administración concomitante de corticoides puede ser necesaria para minimizar la respuesta inflamatoria a las larvas muertas. Debido a la presencia de múltiples lesiones, la escisión quirúrgica no es una opción terapéutica viable.

5. La cisticercosis se adquiere generalmente mediante transmisión fecal-oral (ingesta de huevos) o mediante autoinfección, donde una proglótide grávida es regurgitada desde el intestino delgado al estómago, lo que permite la eclosión de los huevos y la liberación de la oncosfera infecciosa.

6. Otros órganos que pueden verse afectados son el ojo y los músculos esqueléticos. La afectación ocular puede detectarse mediante la exploración directa del ojo, y las radiografías de partes blandas pueden detectar los quistes calcificados.

## CASO CLÍNICO: RESPUESTAS

1. *b. D. latum*.

2. Mediante estudio microscópico de las heces para detectar el huevo operculado teñido de bilis con su botón abopercular. En las muestras de heces también pueden observarse proglótides con la estructura de roseta uterina.

3. El fármaco de elección es la niclosamida; el prazicuantel y la paromomicina son alternativas aceptables. Puede ser necesario administrar suplementos de vitamina B<sub>12</sub> en los pacientes con signos de déficit de vitamina B<sub>12</sub> (anemia megaloblástica).

Una madre acude a consulta con su hija de 4 años porque refiere picor en las manos. La niña permanece en una escuela infantil durante el día mientras su madre trabaja. La niña presentaba un picor intenso y una erupción en las manos y los brazos desde hacía 2 semanas. El picor empeoró hasta llegar a perturbar el sueño. A la exploración física la niña parecía bien nutrida y cuidada. La piel de las muñecas, las manos y los antebrazos estaba roja y excoriada. Se observaban varios «surcos» serpiginosos a los lados de los dedos, en la cara ventral de las muñecas y en el pliegue poplíteo. Varios de estos surcos estaban inflamados y empezaban a formar pústulas. La madre refirió que varios niños de la guardería empezaban a presentar el mismo trastorno.

1. *¿Cuál es el diagnóstico más probable?*
2. *¿Cómo debe confirmarse el diagnóstico?*
3. *¿Cómo debe tratarse a esta niña y qué consejos deben darse a la madre como prevención?*
4. *¿Requiere la niña tratamiento antibiótico? Si es así, ¿cuál?*
5. *¿Qué debería hacerse con el resto de niños de la escuela infantil?*

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

Los artrópodos configuran el más amplio de los filos animales, que engloba más de un millón de especies diferentes. El filo Arthropoda está formado por animales invertebrados con cuerpo segmentado, varios pares de apéndices articulados, simetría bilateral y un exoesqueleto quitinoso rígido que se muda periódicamente a medida que se produce el crecimiento del animal. Es característico que los artrópodos se desarrollen desde el estadio de huevo hasta el adulto mediante un proceso llamado **metamorfosis**. A medida que maduran, los microorganismos atraviesan diferentes estadios morfológicos: huevo, larva o ninfa, pupa (ciertos insectos) y adulto. Existen cinco clases de artrópodos que tienen importancia médica según el número o la gravedad de las enfermedades que producen: Myriapoda, Pentastomida, Crustacea, Chelicerata e Insecta (tabla 86-1).

Los artrópodos o sus larvas pueden afectar al ser humano de numerosas maneras. Muchos artrópodos se encuentran implicados de forma indirecta en la enfermedad humana: transmiten la enfermedad, pero no la producen. Los artrópodos pueden transmitir la enfermedad de manera mecánica, como sucede cuando las moscas transportan bacterias enteropatógenas de las heces a los alimentos del ser humano. Es de vital importancia la capacidad de muchos artrópodos para actuar como **vectores** y **hospedadores intermediarios** en la transmisión y el desarrollo de los ciclos vitales de virus, bacterias, protozoos y metazoos (tabla 86-2). Ciertos artrópodos pueden producir una lesión directa por su picadura o mordedura. Otras especies, como piojos, aradores de la sarna o larvas que invaden tejidos, actúan como verdaderos parásitos. Y otras especies pueden actuar de parásitos y de vectores de la enfermedad.

No es el objetivo de este capítulo realizar un estudio en detalle de la entomología médica. La intención es hacer una breve revisión de algunos aspectos importantes de las familias

de los artrópodos y las relaciones que puedan tener con las enfermedades humanas. En las referencias de la bibliografía es posible encontrar información más detallada sobre los artrópodos con importancia médica y el tratamiento y el control de las infestaciones por artrópodos.

## MYRIAPODA

### Ciempíes

#### Fisiología y estructura

Los ciempiés son artrópodos traqueados multisegmentados (de 15 a más de 181 segmentos) alargados provistos de muchas extremidades. Su cabeza y tronco están bien definidos. El cuerpo está aplanado en sentido dorsoventral y cada segmento del tronco posee un único par de patas. Los ciempiés poseen uñas venenosas o **maxilípedos** situadas en el primer segmento y que utilizan para capturar a las presas. Los ciempiés se clasifican a veces como milpiés; sin embargo, los milpiés carecen de las uñas venenosas de los ciempiés y tienen dos pares de patas por segmento.

#### Epidemiología

La mayoría de los ciempiés son insectos depredadores y se encuentran en ambientes húmedos y oscuros (debajo de troncos, entre la basura o en el interior de edificios que están abandonados). El ser humano recibe su picadura casi siempre como consecuencia de la exposición accidental a este insecto mientras realiza una actividad al aire libre.

#### Enfermedades clínicas

Las picaduras por ciempiés pueden resultar extremadamente dolorosas y producir edema local. Las publicaciones relativas a los efectos de las mordeduras de ciempiés en el ser humano

**Tabla 86-1** Clases de artrópodos de importancia médica

| Filo       | Clase        | Microorganismos   |
|------------|--------------|---|
| Arthropoda | Myriapoda    | Ciempiés  |
|            | Pentastomida | Porocefálicos   |
|            | Crustacea    | Copépodos, decápodos (cangrejos de mar y de río)                  |
|            | Chelicerata  | Arañas, escorpiones, ácaros, garrapatas                           |
|            | Insecta      | Moscas, mosquitos, piojos, pulgas, chinches, insectos con aguijón |

son contradictorias. Se han publicado varios casos de muerte por la picadura de la especie *Scolopendra gigantea*, que se encuentra en Centroamérica, Sudamérica y en las islas Galápagos. A excepción de *Scolopendra* y otros géneros tropicales relacionados, la picadura por la mayoría de ciempiés resulta inocua para el ser humano.

#### Tratamiento, prevención y control

El tratamiento de una picadura de ciempiés se basa en medidas locales como la aplicación de compresas de bicarbonato sódico o soluciones de sales de Epsom. El control consiste

**Tabla 86-2** Selección de enfermedades humanas transmitidas por artrópodos

| Vector primario u hospedador intermediario  | Enfermedad                                    | Agente etiológico  |
|---|---|--|
| <b>Chelicerata</b>  |   |  |
| Ácaro: género <i>Leptotrombidium</i>  | Enfermedades tifoideas (fiebre tsutsugamushi) | <i>Rickettsia tsutsugamushi</i>                                |
| Ácaro: <i>Liponyssoides sanguineus</i>  | Viruela rickettsiósica                        | <i>Rickettsia akari</i>  |
| Garrapata: género <i>Dermacentor</i>  | Tularemia                                     | <i>Francisella tularensis</i>                                  |
| Garrapata: género <i>Dermacentor</i> y otras garrapatas del género <i>Ixodes</i>            | Fiebre maculosa de las Montañas Rocosas       | <i>Rickettsia rickettsii</i>                                   |
| Garrapata: género <i>Dermacentor</i> , género <i>Boophilus</i>                              | Fiebre Q                                      | <i>Coxiella burnetii</i>                                       |
| Garrapata: género <i>Dermacentor</i>  | Fiebre por garrapatas de Colorado             | <i>Orbivirus</i>   |
| Garrapata: género <i>Ornithodoros</i>   | Fiebre recurrente                             | Género <i>Borrelia</i>   |
| Garrapata: género <i>Ixodes</i>   | Babesiosis                                    | <i>Babesia microti</i>   |
| Garrapata: género <i>Ixodes</i>   | Enfermedad de Lyme                            | <i>Borrelia burgdorferi</i>                                    |
| Garrapata: <i>Dermacentor variabilis</i> , <i>Amblyomma americanum</i>                      | Ehrlichiosis                                  | <i>Ehrlichia risticii</i>                                      |
| <b>Crustacea</b>  |   |  |
| Copépodo: género <i>Cyclops</i>   | Difilobotriasis                               | <i>Diphyllbothrium latum</i>                                   |
| Copépodo: género <i>Cyclops</i>   | Dracunculosis                                 | <i>Dracunculus medinensis</i>                                  |
| Cangrejos: varias especies de agua dulce  | Paragonimiasis                                | <i>Paragonimus westermani</i>                                  |
| <b>Insecta</b>  |   |  |
| Piojos: <i>Pediculus humanus</i>  | Tifus epidémico                               | <i>Rickettsia prowazekii</i>                                   |
| Piojos: <i>Pediculus humanus</i>  | Fiebre de las trincheras                      | <i>Rickettsia quintana</i>                                     |
| Piojos: <i>Pediculus humanus</i>  | Fiebre recurrente transmitida por piojos      | <i>Borrelia recurrentis</i>                                    |
| Pulgas: <i>Xenopsylla cheopis</i> y otras pulgas de los roedores                            | Peste   | <i>Yersinia pestis</i>   |
| Pulgas: <i>Xenopsylla cheopis</i>   | Tifus murino                                  | <i>Rickettsia typhi</i>  |
| Pulgas: varias especies   | Dipilidiasis                                  | <i>Dipylidium caninum</i>                                      |
| Chinches: <i>Triatoma</i> , género <i>Panstrongylus</i>                                     | Enfermedad de Chagas                          | <i>Trypanosoma cruzi</i>                                       |
| Cucarachas: gorgojo de la harina  | Himenolepiasis                                | <i>Hymenolepis nana</i>  |
| Mosca, jejenes: género <i>Glossina</i> (mosca tse-tsé)                                      | Tripanosomiasis africana                      | <i>Trypanosoma brucei rhodesiense</i> y <i>T. b. gambiense</i> |
| Mosca, jejenes: género <i>Simulium</i>  | Oncocercosis                                  | <i>Onchocerca volvulus</i>                                     |
| Mosca, jejenes: género <i>Chrysops</i>  | Tularemia                                     | <i>Francisella tularensis</i>                                  |
| Mosca, jejenes: género <i>Phlebotomus</i> , género <i>Lutzomyia</i> (mosca de la arena)     | Leishmaniasis                                 | Género <i>Leishmania</i>                                       |
| Mosca, jejenes: género <i>Phlebotomus</i>   | Bartonelosis                                  | <i>Bartonella bacilliformis</i>                                |
| Mosquito: género <i>Anopheles</i>   | Paludismo                                     | Género <i>Plasmodium</i>                                       |
| Mosquito: <i>Aedes aegypti</i>  | Fiebre amarilla                               | Flavivirus   |
| Mosquito: género <i>Aedes</i>   | Dengue  | Flavivirus   |
| Mosquito: <i>Culiseta melanura</i> , <i>Coquillettidia perturbans</i> , <i>Aedes vexans</i> | Encefalitis equina oriental                   | Alphavirus   |
| Mosquito: <i>Aedes triseriatus</i>  | Encefalitis de La Crosse                      | Bunyavirus   |
| Mosquito: género <i>Culex</i>   | Encefalitis de San Luis                       | Flavivirus   |
| Mosquito: género <i>Culex</i>   | Encefalitis equina venezolana                 | Alphavirus   |
| Mosquito: <i>Culex tarsalis</i>   | Encefalitis equina occidental                 | Alphavirus   |
| Mosquito: varios géneros  | Filariasis de Bancroft                        | <i>Wuchereria bancrofti</i>                                    |
| Mosquito: varios géneros  | Filariasis malaya                             | Género <i>Brugia</i>   |
| Mosquito: varios géneros  | Dirofilariasis                                | <i>Dirofilaria immitis</i>                                     |

en la retirada de basuras y escombros de la proximidad de las viviendas.

## PENTASTOMIDA

### Pentastómidos

Los pentastómidos o **porocefálicos** son endoparásitos hematófagos de reptiles, aves y mamíferos. Su situación taxonómica es incierta. Algunos científicos incluyen los pentastómidos entre los artrópodos debido a que sus larvas recuerdan superficialmente a las de los ácaros. Otros autores los consideran anélidos y otros los clasifican en un tipo completamente diferente. En esta revisión se considerarán como artrópodos.

### Fisiología y estructura

Los pentastómidos son artrópodos degenerados, semejantes a un gusano, que viven principalmente en las vías respiratorias de reptiles, aves y mamíferos. Los pentastómidos adultos son parásitos de color blanco y cuerpo cilíndrico o aplanado que poseen dos regiones corporales bien diferenciadas: una cabeza anterior o cefalotórax y un abdomen. Los adultos son elongados y pueden llegar a alcanzar una longitud de 1-10 cm. La cabeza tiene una boca y dos pares de ganchos. Aunque el abdomen pueda parecer anillado, no está segmentado (fig. 86-1). Los pentastómidos poseen un aparato reproductor y un aparato digestivo; en cambio, carecen de aparatos circulatorio y respiratorio.

Los pentastómidos adultos se encuentran en los pulmones de reptiles y las estructuras nasales de los mamíferos. Muchos vertebrados, incluido el ser humano, pueden actuar como hospedadores intermediarios. Los huevos embrionados son eliminados por las heces o las secreciones respiratorias del hospedador infectado definitivo y contaminan la vegetación y el agua, que son ingeridas a su vez por varios hospedadores intermediarios posibles (peces,

roedores, cabras, corderos o el ser humano). Los huevos se albergan en el intestino y las larvas primarias atraviesan la pared intestinal para fijarse al peritoneo. Las larvas maduran en el peritoneo y se desarrollan hasta el estadio de larva infectante, se enquistan en las vísceras o mueren y se calcifican. En los cortes tisulares, las larvas enquistadas se identifican por la presencia de glándulas acidófilas, una cutícula quitinosa y ganchos prominentes en el extremo anterior del microorganismo. Por debajo de la cutícula pueden también observarse glándulas subcuticulares y fibras musculares estriadas.

El ser humano puede contraer la infección al ingerir carne poco cocinada de pescado, de reptiles o de otros hospedadores definitivos infectados, o al consumir la carne infectada de hospedadores intermediarios (p. ej., cabra, cordero) que contienen larvas productoras de la infección. En este último caso, las larvas migran desde el estómago hasta los tejidos nasofaríngeos, donde se desarrollan hasta el estadio de pentastómidos adultos y producen los síntomas del **síndrome halzún** (v. el apartado «Enfermedades clínicas» más adelante). En este caso, el ser humano se considera un hospedador temporal definitivo.

### Epidemiología

La mayoría de las infecciones por pentastómidos se han comunicado en Europa, África, Centroamérica y Sudamérica. La infección es frecuente en Malasia, donde los estudios necrópsicos ponen de manifiesto la **pentastomiasis** en hasta el 45% de los habitantes. Como se describió previamente, la infección se adquiere al ingerir vegetales crudos o agua contaminada con huevos de pentastómidos o al consumir carne cruda o poco cocinada de animales infectados.

### Enfermedades clínicas

En la mayoría de los casos, la infección es asintomática y se descubre accidentalmente durante una exploración radiológica (larvas calcificadas), una intervención quirúrgica o en la autopsia. Se ha hecho responsable a la infección por pentastómidos de neumonitis, neumotórax, peritonitis, meningitis, nefritis o ictericia obstructiva; sin embargo, casi siempre faltan las pruebas de una relación causal entre la enfermedad y la presencia del parásito. Se ha comunicado también infección localizada en el ojo, presumiblemente por inoculación directa.

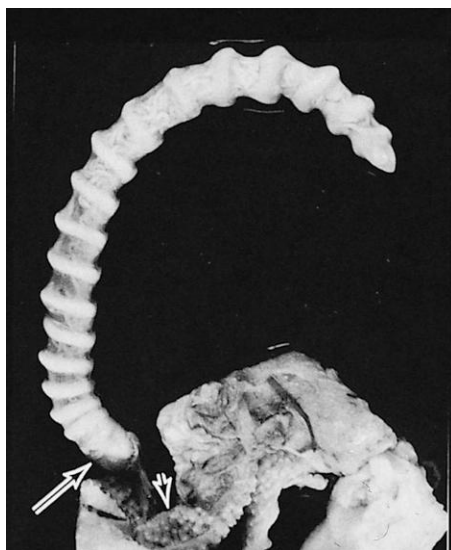
El síndrome halzún, producido por la fijación de los pentastomas adultos a los tejidos nasofaríngeos, se caracteriza por molestias faríngeas, tos paroxística, estornudos, disfagia y vómitos. Se ha comunicado algún caso aislado de asfixia.

### Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico se basa en la identificación de un pentastómido en una muestra de biopsia obtenida en una intervención quirúrgica o en la autopsia. En las radiografías de abdomen o de tórax puede observarse ocasionalmente la presencia de larvas calcificadas, lo cual proporciona un diagnóstico de sospecha. No hay ninguna prueba serológica útil.

### Tratamiento, prevención y control

El tratamiento no siempre está justificado. En pacientes sintomáticos debe intentarse la eliminación quirúrgica de los parásitos libres o enquistados. Las medidas de prevención consisten en cocinar suficientemente la carne y los vegetales y evitar el agua contaminada.



**Figura 86-1** Hembra adulta de pentastoma (*Armillifer armillatus*) fijada a la superficie respiratoria del pulmón (flecha corta) de una pitón. Obsérvese el corto cefalotórax (flecha larga) y el abdomen, largo y anillado. (De Binford CH, Connor DH: *Pathology of tropical and extraordinary diseases*, vol. 2. Washington, DC, 1976, Armed Forces Institute of Pathology.)

## CRUSTACEA

Los crustáceos son artrópodos que respiran por branquias y que viven en agua dulce o salada. Los crustáceos de importancia médica se encuentran en el agua dulce y actúan como hospedadores intermediarios de varios gusanos (v. tabla 86-2).

Los copépodos, o pulgas de agua, están representados por los géneros *Cyclops* y *Diaptomus*. Entre los crustáceos más grandes, llamados **decápodos**, se incluyen los cangrejos de mar y de río. Estos crustáceos actúan, asimismo, como segundos hospedadores intermediarios del trematodo pulmonar *Paragonimus westermani* (v. tabla 86-2).

### Copépodos

#### Fisiología y estructura

Los copépodos son microorganismos acuáticos. No tienen caparazón, poseen un par de maxilares y cinco pares de extremidades natatorias con dos ramificaciones. Se han descrito tanto formas libres como parásitas. Los géneros *Cyclops* y *Diaptomus* tienen importancia médica.

Los copépodos actúan como hospedadores intermediarios en el ciclo vital de varios parásitos, como *Dracunculus medinensis* (dracunculosis), *Diphyllobothrium latum* (difilobotriasis), *Gnathostoma spinigerum* (gnatostomiasis) y especies de *Spirometra* (esparganosis). Los copépodos se han asociado a un único caso de abscesos perirrectales, pero generalmente no se consideran productores de infección en el ser humano.

#### Epidemiología

Los copépodos tienen una distribución geográfica universal y actúan como hospedadores intermediarios en las enfermedades por helmintos en EE.UU., Canadá, Europa y los trópicos. La infección humana causada por estos helmintos parásitos tiene su origen en la ingesta de agua contaminada por copépodos o de pescado infectado, crudo o poco cocinado. En Nueva York (EE.UU.) se han comunicado pseudobrotos de copépodos en heces humanas enviadas para examen de huevos y parásitos. Se encontró que hasta el 40% de las muestras remitidas para detectar huevos y parásitos contenían copépodos, hecho que tal vez se pueda interpretar como el resultado de una contaminación del suministro de agua corriente al hospital. El único caso publicado de infección aparente por copépodos se presentó en este centro.

#### Enfermedades clínicas

Los signos y síntomas clínicos asociados a las infecciones por helmintos en las que los copépodos actúan como hospedador intermediario se describen en los capítulos 83 y 85. El único caso de infección manifiesta por copépodos se presentó en un varón de 22 años con enfermedad de Crohn y un absceso perianal. El drenaje del absceso reveló la presencia de material purulento, y al realizar el examen microscópico de dicho material se observó que contenía numerosos copépodos rodeados de leucocitos. Se planteó entonces la hipótesis de que los copépodos podrían haberse introducido en las lesiones perirrectales preexistentes en baños de asiento preparados con agua del grifo que no había sido filtrada previamente y que podía haber contenido los copépodos. Aunque los copépodos que contenía el absceso eran viables y podían estar alimentándose del tejido del paciente, se creyó que era poco probable que la causa primaria del absceso fueran los copépodos.

### Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico de laboratorio de las infecciones por helmintos en las que los copépodos actúan como hospedador intermediario se describe en los capítulos 83 y 85. En general, la infección se demuestra mediante la detección del microorganismo responsable de la infección por examen microscópico de material clínico.

### Tratamiento, prevención y control

El tratamiento específico de las infecciones por helmintos asociadas a los copépodos se describe en los capítulos 83 y 85. La prevención de estas infecciones requiere seguir las medidas convencionales de salud pública, como la cloración, la filtración del agua y la cocción completa del pescado. No debe permitirse a los individuos infectados que se bañen en agua empleada para beber, y se debe evitar el agua sospechosa.

### Decápodos

Entre los decápodos se incluyen langostinos, gambas, langostas, cangrejos de río y cangrejos de mar. El cefalotórax de estos animales está siempre recubierto por un caparazón. Tienen tres pares de apéndices torácicos anteriores que se modifican para formar maxilípedos de dos ramas y cinco pares posteriores que se transforman en extremidades no ramificadas. Los cangrejos de río y de mar son importantes desde el punto de vista médico como hospedadores intermediarios del trematodo pulmonar *P. westermani*. Los aspectos parasitológicos, epidemiológicos y clínicos de la infección por *P. westermani* se describen en el capítulo 84. La manera más eficaz de evitar la infección por *P. westermani* es la cocción completa de los cangrejos.

## CHELICERATA (ARACHNIDA)

### Arañas

Las arañas presentan unas características diferenciadas que permiten una fácil identificación. Específicamente, tienen ocho patas, carecen de antenas, poseen un cuerpo dividido en dos segmentos (cefalotórax y abdomen) y un abdomen no segmentado con orificios para el hilado en la parte posterior. Todas las arañas verdaderas producen veneno y matan a sus presas mordiéndolas; sin embargo, algunas tienen dientes (**quelíceros**) suficientemente potentes como para perforar la piel humana o un veneno capaz de producir algo más que una irritación cutánea local transitoria. Las arañas venenosas pueden clasificarse en las que producen **aracnoidismo sistémico** y las que producen **aracnoidismo necrótico**. Esta clasificación se basa en el tipo de lesión tisular producida.

El aracnoidismo sistémico está causado principalmente por tarántulas y arañas viudas negras. Las tarántulas (familia Theraphosidae) son arañas grandes y peludas que habitan en las áreas tropicales y subtropicales. Las tarántulas tienen poca importancia clínica debido a que no son muy agresivas y evitan el contacto con el entorno humano. Su mordedura produce un dolor intenso y una fase de agitación, seguida de estupor y somnolencia. La araña viuda negra, *Latrodectus mactans*, se encuentra en las regiones meridionales y occidentales de EE.UU. En las zonas templadas y tropicales de todos los continentes se encuentran especies relacionadas con *Latrodectus*, pero ninguna es principalmente doméstica; por tanto, sus contactos con el ser humano son limitados.





**Figura 86-2** Hembra de la araña viuda negra (*Latrodectus mactans*). (De Peters W: *A colour atlas of arthropods in clinical medicine*, Londres, 1992, Wolfe.)

El aracnoidismo necrótico está producido por arañas que pertenecen al género *Loxosceles*. Las mordeduras de estas arañas pueden producir una lesión tisular grave. *Loxosceles reclusa*, la araña reclusa parda, es la representante de este género que tiene importancia en medicina.

### Araña viuda negra

#### Fisiología y estructura

La araña viuda negra hembra (*L. mactans*) se reconoce fácilmente por la presencia de su abdomen globoso negro lustroso, con las características marcas de color naranja o rojo en forma de reloj de arena en su superficie ventral (fig. 86-2). Las hembras tienen de 5 a 13,5 mm de longitud; los machos son mucho más pequeños.

El veneno de la viuda negra es una potente neurotoxina periférica que se libera a través de dos estructuras llamadas quelíceros, semejantes a mandíbulas. Sólo la hembra de *Latrodectus* es peligrosa para el ser humano; la mordedura del macho, más pequeño y débil, es inocua.

#### Epidemiología

Estas arañas frecuentan la leña amontonada o las pilas de arbustos secos, los viejos edificios de madera, los sótanos, los troncos huecos y los retretes. Teniendo en cuenta estas localizaciones, las mordeduras suelen localizarse en los genitales, las nalgas y las extremidades. La viuda negra es frecuente en el sur de EE.UU., pero también se encuentra en las zonas templadas y tropicales del Viejo y el Nuevo Mundo.

#### Enfermedades clínicas

Como sucede con la mayoría de las causas de intoxicación por mordedura o picadura de artrópodos, el cuadro clínico depende de factores como la cantidad de veneno inyectado, la localización de la mordedura y la edad, el peso y la sensibilidad del paciente. Poco después de la mordedura, se experimenta un dolor súbito pero con una tumefacción local escasa o no inmediata. Esto se sigue de enrojecimiento, tumefacción y sensación de ardor. Los signos y síntomas sistémicos suelen presentarse durante la hora siguiente a la mordedura y consisten en calambres musculares, dolor torácico, náuseas, vómitos, diaforesis, espasmos intestinales y dificultades visuales. Los espasmos tetánicos abdominales capaces de producir un abdomen «en tabla» son muy característicos y pueden remedar un abdomen agudo quirúrgico.



**Figura 86-3** Hembra de la araña reclusa parda (*Loxosceles laeta*). (De Peters W: *A colour atlas of arthropods in clinical medicine*, Londres, 1992, Wolfe; cortesía del profesor H. Schenone.)

Los síntomas agudos suelen desaparecer en 48 horas; sin embargo, en los casos más graves, la parálisis y el coma pueden predecir una insuficiencia respiratoria o cardíaca. Se estima que la mortalidad por mordedura de la viuda negra es de un 4-5%.

#### Tratamiento, prevención y control

Los adultos sanos suelen recuperarse, pero los niños pequeños o las personas debilitadas pueden sufrir un trastorno grave por la mordedura capaz de provocar la muerte en ausencia de tratamiento. Los espasmos musculares pueden ser graves y requerir la administración de gluconato cálcico o de otros agentes relajantes musculares. El tratamiento de elección es el antídoto específico, que es eficaz cuando se administra poco después de la mordedura. Dado que se prepara a partir de suero de caballos hiperinmunizados, debe comprobarse si el paciente está sensibilizado con anterioridad a su administración. En individuos con certeza o sospecha de mordedura es aconsejable la hospitalización.

La mejor medida y la más simple para controlar la existencia de arañas en las viviendas es un buen mantenimiento. Esto implica eliminar telarañas y materiales de desecho alrededor de la vivienda y de los cobertizos adyacentes. No debe permitirse a los niños que jueguen en las pilas de leña y los almacenes de troncos.

### Araña reclusa parda

#### Fisiología y estructura

Las arañas que producen aracnoidismo necrótico pertenecen al género *Loxosceles*. Estas arañas tienen un color de amarillo a pardo y un tamaño medio (5-10 mm de longitud), con patas relativamente largas (fig. 86-3). Casi siempre presentan dos características distintivas: una marca oscura en forma de violín en la cara dorsal del cefalotórax y seis ojos alineados en tres pares formando un semicírculo. El veneno inyectado por la araña macho o hembra es una necrotoxina que produce lesiones necróticas en los tejidos profundos; también puede tener propiedades hemolíticas.

#### Epidemiología

En América se encuentran varias especies del género *Loxosceles*, entre ellas *L. reclusa*, en el sur y en el centro de

EE.UU.; *L. arizonica*, en los estados occidentales de este país, y *L. laeta*, en Sudamérica. *L. reclusa* se encuentra en el exterior de las viviendas, en montones y residuos de leña en climas cálidos y en los sótanos o áreas de almacenamiento en los climas fríos. *L. laeta* se encuentra en los armarios y los rincones de las habitaciones. Las arañas sólo muerden al ser humano cuando son molestadas o se sienten amenazadas.

### Enfermedades clínicas

En un primer momento, la mordedura de las diferentes especies de *Loxosceles* es indolora; sin embargo, al cabo de varias horas, el área de mordedura pica, duele y se hincha. Es frecuente que se forme una ampolla o vesícula. Los síntomas sistémicos son infrecuentes; cuando se presentan suelen consistir en escalofríos, cefalea y náuseas. Al cabo de 3 o 4 días la ampolla se reseca y puede degenerar en una úlcera y en una necrosis radial, que no desaparece, sino que continúa extendiéndose a lo largo de semanas o meses.

Puede presentarse coagulación intravascular o hemólisis, acompañada de hemoglobinuria e insuficiencia cardíaca y renal. Este síndrome hemolítico puede suponer un riesgo para la vida y es más frecuente tras la mordedura por *L. laeta*. En Sudamérica este síndrome recibe el nombre de **loxoscelismo visceral**.

### Diagnóstico

No es posible identificar una especie de araña atendiendo exclusivamente a las características de la lesión; no obstante, el diagnóstico de sospecha se basa en la aparición de ampollas alrededor de las marcas de la mordedura y en la naturaleza de las lesiones que se desarrollan. La araña puede identificarse fácilmente por las características anteriormente descritas. Se ha desarrollado un análisis de inmovilización ligada a enzimas para confirmar el diagnóstico de mordedura por la araña reclusa parda, pero no se emplea de manera generalizada.

### Tratamiento, prevención y control

El tratamiento de la mordedura de araña reclusa parda varía y se basa en la gravedad de la reacción necrótica. En EE.UU., la mayoría de las mordeduras no tienen consecuencias ni requieren ningún tratamiento específico. Todo lo que puede estar indicado es la limpieza de la zona y la administración de profilaxis antitetánica y antibiótica con el fin de evitar una infección secundaria. La curación no suele presentar complicaciones y no debe practicarse desbridamiento ni exéresis durante 3-6 semanas para permitir que dé comienzo la cicatrización natural. La exéresis y el injerto de piel pueden llegar a ser necesarios en los casos que no han curado en 6-8 semanas. El tratamiento sistémico con corticoides puede ser útil para tratar el síndrome hemolítico, pero no se ha comprobado su valor en la prevención o el tratamiento de la necrosis cutánea. En Sudamérica se utiliza un antídoto para tratar el loxoscelismo visceral, pero no está disponible en EE.UU.

Las medidas de prevención son similares a las recomendadas para la viuda negra. En las viviendas puede controlarse la existencia de *Loxosceles* (y de otras arañas) mediante el empleo de insecticidas.

## Escorpiones

### Fisiología y estructura

El escorpión típico es elongado y tiene pinzas conspicuas (o **pedipalpos**) en el extremo anterior del cuerpo, cuatro



**Figura 86-4** Escorpión (género *Centruroides*). (De Peters W: *A colour atlas of arthropods in clinical medicine*, Londres, 1992, Wolfe; cortesía del Dr. JC Cokendolpher.)

pares de patas motrices y un abdomen segmentado que finaliza en un aguijón curvado y hueco semejante a una aguja (fig. 86-4). Cuando se molesta al escorpión, este emplea el aguijón para defenderse. Pueden picar tanto el macho como la hembra. El veneno, que se forma en dos glándulas abdominales, es inyectado a través del aguijón. La mayoría de los escorpiones no pueden perforar la piel humana o inyectar un volumen suficiente de veneno como para producir una lesión real; sin embargo, algunos son capaces de provocar picaduras dolorosas que pueden causar la muerte.

### Epidemiología

Los escorpiones considerados peligrosos pueden encontrarse en el sudeste de EE.UU., en México y en Venezuela. Entre ellos figuran varias especies del género *Centruroides*, que provoca hasta 1.000 muertes al año. Son también importantes varias especies de *Tityus*, que se encuentran en Trinidad, Argentina, Brasil, Guyana y Venezuela. Una picadura mortal por escorpión es más probable en niños menores de 5 años de edad.

Los escorpiones son animales nocturnos que durante el día se esconden debajo de piedras o troncos y en otros lugares húmedos y oscuros. Invaden las habitaciones por la noche y se esconden en zapatos, toallas, vestidos y armarios.

### Enfermedades clínicas

El efecto de la picadura de un escorpión es muy variable y depende de factores como la especie y la edad del escorpión, el tipo y la cantidad de veneno inyectado y la edad, el peso y la sensibilidad de la persona afectada. Aunque la picadura de la mayoría de los escorpiones es poco tóxica y produce exclusivamente síntomas locales, otras picaduras pueden ser graves. Los escorpiones generan dos tipos de veneno: una neurotoxina y una toxina hemorrágica o hemolítica. La toxina hemolítica es responsable de las reacciones locales en el sitio de la picadura, como dolor urente irradiado, edema, decoloración y necrosis. La toxina neurotóxica produce una reacción local mínima, pero efectos sistémicos importantes, como escalofríos, diaforesis, aumento de la salivación, dificultades del habla y la deglución, espasmos musculares, taquicardia y convulsiones generalizadas. En los casos más graves puede producirse la muerte por edema pulmonar y parálisis respiratoria.

### Diagnóstico

Los signos y síntomas locales y sistémicos, junto con los indicios físicos de un único punto de penetración en la piel, suelen bastar para establecer el diagnóstico. El paciente puede haber visto el escorpión o incluso llevarlo a consulta para su identificación. Aunque los escorpiones son relativamente fáciles de identificar, es importante recordar que otros arácnidos no venenosos pueden ser muy parecidos. Si surge alguna duda taxonómica debe consultarse a un entomólogo o un parasitólogo.

### Tratamiento, prevención y control

El tratamiento de las picaduras de escorpión es variable. En ausencia de síntomas sistémicos, es posible que sólo sea necesario un tratamiento paliativo. El dolor puede aliviarse con analgésicos o con la inyección local de lidocaína; sin embargo, deben evitarse los opiáceos, ya que parecen potenciar la toxicidad. La crioterapia local puede reducir el edema y retrasar la absorción sistémica de la toxina. Las compresas calientes producen vasodilatación y pueden acelerar la distribución sistémica de la toxina. Se dispone de un antídoto dotado de eficacia cuando se administra poco después de la picadura. Los niños muy pequeños con síntomas sistémicos deben tratarse como una urgencia médica. Los síntomas sistémicos y el shock deben tratarse con las medidas de soporte adecuadas.

Las medidas preventivas consisten en el uso de pesticidas químicos para reducir la población de escorpiones. La limpieza de los alrededores de la vivienda puede reducir el número de lugares donde los escorpiones se esconden y se alimentan.

### Ácaros

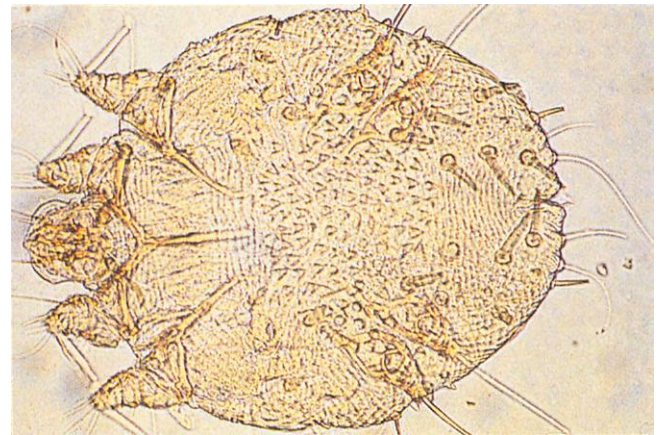
Los ácaros son pequeños artrópodos que se caracterizan por tener un cuerpo de forma sacular, con ocho patas y sin antenas. Hay un gran número de especies de ácaros de vida libre o asociados a otros vertebrados (p. ej., aves, roedores); pueden producir dermatitis en el ser humano en raras ocasiones. El número de ácaros que se consideran verdaderos parásitos del ser humano o que plantean problemas médicos reales es pequeño y se limita a los ácaros de la sarna (*Sarcoptes scabiei*), el ácaro de los folículos humanos (*Demodex folliculorum*) y las larvas de los ácaros de la familia de los trombicúlidos. Los ácaros afectan al ser humano de tres maneras: 1) producen dermatitis, 2) actúan como vectores de enfermedades infecciosas y 3) actúan como fuente de alérgenos.

#### Ácaros de la sarna

##### Fisiología y estructura

El ácaro de la sarna (*S. scabiei*) es la causa de una enfermedad infecciosa de la piel que recibe el nombre de **sarna**. El ácaro adulto presenta una longitud de 300-400  $\mu\text{m}$  y tiene un cuerpo de forma sacular ovoide en el que el primer y el segundo par de patas están muy separados del tercero y el cuarto (fig. 86-5). El cuerpo tiene pelos, espinas y crestas paralelas en sentido transversal. Los huevos miden entre 100 y 150  $\mu\text{m}$ .

El ácaro adulto penetra en la piel y crea surcos serpiginosos en las capas más superficiales de la epidermis. El ácaro hembra deposita sus huevos en los surcos y los estadios de larva y ninfa en que se transforman también crean surcos en la piel. El ácaro hembra se desarrolla en los surcos epidérmicos, en los que deposita huevos y heces durante un período



**Figura 86-5** Ácaro de la sarna (género *Sarcoptes*). (De Peters W: *A colour atlas of arthropods in clinical medicine*, Londres, 1992, Wolfe.)

de hasta 2 meses. Es característico que las zonas de infestación preferidas sean los pliegues interdigitales y poplíteos, la muñeca, la región inguinal y los pliegues inframamarios. La presencia del ácaro y de sus secreciones produce un picor intenso en las áreas afectadas. El ácaro es un parásito obligado y puede perpetuarse por sí solo de forma indefinida en el hospedador.

##### Epidemiología

La sarna es una enfermedad cosmopolita con una prevalencia global estimada en 300 millones de casos. El ácaro es un parásito obligado del ser humano y de los animales domésticos; sin embargo, puede sobrevivir entre horas y días fuera del hospedador, lo que facilita su diseminación. La transmisión se produce por contacto directo o por contacto con objetos contaminados, como la ropa. La transmisión sexual está bien documentada. El rascado y la transferencia del ácaro a través de las manos del individuo afectado comportan la diseminación de la infección a otras partes del cuerpo. La sarna puede adquirir proporciones epidémicas en situaciones de hacinamiento, como en centros de día, residencias de ancianos, campos militares y cárceles.

##### Enfermedades clínicas

El síntoma diagnóstico más destacado es el intenso picor, normalmente en los pliegues interdigitales y los costados de las manos, las nalgas, los genitales externos, las muñecas y los codos. Las lesiones no complicadas adoptan el aspecto de un túnel cutáneo corto y algo sobrelevado. Al final del túnel se suele encontrar una vesícula que contiene el ácaro hembra. El prurito intenso suele llegar a generar excoriaciones de la piel por rascado, lo que a su vez produce costras y una infección bacteriana secundaria. Los pacientes sufren sus primeros síntomas al cabo de semanas o meses tras la exposición; sin embargo, el período de incubación puede ser sólo de 1-4 días en individuos sensibilizados por una exposición anterior. La hipersensibilidad del hospedador (retardada o de tipo IV) desempeña probablemente un destacado papel en la determinación de las variables manifestaciones clínicas de la sarna.

Algunos individuos inmunodeprimidos pueden desarrollar una variedad de sarna conocida como **sarna noruega**, que se caracteriza por una dermatitis generalizada con descamación y formación de costras extensas y por la presencia de miles de ácaros en la epidermis. Esta enfermedad es muy contagiosa

y sugiere que la inmunidad del hospedador también desempeña una función en el control de *S. scabiei*.

### Diagnóstico

El diagnóstico clínico de la sarna se basa en las lesiones características y en su distribución. El diagnóstico definitivo de esta entidad depende de la demostración de la presencia del ácaro en las muestras de raspado de piel. Puesto que el adulto se suele encontrar en las partes terminales de un túnel reciente, es mejor raspar en estas áreas. La muestra se coloca en un portaobjetos limpio, se diluye añadiendo una o dos gotas de solución de hidróxido potásico al 20%, se cubre con un cubreobjetos y se examina con un microscopio a bajo aumento. Con experiencia pueden reconocerse los ácaros y los huevos. La biopsia cutánea también puede revelar la presencia de ácaros y huevos en los cortes tisulares.

### Tratamiento, prevención y control

El tratamiento estándar y más eficaz de la sarna se basa en el empleo de hexacloruro de gammabenceno (lindano) al 1% en loción. Resultan eficaces una o dos aplicaciones (de la cabeza a los pies) a intervalos semanales. El lindano se absorbe a través de la piel; las aplicaciones repetidas pueden resultar tóxicas. Por esta razón no es aconsejable utilizarlo en lactantes, niños pequeños o mujeres embarazadas o en período de lactancia.

La crema de permetrina al 5% ha sustituido a las soluciones de lindano como tratamiento de elección de la sarna. Los ensayos clínicos han demostrado que la permetrina es más eficaz y menos tóxica que el lindano. Otros preparados empleados para tratar la sarna son los preparados de sulfuro de crotamitón (6%), el benzoato de bencilo y el monosulfuro de tetraetiluram. Los dos últimos no están disponibles en EE.UU.

La prevención primaria de la sarna se consigue con hábitos higiénicos correctos, una higiene personal adecuada y un lavado rutinario de la ropa personal y la ropa de cama. Las medidas secundarias son la identificación y el tratamiento de las personas infectadas y, posiblemente, de sus contactos domésticos y sexuales. En una situación epidémica puede llegar a ser necesario el tratamiento simultáneo de todas las personas afectadas y sus contactos. A esto debe seguir una limpieza completa del entorno (p. ej., hervir toda la ropa) y una vigilancia permanente para evitar las recaídas.

### Ácaros de los folículos humanos

#### Fisiología y estructura

Los ácaros de los folículos humanos comprenden dos especies del género *Demodex*, *D. folliculorum* y *D. brevis*. Estos ácaros son unos pequeños microorganismos (de 0,1 a 0,4 mm) de cuerpo agusanado, cuatro pares de extremidades gruesas y cortas y un abdomen anillado. *D. folliculorum* parasita los folículos pilosos de la cara de la mayoría de los adultos, mientras que *D. brevis* se encuentra en las glándulas sebáceas de la cabeza y el tronco.

#### Epidemiología

Los microorganismos pertenecientes al género *Demodex* son parásitos obligados de los tegumentos humanos y su distribución es cosmopolita. La infestación es infrecuente en el niño y aumenta al llegar a la pubertad. Se estima que del 50% al 100% de adultos están infestados por estos ácaros.

### CASO CLÍNICO 86-1

#### Foliculitis por *Demodex*

Antille y cols. (*Arch Dermatol* 140:457-460, 2004) publicaron un caso de foliculitis por *Demodex* en un varón de 49 años. El paciente sufría rosácea desde hacía 12 años y consultó por una rosácea telangiectásica y papular en las mejillas y la frente. Su situación había empeorado de forma progresiva a pesar de los tratamientos intermitentes con ciprofloxacino. Seis meses antes, el paciente había suspendido todos los tratamientos, salvo los antihipertensivos y los antiuricémicos. El tratamiento alternante con solución de clindamicina y pomada de tacrolimús al 0,03% una vez al día tuvo buenos resultados inicialmente y el paciente lo toleró bien. Sin embargo, a las 3 semanas, el paciente presentó un brote agudo con eritema intenso y extensa formación de pústulas. Un frotis de la pústula mostró abundantes ácaros de tipo *Demodex*, que también se reconocieron en la muestra de biopsia que confirmó el diagnóstico de rosácea. Se suspendió el tratamiento con tacrolimús y el brote se resolvió con rapidez con ciprofloxacino sistémico. El tratamiento con ciprofloxacino se interrumpió 1 mes después y no se observaron recaídas tras 11 meses de seguimiento. Este caso es un ejemplo de una situación en que las propiedades inmunodepresoras del tacrolimús indujeron el sobrecrecimiento del ácaro folicular *Demodex*, que ocasionó una dermatitis pustulosa.

### Enfermedades clínicas (caso clínico 86-1)

No se ha definido adecuadamente la función del género *Demodex* en la enfermedad humana. Se ha asociado a acné, espinillas, blefaritis, anomalías del cuero cabelludo y erupciones en el tronco. Más reciente es la descripción de foliculitis papilar extensa como resultado de la infestación por *Demodex* en individuos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Factores como una mala higiene personal, un aumento de la producción de sebo, la hipersensibilidad a los ácaros y la inmunodepresión pueden aumentar la vulnerabilidad del hospedador e incrementar la frecuencia de la infestación clínica por *Demodex*. La mayoría de los individuos infestados por estos ácaros están asintomáticos.

#### Diagnóstico

Los ácaros pueden demostrarse microscópicamente en material extraído del folículo infectado. Pueden encontrarse de forma casual al estudiar cortes histológicos de la piel de la cara.

#### Tratamiento

El tratamiento eficaz consiste en una única aplicación de hexacloruro de gammabenceno al 1%.

### Larvas de los ácaros de la familia de los trombicúlidos

#### Fisiología y estructura

Las larvas de los ácaros de la familia Trombiculidae infectan al ser humano o a otros vertebrados y producen una dermatitis grave. Tienen tres pares de patas y están recubiertas por pelos en forma de pluma con una ramificación característica. Los ácaros adultos de la familia Trombiculidae infestan la hierba y los arbustos.

Las larvas adoptan el aspecto de pequeñas manchas rojizas apenas visibles sobre la piel, de la que ingieren sus componentes líquidos mediante los ganchos de la boca.

Es característico que las larvas se fijen a áreas de la piel donde la ropa aprieta, como las muñecas, los tobillos, las ingles, las axilas y la cintura. Tras alimentarse, las larvas caen al suelo, con el que se mezclan y donde se transforman en ninfas y en adultos.

### Epidemiología

Entre las larvas que tienen importancia en EE.UU. se incluyen las larvas de *Eutrombicula alfreddugesi* y *Eutrombicula splendens*. En Europa, la especie más importante es la larva del ácaro de las cosechas, *Trombicula autumnalis*. Las larvas constituyen un problema particular para los amantes de la vida al aire libre, las acampadas y las comidas campestres. En Europa y América se asocian a lesiones muy pruriginosas; sin embargo, en Asia, Australia y en la costa oeste del Pacífico actúan como vectores de la enfermedad tifoidea o fiebre tsutsugamushi (*Rickettsia tsutsugamushi*) (v. tabla 86-2).

### Enfermedades clínicas

La saliva inyectada en la piel en el momento de la fijación del ácaro produce un prurito intenso y dermatitis. Las lesiones cutáneas adoptan el aspecto de pequeñas marcas eritematosas que progresan hacia pápulas y pueden persistir a lo largo de varias semanas. En el centro del área edematosa y enrojecida puede apreciarse la larva del ácaro. La irritación puede ser tan grave que llega a producir fiebre y a despertar al paciente. Puede aparecer una infección bacteriana secundaria de las lesiones excoriadas.

### Tratamiento, prevención y control

El tratamiento de las dermatitis debidas a larvas es principalmente sintomático y se basa en antipruriginosos, antihistamínicos y corticoides. El uso de repelentes para insectos como el *N,N*-9-dietil-*m*-toluamida (DEET) puede suponer una medida preventiva para las personas que viajan a áreas infestadas por las larvas.

## Garrapatas

### Fisiología y estructura

Las garrapatas son ectoparásitos hematófagos de un número variable de vertebrados, incluyendo el ser humano. Las garrapatas son más oportunistas que específicas de un hospedador y succionan la sangre de animales tanto grandes como pequeños. Las garrapatas tienen un ciclo vital dividido en cuatro estadios: huevo, larva, ninfa y adulto. Aunque las larvas, las ninfas y los adultos son hematófagos, normalmente la picadura del ser humano se debe a microorganismos adultos.

Las garrapatas se distribuyen en dos grandes familias, Ixodidae o garrapatas duras, y Argasidae o garrapatas blandas. Las garrapatas blandas tienen un cuerpo coriáceo que carece de una placa dorsal dura o escudo. Las piezas bucales no son claramente visibles desde arriba (fig. 86-6). Las garrapatas duras tienen una placa dorsal y las piezas bucales son claramente visibles desde arriba (fig. 86-7). Tanto las garrapatas duras como las blandas son ectoparásitos del ser humano. Las blandas difieren de las duras principalmente en su conducta alimentaria. Las blandas se llenan de sangre en cuestión de minutos o como máximo en unas horas, mientras que las duras se alimentan poco a poco y tardan hasta 7-9 días en llenarse de sangre.

### Epidemiología

Se encuentran garrapatas en áreas boscosas y rurales de todo el mundo. En Norteamérica, las especies más importantes

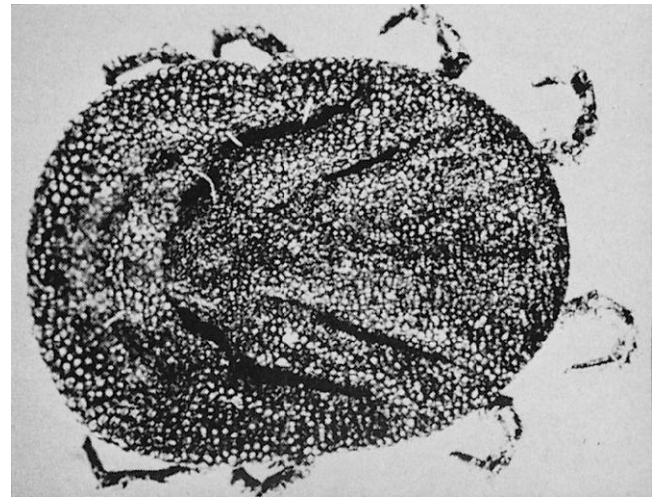


Figura 86-6 Garrapata blanda (género *Ornithodoros*). (De Strickland GT: *Hunter's tropical medicine*, 7.ª ed., Filadelfia, 1991, WB Saunders.)



Figura 86-7 Garrapata dura (*Ixodes dammini*). (De Peters W: *A colour atlas of arthropods in clinical medicine*, Londres, 1992, Wolfe; cortesía del profesor A. Spielman.)

de garrapatas duras son *Dermacentor variabilis* (garrapata americana del perro), *D. andersoni* (garrapata de la madera de las Montañas Rocosas), *Amblyomma americanum* (garrapata estrella solitaria), *Rhipicephalus sanguineus* (garrapata del perro pardo) e *Ixodes dammini* (garrapata del ciervo). La distribución de estas garrapatas en EE.UU. es variable y son importantes vectores de varias enfermedades infecciosas, como la fiebre exantemática de las Montañas Rocosas (género *Dermacentor*), la tularemia y la fiebre Q (género *Dermacentor*), la enfermedad de Lyme (género *Ixodes*), la babesiosis (género *Ixodes*) y la ehrlichiosis (*D. variabilis* y *A. americanum*) (v. tabla 86-2). Las garrapatas blandas del género *Ornithodoros* transmiten las espiroquetas implicadas en la fiebre recurrente (género *Borrelia*) en áreas limitadas de los estados del oeste de EE.UU. (v. tabla 86-2). En general,

## CASO CLÍNICO 86-2

**Fiebre por picadura de la garrapata africana**

Owen y cols. (*Arch Dermatol* 142:1312-1314, 2006) describieron el caso de una mujer de mediana edad que regresó de un viaje a misiones en Zimbabue con un proceso pseudogripal y una escara de inoculación; la paciente refirió también un viaje a una granja de animales de caza. La biopsia de la lesión cutánea reveló un patrón histopatológico compatible con origen infeccioso y la inmunohistoquímica confirmó la presencia de rickettsias. A la vista de la historia de la paciente y el conjunto clínico de signos y síntomas, se estableció el diagnóstico de fiebre por picadura de la garrapata africana. La paciente recibió doxiciclina y evolucionó sin complicaciones.

La fiebre por picadura de la garrapata africana es una enfermedad por rickettsias cuya importancia ha aumentado últimamente como causa de enfermedad en los viajeros internacionales. El vector es la garrapata *Amblyomma*, que es endémica en el África Subsahariana. Se trata de un ejemplo de una de las múltiples enfermedades por rickettsias que transmiten las garrapatas.

los individuos con mayor riesgo de exposición son los que practican actividades al aire libre en áreas boscosas. La exposición a las garrapatas también puede producirse durante estancias en cabañas en las que haya pequeños roedores, que suelen actuar como hospedadores de las garrapatas y otros ectoparásitos.

**Enfermedades clínicas (caso clínico 86-2)**

La mordedura de la garrapata suele tener pocas consecuencias; se limitan a la formación de pápulas eritematosas. Las consecuencias más graves de las picaduras son el desarrollo de un tipo de parálisis por acción de las sustancias que libera la garrapata mientras se alimenta, así como la transmisión de un número variable de enfermedades por rickettsias, virus, bacterias, espiroquetas y protozoos, características del ser humano y de otros animales.

Las garrapatas pueden fijarse en cualquier parte del cuerpo, pero las localizaciones más frecuentes son la línea de implantación del pelo, el cuero cabelludo, las orejas, las axilas y las ingles. Normalmente la mordedura inicial es indolora y la presencia de la garrapata puede pasar inadvertida durante las horas siguientes al contacto. Tras la caída o la retirada manual de la garrapata, el área puede enrojecerse y puede aparecer dolor y prurito. La herida puede infectarse de forma secundaria y necrosarse, sobre todo si las piezas bucales continúan fijadas a la piel tras la extracción manual de la garrapata.

Se han comunicado casos de **parálisis de la garrapata** por tres especies, *D. andersoni*, *D. variabilis* y *A. americanum*. Se caracteriza por una parálisis flácida ascendente, fiebre e intoxicación general, que puede provocar insuficiencia respiratoria y la muerte. La parálisis se debe a las sustancias tóxicas liberadas en la saliva de la garrapata y puede detenerse al retirar la garrapata. La parálisis por garrapatas se observa con mayor frecuencia en niños pequeños y cuando la fijación de la garrapata tiene lugar sobre el sistema nervioso central (p. ej., cuero cabelludo, cabeza, cuello).

Las garrapatas están también implicadas en la transmisión de infecciones como la enfermedad de Lyme, la fiebre de las Montañas Rocosas, la ehrlichiosis, la fiebre de Colorado, la fiebre recurrente, la tularemia, la fiebre Q y la babesiosis

(v. [tabla 86-2](#)). Véanse las secciones correspondientes de esta obra para una mayor profundización en los aspectos clínicos y microbiológicos de estas infecciones.

**Diagnóstico**

El diagnóstico de mordedura de garrapata y de enfermedad transmitida por garrapata se basa en el hallazgo de la garrapata o en los antecedentes de exposición en áreas infestadas. La identificación de una garrapata como forma adulta suele ser fácil y se basa en la observación de un microorganismo aplanado en sentido dorsoventral que posee cuatro pares de patas y carece de segmentación visible del cuerpo (v. [figs. 86-6 y 86-7](#)). Si se desea una mejor identificación debe consultarse a un entomólogo o parasitólogo. El diagnóstico de cada enfermedad transmitida por garrapatas se describe en las secciones correspondientes de esta obra.

**Tratamiento, prevención y control**

La rápida retirada de la garrapata fijada tiene una gran importancia; puede conseguirse mediante una tracción continua del cuerpo de la garrapata, cogiéndola con unas pinzas lo más cerca posible de la piel. Debe tenerse cuidado de no girar o aplastar la garrapata, ya que la mandíbula podría quedar fijada a la piel o inyectar material potencialmente infeccioso en la herida. Tras la retirada, se debe lavar la herida y observar la aparición de signos de infección secundaria. Dado que las garrapatas pueden ser portadoras de patógenos de gran capacidad infecciosa, el médico ha de adoptar las medidas de precaución adecuadas (p. ej., empleo de guantes, lavado de manos, eliminación de forma adecuada de las garrapatas y el material contaminado) durante la extracción de la garrapata.

Entre las medidas de prevención en las áreas infestadas se incluye el empleo de ropa protectora que se ciña a los tobillos, las muñecas, la cintura y el cuello para que las garrapatas no puedan acceder a la piel. Los repelentes de insectos, como el DEET, suelen ser eficaces. Tras la visita a un área infestada debe realizarse una inspección completa de las personas y los animales domésticos que la han visitado.

**INSECTA**

Los insectos, o **hexápodos**, son la clase más importante y numerosa de artrópodos y representan aproximadamente el 70% del reino animal. En los insectos se incluyen animales como mosquitos, moscas, pulgas, piojos, cucarachas, escarabajos, avispa, abejas y polillas, entre otros. El cuerpo del insecto está dividido en tres partes (cabeza, tórax y abdomen) y está dotado de un par de antenas, tres pares de patas y uno o dos pares de alas en caso de poseerlas. La importancia médica de un insecto guarda relación con su forma de vida, sobre todo con sus hábitos alimentarios y la forma de sus mandíbulas. Los insectos pueden ser vectores de gran número de patógenos, bacterias, virus, protozoos y metazoos. Ciertos insectos actúan únicamente como vectores para la transmisión de patógenos, mientras que otros actúan como hospedadores en los que los patógenos se multiplican o llevan a cabo alguna etapa de su ciclo vital. Los métodos por los que un insecto transmite los patógenos son variables y se comentan más adelante. Los insectos también pueden ser patógenos y provocar una lesión mecánica por la picadura, una lesión química por la inyección de toxinas o una reacción alérgica a materiales transmitidos por la picadura o la mordedura. Hay más de 30 órdenes de insectos, pero en esta sección sólo se comentarán los más relevantes.

## Dípteros hematófagos

El orden más amplio de insectos voladores es el de los dípteros. Todos los dípteros tienen un par de alas membranosas funcionantes y varias modificaciones de la boca, adaptada para perforar la piel y succionar sangre o líquidos tisulares. Su característica más importante es su papel como vector mecánico o biológico de varias enfermedades infecciosas, como leishmaniasis, tripanosomiasis, paludismo, filariasis, oncocercosis, tularemia, bartonelosis y encefalitis víricas (v. [tabla 86-2](#)). Entre los dípteros hematófagos se incluyen mosquitos, flebotomos y moscas negras, todos ellos capaces de transmitir enfermedades al ser humano. Otros dípteros, como los tábanos, pueden producir picaduras muy dolorosas, pero no se considera que sean capaces de transmitir patógenos humanos. Aunque la mosca común habitualmente no pica, puede transmitir mecánicamente infecciones de tipo bacteriano, vírico o protozoario al hospedador humano. Las enfermedades infecciosas transmitidas por los dípteros hematófagos se describen en otros capítulos de esta obra. Los siguientes apartados tratan solamente de las lesiones asociadas a la picadura de estos insectos y de los efectos de las sustancias salivales introducidas en la piel y los tejidos del ser humano.

### Mosquitos

#### Fisiología y estructura

El mosquito adulto es un insecto de pequeño tamaño que posee patas delicadas, un par de alas, antenas largas y unas piezas bucales muy elongadas adaptadas a la perforación y la succión. Las dos principales subfamilias de mosquitos (familia Culicidae), Anophelinae y Culicinae, comparten ciertas similitudes en sus ciclos vitales y en su desarrollo. Depositan los huevos en el agua o en su proximidad y se alimentan de néctar y de azúcares. Las hembras de la mayoría de las especies se alimentan también de sangre, que es necesaria para cada puesta de 100-200 huevos. Las hembras se alimentan de sangre cada 2-4 días. En el acto de alimentarse, la hembra inyecta saliva, con lo que produce una lesión mecánica y puede transmitir enfermedades o producir reacciones inmunes inmediatas o retardadas.

#### Epidemiología

Dentro de la subfamilia Anophelinae, el género *Anopheles* engloba las especies responsables de la transmisión del paludismo al ser humano. En los trópicos, estos mosquitos crían en relación con las lluvias. La capacidad de estas especies de transmitir el paludismo es variable, y en cada área geográfica el número de especies que actúan como vectores de la enfermedad es pequeño. *Anopheles gambiae* es un importante vector del paludismo en el África Subsahariana.

Los mosquitos del género *Aedes*, el género más amplio dentro de la subfamilia Culicinae, se localizan en todos los hábitats desde los trópicos al Ártico. Esta especie puede llegar a desarrollar una población muy numerosa en regiones pantanosas o de tundra, en pastos o en zona inundadas, y ejerce un gran impacto sobre la vida salvaje, el ganado y el ser humano. *Aedes aegypti*, el mosquito de la fiebre amarilla, suele desarrollarse en contenedores hechos por el ser humano (macetas, canalones, latas) y es el vector primario de la fiebre amarilla y del dengue en los entornos urbanos de todo el mundo.

#### Enfermedades clínicas

La lesión mecánica producida por el mosquito al alimentarse suele ser mínima, pero puede acompañarse de cierto dolor e irritación. A la picadura le sigue en cuestión de minutos la aparición de una vesícula pequeña y plana rodeada de un halo rojo. La reacción retardada consiste en picor, tumefacción y enrojecimiento de la región afectada. Como resultado del rascado puede producirse una infección secundaria.

#### Tratamiento, prevención y control

La picadura de un mosquito no suele obligar al paciente a buscar asistencia médica, a no ser que presente una infección secundaria. Los anestésicos locales o los antihistamínicos pueden ser útiles para tratar las reacciones a la picadura.

Entre las medidas preventivas en áreas infestadas por mosquitos se incluye el empleo de mosquiteras en las ventanas, mallas y ropa protectora. Los repelentes de insectos, como el DEET, suelen ser eficaces. En algunas regiones han tenido éxito las medidas de control de los mosquitos basadas en el uso de insecticidas.

### Jejenes y mosquitos de agua

#### Fisiología y estructura

Los ceratopogónidos representan una gran variedad de himenópteros de pequeño tamaño que reciben el nombre de **jejenes y mosquitos de agua**. La mayoría de los mosquitos que atacan al ser humano pertenecen al género *Culicoides*; son pequeños (0,5-4 mm de longitud) y suficientemente delgados como para atravesar las mallas de los mosquiteros normales. Las hembras succionan sangre y suelen alimentarse al atardecer, momento en el que pueden atacar en masa.

#### Epidemiología

Estos insectos pueden llegar a constituir una plaga en las playas y áreas de esparcimiento cercanas a marismas de agua salada. Los insectos del género *Culicoides* son los principales vectores de la filariasis en África y en los trópicos del Nuevo Mundo.

#### Enfermedades clínicas

Las piezas bucales tienen forma de bisturí y su picadura es dolorosa. Las lesiones locales producidas por la picadura pueden durar horas o días.

#### Tratamiento, prevención y control

El tratamiento local es paliativo; se utilizan lociones, anestésicos y medidas antisépticas. El tratamiento de las zonas de cría con pesticidas y repelentes puede ser útil frente a alguna de las especies implicadas con mayor frecuencia en estas plagas.

### Flebotomos

#### Fisiología y estructura

Los flebotomos pertenecen a la única subfamilia de Psychodidae: Phlebotominae. Son insectos pequeños (1-3 mm), delgados, peludos y de vuelo débil que succionan la sangre del ser humano, perros y roedores. Transmiten varias infecciones, como la leishmaniasis (v. [tabla 86-2](#)). El insecto hembra contrae la infección cuando se alimenta de una persona infectada.

## Epidemiología

Las larvas de los flebotomos se desarrollan en ambientes no acuáticos, como el suelo húmedo, las paredes de piedra y los escombros. En muchas áreas los flebotomos representan una plaga. Actúan también como vectores de enfermedades infecciosas, como la leishmaniasis en el Mediterráneo, Oriente Medio, Asia y Latinoamérica.

## Enfermedades clínicas

La picadura puede ser dolorosa y pruriginosa. Las personas sensibilizadas pueden sufrir una reacción alérgica. La **fiebre por flebotomos** se caracteriza por cefalea frontal importante, malestar, dolor retroorbitario, anorexia y náuseas.

## Tratamiento, prevención y control

Los flebotomos son sensibles a los insecticidas, que deben aplicarse a las zonas de cría y a los mosquiteros de las ventanas. También pueden resultar útiles varios repelentes de insectos.

## Simúlidos

### Fisiología y estructura

Los miembros de la familia Simuliidae reciben el nombre común de **moscas negras** o **moscas de los bueyes** o **búfalos**. Miden de 1 a 5 mm de longitud, su dorso presenta una joroba y sus piezas bucales están formadas por seis «cuchillas» capaces de cortar la piel (fig. 86-8). Los simúlidos son insectos hematófagos y se crían en las corrientes de aguas rápidas y en los ríos. Revisten una notable importancia como vectores de la oncocercosis (v. tabla 86-2).

### Epidemiología

Este tipo de moscas son frecuentes en África y en Sudamérica, donde actúan como vectores de la oncocercosis. En Norteamérica se encuentran en las regiones de los lagos de Canadá y en el norte de EE.UU. En estas áreas se comportan como una plaga para pescadores y cazadores. En grandes cantidades pueden producir una pérdida significativa de sangre y plantean un problema importante para la salud de animales salvajes y domésticos.



**Figura 86-8** Mosca negra (género *Simulium*), el vector de la oncocercosis. (De Peters W: *A colour atlas of arthropods in clinical medicine*, Londres, 1992, Wolfe; cortesía del Dr. S. Meredith.)

## Enfermedades clínicas

En el ser humano se han observado varios tipos de respuesta frente a la picadura de estas moscas. La picadura de la hembra puede romper la superficie de la piel y provocar un sangrado que continúa durante algún tiempo tras la marcha del insecto. En el sitio de la picadura aparece una clara mancha hemorrágica. La picadura es dolorosa y se acompaña de inflamación local, picor y edema.

La reacción local también puede acompañarse de una respuesta sistémica que varía de acuerdo con el número de picaduras y la sensibilidad del individuo. Este síndrome se conoce como **fiebre de la mosca negra** y se caracteriza por cefalea, fiebre y adenitis. Normalmente desaparece en 48 horas y se considera que constituye una reacción de hipersensibilidad a las secreciones salivales de la mosca.

Además de la respuesta local y sistémica a la picadura de la mosca, se ha descrito un **síndrome hemorrágico** tras la picadura de simúlidos en ciertas áreas de Brasil. Este síndrome recuerda la púrpura trombótica trombocitopénica y se caracteriza por hemorragias cutáneas locales y diseminadas asociadas a hemorragias mucosas. Se cree que este síndrome hemorrágico puede deberse a un fenómeno de hipersensibilidad o a la respuesta a una toxina tras la picadura de un gran número de moscas.

## Diagnóstico

La picadura de los simúlidos se caracteriza por un punto de sangre seca y una hemorragia subcutánea en el sitio de la herida. En individuos con síndrome hemorrágico, el número de trombocitos es bajo; en cerca de la mitad de los pacientes se observa una prolongación del tiempo de sangría y retracción defectuosa del coágulo.

## Tratamiento, prevención y control

El tratamiento consiste en las medidas paliativas habituales (p. ej., anestésicos, antihistamínicos, lociones) para aliviar el prurito y el edema local. Los pacientes con síndrome hemorrágico logran una notable mejoría tras el tratamiento con corticoides.

Las medidas preventivas consisten en el empleo de ropa adecuada. En general, los repelentes de insectos son ineficaces contra los simúlidos. Es posible conseguir cierto control mediante el vertido de insecticidas en los ríos y riachuelos.

## Tábanos

La familia Tabanidae está formada por especies que afectan principalmente a los animales, como el tábano del caballo, el tábano del ciervo, el tábano del buey, la mosca del mango, etc. Son insectos grandes que miden de 7 a 30 mm. Los machos se alimentan de jugos de plantas, mientras que las hembras se alimentan de sangre. Como consecuencia de la picadura, la hembra ocasiona una herida grande que rezuma sangre, y que lame a continuación. El insecto puede actuar como vector mecánico de enfermedades infecciosas cuando sus piezas bucales se contaminan al alimentarse de un hospedador y transferir el patógeno al siguiente. No se considera que el tábano constituya un vector importante de enfermedades infecciosas en el ser humano.

## Moscas muscoides

### Fisiología y estructura

Dentro de la denominación de moscas muscoides se incluyen insectos importantes desde el punto de vista médico, como





**Figura 86-9** Mosca tse-tsé, el vector de la tripanosomiasis africana. (De Peters W: *A colour atlas of arthropods in clinical medicine*, Londres, 1992, Wolfe; cortesía de Wellcome Foundation, Berkhamsted, Reino Unido.)

la mosca común, *Musca domestica*; la mosca de los establos, *Stomoxys calcitrans*, y la mosca tse-tsé del género *Glossina*. Las moscas de los establos, que muchas veces se confunden con las domésticas, son verdaderas hematófagas, capaces de actuar como vector mecánico a corto plazo de varias infecciones por bacterias, virus y protozoos. La mosca tse-tsé (fig. 86-9) también es una mosca que pica y que actúa como vector biológico y hospedador intermediario para los patógenos implicados en la tripanosomiasis africana, *Trypanosoma brucei rhodesiense* y *T. b. gambiense*. La mosca común representa un género que no pica ni contamina. Sin embargo, debido a sus hábitos alimentarios y de vida, transmite de forma mecánica diversos microorganismos al ser humano.

### Epidemiología

La mosca tse-tsé se encuentra en las regiones orientales y centrales de África, donde cobra un gran protagonismo desde el punto de vista médico y veterinario como vector de un número variable de tripanosomas que infectan al ser humano y a los animales. La distribución de la mosca común y de la de los establos es cosmopolita, y ambas son indicadoras de un mal control sanitario. La mosca común, *M. domestica*, deposita sus huevos sobre cualquier tipo de materia que pueda servir de alimento a las larvas en desarrollo (heces, basura, plantas en descomposición). Las moscas de los establos suelen hacerlo en materia vegetal húmeda y en proceso de degradación, como los montones de hierba cortada o de abono orgánico en comunidades suburbanas.

### Prevención y control

El control de la población de moscas tse-tsé ha sido problemático debido a su amplia distribución en áreas rurales y subdesarrolladas. Los repelentes de insectos y los insecticidas pueden ser útiles contra las moscas adultas. La mejora de las condiciones sanitarias es de gran importancia para el control de la mosca común. Los restos de las plantas deben protegerse de la lluvia o destruirse.

## CASO CLÍNICO 86-3

### Miasis forunculosa

Bakos y cols. (*Arch Dermatol* 143:123-124, 2007) describieron el caso de una mujer de 54 años que consultó por un nódulo inflamatorio doloroso de 2 semanas de evolución en la cara interna de la pierna derecha. Recordaba de forma vaga haber sufrido una «picadura» de un bicho en la zona. Tras 1 semana de antibióticos orales prescritos para aliviar la reacción inflamatoria circundante, se observó un nódulo poco delimitado con un pequeño poro en la parte alta por el que manaba un exudado serosanguinolento. La dermoscopia reveló un agujero central rodeado de vasos dilatados a través del cual se producía la salida intermitente de una estructura amarillenta con unos ganchos a modo de anzuelos negros en la extremidad. Esta estructura era la extremidad posterior de la larva *Dermatobia hominis* (mosca humana). La lesión se ocluyó con una doble capa de yeso durante 24 horas y se extrajo la larva inmóvil muerta con unas pinzas y tirando con suavidad. La miasis forunculosa secundaria a *D. hominis* es frecuente en los países tropicales americanos. Este diagnóstico se debe plantear siempre ante cualquier lesión de tipo forúnculo que no responde a los tratamientos habituales, sobre todo en pacientes que regresan de un viaje a un país tropical.

### Moscas que producen miasis (caso clínico 86-3)

El término **miasis** se aplica a la enfermedad producida por larvas que viven como parásitos en los tejidos humanos. Desde el punto de vista clínico, las miasis pueden clasificarse de acuerdo con la parte del cuerpo afectada (p. ej., miasis nasal, genital, urinaria). El número de moscas productoras de miasis y la diversidad de ciclos vitales es enorme. En este apartado sólo se abordarán las relaciones con el hospedador y las localizaciones predilectas de algunas de las especies más importantes.

Una **miasis específica** hace referencia a la miasis producida por una mosca que requiere un hospedador para el desarrollo de su estado larvario. Un ejemplo importante es el moscardón humano, *Dermatobia hominis*, que se encuentra en las regiones húmedas de México y de Centroamérica y Sudamérica. El moscardón adulto fija los huevos al abdomen de mosquitos o moscas hematófagas, que, a su vez, distribuyen los huevos mientras se alimentan de la sangre de un animal o del ser humano. Las larvas entran en la piel a través de la herida creada por la picadura del insecto. Las larvas se desarrollan en 40-50 días y durante este tiempo aparece una lesión dolorosa e indurada. Cuando las larvas llegan a la madurez, abandonan el hospedador para convertirse en pupas. La lesión resultante puede tardar meses en curar y puede producir una infección secundaria. Si la larva muere antes de dejar el hospedador, se forma un absceso.

Una **miasis semiespecífica** es la debida a moscas que normalmente dejan los huevos sobre animales o plantas en descomposición; también se puede desarrollar en un hospedador cuando su entrada se ve facilitada por la existencia de heridas o erosiones. Como representantes de este grupo se encuentran el género *Phaenicia*, la moscarda (*Cochliomyia*) y las moscas del género *Phormia*. La distribución de estas moscas es universal y su presencia guarda relación directa con condiciones sanitarias deficientes. Ocasionalmente depositan los huevos en las erosiones o heridas abiertas de animales y del ser humano. Otro grupo causante de miasis en el ser



**Figura 86-10** Piojo del cuerpo (*Pediculus humanus*). (De Peters W: *A colour atlas of arthropods in clinical medicine*, Londres, 1992, Wolfe; cortesía de Oxford Scientific Films [Dr. R. J. Warren].)

humano es el de la mosca de la carne o sarcófaga. Estas moscas tienen una distribución universal y suelen alimentarse de materia en descomposición. Pueden depositar sus larvas en alimentos que, al ser ingeridos, pueden actuar como fuente de infección.

Las moscas que producen las **miasis accidentales** no tienen la necesidad de desarrollarse en un hospedador. La infección accidental puede producirse cuando los huevos se depositan sobre las aberturas oral o genitourinaria y las larvas resultantes logran acceder al tubo digestivo o al aparato genitourinario. Entre las moscas que pueden producir una miasis accidental se encuentra *M. domestica*, la mosca común.

## Piojos hematófagos

### Fisiología y estructura

Aunque son varias las especies de piojos (*Anoplura*) que infestan al ser humano como parásitos hematófagos, en medicina únicamente reviste importancia el piojo del cuerpo como vector de las rickettsias implicadas en el tifus y la fiebre de las trincheras o como vector de la espiroqueta de la fiebre recurrente (v. [tabla 86-2](#)). El **piojo del cuerpo**, *Pediculus humanus*, y el **piojo de la cabeza**, *P. humanus capitis*, tienen el cuerpo aplanado, alargado, sin alas, con tres pares de patas y unas piezas bucales adaptadas para perforar la piel y succionar sangre ([fig. 86-10](#)). La **ladilla** o **piojo del pubis**, *Phthirus pubis*, posee un abdomen corto en forma de cangrejo dotado de ganchos en la segunda y la tercera pata ([fig. 86-11](#)).

### Epidemiología

Es frecuente que se comuniquen epidemias de piojos en EE.UU., particularmente entre escolares de corta edad. El piojo de la cabeza se asienta en el cabello y se transmite por contacto físico o al compartir sombreros o peines. Las ladillas sobreviven al alimentarse de la sangre que succionan alrededor del pubis o del área perianal. Se transmiten de una persona a otra por contacto sexual o al compartir sanitarios o toallas. El piojo del cuerpo suele encontrarse en la ropa. Al contrario que el piojo de la cabeza o el piojo del pubis, se desplaza a la superficie del cuerpo para alimentarse y regresa a las prendas de ropa que los alojan tras haberse alimentado. Todos los piojos inyectan líquido salival en el organismo humano tras la ingesta de la sangre, lo que causa un grado variable de sensibilización en el hospedador humano.



**Figura 86-11** Ladilla (*Phthirus pubis*). (De Peters W: *A colour atlas of arthropods in clinical medicine*, Londres, 1992, Wolfe; cortesía del Dr. R. V. Southcott.)

### Enfermedades clínicas

La principal característica de la infestación por piojos (**pediculosis**) es un picor extremo. Los pacientes pueden presentar pápulas rojas pruriginosas alrededor de las orejas, la cara, el cuello y los hombros. Puede también aparecer infección secundaria y adenopatía regional.

### Diagnóstico

El diagnóstico se efectúa por demostración de la presencia del piojo o de sus huevos en un paciente que refiere prurito. Es frecuente que el afectado haya observado la presencia de insectos y que el diagnóstico pueda hacerse por teléfono. Los huevos, conocidos como **liendres**, son redondeados y de color blanco y se encuentran fijados al tallo del cabello (piojos de la cabeza y del pubis) o en la ropa (piojos del cuerpo).

### Tratamiento, prevención y control

La loción de hexacloruro de gammabenceno (lindano) aplicada por todo el cuerpo para que actúe durante un período de 24 horas es un método eficaz para tratar las pediculosis. Una medida complementaria deseable sería el afeitado del pelo de las áreas afectadas. Los piojos adultos localizados en la ropa deben destruirse mediante la aplicación de lindano o de polvo de diclorodifeniltricloroetano (DDT) o mediante ebullición. Los piojos pueden vivir en el entorno hasta 2 semanas de manera que artículos como cepillos, peines y ropa de cama deben hervirse o tratarse con un pediculicida.

La mejor estrategia para la prevención primaria es la formación y la práctica de unos hábitos higiénicos adecuados. La prevención secundaria puede hacerse mediante una política de controles habituales (p. ej., inspección del cuero cabelludo) en colegios, centros de día, campos militares u otras instituciones. En individuos sometidos a un riesgo elevado en condiciones de hacinamiento puede ser necesario emplear repelentes.



**Figura 86-12** Pulga. (De Peters W: *A colour atlas of arthropods in clinical medicine*, Londres, 1992, Wolfe.)

## Pulgas

### Fisiología y estructura

Las pulgas (*Siphonaptera*) son pequeños insectos sin alas con un cuerpo comprimido en sentido lateral y largas patas adaptadas para el salto (fig. 86-12). Sus piezas bucales están adaptadas para succionar o «trasvasar» la sangre del hospedador.

### Epidemiología

La distribución de las pulgas es cosmopolita. La mayoría de las especies están adaptadas a un hospedador concreto. Sin embargo, pueden alimentarse de sangre humana, principalmente cuando no encuentran su hospedador preferido. Las pulgas son importantes como vectores de la peste y del tifus murino, así como hospedadores intermediarios de cestodos del perro (*Dipylidium caninum*) y de los roedores (especies de *Hymenolepis*) que, ocasionalmente, pueden llegar a infectar al ser humano.

A diferencia de la mayoría de las pulgas, que no invaden el integumento humano, la **nigua**, *Tunga penetrans*, puede ocasionar daños considerables al invadir de forma activa la piel. La hembra crea surcos en la piel, sobre todo bajo las uñas o entre los dedos de los pies, donde succiona la sangre y deposita los huevos. Esta especie se encuentra en regiones tropicales y subtropicales de América, así como en África y Extremo Oriente. No se considera que transmita patógenos humanos.

### Enfermedades clínicas

Como sucede con la picadura de otros artrópodos hematofagos, la picadura de pulga provoca la formación de una lesión pruriginosa y eritematosa de gravedad variable, que depende de la intensidad de la infestación y de la sensibilidad de la persona picada. La irritación producida por la saliva de la pulga puede producir una serie de hallazgos clínicos que van desde una pequeña roncha rojiza hasta una erupción eritematosa difusa. La infección secundaria puede constituir una complicación.

La invasión cutánea por niguas produce una pápula eritematosa, dolorosa y pruriginosa. El tejido infestado puede sufrir inflamación y ulceración importantes. La infección secundaria es frecuente. En los casos graves, la infestación puede complicarse por tétanos o gangrena gaseosa, que pueden hacer necesaria la amputación.



**Figura 86-13** Chinches (*Cimex lectularius*). (De Peters W: *A colour atlas of arthropods in clinical medicine*, Londres, 1992, Wolfe.)

### Diagnóstico

El diagnóstico de la infestación por pulgas se infiere en un paciente que sufre una picadura molesta y que tiene un perro o un gato. La exploración del paciente y del animal suele poner de manifiesto la presencia del insecto característico. El diagnóstico de tungiasis se hace al detectar la porción oscura del abdomen del insecto que protruye de la superficie de la piel del centro de una lesión inflamatoria.

### Tratamiento, prevención y control

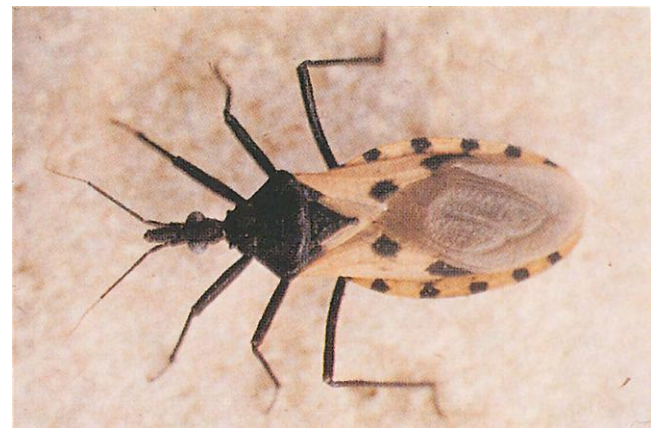
En la mayoría de las picaduras de pulga solamente está indicado el tratamiento paliativo con fármacos antipruriginosos y antihistamínicos. Está indicada la eliminación quirúrgica del insecto.

Los insecticidas comercializados pueden controlar las pulgas en su origen. La aplicación de repelentes tópicos puede conferir protección frente a las picaduras de pulga. También es una medida preventiva eficaz el uso de collares o polvos antipulgas en los animales domésticos.

## Chinches

### Fisiología y estructura

Se distinguen dos tipos específicos de chinches: la **chinche de la cama** y los **triatomas** (chinches americanas) (figs. 86-13 y 86-14). Ambos tipos de chinche se caracterizan por tener



**Figura 86-14** Triatoma. (De Peters W: *A colour atlas of arthropods in clinical medicine*, Londres, 1992, Wolfe; cortesía del Dr. D Minter.)

una larga probóscide que se repliega bajo el vientre del insecto cuando no la necesita. La chinche de la cama (*Cimex lectularius*) es un insecto de color marrón rojizo de aproximadamente 4-5 mm. Tiene unas alas cortas, pero no puede volar. El triatoma o **chinche «besucona»** tiene unas marcas de color amarillo o naranja sobre el cuerpo y una cabeza elongada. Los triatomas tienen alas y se trasladan volando.

### Epidemiología

Los hábitos de la chinche y del triatoma son nocturnos; se alimentan indiscriminadamente de la mayoría de los mamíferos. La distribución de las chinches es cosmopolita, pero los triatomas se limitan al continente americano. Las chinches se esconden durante la noche en las grietas y las hendiduras de las estructuras de los muebles de madera, bajo el papel pintado de las paredes, en los rebordes de los colchones y en los canapés. Los triatomas viven en las grietas y las hendiduras de las paredes y de los techos de paja. Las chinches no desempeñan ningún papel en la transmisión de enfermedades al ser humano; sin embargo, los triatomas son importantes vectores de la enfermedad de Chagas (v. tabla 86-2 y cap. 82).

### Enfermedades clínicas

Las mordeduras de las chinches y los triatomas producen lesiones que van desde pequeñas marcas rojas hasta ampollas hemorrágicas. Las chinches tienden a picar de manera lineal en el tronco y los brazos, mientras que los triatomas lo hacen más a menudo en la cara. El edema periorbitario clásico secundario a la picadura de triatoma se conoce como **signo de Romaña**. La intensidad de la reacción a la picadura depende del grado de sensibilización del paciente. Además de producir lesiones locales, las chinches pueden asociarse a trastornos nerviosos e insomnio tanto en niños como en adultos.

### Diagnóstico

El patrón de localización de las picaduras sugiere que se trata de chinches o triatomas. La detección de pequeñas manchas de sangre en la cama o de los mismos insectos muertos suele ser el primer signo de infestación por chinches.

### Tratamiento, prevención y control

Los paliativos tópicos resultan adecuados para aliviar el prurito. Si la dermatitis es importante pueden estar indicados los antihistamínicos. El control consiste en una higiene adecuada y en la aplicación ambiental de insecticidas.

## Insectos con aguijón

### Fisiología y estructura

El orden Hymenoptera comprende abejas, avispas, avispones y hormigas. El aparato femenino para la puesta de huevos modificado funciona como aguijón y se emplea para la defensa o para la captura de una presa para comer. Los miembros del orden Hymenoptera se caracterizan por la complejidad de su estructura social, sus castas y sus complejas colmenas o nidos.

### Epidemiología

Dentro del orden de los himenópteros, las abejas, o Apidae, viven en complejas organizaciones sociales, como las colmenas o nidos subterráneos menos estructurados. Desde el punto de vista del ser humano, sólo deben preocupar las abejas productoras de miel y los abejorros por su capacidad

de producir picaduras. En Vespidae se incluyen avispas, avispones y la avispa del papel; son insectos agresivos y una de las causas más frecuentes de picaduras en el ser humano. Cuando pica, el insecto inserta la vaina del aguijón para abrir una herida. A esto sigue la inmediata punzada con el aguijón y la inyección de veneno.

Un grupo de hormigas que levanta cierta preocupación en EE.UU. es la **hormiga de fuego**, *Solenopsis invicta*. Son particularmente frecuentes en los estados del sudeste de EE.UU. Permanecen bien camufladas en grandes montones de tierra de superficie endurecida y atacan cuando se las molesta. Muerden a la víctima con poderosas mandíbulas y la pican repetidamente.

### Enfermedades clínicas

Se estima que cada año mueren entre 50 y 100 personas en EE.UU. por reacciones a las picaduras de himenópteros. Con sólo 10 picaduras ya se pueden desarrollar reacciones tóxicas importantes, como fiebre y calambres musculares. La consecuencia más seria de una picadura es la reacción alérgica, aunque también puede producirse prurito, edema, dolor y sensación de calor en el sitio de la picadura. Se han registrado algunos casos de muerte por anafilaxia tras la picadura de avispas.

### Tratamiento, prevención y control

No se ha descubierto ningún tratamiento satisfactorio para las picaduras. Si el aguijón ha quedado retenido en la herida, debe retirarse inmediatamente. A veces es necesaria la inyección de epinefrina para contrarrestar la anafilaxia (se dispone de equipos de emergencia prescritos para personas sensibilizadas). Para el alivio de las molestias locales es útil la loción de calamina o el empleo de crema de corticoides tópicos si la lesión es más importante.

Aunque no hay repelentes eficaces contra estos insectos, sus nidos pueden destruirse con varios tipos de insecticida comercializados. Se aconseja a las personas sensibilizadas que eviten las áreas habitadas por himenópteros.

## CASO CLÍNICO Y PREGUNTAS

Un niño de 12 años presenta un cuadro de 48 horas de evolución de somnolencia, cansancio y náuseas. Durante el día anterior al ingreso, presentaba una marcha inestable. En el día del ingreso, desarrolló diplopía y no podía mantenerse de pie ni caminar sin ayuda. En la exploración física se observó que estaba somnoliento pero respondía a estímulos. Presentaba ataxia y debilidad leve en los brazos y las piernas, pero los reflejos tendinosos profundos se mantenían conservados. La convergencia ocular era pobre y se observaba nistagmo horizontal amplio y vertical leve. Presentaba ptosis bilateral y debilidad bifacial. En el cuero cabelludo se le encontró una garrapata aumentada de tamaño, que se identificó como *D. variabilis*.

1. ¿Cuál es el diagnóstico más probable?
  - a. Enfermedad de Lyme.
  - b. Fiebre por garrapatas de Colorado.
  - c. Parálisis por garrapatas.
  - d. Síndrome de Guillain-Barré.
2. ¿Cuál es la causa de los síntomas y signos del paciente?
3. ¿Cómo trataría a este paciente?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en [www.StudentConsult.es](http://www.StudentConsult.es)

**BIBLIOGRAFÍA**

- Binford CH, Connor DH: *Pathology of tropical and extraordinary diseases*, Washington, DC, 1976, Armed Forces Institute of Pathology.
- Hwang SW, et al: Bed bug infestations in an urban environment, *Emerg Infect Dis* 11:533-537, 2005.
- John DT, Petri WA Jr: *Markell and Voge's medical parasitology*, ed 9, St Louis, 2006, WB Saunders.
- Najarian HH: *Textbook of medical parasitology*, Baltimore, 1967, Williams & Wilkins.
- Peters W: *A colour atlas of arthropods in clinical medicine*, London, 1992, Wolfe.
- Strickland GT: *Hunter's tropical medicine and emerging infectious diseases*, ed 8, Philadelphia, 2000, WB Saunders.
- Swanson DL, Vetter RS: Bites of brown recluse spiders and suspected necrotic arachnidism, *N Engl J Med* 352:700-707, 2005.
- Telford SR: Arthropods of medical importance. In Murray PR, et al, editor: *Manual of clinical microbiology*, ed 9, Washington, DC, 2007, American Society for Microbiology Press.
- Van Horn KG, et al: Copepods associated with a perirectal abscess and copepod pseudo-outbreaks in stools for ova and parasite examinations, *Diagn Microbiol Infect Dis* 15:561-565, 1992.

Página deliberadamente en blanco

## RESPUESTAS

---

1. La presentación clínica es compatible con el diagnóstico de sarna.

2. El diagnóstico definitivo de la sarna depende de la demostración del ácaro en los raspados cutáneos. Los raspados se realizan en las porciones terminales de un surco reciente. Los raspados se colocan sobre un porta de cristal limpio, sobre el que se añade hidróxido de potasio al 20%, y, tras colocar un cubre, se estudia en el microscopio a bajo aumento.

3. El tratamiento estándar de la sarna consiste en la aplicación de hexacloruro de gammabenceno (lindano) al 1% o crema de permetrina al 5%. El mejor método de prevención primaria de la sarna es el mantenimiento de hábitos higiénicos correctos, limpieza personal y lavado rutinario de la ropa de calle y de cama.

4. El desarrollo de pústulas asociadas con los surcos de la sarna sugiere una infección bacteriana secundaria que puede precisar tratamiento antibiótico.

5. El tratamiento simultáneo de todas las personas afectadas y de sus contactos es necesario en una situación epidémica. También será necesaria la limpieza profunda de la escuela infantil.

## CASO CLÍNICO: RESPUESTAS

---

1. c. Parálisis por garrapatas.

2. La parálisis por garrapatas se debe a la introducción de una neurotoxina en el ser humano durante la adhesión y la alimentación de las hembras de varias especies de garrapatas.

3. El primer paso en el tratamiento de la parálisis por garrapatas es encontrar la garrapata y eliminarla. Se recomienda sujetar la garrapata cerca de la piel con pinzas curvas y eliminarla con una presión firme. La eliminación forzada de una garrapata viva puede resultar en la rápida dispersión de la toxina. La antitoxina es el tratamiento habitual de los animales paralizados, pero se usa en contadas ocasiones en el ser humano debido al riesgo de reacciones agudas y enfermedad del suero. Se deben instaurar medidas de soporte generales, incluyendo la asistencia respiratoria en los casos graves.

# Índice alfabético

Los números de página seguidos por f indican figuras, por t tablas y por c cuadros.

## A

- AAF1. Véase Fimbria(s), de adherencia agregantes 1 (AAF1)
- AAN. Véase Prueba(s), de amplificación de ácidos nucleicos (AAN)
- Abejas, 832
- Abertura numérica del microscopio, 19
- Abiotrophia*, 206t, 207-208
- Absceso
- cerebral
    - anaerobios gramnegativos, 347
    - bacteriano, 153t-155t
    - fúngico, 619t-620t
    - Nocardia*, 231, 231c
    - parasitario, 726t-727t
  - hepático
    - amebiano, 747, 747c
    - Bacteroides fragilis*, 347f
    - obtención y estudio de muestras, 733
    - parasitario, 726t-727t
    - Nocardia*, 230-231, 231c
    - obtención de muestras, 158t-159t, 160
    - pulmonar, parasitario, 726t-727t
    - renal, 153t-155t
      - bacterias asociadas, 153t-155t
    - tejidos profundos, estreptocócico, 190c-191c
    - visceral, fúngico, 619t-620t
- Acanthamoeba*, 718t-719t, 729t-730t, 769-770
- Ácaros, 156t, 818t, 823-825
- de la sarna, 823-824, 823f
  - de las cosechas, 825
  - Demodex folliculorum*, 824, 824c
  - larvas de trombicúlidos, 824-825
  - transmisión de enfermedades
    - rickettsias, 368, 369f
    - tifus de la maleza, 373
- Acetanilida, 739t
- Acicloguanosina, 440-441
- Aciclovir (ACV), 438, 440-441, 441f
- resistencia, 440-441
  - virus de la varicela-zóster, 472
  - virus del herpes simple, 468-469
- Ácido ciclopiazónico, 711
- Ácido desoxirribonucleico. Véase ADN
- Ácido dipicolínico en esporas, 120, 120f
- Ácido fosfonoacético (PAA), 442-443, 443f
- Ácido fosfonofórmico (PFA), 439
- Ácido lipoteicoico, 112t, 113, 118, 143
- adherencia bacteriana, 140
  - estafilococos, 175
  - Streptococcus pyogenes*, 189
- Ácido N-acetilmurámico (MurNAc), 116
- Ácido nalidíxico, 172, 172t
- Ácido nucleico
- infeccioso, 401
  - peptídico (PNA), 628
- Acido peracético
- desinfección, 12t
  - esterilización, 11, 12t
- Ácido pirúvico, 122
- Ácido teicoico, 112t, 113, 118, 118f, 143
- estafilococos, 175, 177t
  - Streptococcus pneumoniae*, 201
- Ácido tuberculoesteárico, 228
- Ácidos micólicos de micobacterias, 235
- Acinetobacter*, 147t-153t, 162t-164t, 289t, 293c, 294, 294f
- Acinetobacter baumannii*, 289t, 294, 294f
  - Acinetobacter haemolyticus*, 294
  - Acinetobacter lwoffii*, 289t, 294
- Acné vulgar, 343
- Acremonium*, 646t, 693
- Acrodermatitis crónica atrófica, enfermedad de Lyme, 359, 359f
- Actina, *Listeria monocytogenes*, 216-217
- Actinobacillus*, 296, 297t, 301, 302t
- Actinomicosis, 341
- cervicofacial, 341, 342f
  - pélvica, 341, 341f, 342c
  - torácica, 341
- Actinomyces*, 147t-153t, 156t, 340-342, 341f-342f
- Activador(es)
- de linfocitos B en la respuesta inmunitaria antibacteriana, 79
  - respuesta de hipersensibilidad, 92
  - respuesta inmunitaria, 37, 38t, 39c
  - transcripcional de retrovirus, 571
- Actividad(es)
- bactericida, 166c
  - bacteriostática, 166c
  - biológicas del sistema del complemento, 49-50
  - catalasa, 174, 228-229
  - fungicida, 632c
  - fungistática, 632c
- ACV. Véase Aciclovir (ACV)
- Adefovir, 441, 592
- Adenilato ciclasa/hemolisina, *Bordetella pertussis*, 305, 305t
- Adenocarcinoma gástrico, asociado a *Helicobacter*, 283, 284t
- Adenovirus, 394t, 454-460
- características específicas, 456c
  - caso clínico, 460
  - diagnóstico de laboratorio, 459
  - enfermedades asociadas, 455t, 458-459, 458c, 458f-459f
  - epidemiología, 457, 458c
  - estructura y replicación, 454-456, 455f-456f, 456t
  - patogénesis e inmunidad, 456-457, 457c, 457f
  - proteína de unión al virus, 400t
- tamaño, 396f
- tratamiento, prevención y control, 459
- usos terapéuticos, 459-460
- vacuna, 102t
- viriones, 395t
- Adherencia
- bacteriana, 115, 140, 140t
  - parasitaria, 722-723, 723t
- Adhesina(s), 39-41, 115, 140, 140t
- bacterias aerobias gramnegativas, 345
  - Bordetella pertussis*, 304, 305t
  - como factores de colonización en la infección por *Escherichia coli* enterotoxigénica, 262-263
  - P1, de *Mycoplasma pneumoniae*, 364
  - parásitos, 722-723
  - Pseudomonas aeruginosa*, 289
- Adiaspiromicosis, 697-699, 698f, 699t
- ADN
- análisis electroforético, 25
  - antibacterianos para la inhibición de la síntesis, 166t, 172-173, 172t
  - complementario (ADNc), replicación retroviral, 570-571
  - detección, amplificación y secuenciado, 25-28, 26f-27f, 28t
  - en esporas, 120, 120f
  - infeccioso, 401
  - ligasa en ingeniería genética, 136
  - mecanismos de reparación, 132
  - polimerasa dependiente de ADN, 128-129, 401-403
  - replicación, 129, 131f
- ADNasas. Véase Desoxirribonucleasas (ADNasas)
- ADNc. Véase ADN, complementario (ADNc), replicación retroviral
- Adquisición de patógeno de las infecciones víricas, 411c, 411f
- Adyuvante
- definición, 62c
  - vacunas, 61, 100
  - perspectivas futuras, 103
- Aedes*, 555, 562, 827
- Aerobios obligados, 122
- Aerococcus*, 206t, 207-208
- Aeromonas*, 147t-153t, 273, 274t, 278-279, 278c
- diagnóstico de laboratorio, 162t-163t
  - enfermedad
    - transmitida por el agua, 156t
    - transmitida por los alimentos, 156t
  - especies importantes, 274t
- Afinidad de anticuerpos, 78
- Aflatoxinas, 707-708, 708t, 709c
- Agar
- BCYE. Véase Agar, extracto de levadura con carbón vegetal tamponado (BCYE)



- Agar (*cont.*)  
 chocolate, 22t, 23  
 diagnóstico de la infección por  
*Francisella tularensis*, 313  
 diagnóstico de la infección por  
*Neisseria gonorrhoeae*, 248  
 cistina-telurito, 22t  
 extracto de levadura con carbón vegetal  
 tamponado (BCYE), 22t  
*Francisella tularensis*, 313  
*Legionella pneumophila*, 319f, 320  
*Nocardia*, 231  
 inhibidor para hongos filamentosos, 22t,  
 23  
 manitol sal, 22t, 23  
 sacarosa, sales biliares, tiosulfato  
 y citrato (TCBS), 22t, 277-278  
 sangre, 22t, 23  
 cisteína-telurito (CTBA), 225  
*Corynebacterium diphtheriae*, 225  
 xilosa-lisina-desoxicolato (XLD), 22t, 23
- Agente(s)  
 de Eaton, 364  
 delta, 584t, 594-596, 595f  
 oxidantes, desinfección, 13
- Aggregatibacter*, 296, 297c, 297t, 301-302,  
 302c, 302t
- Aglutinación  
 de partículas de *Treponema  
 pallidum* (TP-PA), 354  
 en látex, 30t, 33, 433
- AGR. Véase Regulador del gen  
 accesorio (AGR)
- AIF. Véase Análisis, mediante  
 inmunofluorescencia (AIF)
- Aislamiento de virus, 430-433  
 virus del herpes simple, 468
- Akakabi-byo*, 708t
- Alarmonas, 129
- Albaconazol, 631t-632t, 638
- Albendazol, 742
- Alcaloides del cornezuelo de centeno, 708t,  
 709
- Alcohol etílico  
 antiseptia, 12t  
 desinfección, 12t
- Alcoholes  
 antiseptia, 12, 12t, 14  
 desinfección, 12t  
 propiedades germicidas, 13t
- Aldehídos, esterilización, 13
- Alergenos, 92, 93f
- Aleuquia tóxica alimentaria (ATA), 708t, 710
- Alfavirus, 550t  
 diagnóstico de laboratorio, 555  
 epidemiología, 553-555, 554c, 554f  
 estructura y replicación, 549-550, 551f-552f  
 patogénesis e inmunidad, 551-553, 552c,  
 553f  
 respuesta inmunitaria, 553-554  
 síndromes clínicos, 555  
 tratamiento, prevención y control,  
 555-556
- Alilaminas, 631t-632t, 637  
 resistencia, 641
- Aloinjertos, rechazo por linfocitos T, 92
- Alotipos de inmunoglobulinas, 73
- Alfaherpesvirinae, 462t
- Alternaria*, 653t, 660, 694, 695f
- Amantadina, 437, 443  
 resistencia del virus H1N1, 529  
 virus gripal, 531
- Amastigote  
*Leishmania*, 770-771, 771f  
*Trypanosoma cruzi*, 775, 775f
- Amblyomma americanum*, 825-826
- Amebas, 717t, 745-748, 746f-747f, 747c  
 de vida libre, 769-770, 769c, 770f  
 diagnóstico de laboratorio, 729t-730t
- Amebozoa, 716
- Amidasa de *Streptococcus pneumoniae*, 201
- Amigdalitis, vírica, 422, 423t
- Amikacina, 169-170, 170t
- Aminoácidos desaminados, 125
- Aminoácidos tipo diamino, 116
- Aminocandina, 631t-632t, 638
- Aminociclitol, 170t
- Aminoglucósidos, 166t, 169-170, 170t, 206
- Aminoquinolinas, 739t
- Amorolfina, 631t-632t
- Amoxicilina, 213, 360
- AMPc. Véase Monofosfato de adenosina  
 cíclico (AMPc)
- Ampicilina, 219, 324-325
- Anabolismo, 122  
 basada en la transcripción, 434
- Ampligén, 438, 440
- Ampollas  
 en la dermatitis exfoliativa estafilocócica,  
 179, 180f  
 febriles, 466
- Amprenavir, 443
- Anabolismo, 122
- Anaerobios, 147t-153t, 162t-163t  
 facultativos, 122  
 Enterobacteriaceae, 258  
 grampositivos, los formadores de esporas,  
 339-344  
 obligados, 122
- Anaerococcus*, 340t
- Anafilotoxinas, 49-50, 79
- Análisis  
 de ADN mediante hibridación en solución  
 con captura de anticuerpos, 28t  
 de anti-ADNasa B, 195  
 de fragmentos de ADN cromosómico,  
 110-111  
 de inhibición de anticuerpos, 33  
 de inmunoabsorción ligada  
 a enzimas (ELISA), 30t, 32, 33f  
*Chlamydia trachomatis*, 386  
 detección de virus, 433, 435  
 virus de la inmunodeficiencia humana,  
 578  
 electroforético del ADN, 25  
 mediante inmunofluorescencia (AIF)  
*Borrelia*, 360  
 enfermedad parasitaria, 734-735
- Análogos  
 de bases-nucleótidos, 131-132  
 de fosfocolina, 739t  
 de ornitina, 739t
- Anamorfo, 606
- Anaplasma*, 162t-163t, 376c-377c, 376t-377t
- Anaplasma phagocytophilum*, 147t-153t,  
 375-377, 376t
- Anaplasmosis humana, 377, 377c
- Ancianos, infección vírica, 418
- Ancylostoma braziliense*, 779t, 785
- Ancylostoma duodenale*, 718t-719t, 723t,  
 779t, 783-785, 784f
- Anélidos de *Exophiala*, 655
- Anemia hemolítica, virus B19, 491
- Anergia en la activación de los  
 linfocitos T CD4, 70
- Anfotericina B, 631-637, 631t-632t, 634f,  
 635t, 639t  
 resistencia, 639-640
- Angiomatosis bacilar, 153t-155t, 322, 323c,  
 323f
- Anidulafungina, 631t-632t, 637  
 resistencia, 641
- Anillos anulares del microscopio de contraste  
 de fase, 20
- Animalia, 715-720, 718t-719t
- Ano, entrada de bacterias, 139
- Anopheles*, 759, 827
- Anoplura*, 830
- Anquilostoma, 716t, 783-785, 784f  
 del Nuevo Mundo, 779t, 783-785  
 del Viejo Mundo, 779t, 783-785
- Antagonismo  
 entre antibióticos, 166c  
 entre antifúngicos, 632c
- Antagonistas del ácido fólico, 739t, 740-741
- Antibacterianos. Véase Antibióticos
- Antibióticos, 165-173  
 $\beta$ -lactámicos, 118, 165-168, 166t-168t,  
 286  
 de amplio espectro, 168, 168t  
*Haemophilus influenzae*, 301  
 infección enterocócica, 205  
 de espectro estrecho, 168, 168t  
 de espectro expandido, 168, 168t  
 desarrollo, 165  
 diarrea asociada, por *Clostridium difficile*,  
 329c, 335, 336f  
 infección enterocócica, 206  
 mecanismo de acción, 166t  
 inhibición de la síntesis  
 de ácidos nucleicos, 172-173, 172t  
 de la pared celular, 165-169,  
 167t-168t  
 proteica, 169-172, 170t  
 puntos de actividad, 167f  
 resistencia. Véase Resistencia, a fármacos  
 terminología, 166c
- Anticuerpo(s)  
 acciones antimicrobianas, 72, 72c  
 antiestreptolisina O (ASLO), 192  
*Streptococcus pyogenes*, 195  
 detección. (Véase también Diagnóstico  
 serológico)  
*Bordetella pertussis*, 308  
*Borrelia*, 360, 360c  
*Brucella*, 316  
*Campylobacter*, 283  
*Chlamydia trachomatis*, 386-387  
*Francisella tularensis*, 313  
*Helicobacter pylori*, 286  
 infección  
 por *Staphylococcus aureus*, 186  
 por *Streptococcus pyogenes*, 195  
 vírica, 433  
 legionela, 320  
*Leptospira*, 363  
*Mycoplasma*, 367  
*Rickettsia*, 371  
*Treponema pallidum*, 353-354  
 virus de la inmunodeficiencia humana,  
 578
- evitación de bacterias, 144  
 frente a estreptocinasa, 192
- heterófilo  
 infección por el virus de Epstein-Barr,  
 473, 476, 477t  
 mononucleosis infecciosa, 475, 475f
- monoclonales, 61, 78, 99  
 diagnóstico serológico, 29
- policlonales, 29, 78
- reagínicos en el diagnóstico de la sífilis,  
 353-354
- respuesta inmunitaria  
 a los microorganismos infecciosos, 61,  
 75-78, 77f-78f, 81t
- antibacteriana, 81f, 84  
 antiparasitaria, 91  
 antivírica, 86c, 88, 92f, 414  
 neutralización por antivíricos, 437
- Antifúngicos, 631-642, 631t-632t  
 activos por vía sistémica, 631-637

- alilaminas, 637
- anfotericina B, 631-633, 634f
- antimetabolitos, 637
- azoles, 633-636, 635f
- equinocandinas, 636-637, 636f
- espectro y actividad relativa, 635t
- estructura química, 634f
- griseofulvina, 637
- azólicos, 633-636, 635f
  - resistencia, 639-641
- combinaciones, 638-639, 639t
- en investigación, 638
- estudio de sensibilidad, 641
- punto de acción, 633f
- resistencia, 639-641, 640t
- terminología asociada, 632c
- tópicos, 637
- Antígeno(s)
  - asociado a
    - células, inmunoanálisis, 30-32, 31f-32f
    - la función del leucocito 1 (LFA-1), 65
  - Australia, 587
  - bacterianos, clasificación, 110-111
  - capsular K1, 264
  - común de enterobacterias, 258
  - de la cápside vírica (VCA) del virus de Epstein-Barr, 473, 473t, 477t
  - de la pared celular del grupo D, 205
  - de membrana del virus de Epstein-Barr, 473, 473t
  - de superficie de la hepatitis B (HBsAg), 586-587, 587f, 592, 592t, 595
  - definición, 62c
  - del complejo principal de histocompatibilidad (MHC)
    - de clase I, 37
      - presentación de péptidos, 67-68, 68f
      - respuesta inmunitaria antivírica, 88-89
    - de clase II, 37
      - expresión en macrófagos, 43
      - presentación de péptidos, 67-68, 68f
      - respuesta inmunitaria antivírica, 89
      - respuestas de linfocitos T específicas de antígeno, 66-67, 66t
      - superantígenos, 142, 142f
  - del núcleo de la hepatitis B (HBcAg), 586-587, 587f, 592, 592t
  - dependientes de linfocitos T, 61-62, 62c, 78
  - e de la hepatitis B (HBsAg), 586-587
  - F, *Streptococcus pneumoniae*, 199-201
  - gp43 en la patogénesis de la infección por *Paracoccidioides brasiliensis*, 616
  - independientes de linfocitos T, 61-62, 62c, 78
  - K de Enterobacteriaceae, 259-260
  - muy tardíos (VLA), 65
  - nucleares de Epstein-Barr (EBNA), 472, 473t, 477t
  - O, 118, 119f
  - panpalúdicos, 761
  - precoz (AP) del virus de Epstein-Barr, 473, 473t, 477t
  - presentación a los linfocitos T, 66-67, 66t, 67f
    - cruzada, 67, 68f
    - endógenos y exógenos, 67, 68f
  - protector (PA) de *Bacillus anthracis*, 209
  - solubles, y anticuerpos, inmunoanálisis, 32-33
- Antihelmínticos, 739t, 742
- Antimetabolitos, 166t, 172-173, 631t-632t, 637
- Antimonato de meglumina, 738-740
- Antiparasitarios, 737-744
- antihelmínticos, 742
- antiprotozoarios, 738-743
- bencimidazoles, 742
- dianas, 737, 738t
- mecanismo de acción e indicaciones
  - clínicas, 739t
- piperazinas, 742-743, 743f
- resistencia, 737-738
- Antiprotozoarios, 738-742
- Antipsepsia, 12
  - con etanol, 14
  - con hexaclorofeno, 14
  - definición, 12c
  - mecanismos de acción, 12-14
  - productos, 12t
  - propiedades germicidas, 13t
  - y defunción con alcohol isopropílico, 12t, 14
- Antitoxina
  - botulínica, 335
  - diftérica, 225
- Antivíricos, 437-444, 438c. *Véanse también fármacos específicos*
  - análogos de nucleósidos, 438-442, 439f, 440t, 441f, 592
  - análogos de pirofosfato, 439
  - antigripales, 443
  - dianas, 437-440, 438t
    - ensamblado y liberación de los viriones, 440
    - penetración y pérdida de la cubierta, 437
    - replicación del genoma, 438-439, 439f
    - respuesta inmunitaria innata del huésped, 440
    - rotura de los viriones, 437
    - síntesis
      - de ARNm, 437-438
      - proteica, 439-440
    - unión, 437
  - inhibidores
    - de la polimerasa no nucleósidos, 442-443, 443f
    - de la proteasa, 443
  - inmunomoduladores, 443
  - virus de la inmunodeficiencia humana, 579c
- Ántrax, 153t-155t, 180c, 180f, 183, 183f
- AP. *Véase* Antígeno(s), precoz (AP) del virus de Epstein-Barr
- Aparato genital. *Véase* Aparato urogenital
- Aparato respiratorio
  - barreras a la infección, 47, 48f
  - entrada de bacterias, 139, 139t
  - flora microbiana, 6-7
  - inferior
    - flora microbiana, 7
    - obtención de muestras, 158t-159t, 160
    - obtención y estudio de muestras, 158t-159t, 159-160
    - infección bacteriana, 430t
    - infección fúngica, 622t-623t
  - superior
    - flora microbiana, 6-7, 7c
    - infección
      - coronavirus, 506-508
      - rinovirus, 503-504
      - vírica, 421-422
      - virus paragripal, 519
    - obtención de muestras, 159-160
- Aparato urogenital
  - entrada de bacterias, 139, 139t
  - flora microbiana, 8-9, 9c
  - infecciones. (*Véase también* Infección urinaria)
    - anaerobios gramnegativos, 347
    - bacterias asociadas, 153t-155t
- barreras, 47, 48f
- Chlamydia trachomatis*, 383c, 385, 385c, 385f
- fúngicas, 619t-620t
- Klebsiella granulomatis*, 269, 270f
- parasitarias, 726t-727t, 729-733
- protozoarias, 718t-719t
- Trichomonas vaginalis*, 750-751, 751f
- virus del herpes simple, 466f, 467, 469, 481c
- virus del papiloma humano, 446, 448-450, 448f, 450f
- obtención y estudio de muestras, 158t-159t, 161
- infección bacteriana, 430t, 733
- infección fúngica, 622t-623t
- infección parasitaria, 729t-730t
- APC. *Véase* Células presentadoras de antígenos (APC)
- Apicomplexa, 716, 752-756
- Apoinductor, 127
- Apophysomyces*, 690
- Apoptosis
  - patogénesis de las infecciones víricas, 413
  - respuesta de linfocitos T CD8, 71-72
- Arabinósido de adenina, 442
- Arachnida, 820-826
  - ácaros, 823-825, 823f, 824c
  - arañas, 820-822, 821f
  - características biológicas, morfológicas y fisiológicas, 717t
  - escorpiones, 822-823, 822f
  - garrapatas, 825-826, 825f, 826c
- Aracnidismo
  - necrótico, 820-821
  - sistémico, 820
- Arañas, 820-822, 821f
  - reclusa marrón, 821-822, 821f
  - viuda negra, 820-821, 821f
- Arbovirus, 418, 550t
  - alfavirus y flavivirus, 549-556
- Arcanobacterium*, 223t, 227, 227t
- Arena hidatídica, 812
- Arenavirus, 395t, 564-566, 565c
  - replicación, 405
  - viriones, 395t
- Argasidae, 825, 825f
- Arildona, 437
- ARN
  - bicatenario
    - inhibición por antivíricos, 437-438
    - reovirus, 542-543
    - respuesta inmunitaria antivírica, 86, 87c
  - de transferencia (ARNt), 125-127
    - retrovirus, 568, 569f
  - diagnóstico molecular, 28t
  - mensajero (ARNm), 125, 126f-127f
    - coronavirus, 506
    - retrovirus, 571
  - polimerasa, 125
    - dependiente de ADN, 125
    - dependiente de ARN, 403
  - ribosómico (ARNr), 125
    - virus gripal, 524, 525f
  - ARNm. *Véase* ARN, mensajero (ARNm)
  - ARNr. *Véase* ARN, ribosómico (ARNr)
  - ARNt. *Véase* ARN, de transferencia (ARNt)
- Artemeter, 741
- Artemisininas, 741
- Arterivirus, 550t
- Artesunato, 741
- Arthus, reacción, 94
- Articulaciones
  - infección
    - bacteriana, 153t-155t

- Articulaciones (*cont.*)  
 candidiásica, 681-682, 681t  
 fúngica, 619t-620t  
*Neisseria gonorrhoeae*, 252-253  
 obtención y estudio de muestras, 622t-623t  
 protésica  
 infección bacteriana, 153t-155t  
 infección estafilocócica, 180c, 185  
 infección fúngica, 619t-620t
- Artritis  
 asociada a  
*Campylobacter*, 281-283  
 virus, 423  
 bacterias asociadas, 153t-155t  
 enfermedad vírica, 423-424  
 fúngica, 619t-620t  
 gonocócica, 252-253, 253c  
*Haemophilus influenzae*, 299-300, 299f  
 reactiva, asociada a *Campylobacter*, 281-283  
 séptica estafilocócica, 180c, 180f, 184
- Artrorconidias, 605  
 infección del cabello, 647, 650f
- Artrópodos, 718-720, 718t-719t, 817-833  
 características biológicas, morfológicas y fisiológicas, 717t  
 Chelicerata (Arachnida), 820-826  
 ácaros, 823-825, 823f, 824c  
 arañas, 820-822, 821f  
 escorpiones, 822-823, 822f  
 garrapatas, 825-826, 825f, 826c  
 Crustacea, 820  
 decápodos, 820  
 diseminadores de virus, 426-427, 427t  
 enfermedad asociada, 156t, 818t  
 arbovirus, 551-552  
*Francisella tularensis*, 310-311  
 rickettsias, 368  
 víricos, 426-427, 427t  
 exposición y entrada, 722, 723t  
 importantes en medicina, 818t
- Insecta, 826-832  
 chinches, 831-832, 831f  
 dípteros hematófagos, 827-828  
 insectos picadores, 832  
 moscas  
 muscoides, 828-829  
 productoras de miasis, 829-830  
 piojos chupadores, 830  
 pulgas, 831, 831f  
 tábanos, 828  
 del ciervo, 828  
 Myriapoda, 817-819  
 pentastómidos, 819, 819f
- Ascariasis, 716t, 781c
- Áscaris  
 del gato, 779t  
 del perro, 779t
- Ascaris lumbricoides*, 718t-719t, 728-729, 779f-780f, 779t, 780-781, 781c
- Ascomycota, 608t
- ASLO. Véase Anticuerpo(s), antiestreptolisina O (ASLO)
- Aspergillus*, 612t-613t, 676c, 687-690  
 diagnóstico de laboratorio, 626t-627t, 629t  
 epidemiología, 688  
 infección nosocomial, 679t  
 morfología, 687-688, 688f-689f  
 patogénesis, 618  
 productor  
 de aflatoxinas, 707-708  
 de citrinina, 708-709  
 de ocratoxina, 709-710  
 resistencia a antifúngicos, 639-641  
 síndromes clínicos, 687c-688c, 688-689  
 superficial y cutáneo, 646t  
 tasas de incidencia y letalidad, 606t  
*Aspergillus flavus*, 687, 707-708  
*Aspergillus fumigatus*, 612, 687, 688f, 689  
 resistencia a antifúngicos, 640t  
*Aspergillus niger*, 687, 689f  
*Aspergillus terreus*, 687-690, 688f-689f  
 Aspergilosis, 687c  
 diagnóstico de laboratorio, 689-690  
 incidencia acumulada, 606t  
 invasiva, 687c-688c, 689-690  
 pulmonar invasiva, 689  
 tratamiento y prevención, 635t, 639t, 690
- ATA. Véase Aleuquia tóxica alimentaria (ATA)
- Atenuación  
 expresión génica, 128  
 vírica, 410
- Aterosclerosis, *Chlamydomytila*, 383c
- Atovacuna-proguanil en las enfermedades parasitarias, 741
- ATP. Véase Trifosfato de adenosina (ATP)
- Auramina-rodamina, 20-22, 21t
- Autoclave, 12-13
- Autofluorescencia en microscopio fluorescente, 20
- Autoinfección  
 oxiuro, 778-779  
*Strongyloides stercoralis*, 785-786
- Autolisinas, 118
- Avermectinas, 739t, 743
- Avidez de los anticuerpos, 78
- Avispas, 832
- Avispas, 832
- Azidotimidina (AZT), 438, 441-442  
 infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, 578-579
- Azitromicina, 170t, 171, 283
- B**
- Babesiosis transmitida por la transfusión (BTT), 765-766
- Bacillus*, 209-215, 210t
- Bacillus anthracis*, 147t-153t, 209-213, 210c  
 diagnóstico de laboratorio, 162t-163t, 212, 212f  
 enfermedades que produce, 211-212, 211c, 211f-212f  
 epidemiología, 210-211  
 fisiología y estructura, 209, 211f  
 patogénesis e inmunidad, 209-210  
 toxina, 142t  
 tratamiento, prevención y control, 213  
 vacunas, 101t, 213
- Bacillus cereus*, 147t-153t, 210f, 210t, 212f, 213-214, 213c-214c, 213t  
 diagnóstico de laboratorio, 212, 212f  
 enfermedad transmitida por los alimentos, 156t  
 enfermedades que produce, 211c  
 métodos de detección, 162t-163t
- Bacilos  
 acidorresistentes, métodos de detección, 162t-163t  
 anaerobios, 339, 340t  
 gramnegativos, 147t-153t, 323t  
*Bartonella*, 322-324  
*Campylobacter*, 280-283  
*Capnocytophaga*, 325  
*Cardiobacterium*, 324-325, 324c  
*Dysgonomonas*, 325  
*Helicobacter*, 283-286  
*Legionella*, 317  
 métodos de detección, 162t-163t  
 no fermentativos, 288-295, 289t  
*Pseudomonas*, 288  
*Streptobacillus*, 325-326  
 grampositivos, 147t-153t, 222-227  
*Clostridium perfringens*, 327  
 débilmente acidorresistentes, 228-234  
 métodos de detección, 162t-163t
- Bacitracina, 116-118, 166t, 169
- Bacterias, 3-4. Véanse también bacterias y enfermedades específicas  
 acciones patogénicas, 138-146, 139c, 139f  
 destrucción de tejidos, 140-141  
 exotoxinas, 141-143, 141f-142f, 142t  
 y otros componentes de la pared celular, 143, 143c, 143f  
 toxinas, 141  
 adhesión, 140, 140t  
 aporte energético, 122-125, 123f  
 aspecto macroscópico y microscópico, 109-111, 111f  
 biosíntesis, 122-125  
 características antigénicas, 110-111  
 cepa, 138  
 clasificación, 109-111, 111f  
 colonización, 140  
 aparato genitourinario, 9c  
 aparato respiratorio superior, 7c  
 piel, 9c  
 tubo digestivo, 8c  
 como procarionta, 109, 110f, 110t  
 crecimiento, 129, 131f  
 desinfectantes antisépticos para el control, 13t  
 detección e identificación, 161-163, 162t-164t  
 división celular, 119, 119f  
 entrada en el cuerpo humano, 139, 139t  
 esporas, 120-121, 120f  
 desinfectantes y antisépticos para el control, 13t  
 estructura, 111-115  
 bacterias gramnegativas, 113-115  
 bacterias grampositivas, 112-113  
 citoplásmica, 111-112  
 externa, 115  
 micobacterias, 115  
 pared celular, 112, 112t-113t  
 genes, 110-111  
 control de la expresión, 127-129, 128f, 130f  
 ingeniería genética, 136-137, 136f, 136t  
 intercambio, 132-133, 132f-133f  
 mutación, 129-132  
 recombinación, 129-132, 135-136, 135f  
 reparación, 132  
 replicación del ADN, 128-129, 131f  
 traducción, 125-127, 127f  
 transcripción, 125, 126f  
 transferencia, 133-135, 134f  
 importancia de la enfermedad, 147, 153t-155t  
 asociadas a artrópodos, 156t  
 transmitidas por el agua, 156t  
 transmitidas por los alimentos, 156t  
 inmunopatogénesis, 84, 143  
 invasión, 140  
 metabolismo, 110-111, 122-125, 123f-124f  
 pared celular, 3-4, 112-119, 112t-113t, 114f  
 acciones patogénicas, 143  
 ácido teicoico, 118, 118f  
 inhibición de la síntesis por antibacterianos, 165-169, 166t  
 lipopolisacárido, 118-119, 119f  
 peptidoglucano, 116-118, 116f  
 respuesta inmunitaria, 79-84, 81f, 82c, 83f  
 evasión, 84, 144-145, 144c, 145f, 145t

- virulentas, 138
- visión general de patógenos específicos, 147t-153t
- Bacterias aerobias
  - gramnegativas, 147t-153t
  - grampositivas, 147t-153t
    - Corynebacterium*, 222-227
    - débilmente acidorresistentes, 228-234
    - Listeria* y *Erysipelothrix*, 216-221
    - Mycobacterium*, 235-247
- Bacterias anaerobias
  - gramnegativas, 147t-153t, 345-349
    - diagnóstico de laboratorio, 348, 348f-349f
    - enfermedades que producen, 346t, 347-348, 347f-348f, 348c
    - epidemiología, 346-347
    - especies importantes, 346t
    - fisiología y estructura, 345, 346f-347f
    - patogénesis e inmunidad, 345-346
    - tratamiento, prevención y control, 349
  - grampositivas, 147t-153t, 162t-163t, 339, 340t
    - no formadoras de esporas, 339-344, 340t
- Bacterias corineformes, 222, 227, 227t
- Bacterias gramnegativas, 109, 111f. Véanse también bacterias específicas
- anaerobias, 147t-153t, 345-349
  - diagnóstico de laboratorio, 348, 348f-349f
  - enfermedades que producen, 346t, 347-348, 347f-348f, 348c
  - epidemiología, 346-347
  - especies importantes, 346t
  - fisiología y estructura, 345, 346f-347f
  - patogénesis e inmunidad, 345-346
  - tratamiento, prevención y control, 349
- bacilos, 323t
  - Bartonella*, 322-324
  - Campylobacter*, 280-283
  - Capnocytophaga*, 325
  - Cardiobacterium*, 324-325, 324c
  - Dysgonomonas*, 325
  - Enterobacteriaceae, 258-272
  - Helicobacter*, 283-286
  - Legionella*, 317
  - métodos de detección, 162t-163t
  - no fermentativos, 288-295, 289t
  - Pseudomonas*, 288
  - Streptobacillus*, 325-326
  - Vibrio* y *Aeromonas*, 273-279
- características de la membrana, 113t
- cocos, 147t-153t
  - métodos de detección, 162t-163t
  - como causa de sepsis, 143
  - endotoxina, 143
  - estructuras de la membrana, 112t
  - Neisseria*, 248-257
  - pared celular, 113-115
- Bacterias grampositivas, 109, 111f. Véanse también bacterias específicas
- anaerobias, 339, 340t
  - no formadoras de esporas, 339-344
- bacilos, 147t-153t, 222-227
  - Clostridium perfringens*, 327
  - débilmente acidorresistentes, 228-234
  - Listeria* y *Erysipelothrix*, 216-221
  - métodos de detección, 162t-163t
  - Mycobacterium*, 235-247
- características de la membrana, 113t
- cocos, 147t-153t, 174-187
  - estreptococos, 188-204
  - métodos de detección, 162t-163t
  - negativos para catalasa, 205-208, 206t
  - estafilococos, 174-187
  - estructuras de la membrana, 112t
  - pared celular, 112-113, 114f
- Bacterias intracelulares, 144c
  - crecimiento, 144
  - Francisella tularensis*, 310
  - hemocultivo, 158t-159t
- Bacteriemia, 157. (Véase también Sepsis y septicemia)
  - anaerobios gramnegativos, 346t, 347
  - Bartonella*, 322, 323c
  - Campylobacter fetus*, 281
  - Enterobacteriaceae, 261f
  - enterocócica, 207c
  - estafilocócica, 180c, 183-184
  - Helicobacter*, 285
  - Lactobacillus*, 343-344
  - Listeria monocytogenes*, 219
  - Pseudomonas aeruginosa*, 292, 293c
  - Streptococcus pneumoniae*, 190c-191c, 203
  - Streptococcus pyogenes*, 194
- Bacteriófagos, 125, 132-133
  - CTX, 274
- Bacteroides*
  - control, 349
  - diagnóstico de laboratorio, 348, 348f
  - fisiología y estructura, 345
  - patogénesis e inmunidad, 345
- Bacteroides fragilis*, 147t-153t, 164t, 346t
  - enfermedades que producen, 347-348, 347f-348f
  - epidemiología, 347
  - fisiología y estructura, 345, 346f
  - patogénesis e inmunidad, 345
  - toxinas, 346
- Bacteroides thetaiotaomicron*, 345, 346t, 347
- Bactoprenol, 116
- Balamuthia*, 769-770, 769c
- Balantidium coli*, 718t-719t, 751-752, 752f
- BALT. Véase Tejido, linfático, asociado a los bronquios (BALT)
- Bancroft, filariasis, 779t, 788
- Bang, enfermedad, 314
- Barreras
  - a la infección, 47, 48f, 49t
  - naturales, 79
- Bartonella*, 147t-153t, 162t-163t, 322-324, 323c, 323f-324f
- Bartonella bacilliformis*, 322-324, 323c, 323t
- Bartonella henselae*, 322-324, 323c, 323f-324f, 323t
- Bartonella quintana*, 322-324, 323c, 323t
- Basidio, fungo, 607
- Basidiobolus*, 690
- Basidiobolus ranarum*, 653t, 657-659, 658f
- Basidiomycetes, 607, 608t
- Basófilos, 39f, 41t, 42-43, 54t
- Baylisascaris procyonis*, 779t, 781-782, 782c
- Bazo, 39-42, 42f-43f
  - infección parasitaria, 726t-727t
  - obtención de muestras diagnóstico, 729t-730t
  - macrófagos, fagocitosis, 57
  - respuesta inmunitaria antibacteriana, 82
  - peliosis, 322-324
- Bejel, 350, 355
- Bencimidazoles, 739t, 742
- Beriberi cardíaco, 708t, 711
- Betaherpesvirinae, 462t
- Biblioteca genómica, 136-137
- Bifidobacterium*, 156t, 340-342, 344
- Bifonazol, 631t-632t
- Bilharziosis, 801
- Biopelícula, bacteriana, 112t, 140, 144
  - estafilocócica, 174-175
- Biotipo mitis, 222
- Bipolaris*, 653t, 660, 695, 695f
- Bis-fenoles, 14
- Blastoconidias, 662
- Blastocystis*, 748
- Blastomycosis, 661-665, 663t, 664c, 665f, 666t
  - sudamericana, 672-673
- Blastomyces dermatitidis*, 612t-613t, 661-665, 662f, 663t
  - diagnóstico de laboratorio, 626-627, 626t-627t, 629t, 666t
  - patogénesis, 611-613
    - modulación de las interacciones entre la levadura y el sistema inmunitario del huésped, 611-613
    - respuesta inmunitaria mediada por linfocitos T, 613
  - tratamiento, 635t
- Blastoschizomyces capitatus*, 685-687
- BLEE. Véase  $\beta$ -Lactamasas, espectro extendido (BLEE)
- Bobinas magnéticas en microscopia electrónica, 20
- Boca
  - entrada de bacterias, 139, 139t
  - flora microbiana, 6-7, 7c
  - candidiásica, 678
  - infección por el virus del herpes simple, 466, 467f, 481c
  - del papiloma humano, 446, 449t
- Bocavirus, 490, 492-493
- Bombas de eflujo, 632c, 640
  - de tipo facilitador principal (MDR), 640
- Bordetella*, 147t-153t, 304, 305t, 307c, 308
  - toxina, 142t
- Bordetella bronchiseptica*, 304, 305t, 307c, 308
  - diagnóstico de laboratorio, 162t-163t, 307-308
  - enfermedades que produce, 306-307, 307c, 307f
  - epidemiología, 306, 306f
  - fisiología y estructura, 304
  - patogénesis e inmunidad, 304-306, 305t
  - toxina, 142t
  - tratamiento, prevención y control, 308
  - vacuna, 101t
- Bordet-Gengou, medio, 308
- Bornholm, enfermedad, 500-501
- Borrelia*, 147t-153t, 351t, 355-360, 356c
  - diagnóstico de laboratorio, 162t-163t, 359-360, 360c
  - enfermedades que produce, 358-359, 358c-359c, 359f
  - epidemiología, 357-358, 358f
  - fisiología y estructura, 355-356, 356f-357f
  - patogénesis e inmunidad, 356-357
  - tratamiento, prevención y control, 360
- Borrelia afzelii*, 147t-153t, 355
- Borrelia burgdorferi*, 147t-153t, 162t-163t, 351t, 355, 356c
  - diagnóstico de laboratorio, 359-360
  - enfermedades que produce, 358-359, 358c
  - fisiología y estructura, 357f
  - patogénesis e inmunidad, 356-357
- Borrelia garinii*, 147t-153t, 355
- Borrelia hermsii*, 351t, 359-360
- Borrelia recurrentis*, 147t-153t, 351t, 355, 356c, 359-360
- Botrios de *Diphyllobothrium latum*, 810-811
- Botulismo, 327, 328t, 334-335, 334c-335c
  - por inhalación, 334, 334c
- Bradizoítos de *Toxoplasma gondii*, 766
- Brill-Zinsser, enfermedad, 373

- Brodie, absceso, 184  
 Bronquiolitis, vírica, 423t  
 Bronquiolos, flora microbiana, 7  
 Brote de infección vírica, 419  
*Brucella*, 147t-153t, 156t, 162t-164t, 310, 311t, 312c, 314-316, 314c-315c  
*Brucella abortus*, 311t, 312c, 314-316  
*Brucella canis*, 311t, 312c, 314-315  
*Brucella melitensis*, 311t, 312c, 314-316  
*Brucella suis*, 311t, 312c, 314-316  
 Brucelosis, 312c, 314-316  
*Brugia malayi*, 718t-719t, 779t, 788-790, 789f-790f  
 BTT. Véase Babesiosis transmitida por la transfusión (BTT)  
 Bunyaviridae, 395t, 561-564  
 características específicas, 562c  
 diagnóstico de laboratorio, 563-564  
 epidemiología, 562, 563c, 564f  
 estructura, 561, 562t, 563f  
 géneros notables, 562t  
 patogénesis, 561-562, 563c  
 replicación, 561  
 síndromes clínicos, 562-563, 564c  
 tratamiento, prevención y control, 564  
 viriones, 395t  
*Burkholderia*, 147t-153t, 162t-163t, 289t, 293, 293c-294c  
*Burkholderia gladioli*, 293  
*Burkholderia mallei*, 289t  
*Burkholderia pseudomallei*, 147t-153t, 289t, 293, 293c  
 Burkitt, linfoma  
 africano, 472, 476  
 endémico, 472  
 Butenafina HC, 631t-632t
- C**  
 C5a peptidasa de *Streptococcus pyogenes*, 189-191  
 Cabello, infección fúngica, 646t, 647, 650-651, 650f  
 Cabeza  
 de las conidias de *Aspergillus*, 687-688, 688f-689f  
 enfermedad, por anaerobios gramnegativos, 346t  
 flora microbiana, 6-7  
 papiloma benigno, 448  
 Cadena(s)  
 J de la inmunoglobulina M, 74  
 ligeras de inmunoglobulinas, 74  
 inmunogenética, 76f  
 pesadas de inmunoglobulinas, 74, 76f  
 Calcineurina, 64  
 Cálculos renales, 153t-155t, 270  
 bacterianos, 153t-155t  
*Proteus mirabilis*, 270  
 Caldo  
 de tioglicolato, 22t, 23  
 peptona alcalina, 277-278  
 Caliciviridae, 395t  
 Calor  
 desinfección, 12t  
 esterilización, 11-13  
 seco, esterilización, 11  
 Calor húmedo  
 desinfección, 12t  
 esterilización, 11-13  
 Cambio de clase de las inmunoglobulinas, 75  
 Cambio de fenotipo, *Candida*, 617, 677  
*Campylobacter*, 147t-153t, 280-283, 281c, 282f  
 diagnóstico de laboratorio, 162t-164t, 283  
 enfermedades que produce, 282-283, 282c, 282t  
 transmitidas por el agua, 156t  
 transmitidas por los alimentos, 156t  
 epidemiología, 282  
 especies importantes, 281t  
 fisiología y estructura, 280  
 patogénesis e inmunidad, 280-281  
 tratamiento, prevención y control, 283  
*Campylobacter coli*, 147t-153t, 280, 281t-282t, 282-283  
*Campylobacter fetus*, 147t-153t, 280-282, 281t-282t  
*Campylobacter jejuni*, 147t-153t, 280-283, 281t-282t, 282f  
*Campylobacter upsaliensis*, 147t-153t, 280-283, 281t-282t  
 Canaliculitis, fúngica, 619t-620t  
 Cáncer. Véase Neoplasia(s)  
*Candida*, 612t-613t, 624f, 676c, 677-683  
 diagnóstico de laboratorio, 626t-627t, 628, 629t, 682, 682f  
 epidemiología, 678-680, 679f-680f, 679t  
 incidencia acumulada, 606t  
 infección del torrente sanguíneo, 677t-678t  
 distribución geográfica, 679, 679t  
 morfología, 677-678, 678f  
 nosocomial, 679-680, 679t, 680f  
 patogénesis, 617  
 resistencia a antifúngicos, 639-641, 640t  
 síndromes clínicos, 677c, 680-682, 681t  
 tasas de incidencia y letalidad, 606t  
 tratamiento, prevención y control, 635t, 639t, 682-683  
*Candida albicans*, 640t, 646t, 677-680, 678f, 678t  
*Candida dubliniensis*, 677  
*Candida glabrata*, 640t, 677, 678t, 679, 682-683  
*Candida guilliermondii*, 680  
*Candida krusei*, 640t, 677, 678t, 682-683  
*Candida lusitanae*, 640t, 677  
*Candida parapsilosis*, 677, 678t, 679-681  
*Candida rugosa*, 677  
*Candida tropicalis*, 677, 678f, 678t, 679  
 Candidemia, 677c  
 Candidiasis  
 bucal, 680  
 eritematosa, 680  
 hematogena, 681-682, 681t  
 mucocutánea, 680, 681t  
 mucosa, 680  
 pseudomembranosa, 680  
 Cangrejos, 820  
 de río, 820  
 Capa mucosa, 115  
 estafilococos, 174-175, 177t  
 Capacidad de resolución de un microscopio, 19  
*Capnocytophaga*, 323c, 323t, 325  
 Cápside  
 icosaédrica, 396-397, 397f  
 adenovirus, 454  
 alfavirus, 549, 551f  
 picornavirus, 495-496  
 virus  
 de la hepatitis A, 584, 584f  
 del papiloma humano, 445, 447f  
 herpes humanos, 461, 462f  
 vírica, 393-398, 396c, 396f-397f  
 adenovirus, 454  
 alfavirus, 549, 551f  
 norovirus, 508-509  
 paramixovirus, 512, 513f  
 picornavirus, 495-497  
 reovirus, 541, 542c, 543f, 543t  
 virus  
 de la hepatitis A, 584, 584f  
 del papiloma humano, 445, 447f  
 herpes humanos, 461, 462f  
 Capsómeros, víricos, 396-398, 397f  
 Cápsula  
 bacteriana, 112t, 115, 144c  
*Bacillus anthracis*, 212  
*Bacteroides*, 345  
 Enterobacteriaceae, 260  
 estafilococos, 174-175, 177t  
*Francisella tularensis*, 310  
*Haemophilus*, 296  
 importancia, 144  
*Neisseria*, 248-249  
*Streptococcus pneumoniae*, 200  
*Streptococcus pyogenes*, 189-191  
*Vibrio*, 273  
 de ácido hialurónico de *Streptococcus pyogenes*, 189-191  
 de polisacárido, 144  
*Bacteroides*, 345  
 estafilococos, 174-175  
*Francisella tularensis*, 310  
*Haemophilus*, 296  
*Neisseria*, 248-249  
*Streptococcus agalactiae*, 196-197  
*Streptococcus pneumoniae*, 200  
*Vibrio*, 273  
 Captación  
 de calcio en la patogénesis de la infección por *Histoplasma capsulatum*, 615  
 de hierro en la patogénesis de la infección por *Histoplasma capsulatum*, 615  
 Características de la membrana bacteriana, 113t  
 Carbapenemas de *Klebsiella pneumoniae* (KPC), 168  
 Carbapenems, 168, 168t  
 anaerobios gramnegativos, 349  
 cocos anaerobios, 339  
 mecanismo de acción, 166t, 168, 168t  
 Carbohidrato  
 específico del grupo de *Streptococcus pyogenes*, 188-189, 195  
 patogénesis de la infección por *Streptococcus pyogenes*, 188-189, 195  
 Carboxipeptidasas, 118  
 Carbunco, 211-212, 211c, 211f-212f  
 cutáneo, 211, 211c, 211f  
 diagnóstico de laboratorio, 212  
 epidemiología, 210-211  
 tratamiento, prevención y control, 213  
 vacunas, 101t, 213  
 Carcinogénesis, asociada a aflatoxina, 707-708, 708t  
 Carcinoma. (Véase también Neoplasia[2])  
 cervical mediado por el virus  
 del papiloma humano, 445-446, 449f  
 del polioma, 452c  
 hepatocelular, 591  
 asociado a aflatoxina, 707-708  
 asociado al virus de la hepatitis B, 590-592  
 primario (CHP), 590-592  
 nasofaríngeo, asociado al virus de Epstein-Barr, 472, 476  
*Cardiobacterium*, 324-325, 324c  
*Cardiobacterium hominis*, 147t-153t, 323c, 323t, 324-325  
*Cardiobacterium valvarum*, 324  
 Carrión, enfermedad, 322, 323c  
 Cartografía genética, 135  
 Caspofungina, 631t-632t, 637  
 resistencia, 641  
 Castleman, enfermedad, multicéntrica, 481

- Catabolismo, 122, 123f  
 Catarro común, 423t  
   coronavirus, 506, 510c  
   rinovirus, 503-504, 504c  
 Catelicidinas, 47  
 Catéter  
   infecciones estafilocócicas relacionadas, 180c, 180f, 185  
   obtención de muestras, 158t-159t  
 CCDA. *Véase* Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA)  
 CD. *Véase* Células dendríticas (CD)  
 CD2, 44-45  
 CD3, 44-45  
   complejo del receptor de los linfocitos T, 64  
 CD4, 44-45, 54t, 63, 63c  
   activación y respuesta al antígeno, 68-71, 69f  
   análisis mediante citometría de flujo, 32, 32f  
   complejo del receptor de linfocitos T, 64  
   funciones, 70-71, 71f, 71t  
   hipersensibilidad de tipo IV, 94, 94f  
   patogénesis de la infección  
     por *Blastomyces dermatitidis*, 613  
     por *Coccidioides immitis*, 614  
     por el virus de la inmunodeficiencia humana, 572-574, 573c, 573f-574f  
   replicación de los retrovirus, 570, 570f  
   respuesta inmunitaria, 81t  
     antibacteriana, 82-84  
     antifúngica, 90  
     antivírica, 88-89  
   VIH/SIDA, 576  
 CD8, 44-45, 54t, 63, 63c, 71-72  
 CD25, 65-66  
 CD40L, 65  
 CD45RA, 65  
 CD45RO, 65  
 CD154, 65  
   activación de los linfocitos T CD4, 69f  
   análisis mediante citometría de flujo, 32, 32f  
   complejo del receptor de los linfocitos T, 64  
   patogénesis de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, 574  
   respuesta inmunitaria  
     a los microorganismos infecciosos, 81t  
     antivírica, 88-89  
   VIH/SIDA, 576  
 CDi. *Véase* Células dendríticas, inmaduras (CDi)  
 CE. *Véase* Cuerpo(s), elementales (CE)  
 Cebadores en la reacción en cadena de la polimerasa, 26-27  
 Cefalea  
   enfermedad por *Rickettsia prowazekii*, 373  
   tifus de la maleza, 373  
 Cefalosporinas, 166t, 167-168, 168t, 301  
 Cefamicinas, 166t, 167-168, 168t  
 Cefotaxima, 256  
 Ceftriaxona, 203, 255-256  
 Cefuroxima en la enfermedad de Lyme, 360  
 Ceguera, por *Chlamydia trachomatis*, 383-384  
 Célula madre pluripotencial, 37-39, 39f  
 Célula no permisiva patogénesis de las infecciones víricas, 411-412  
 Célula permisiva patogénesis de las infecciones víricas, 412  
 Célula semipermissiva patogénesis de las infecciones víricas, 412  
 Células de la microglía, 54t  
 Células dendríticas (CD), 43-44, 54t  
   activación, 56f  
   desarrollo, 39f  
   foliculares, 44, 52c  
   inmaduras (CDi), 44, 51-52, 52c, 54t  
   respuesta inmunitaria  
     antivírica, 89  
     específica de antígeno, 59, 59f  
     antibacterianas, 82-83, 83f  
   maduras, 51-52, 52c  
   respuesta inmunitaria  
     antibacteriana, 81f, 82c  
     antivírica, 85, 85f, 86c  
     evasión por los virus, 90t  
     específica de antígeno, 59, 59f, 61, 62f, 66  
     presentación cruzada, 67  
     innata, 51-52, 52c  
 Células epitelioideas, 51  
 Células espinosas, hiperplasia, infección por el virus del papiloma humano, 450  
 Células gigantes multinucleadas, 51, 413. (*Véase también* Sincitios)  
 Células linfocíticas innatas (ILC), 45-46  
 Células M, invasión por *Salmonella*, 264  
 Células madre, 37-39  
 Células muriformes en la cromoblastomicosis, 655, 656f  
 Células plasmáticas, 44, 54t, 77  
 Células presentadoras de antígenos (APC), 37, 54t  
   interacción con los linfocitos T, 69f  
 Células sensibles al antígeno, 54t  
 Células trasplantadas en la respuesta de linfocitos T, 67  
 Células tumorales en la respuesta de linfocitos T, 67  
 Celulitis  
   bacterias asociadas, 153t-155t  
   *Clostridium perfringens*, 329-330, 329c, 330f  
   *Haemophilus influenzae*, 299, 299f  
   necrosante, bacteriana, 153t-155t  
   *Nocardia*, 230-231, 231c  
   *Pasteurella*, 302  
   *Streptococcus pyogenes*, 190c-191c, 193  
*Centruroides*, 822  
 Cercaria de *Fasciolopsis buski*, 796, 797f  
 Cercariosis cutánea, 805  
 Cerebro  
   absceso  
     bacteriano, 153t-155t, 347  
     fúngico, 619t-620t  
     *Nocardia*, 231, 231c  
     parasitario, 726t-727t  
   infección vírica, 410-411, 425  
 Cereolisina de *Bacillus cereus*, 213  
 Cervicitis  
   *Chlamydia trachomatis*, 385f  
 Cestodos, 718, 806-816  
   características biológicas, morfológicas y fisiológicas, 717t  
   causantes de cisticercosis, 808-809, 809c, 809f  
   causantes de esparganosis, 811-812  
   diagnóstico de laboratorio, 729t-730t  
   *Diphyllobothrium latum*, 807f, 810-811, 810f-811f, 811c  
   *Dipylidium caninum*, 815-816, 816f  
   *Echinococcus granulosus*, 812-813, 812f, 813c  
   *Echinococcus multilocularis*, 813-814, 814f  
   *Hymenolepis diminuta*, 815, 815f  
   *Hymenolepis nana*, 814-815, 814f-815f  
   importantes en medicina, 808t  
*Taenia saginata*, 809-810, 809f  
*Taenia solium*, 806-808, 807f-808f  
   transmisión y distribución, 718t-719t  
 CFP-10. *Véase* Proteína(s), 10 del filtrado del cultivo (CFP-10)  
 Chagas, enfermedad, 716t, 773-774, 773t, 776  
 Chancro  
   *Haemophilus ducreyi*, 296  
   *Treponema pallidum*, 350-351, 351f  
 Chancroide, *Haemophilus ducreyi*, 296, 297c, 300  
 Chédiak-Higashi, síndrome, 96-99  
 Chelicerata (Arachnida), 719, 818t, 820-826  
   arañas, 820-822, 821f  
   características biológicas, morfológicas y fisiológicas, 717t  
   chinchas, 823-825, 823f, 824c  
   escorpiones, 822-823, 822f  
   garrapatas, 825-826, 825f, 826c  
 Chinchas, 831-832, 831f  
   «besuconas», 773, 773t, 775, 831-832  
   de las camas, 818t  
*Chlamydia trachomatis*, 147t-153t, 381-387, 382t, 383c  
   diagnóstico de laboratorio, 161, 162t-163t, 385-387, 386f  
   enfermedades que produce, 382t-383t, 383c-385c, 384-385, 385f  
   epidemiología, 383-384  
   fisiología y estructura, 381-382, 382f  
   mecanismo de adhesión, 140t  
   patogénesis e inmunidad, 382-383, 384f  
   tratamiento, prevención y control, 387  
 Chlamydiaceae, 115, 381-382, 382t, 383c  
*Chlamydophila pneumoniae*, 147t-153t, 162t-163t, 381, 382t, 383c, 387  
*Chlamydophila psittaci*, 147t-153t, 162t-163t, 381, 382t, 383c, 387-388, 388c, 388f  
*Chlorella*, 698t, 699-700  
 CHP. *Véase* Carcinoma, hepatocelular, primario (CHP)  
 CHROMagar *Candida*, 22t, 23, 627, 682, 682f  
 Chromista, 716  
*Chrysope*, 790  
 Ciclo  
   anfíbólico, 125  
   de ATC. *Véase* Ciclo, del ácido tricarbólico (ATC)  
   de levadura  
     *Blastomyces dermatitidis*, 665f  
     *Histoplasma capsulatum*, 670f  
     *Paracoccidioides brasiliensis*, 672, 672f  
   del ácido tricarbólico (ATC), 123-125, 124f  
   exoeritrocítico de plasmodios, 759  
 Ciclopiroxolamina, 631t-632t  
 Cicloserina, 166t, 169  
 CID. *Véase* Coagulación intravascular diseminada (CID)  
 Cidofovir, 441  
   citomegalovirus, 480  
   infección por el virus del papiloma humano, 450  
 Ciervo de cola blanca, transmisión de la enfermedad de Lyme, 357  
 Ciliados, 717t, 751-752  
   *Balantidium coli*, 751-752, 752f  
 Cilióphora, 716  
 Cinasa en el metabolismo bacteriano, 123  
 Ciprofloxacino, 172, 172t  
   infección por *Bacillus anthracis*, 213  
   infección por *Bacillus cereus*, 214  
 Cirrosis, parasitaria, 726t-727t  
 Cisticercos, 806-807  
 Cisticercosis, 808-809, 808t, 809c, 809f

- Cistitis  
bacteriana, 153t-155t  
candidiásica, 680-682  
fúngica, 619t-620t
- Cistrones, 125
- Citocinas, 37, 38t, 39c  
función de linfocitos T, 65-66, 66t, 70, 71f, 71t  
proinflamatorias, 57-58, 57t  
respuesta del huésped innata, 48c
- Citocromo oxidasa de *Pseudomonas*, 288
- Citología en el diagnóstico de las infecciones víricas, 429-430, 430f-431f
- Citomegalovirus (CMV), 477-480  
consecuencias, 478f  
diagnóstico de laboratorio, 479-480, 479f, 479t  
epidemiología, 477-478, 478c  
estructura y replicación, 477  
origen, 478t  
patogénesis e inmunidad, 477, 477c  
síndromes clínicos, 477-479, 478t, 481c  
tratamiento, prevención y control, 440t, 469c, 480
- Citometría de flujo, 30-32, 30t, 32f  
por inmunofluorescencia, 30-32, 30t, 32f
- Citoplasma, bacteriano, 111-112
- Citostoma de *Balantidium coli*, 750
- Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA), 45-46, 52
- Citotoxina(s)  
*Entamoeba histolytica*, 746  
estafilocócicas, 177-178, 177t  
traqueal, *Bordetella pertussis*, 305-306, 305t  
vacuolizante A (VacA), 284-285
- Citrinina, 708-709, 708t
- Citrobacter*, 270
- Cladophialophora*, 655-656
- Cladosporium*, 655, 694
- Claritromicina, 170t, 171
- Claviceps*, 709
- Clindamicina  
enfermedades parasitarias, 741  
infecciones bacterianas, 166t, 170t, 171  
infecciones por *Bacillus cereus*, 214
- Clofazimina, 173
- Clonación de vectores en ingeniería genética, 136, 136f
- Clonorchis sinensis*, 799
- Cloranfenicol, 171
- Clorelosis, 698t, 699-700, 699f
- Clorhexidina, 12, 12t-13t
- Cloroquina, 740  
resistencia, 737-738, 761-762, 764
- Cloruro  
de benzalconio, 14  
de cetilpiridinio, 14
- Clostridium*, 327-338, 328t, 329c
- Clostridium baratii*, 328t
- Clostridium botulinum*, 147t-153t, 328t, 329c, 333-335, 334c  
enfermedad transmitida por los alimentos, 156t  
métodos de detección, 162t-163t  
toxina, 142t
- Clostridium butyricum*, 328t
- Clostridium clostridioforme*, 328t
- Clostridium difficile*, 147t-153t, 162t-163t, 328t, 334c, 335-337, 336c, 336f
- Clostridium histolyticum*, 328t
- Clostridium innocuum*, 328t
- Clostridium novyi*, 328t
- Clostridium perfringens*, 147t-153t, 327-331, 328c  
destrucción tisular, 140-141  
diagnóstico de laboratorio, 162t-164t, 331  
enfermedad transmitida por los alimentos, 156t  
enfermedades que produce, 328t, 329-331, 329c-330c, 330f  
epidemiología, 329  
fisiología y estructura, 327, 328f-329f  
patogénesis e inmunidad, 327-329  
tratamiento, prevención y control, 331
- Clostridium septicum*, 328t, 337-338, 337f
- Clostridium sordellii*, 328t, 337-338, 338c
- Clostridium sporogenes*, 328t
- Clostridium tertium*, 328t, 337-338
- Clostridium tetani*, 147t-153t, 328t, 329c, 331-333, 331c-332c, 332f-333f  
métodos de detección, 162t-163t  
toxina, 142t  
vacuna, 101t
- Clotrimazol, 631t-632t
- CMB. Véase Concentración, mínima bactericida (CMB)
- CMI. Véase Concentración, mínima inhibidora (CMI)
- CML. Véase Coriomeningitis linfocitaria (CML)
- CMV. Véase Citomegalovirus (CMV)
- Coagulación intravascular diseminada (CID), 143
- Coagulasa, estafilocócica, 174, 177t, 178-179, 186
- Coccidia, 716, 752-756  
*Cryptosporidium*, 753-755, 753f-754f, 754c  
*Cystoisospora belli*, 752-753, 752f-753f  
*Sarcocystis*, 753
- Coccidioides immitis*, 612t-613t, 662f, 663t, 665-669  
diagnóstico de laboratorio, 626t-627t, 629t, 666t  
esférulas grandes, 698-699, 699t  
patogénesis, 613-615  
mimetismo molecular, 615  
producción de ureasa, 614  
proteinasas extracelulares, 614-615  
resistencia a la destrucción por los fagocitos, 614  
respuesta de linfocitos T cooperadores, 614  
tasas de incidencia y letalidad, 606t  
tratamiento, 635t
- Coccidioides posadasii*, 613-615, 626t-627t, 665-669
- Coccidioidomycosis, 663t, 665-669, 666c, 666t, 667f, 668t  
meníngea, 668-669
- Cocos  
gramnegativos, 147t-153t, 162t-163t  
grampositivos, 147t-153t, 174-187  
anaerobios, 339, 340t  
métodos de detección, 162t-163t  
negativos para catalasa, 205-208, 206t
- Código genético, 125-126  
degeneración, 125-126
- Codones, 125-126
- Coilocitos del virus del papiloma humano, 446, 448
- Colangitis, *Opisthorchis sinensis*, 799c
- Cólera, 276c  
epidemiología, 275-276  
tratamiento, prevención y control, 278  
vacuna, 101t, 278
- Colistina, 169
- Colitis  
citomegalovirus, 479  
*Clostridium difficile*, 329c, 335, 336f  
*Escherichia coli* enterohemorrágica, 263  
hemorrágica, *Escherichia coli* enterohemorrágica, 263  
parasitaria, 153t-155t  
seudomembranosa, *Clostridium difficile*, 329c, 335
- Colonias fúngicas  
algodonosas, 605  
filamentosas, 605  
vellosas, 605
- Colonización, 6  
*Aspergillus*, 688-689, 688c  
bacteriana, 140  
*Candida*, 678  
cocos grampositivos negativos para catalasa, 206t  
diferencia con enfermedad, 6  
estafilocócica, 179  
estreptococos del grupo B durante el embarazo, 190  
*Helicobacter*, 283, 285  
*Salmonella*, 266  
*Streptococcus pneumoniae*, 201
- Coltivirus, 542t, 546-547, 547f
- Columela  
fúngica, 607  
mucormycosis, 690
- Coma, por rabia, 536t
- Combinaciones  
de antibióticos, 166c  
de antifúngicos, 632c
- Complejo  
de ataque a la membrana (MAC), 50, 50f  
de *Burkholderia cepacia*, 147t-153t, 289t, 293, 293c  
de iniciación en la traducción génica, 126-127  
de *Mycobacterium avium*, 147t-153t, 236t, 240-242, 241c-242c, 241t, 242f, 245-246  
de TCR. Véase Complejo, de receptor de linfocitos T (complejo de TCR)  
del receptor de linfocitos T (complejo de TCR), 64-66  
principal de histocompatibilidad (MHC), 37  
complejo del receptor de linfocitos T, 64, 64f  
mapa genético, 67f  
presentación de péptidos, 67-68, 68f  
respuesta inmunitaria antivírica, 88-89  
respuestas de linfocitos T específicas de antígeno, 66, 66t  
superantígenos, 142, 142f
- Complementación en la replicación vírica, 406-407
- Componentes solubles de la respuesta innata del huésped, 37, 38t, 39c, 47-50, 49f-50f
- Compuestos  
arsenicales, 738-740, 739t  
de amonio cuaternario  
desinfección, 12t, 14  
propiedades germicidas, 13t  
de antimonio, 738-740, 739t  
de cloro  
desinfección, 12t, 14  
propiedades germicidas, 13t  
fenólicos  
desinfección, 12t, 14  
propiedades germicidas, 13t
- Concentración  
mínima bactericida (CMB), 166c  
mínima inhibidora (CMI), 163, 166c, 632c
- Condensador del microscopio de campo oscuro, 19

- Condiciones  
aeróbicas para el metabolismo bacteriano, 122-123  
anaeróbicas para el metabolismo bacteriano, 122-123
- Condilomas  
acuminados, 448, 449t  
planos, 352-353
- Configuración de «mórula» de *Prototheca*, 701-702, 702f
- Conidias, fúngicas, 605, 607  
resistencia a la destrucción por los fagocitos, 614
- Conidiobolus*, 653t, 657-659, 690
- Conjugación en el intercambio génico, 132-134, 134f
- Conjuntivitis, 454  
de inclusión, *Chlamydia trachomatis*, 384 del adulto, 383c, 384  
hemorrágica, enterovirus, 70, 501-502
- Conservante de orina, 160-161
- Contagio, vírico, 411c
- Contaminación de aerosoles, *Legionella*, 318
- Copépodo, 793, 818t
- Coriomeningitis linfocitaria (CML), 564-565
- Coriorretinitis, parasitaria, 153t-155t
- Coriza en el sarampión, 516
- Coronavirus, 395t, 506-508  
características específicas, 508c  
diagnóstico de laboratorio, 508  
estructura y replicación, 507f-508f, 508t  
patogénesis y síndromes clínicos, 506-508, 509c-510c  
tamaño, 396f  
tratamiento, prevención y control, 508  
viriones, 395t
- Correpressores en la expresión génica, 127-128
- Corteza de las esporas, 120
- Corynebacterium*, 162t-163t, 222, 223f, 223t, 226-227, 226c
- Corynebacterium amycolatum*, 223t, 226, 226c
- Corynebacterium diphtheriae*, 147t-153t, 222-226, 223c, 223t  
diagnóstico de laboratorio, 162t-163t, 225  
enfermedades que produce, 223t, 224-225, 224c, 225f  
epidemiología, 224  
fisiología y estructura, 222  
patogénesis e inmunidad, 222-223  
toxina, 142t  
tratamiento, prevención y control, 225-226  
vacuna, 101t
- Corynebacterium jeikeium*, 147t-153t, 223t, 226, 226c, 226f
- Corynebacterium pseudotuberculosis*, 223t, 226-227, 226c
- Corynebacterium ulcerans*, 223t, 226-227
- Corynebacterium urealyticum*, 147t-153t, 223t, 226, 226c
- Coxiella burnetii*, 147t-153t, 376t, 377-379, 378c-379c  
métodos de detección, 162t-163t  
vacuna, 101t
- CR. Véase Cuerpo(s), reticulados (CR)
- CR1. Véase Receptor(es), del complemento, 1 (CR1)
- CR3. Véase Receptor(es), del complemento, 3 (CR3)
- Crecimiento  
bacteriano, 122, 129, 131f  
micobacteriano, 235, 236t  
vírico, 399f
- Creutzfeldt-Jakob, enfermedad (ECJ), 598-602, 601c, 601f  
variante (ECJv), 598, 600-601, 601c
- Cribado  
donantes de sangre y órganos para el control de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, 579  
suministro de sangre para detectar infección vírica, 426c
- Criptococosis, 606t, 683, 683c, 685
- Crisis aplásica, 491
- Cromoblastomycosis, 653t, 655-656, 655c, 655f-656f
- Cromosomas, bacterianos, 111-112  
replicación, 119, 129
- CRP. Véase Proteína(s), C reactiva (CRP)
- Crustacea, 717t, 719, 818t, 820
- Cryptococcus gattii*, 635t, 683-687
- Cryptococcus neoformans*, 612t-613t, 624f, 676c, 683-687, 684f, 685t  
diagnóstico de laboratorio, 626t-627t, 629t  
patogénesis, 617-618  
resistencia a antifúngicos, 640t, 641  
tasas de incidencia y letalidad, 606t  
tratamiento, prevención y control, 635t, 639t
- Cryptosporidium*, 718t-719t, 729t-730t, 753-755, 753f-754f, 754c
- CSF. Véase Factor(es), estimulador de colonias (CSF)
- CTBA. Véase Agar, sangre, cisteína-telurito (CTBA)
- CTL. Véase Linfocitos T, citotóxicos (CTL)
- CTLA-4, 65
- Cuarentena, 99, 419
- Cubierta  
bacteriana, 113t  
vírica, 393-394, 396c, 398, 398f  
alfavirus, 549, 551f  
bunyavirus, 561, 563f  
paramixovirus, 512, 513f  
retrovirus, 568, 569c, 569f  
transmisión vírica, 417-418  
virus herpes humanos, 461, 462f
- Cuello  
enfermedad por anaerobios gramnegativos, 346t  
papiloma benigno, 448
- Cuello uterino  
carcinoma, mediado por el virus del papiloma humano, 445-446, 449f del polioma, 452c  
displasia y neoplasia, 448-450, 450f  
flora microbiana, 9, 9c  
frotis de Papanicolaou, 448, 449f  
papiloma por virus del polioma, 452c
- Cuerpo(s)  
asteroide en la esporotricosis, 655f  
de inclusión  
de tipo A de Cowdry, 429, 431f, 464-465  
intranuclear basofílico, 479, 479f  
víricos, 412t, 429  
adenovirus, 457, 457f  
citomegalovirus, 479, 479f  
virus del herpes simple, 464-465  
elementales (CE)  
Chlamydiaceae, 381-382, 386f  
*Ehrlichia* y *Anaplasma*, 375  
piriformes de *Babesia*, 765, 765f  
reticulados (CR)  
Chlamydiaceae, 381-382  
*Ehrlichia* y *Anaplasma*, 375
- Culex tarsalis*, 552-553
- Culicoides*, 827
- Cultivo, 22-24  
bacteriano, identificación preliminar, 164t  
bacterias aerobias gramnegativas, 348, 348f-349f
- Bordetella pertussis*, 308
- Borrelia*, 359-360
- Brucella*, 315
- Campylobacter*, 283  
celular, 23-24, 431  
primario, 23-24, 431
- Chlamydia trachomatis*, 386, 386f
- citomegalovirus, 480
- Corynebacterium diphtheriae*, 225  
dermatofitos, 651
- Enterobacteriaceae, 270
- enterovirus, 502
- estafilococos, 185-186, 185f
- estreptococos del grupo B, 198
- Francisella tularensis*, 313
- género *Neisseria*, 254-255, 255f
- Haemophilus*, 300-301, 301f
- Helicobacter pylori*, 286
- histoplasmosis, 671, 671t
- hongos, 627-628
- in vitro*, 22-24. (Véase también Cultivo)
- Legionelas, 320
- Leptospira*, 362  
líquido cefalorraquídeo, 157-159, 158t-159t
- Listeria monocytogenes*, 219
- micobacterias, 243c, 244-245
- Mycoplasma* y *Ureaplasma*, 366, 366t
- parásitos, 735
- Pseudomonas*, 292
- Rickettsia*, 371
- sangre, 157, 158t-159t
- Streptococcus pneumoniae*, 203
- Streptococcus pyogenes*, 195
- tipos de medios, 22-23, 22t
- Treponema pallidum*, 353
- Vibrio*, 277-278  
vírico, 431
- Cunninghamella*, 690-691
- Curvularia*, 653t, 656, 660, 694-695
- Cyclops*, 820
- Cystoisospora*, 755
- Cystoisospora belli*, 752-753, 752f-753f
- D**
- Dacriocistitis, 619t-620t
- Dalfopristina, 165, 170t, 171-172
- Dane, partícula, 586, 587f
- Dapsona, 166t, 172
- Daptomicina, 165, 166t, 169
- DAS. Véase Diacetoxiscirpenol (DAS)
- DCT<sub>50</sub>. Véase Dosis de cultivo tisular (DCT<sub>50</sub>) en la cuantificación vírica
- DEC. Véase Dietilcarbamazina (DEC)
- Decápodos, 820
- Decolorante en la tinción de Gram, 109
- Defensas del huésped contra la infección vírica, 85, 85f, 86c, 414-415
- Defensinas, 47
- Degeneración del código genético, 125-126
- Delaviridina, 439, 443
- Deltaicosahedro, vírico, 397-398
- Demencia, relacionada con el SIDA, 577-578
- Demodex*, 824, 824c
- Demodex folliculorum*, 824, 824c
- Dengue, 322, 555
- Derivados  
de azasordarina, 631t-632t, 638  
de sordarina, 631t-632t, 638  
del monofosfato de hexosa, 125  
proteicos purificados (PPD), 235, 243-244  
quinolinas en las enfermedades parasitarias, 740



- Dermacenter*, 369-370, 547, 825-826  
*Dermacenter andersoni*, transmisión de la rickettsiosis exantemática americana, 369-370
- Dermatitis  
 contacto, 94, 95f  
 esquistosomas, 804  
 exfoliativa, estafilocócica, 178-181, 180c, 180f  
 forma localizada, 181, 181f  
 por cercaria, 805
- Dermatobia hominis*, 829
- Dermatofitos antropofílicos, 648t
- Dermatofitosis, 609, 646-651, 646t  
 características, 647t  
 clasificación, 648t  
 diagnóstico de laboratorio, 651  
 ecología y epidemiología, 648-650  
 huésped inmunodeprimido, 646c  
 morfología, 647, 648f-650f  
 síndromes clínicos, 647c, 650-651, 650f  
 tratamiento, 651
- Desbridamiento  
 quirúrgico  
 infección de tejidos blandos por *Clostridium perfringens*, 331  
 infección por *Actinomyces*, 342  
 tétanos, 333
- Desinfección, 11  
 con compuestos de yodo, 13-14  
 definición, 12c  
 mecanismos de acción, 12-14  
 métodos, 12t  
 propiedades germicidas, 13t  
 virus, 443-444
- Desinfectante  
 de alto nivel, 11, 12c  
 de nivel bajo, 11, 12c  
 de nivel intermedio, 11, 12c
- Desoxinivalenol, 710
- Desoxirribonucleasas (ADNasas), 192
- Despoblación, *Clostridium perfringens*, 329
- Destrucción por el suero, resistencia, *Enterobacteriaceae*, 260
- Desviación izquierda, 54, 80-81
- Detección  
 de metabolitos para el diagnóstico fúngico, 621, 629t  
 de virus mediante hemadsorción, 432, 432f  
 de virus mediante hemaglutinación, 432, 531
- Determinante antigénico, 61
- DFA. Véase Tinción(es), con anticuerpos fluorescentes, directos (DFA)
- DI<sub>50</sub>. Véase Dosis infecciosa (DI<sub>50</sub>) en la cuantificación vírica
- Diacetoxiscirpenol (DAS), 708t, 710
- Diagnóstico de laboratorio  
 cultivo, 22-24  
 tipos de medios, 22-23, 22t
- enfermedad  
 bacteriana, 157-164  
 parasitaria, 728-736  
 vírica, 429-436
- examen, 20, 21t  
 directo, 20  
 tinciones  
 acidorresistentes, 20-22  
 diferenciales, 20  
 fluorescentes, 22
- infección/enfermedad fúngica, 621-630  
 microscopía, 19, 20c  
 campo brillante, 19  
 campo oscuro, 19  
 contraste de fase, 20  
 electrónica, 20  
 fluorescente, 20
- molecular, 25-28  
 análisis electroforético, 25  
 detección de proteínas, 28  
 detección, amplificación y secuenciado del ADN, 25-28, 26f-27f, 28t  
 polimorfismo de la longitud de los fragmentos de restricción, 25, 26f
- serológico, 29-34, 30t  
 anticuerpos, 29  
 inmunoanálisis, 31-33, 31f-33f, 33c  
 métodos de detección, 29-31, 30f  
 serología, 33-34, 34c
- Diagnóstico molecular, 25-28  
 análisis electroforético, 25  
 detección de proteínas, 28  
 detección, amplificación y secuenciado del ADN, 25-28, 26f-27f, 28t  
 enfermedad fúngica, 629-630, 629t  
 enfermedad parasitaria, 735, 735t  
 polimorfismo de la longitud de los fragmentos de restricción, 25
- Diagnóstico serológico, 29-34, 30t  
 anticuerpos, 29  
*Campylobacter*, 286  
 citomegalovirus, 480  
*Coxiella burnetii*, 379  
 enfermedad vírica, 434-436, 434f-435f  
 enterovirus, 502  
 histoplasmosis, 671, 671t  
 inmunoanálisis, 33c  
 anticuerpo y antígeno soluble, 32-33, 33f  
 antígeno asociado a células, 30-32, 31f-32f  
 serología, 33-34, 34c  
 sífilis, 353t  
 técnicas de precipitación de inmunodifusión, 29-31, 30f  
 virus de Epstein-Barr, 476, 477t  
 virus de la inmunodeficiencia humana, 578  
 virus del herpes simple, 468
- Diálisis peritoneal como factor predisponente a las micosis oportunistas, 676t
- Diamidinas en las enfermedades parasitarias, 739t, 741
- Diaminopirimidina-trimetoprima, 740-741
- Diana antigénica secretada de forma precoz 6 (ESAT-6), 243-244
- Diapédesis, 53, 56f
- Diaptomus*, 820
- Diarrea  
 adenovirus, 459  
*Aeromonas*, 278  
 asociada a antibióticos, *Clostridium difficile*, 329c, 335, 336f  
*Bacillus cereus*, 213-214  
*Escherichia coli*  
 enteroinvasiva, 264  
 enteroagregativa, 263  
 enterohemorrágica, 263  
 enteropatógena, 263  
 enterotoxigénica, 261-262  
 parasitaria, 153t-155t  
 retrovirus, 541  
 rotavirus, 545  
 secretora, *Escherichia coli*  
 enterotoxigénica, 261-262  
*Vibrio*, 277
- Didanosina, 442
- Didesoxicidina, 442
- Didesoxiinosina, 442
- Dientamoeba fragilis*, 718t-719t, 750
- Dietilcarbamazina (DEC), 742-743
- Diferenciación de células hematopoyéticas, 37-42, 42f-43f
- Difilobotriasis, 811c
- Difteria, 224  
 cutánea, 224-225, 224c  
 epidemiología, 223-224  
 respiratoria, 224, 224c, 225f  
 vacuna, 101t, 106f, 225-226
- Dimorfismo térmico, *Blastomyces dermatitidis*, 611
- Dinucleótido  
 de flavina y adenina (FADH<sub>2</sub>), 124, 124f  
 de nicotinamida y adenina (NAD), 123-124, 296, 301
- Dióxido de carbono para el crecimiento de *Neisseria gonorrhoeae*, 248
- Diphyllbothrium latum*, 718t-719t, 807f, 808t, 810-811, 810f-811f, 811c
- Dipivoxil contra el virus de la hepatitis B, 592
- Diplococos  
*Neisseria*, 248  
*Streptococcus pneumoniae*, 200, 200f
- Dípteros hematófagos, 827-828, 828f
- Dipylidium caninum*, 718t-719t, 808t, 815-816, 816f
- Dirofilaria immitis*, 718t-719t, 779t, 793
- Dirofilariasis, 793
- Disoxaril, 437
- Displasia, cervical, 448-450
- Distribución geográfica/factores geográficos  
*Brucella*, 315  
 dermatofitos, 648t  
 enfermedad vírica, 418-419  
 fiebre por garrapatas de Colorado, 547, 547f  
*Francisella tularensis*, 310-311  
 infección  
 candidiásica del torrente sanguíneo, 679, 679t  
 por el virus de la inmunodeficiencia humana, 574-576, 575f  
 micosis endémicas, 661, 664f  
 neoplasias asociadas al virus de Epstein-Barr, 474-475  
*Rickettsia* y *Orientia*, 369t  
 virus de la hepatitis B, 589-590, 590f
- División celular de bacterias, 119, 119f
- DL<sub>50</sub>. Véase Dosis letal (DL<sub>50</sub>) en la cuantificación vírica
- Dosis de cultivo tisular (DCT<sub>50</sub>) en la cuantificación vírica, 432
- Dosis infecciosa (DI<sub>50</sub>) en la cuantificación vírica, 432
- Dosis letal (DL<sub>50</sub>) en la cuantificación vírica, 432
- Downey, células, 473, 474f
- Doxiciclina, 170t  
*Brucella*, 316  
*Coxiella burnetii*, 379  
 ehrlichiosis, 377  
 enfermedad de Lyme, 360  
 enfermedades parasitarias, 741  
 infección  
 bacterianas, 170-171  
 por *Bacillus anthracis*, 213  
 por rickettsias, 371  
*Onchocerca volvulus*, 792-793  
*Treponema pallidum*, 354-355
- Dracunculus medinensis*, 718t-719t, 779t, 793-794, 794f
- Drenaje, obtención de muestras, 158t-159t, 160
- DTxR. Véase Represor de la toxina diftérica (DTxR)
- Duena hepática, 799, 799f  
 de la oveja, 797, 798f
- Duffy, antígeno de grupos sanguíneos, 723, 763
- Dysgonomonas*, 325

**E**

EBNA. Véase Antígeno(s), nucleares de Epstein-Barr (EBNA)  
 ECEA. Véase *Escherichia coli*, enteroagregativa (ECEA)  
 ECEH. Véase *Escherichia coli*, enterohemorrágica (ECEH)  
 ECEI. Véase *Escherichia coli*, enteroinvasiva (ECEI)  
 ECEP. Véase *Escherichia coli*, enteropatógena (ECEP)  
 ECET. Véase *Escherichia coli*, enterotoxigénica (ECET)  
*Echinococcus granulosus*, 718t-719t, 808t, 812-813, 812f, 813c  
*Echinococcus multilocularis*, 718t-719t, 808t, 813-814, 814f  
 Echovirus, 495, 498f, 500-501  
 ECJ. Véase Creutzfeldt-Jakob, enfermedad (ECJ)  
 ECJv. Véase Creutzfeldt-Jakob, enfermedad, variante (ECJv)  
 Econazol, 631t-632t  
 ECP. Véase Efectos citopatológicos (ECP) de los virus  
 Ectima  
     contagioso, 487t, 488, 488f  
     gangrenosa, *Pseudomonas aeruginosa*, 292  
 Eczema herpético, 467  
 Edad, infección  
     por *Bordetella pertussis*, 306, 306f  
     vímica, 418  
 Edemas de Calabar, *Loa loa*, 790  
 Educación para el control de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, 579  
 EF. Véase Factor(es), de edema (EF)  
 EF-2. Véase Factor(es), de elongación 2 (EF-2)  
 Efavirenz, 443  
 Efectos citopatológicos (ECP) de los virus, 429  
     detección del virus, 431-432, 432c, 432f  
     virus del herpes simple, 468  
*Ehrlichia*, 162t-163t, 375-377, 376c, 376t-377t  
*Ehrlichia chaffeensis*, 147t-153t, 375-377, 376t  
*Ehrlichia ewingii*, 375, 376t, 377  
 Ehrlichiosis  
     granulocítica canina, 376-377  
     monocítica humana, 376  
 EIA. Véase Enzimoimmunoanálisis (EIA)  
*Eikenella corrodens*, 147t-153t, 249t, 256  
 EIP. Véase Enfermedad(es), inflamatoria pélvica (EIP)  
 Electroforesis  
     contracorriente, 30f  
     «en cohete», 30f  
     en gel  
         de campo pulsado, 25, 26f, 28t  
         de dodecil sulfato sódico-poliacrilamida (SDS-PAGE), 28, 28t, 33f  
 Elefantiasis, filariásica, 789  
 Elek, prueba, en la difteria, 225  
 Elementos genéticos y extracromosómicos, bacterianos, 125  
 ELISA. Véase Análisis, de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA)  
 Embarazo. (Véase también Infecciones congénitas)  
     infección por *Listeria monocytogenes*, 218  
     infección por *Streptococcus agalactiae*, 190-191, 198  
 Embden-Meyerhof-Parnas, ruta, 122-123, 123f  
 Embrión hexacanto de las tenias, 806

*Emmonsia*, 697-699, 698t-699t  
 Empiema  
     bacteriano, 153t-155t  
     estafilocócico, 180c, 184  
     fúngico, 619t-620t  
     subdural, 153t-155t  
 Encefalitis  
     amebiana, 769, 769c  
     asociada al sarampión, 515-516  
     bacteriana, 153t-155t  
     de California, 562, 562t, 564f  
     de Powassan, 550t  
     de San Luis, 550t, 552c, 555  
     del Nilo Occidental, 550t, 552c, 554-555, 556c, 559c  
     equina occidental, 552c  
     equina oriental, 552c  
     granulomatosa, parasitaria, 726t-727t  
     herpética, 467-468  
     japonesa, 550t, 552c, 555  
         vacuna, 102t  
     por Bunyaviridae, 563  
     primaveral-veraniega rusa, 550t, 555  
     venezolana, 552c  
     vímica, 425  
         obtención de muestras, 430t  
 Encefalopatía  
     espongiforme, 598-602  
         bovina (EEB), 600-601  
     espongiforme ovina, 598, 599t  
*Encephalitozoon intestinalis*, 756-758  
 Endocarditis  
     *Aggregatibacter*, 297c, 301-302, 302c  
     bacterias asociadas, 153t-155t  
     candidiásica, 681, 681t  
     *Cardiobacterium*, 324, 324c  
     *Coxiella burnetii*, 379  
     *Eikenella corrodens*, 252c  
     enterocócica, 207c  
     *Erysipelothrix*, 220c  
     estafilocócica, 180c, 180f, 183-185, 183c-184c, 190c-191c  
     fúngica, 619t-620t  
     *Lactobacillus*, 343-344, 344c  
     *Pseudomonas*, 292  
 Endocitosis, vírica, 400  
 Endoconidios de *Rhinosporidium seeberi*, 704, 704f-705f  
 Endoftalmítis  
     *Bacillus cereus*, 214c  
     bacteriana, 153t-155t  
     fúngica, 619t-620t  
     traumática, *Bacillus cereus*, 214c  
 Endometritis, puerperal, 198  
 Endopeptidasa, zinc, 331-333  
     *Clostridium botulinum*, 333  
     *Clostridium tetani*, 331-332  
 Endosimbiontes bacterianos de *Wolbachia*, 788, 790-792  
 Endotoxina. Véase Lipopolisacárido (endotoxina, LPS)  
     lipooligosacárido (LOS), 251  
 Energía en el metabolismo bacteriano, 122-125, 123f  
 Enfermedad(es)  
     bacterianas, 147, 153t-155t  
     asociadas a artrópodos, 156t  
     diagnóstico de laboratorio, 157-164, 158t-159t, 162t-163t  
     estudio de sensibilidad a antimicrobianos, 163  
     patogénesis, 138-146, 139c  
     respuesta sistémica, 138  
     síntomas y signos, 138  
     transmitidas por el agua, 156t  
     transmitidas por los alimentos, 156t  
     vacunas, 100-102, 101t

broncopulmonar, *Nocardia*, 230, 231c  
 de apartadores de lana, 210-211  
 de inclusión citomegálica, 478  
 de inicio tardío, neonatal  
     *Listeria monocytogenes*, 218, 218c  
     *Streptococcus agalactiae*, 190-191  
 de inicio temprano, neonatal  
     *Listeria monocytogenes*, 218, 218c  
     *Streptococcus agalactiae*, 190-191, 197  
 de los legionarios (legionelosis), 319, 319c, 319t  
 de Onyalai, 708t, 711  
 del aparato respiratorio inferior  
     *Aspergillus*, 688-689  
     Enterobacteriaceae, 259f  
     *Haemophilus influenzae*, 300, 300c  
     vímica, 422  
 del arroz amarillo, 708-709, 708t  
 del moho rojo, 708t  
 del tubo digestivo  
     adenovirus, 458c, 459  
     amebiasis, 747, 747c  
     anaerobios gramnegativos, 348  
     *Bacillus cereus*, 211c, 213, 213c, 213t  
     bacteriana, 153t-155t  
     barreras, 47, 48f  
     *Campylobacter*, 280-283, 282c  
     carbunco, 211-212, 211c  
     *Clostridium perfringens*, 329c-330c  
     Enterobacteriaceae, 259f  
     *Escherichia coli*, 261-264, 262t  
     *Helicobacter*, 283, 284t, 285  
     parasitaria, 153t-155t, 731t, 746t  
     amebas, 745-748  
     *Balantidium coli*, 751-752, 752f  
     cestodos, 806-816  
     ciliados, 751-752  
     *Cystoisospora belli*, 752-753, 752f-753f  
     diagnóstico de laboratorio, 729-733, 731t-732t  
     *Dientamoeba fragilis*, 750  
     *Entamoeba histolytica*, 745-748, 746f-747f, 747c  
     esporozoos, 752-756  
     flagelados, 748-751  
     género *Cryptosporidium*, 753-755, 753f-754f, 754c  
     género *Cyclospora*, 755-756, 755f-756f  
     género *Sarcocystis*, 753  
     *Giardia lamblia*, 748-750, 749f, 750c  
     microsporidios, 756-758, 757c, 757f  
     nematodos, 778-795  
     trematodos, 796-805  
     protozoarias, 718t-719t  
     rotavirus, 541, 545-546, 546c  
     *Salmonella*, 265-266  
     tularemia, 311  
     *Vibrio*, 276c, 278  
     vímica, 423, 423c  
 estafilocócica, 175t, 179-185, 180c, 180f  
 aparato urinario, 185  
 articulación protésica, 185  
 artritis séptica, 184  
 bacteriemia, 183-184  
 cutánea, 182-183, 183f  
 dermatitis exfoliativa, 179-181, 180f-181f  
 diagnóstico de laboratorio, 185-186, 185f  
 empiema, 184  
 endocarditis, 183-185, 183c-184c  
 epidemiología, 179  
 intoxicación alimentaria, 181-182, 181c  
 neumonía, 184  
 osteomielitis, 184

- Enfermedad(es) (cont.)  
 patogénesis, 176-179, 177t  
 relacionada con catéteres, 185  
 relacionada con cortocircuitos, 185  
 síndrome del shock tóxico, 182, 182c, 182f  
 tratamiento, prevención y control, 186-187
- frente a colonización, 6
- granulomatosa, crónica, 96-99  
 bacterias asociadas, 153t-155t  
*Burkholderia*, 294c
- hematológica, vírica, 426, 426c
- importancia de las bacterias, 147, 153t-156t
- inflamatoria pélvica (EIP), 385c
- linfocutánea  
 esporotricosis, 652-655, 653c, 654f-655f  
*Nocardia*, 230-231, 231c
- linfoproliferativa postrasplante inducida por el virus de Epstein-Barr, 476
- linfoproliferativas, inducidas por el virus de Epstein-Barr, 476
- meningocócica, 254c  
 endémica, 252  
 patogénesis e inmunidad, 251  
 vacuna, 101, 101t, 106f
- microbiana, 4-5
- neumocócica, 202, 202c, 202f  
 epidemiología, 201  
 vacuna, 101t, 106f, 201-202
- parasitaria, 726-727, 726t-727t. Véanse también parásitos y enfermedades específicos
- antiparasitarios, 737-744  
 antihelmínticos, 742  
 antiprotozoarios, 738-743  
 bencimidazoles, 742  
 dianas, 737, 738t  
 mecanismo de acción e indicaciones clínicas, 739t  
 piperazinas, 742-743, 743f  
 resistencia, 737-738
- diagnóstico de laboratorio, 728-736, 728c, 729t-730t  
 cultivo, 735  
 inmunodiagnóstico, 734-735  
 inoculación en animales, 735  
 intestinal, 729-733, 731t-732t  
 métodos de diagnóstico molecular, 735, 735t  
 obtención de muestras, 729, 729t-730t  
 sangre y tejido, 733-734  
 urogenital, 729-733  
 xenodiagnóstico, 735-736
- intestinales y urogenitales, 745-758  
 amebas, 745-748  
*Balantidium coli*, 751-752  
 ciliados, 751-752  
*Cystoisospora belli*, 752-753  
*Dientamoeba fragilis*, 750  
*Entamoeba histolytica*, 745-748  
 esporozoos, 752-756  
 flagelados, 748-751  
 género *Cryptosporidium*, 753-755  
 género *Cyclospora*, 755-756  
 género *Sarcocystis*, 753  
*Giardia lamblia*, 748-750  
 microsporidios, 756-758  
*Trichomonas vaginalis*, 750-751
- patogénesis, 722-725  
 adherencia y replicación, 722-723, 723t  
 desorganización, evasión e inactivación de las defensas del huésped, 725
- exposición y entrada, 722, 723t  
 factores asociados, 723c  
 lesión de células y tejidos, 723-724, 724t
- sanguíneos y tisulares, 759-777, 760c  
 amebas de vida libre, 769-770  
 género *Babesia*, 765-766  
 género *Plasmodium*, 759-765  
*Leishmania*, 770-773  
*Sarcocystis lindemanni*, 769  
*Toxoplasma gondii*, 766-769  
 tripanosomas, 773-774
- por el virus de Borna (VB), 538-539
- por *Neisseria gonorrhoeae* diseminada, 252-253, 252c, 253f
- similar a la poliomielitosis por virus de Coxsackie A, 501c
- síntomas y signos, 138
- supurativa  
*Clostridium perfringens*, 329-331, 329c  
 estafilocócica, 180c  
 estreptocócica, 192-194
- transmitidas por el agua  
 bacterias asociadas, 156t  
*Campylobacter*, 282  
 cólera, 276  
*Cryptosporidium*, 753-754  
*Dracunculus medinensis*, 794
- transmitidas por los alimentos  
 aflatoxinas, 707-708  
*Bacillus cereus*, 213-214, 213t  
 bacterias asociadas, 153t-156t  
 botulismo, 334, 334c  
*Campylobacter*, 282  
*Clostridium botulinum*, 329c, 334-335  
*Clostridium perfringens*, 329c-330c, 330  
 cólera, 276  
 ergotismo, 709  
 estafilocócicas, 180c-181c, 180f, 181-182  
*Listeria monocytogenes*, 217-218  
*Salmonella*, 265  
*Taenia solium*, 810  
*Toxoplasma gondii*, 766-767  
 triquinosis, 787-788  
 virus de la hepatitis A, 585
- vírica  
 aguda, 416, 416f  
 asintomática, 410  
 crónica, 416
- Enriquecimiento en frío  
 diagnóstico de *Listeria monocytogenes*, 219  
 diagnóstico de *Yersinia*, 270
- Ensablado para la replicación vírica, 406  
 inhibición por antivíricos, 438t
- Ensayo  
 de ADN de cadena ramificada, 27, 28t, 434  
*Chlamydia trachomatis*, 386  
 legionelas, 320  
*Neisseria gonorrhoeae*, 254  
 de la liberación de interferón  $\gamma$  en *Mycobacterium tuberculosis*, 243-244  
 de neutralización, 33, 434f, 435
- Entamoeba coli*, 746t
- Entamoeba histolytica*, 718t-719t, 723t, 745-748  
 adhesinas, 722-723  
 diagnóstico de laboratorio, 729t-730t, 732, 735t, 747-748, 747f  
 epidemiología, 746  
 fisiología y estructura, 745, 746f  
 patogénesis, 746  
 proteinasas, 723-724  
 síndromes clínicos, 746-747, 747c  
 tratamiento, prevención y control, 748
- Enteritis  
*Campylobacter*, 282-283, 282c  
*Clostridium perfringens*, 327-330, 329c  
 necrosante  
*Clostridium perfringens*, 327-330, 329c  
 segmentaria aguda (pig-bell),  
*Clostridium perfringens*, 327-328, 330
- Enterobacter*, 147t-153t, 270
- Enterobacteriaceae, 258-272  
 caso clínico, 271  
 clasificación serológica, 271  
 diagnóstico de laboratorio, 270-271  
*Enterobacter*, *Citrobacter*, *Morganella* y *Serratia*, 270  
*Escherichia coli*, 260-264, 261c, 261f, 261t, 263c  
 especies importantes, 259c  
 fisiología y estructura, 258-260, 259f  
 identificación preliminar, 164t  
 infecciones por, 258, 259f  
*Klebsiella*, 269-270, 270f  
 métodos de detección, 162t-163t  
 patogénesis e inmunidad, 260, 260c  
*Proteus*, 270  
*Salmonella*, 264-266, 265c  
*Shigella*, 266-267, 267c  
 tratamiento, prevención y control, 271  
*Yersinia*, 267-269, 268c-269c
- Enterobiasis, 779
- Enterobius vermicularis*, 718t-719t, 778-780, 779f-780f, 779t
- Enterococcus casseliflavus*, 205, 206t
- Enterococcus faecalis*, 147t-153t, 205, 206t, 207f
- Enterococcus faecium*, 205, 206t
- Enterococcus gallinarum*, 205, 206t
- Enterococos, 147t-153t, 205-207, 206t, 207c, 207f  
 identificación preliminar, 164t  
 métodos de detección, 162t-163t
- Enterocolitis  
 estafilocócica, 181-182  
*Yersinia enterocolitica*, 269
- Enterocytozoon bienewisi*, 718t-719t, 756-758
- Enterotoxina(s)  
*Bacillus cereus*, 213  
*Clostridium difficile*, 335-336  
*Clostridium perfringens*, 329  
 colérica accesoria, 274  
*Escherichia coli* enterotoxigénica, 262  
 estafilocócicas, 177t, 178  
 termolábiles, 142t
- Enterovirus, 497-503  
 diagnóstico de laboratorio, 502  
 epidemiología, 498-499, 498c, 499f  
 patogénesis e inmunidad, 497-498, 498c, 498f  
 síndromes clínicos, 499-502, 499t  
 infección por  
 echovirus, 500-501  
 poliovirus, 500, 500f  
 virus de Coxsackie, 500-501, 501c, 501f  
 tratamiento, prevención y control, 502-503, 502f, 503t
- Entomofitomicosis, subcutánea, 653t, 657-659, 658f
- Entomophthorales, 608t
- Enzima(s)  
 de restricción, 25  
 ingeniería genética, 136  
 estafilocócicas, 175, 177t, 178-179  
 ingeniería genética, 136, 136t  
 LasA, 290  
 LasB, 290  
*Pseudomonas aeruginosa*, 289-290

*Streptococcus pyogenes*, 191-192  
 víricas, 433  
 Enzoinmunoanálisis (EIA), 30t, 31, 31f  
 detección  
     de hongos, 629t  
     de virus, 433  
 enfermedades parasitarias, 734-735  
 infección por *Borrelia*, 360  
 sífilis, 354  
 Eosinofilia en la larva migratoria, 782  
 Eosinófilos, 39f, 42-43, 54t  
     respuesta inmunitaria antiparasitaria, 91  
     recuento normal, 41t  
 Epidemia  
     gripe vírica, 524  
     infección vírica, 419  
     queratoconjuntivitis por adenovirus, 459  
     tifus, 369f, 369t, 371t, 372-373  
 Epidermodisplasia verruciforme, 449t  
*Epidermophyton*, 646-647, 647t  
*Epidermophyton floccosum*, 646t, 647, 648f  
 Epididimitis, fúngica, 619t-620t  
 Epiglotis  
     infección  
         bacteriana, 153t-155t  
         *Haemophilus*, 297c, 299, 299f  
     obtención de muestras, 158t-159t, 160  
 Epimastigote de *Trypanosoma*, 773-774, 774f  
 Episomas, 132  
 Epítipo, 61-62, 62c  
     conformacional, 61  
     lineal, 61  
 Epstein-Barr, virus (VEB), 472-476  
     diagnóstico de laboratorio, 476, 476c, 477t  
     epidemiología, 474-475, 475c  
     estructura y replicación, 472-473  
     marcadores, 473t  
     patogénesis e inmunidad, 473-474, 473c, 474f  
     receptor vírico, 400t  
     síndromes clínicos, 475-476, 475c, 475f, 481c  
     tratamiento, prevención y control, 469c, 476  
 Equinocandinas, 631t-632t, 635t, 636-637, 636f  
     resistencia, 641  
 Equinococosis, 813, 813c  
 Erisipela, 193, 193f  
     bacterias asociadas, 153t-155t  
     *Streptococcus pyogenes*, 190c-191c  
 Erisipeloide, 218, 220  
 Eritema  
     infeccioso, 490, 492, 493f  
     migratorio en la enfermedad de Lyme, 358, 359f  
 Eritritol, 315  
 Eritrocitos, 39f  
     hemadsorción, 432f  
 Eritromicina, 170t, 171  
     difteria, 225  
     infección por *Campylobacter*, 283  
     *Haemophilus ducreyi*, 301  
*Erysipelothrix*, 216, 217t  
*Erysipelothrix rhusiopathiae*, 147t-153t, 162t-163t, 217t, 218c-220c, 219-221, 220f  
 ESAT-6. Véase Diana antigénica secretada de forma precoz 6 (ESAT-6)  
 Escarlatina, 190c-191c, 192  
*Escherichia coli*, 147t-153t, 260-264, 261c  
     diagnóstico de laboratorio, 270  
     enfermedades que producen, 261-264, 262t  
     transmitidas por el agua, 156t  
     transmitidas por los alimentos, 156t

enteroagregativa (ECEA), 147t-153t, 261t-262t, 263  
 enterohemorrágica (ECEH), 147t-153t, 156t, 261t-262t, 263-264, 263c, 270  
 enteroinvasiva (ECEI), 147t-153t, 156t, 261t-262t, 264  
 enteropatógena (ECEP), 147t-153t, 261t-262t, 263  
 enterotoxigénica (ECET), 147t-153t, 156t, 261-263, 261t-262t  
 epidemiología, 261, 261f  
     mecanismo de adhesión, 140, 140t  
     métodos de detección, 162t-163t  
     O104:H4, 263-264  
     O157:H7, 263-264  
     patogénesis e inmunidad, 260-261, 261t  
     toxinas, 142t  
     tratamiento, 271  
 Escisión progresiva en la coccidioidomycosis, 667  
 Escólex de tenias, 806  
     *Taenia saginata*, 807f  
     *Taenia solium*, 807f  
 Escorpiones, 822-823, 822f  
 Esferoplastos, 115  
 Esférulas en infección fúngica, 697-699, 699t  
 Esfingomielina C, estafilocócica, 178  
 Esófago  
     flora microbiana, 7, 8c  
     infección  
         candidiásica, 681t  
         citomegalovirus, 479  
         fúngica, 619t-620t  
 Espacio periplásmico, 112t, 113  
 Espargano, 811-812  
 Esparganosis, 811-812  
 Espectinomina, 170t  
 Espectro  
     antibacteriano, 166c  
     antifúngico, 632c  
     anfotericina B, 633  
     de huéspedes, víricos, 399-400  
 Espectrometría de masas (EM) con ionización/desorción láser asistida por matriz-tiempo de vuelo (MALDI-TOF), 628  
 Espiramicina, 741, 754  
 Esplenectomía, infección asociada, 96t  
 Esplenomegalia en la mononucleosis infecciosa, 475  
 Esporangióforos, fúngicos, 607  
 Esporangios, fúngicos, 607  
 Esporangiosporas, fúngicas, 607, 690, 690f  
 Esporas  
     bacterianas, 120-121, 120f  
     desinfectantes y antisépticos para el control, 13t  
     fúngicas, 606-607, 607f  
     asexuales, 606-607, 607f  
     sexuales, 606-607  
 Esporicida, 12c  
 Esporogonia en los microsporidios, 756  
 Esporotricosis, 652-655, 653c, 653t, 654f-655f  
 Esporozoítos, plasmodios, 759  
 Espujo  
     herrumbroso, 800-801  
     recogida y estudio, 733  
     enfermedad parasitaria, 734  
     infección por *Streptococcus pneumoniae*, 203  
 Esquistosoma, 801-805, 801f  
     oriental, 804  
 Esquistosomiasis, 716t, 801, 803c, 804

Esquizogonia  
     esporozoos, 752  
     plasmodios, 759  
 Estado  
     latente de bacterias, 120  
     lisogénico, 133  
     vegetativo de esporas, 120-121  
 Estafilococos, 174-187, 175f  
     caso clínico, 187  
     defensas contra la inmunidad innata, 176-177  
     enfermedades que producen. Véase Enfermedad(es), estafilocócica  
     enzimas, 175, 178-179  
     epidemiología, 179  
     especies importantes, 175t  
     fisiología y estructura, 174-176, 176c  
     mecanismo de adhesión, 140t  
     negativos para coagulasa, 147t-153t, 177c, 184-185, 184c  
     enfermedades que producen, 180c, 184-185, 184c  
     toxinas, 177-178  
 Estaquibotriotoxicosis, 710-711  
 Estavudina, 442  
 Esterasas en la respuesta de los linfocitos T CD8, 71-72  
 Esterilización, 11  
     con radiaciones ionizantes, 11, 12t  
     con vapor a presión, 12t  
     definición, 12c  
     en gas de plasma, 11, 12t  
     mecanismos de acción, 12-14  
     métodos, 12t  
     por filtración, 11, 12t  
     por radiación, 11, 12t  
     ultravioleta, 11, 12t  
 Esterilizantes  
     físicos, 11, 12t  
     químicos, 11, 12t  
 Esteroles, *Mycoplasma*, 364  
 Estibogluconato, 738-740, 772-773  
     sódico, 738-740, 772-773  
 Estimuladores de la respuesta inmunitaria, 37, 38t, 39c  
 Estómago  
     cáncer asociado a *Helicobacter*, 283, 285  
     colonización por *Helicobacter*, 283  
     flora microbiana, 7-8, 8c  
 Estreptocinasa, 192  
 Estreptococos, 188-204  
     caso clínico, 204  
     clasificación, 188, 189t  
     de crecimiento capnofílico, 188  
     del grupo A. Véase *Streptococcus pyogenes*  
     del grupo B, 196-198, 196c-197c.  
     (Véase también *Streptococcus agalactiae*)  
     del grupo C, 198, 199f  
     del grupo D, 205  
     del grupo F, 198  
     del grupo G, 198  
     del grupo viridans, 147t-153t, 188, 189t, 190c-191c, 199, 199f  
     especies importantes, 189t  
     α-hemolíticos, 199, 199f  
     β-hemolíticos, 188  
     enfermedades que producen, 190c-191c  
     grupo A, 188-196  
     grupo B, 196-198  
     grupo C, 198  
     grupo F, 198  
     grupo G, 198  
 Estreptograminas, 165, 166t, 170t, 171-172  
 Estreptolisina  
     O, 192, 195  
     S, 192

- Estreptomycin, 165, 169-170, 170t  
 Estróbilos de las tenias, 806  
 Estrógenos, microflora vaginal normal, 9  
 Strongiloidiasis, 786  
 Estructura vírica helicoidal, 396-397  
 Estudio
  - de ácidos nucleicos
    - Bordetella pertussis*, 307-308
    - Borrelia*, 360
    - Chlamydia trachomatis*, 386
    - enfermedades parasitarias, 735, 735t
    - estafilococos, 185
    - estreptococos del grupo B, 198
    - Francisella tularensis*, 313
    - género *Neisseria*, 254
    - Helicobacter pylori*, 286
    - Leptospira*, 363
    - micobacterias, 243c, 244
    - Mycoplasma* y *Ureaplasma*, 366, 366t
    - Rickettsia*, 371
    - Streptococcus pneumoniae*, 203
    - Streptococcus pyogenes*, 195
    - Treponema pallidum*, 353
  - de sensibilidad
    - antifúngicos, 641
    - antimicrobianos, 163
  - del líquido cefalorraquídeo (LCR)
    - enfermedad parasitaria, 734
    - infección por *Haemophilus*, 300
    - meningitis criptocócica, 685, 685t
    - obtención de muestras, 157-159, 158t-159t
- ETA. Véase Exotoxina(s), A (ETA)  
 Etambutol, 169  
 Etionamida, 166t, 169  
 Euascomycetes, 608, 608t  
*Eubacterium*, 156t, 340-342, 344  
 Eucariotas
  - características principales, 110t
  - diferencia con procariotas, 109, 110f
  - hongos, 4
  - parásitos, 737
- Euglenozoa, 715-716  
 Eurotiales, 608t  
*Eutrombicula*, 825  
 Evolución
  - bifásica de la infección por el virus B19, 491
  - temporal de la respuesta humoral, 78, 78f
- Examen, 20, 21t
  - directo, 20, 21t
  - enfermedades fúngicas, 623-626, 624f-625f, 624t, 626t-627t
- tinciones
  - acidorresistentes, 20-22
  - diferenciales, 20
  - fluorescentes, 22
- Exanguinotransfusión por paludismo, 762  
 Exantema
  - enfermedad
    - de Lyme, 358, 359f
    - parasitaria, 726t-727t
    - por *Rickettsia* y *Orientia*, 371t, 372
    - vírica, 424t
  - eritema infeccioso, 492, 493f
  - maculopapular
    - obtención de muestras, 430t
    - rubéola, 558, 558f
    - sarampión, 514-516, 517f
  - obtención de muestras, 430t
  - papulovesicular en la rickettsiosis
    - varioliforme, 372
  - rubéola, 558, 558f
  - sarampión, 514-516, 517f
  - sífilis secundaria, 352f
  - súbito, 480, 481c, 481f
- varicela, 470-471, 471f  
 víricos, 423-424, 424t  
 viruela, 487, 487f  
 Exoenzima
  - S, 290
  - T, 290
- Exophiala*, 653t, 655-656, 660, 695  
 Exotoxina(s), 141-143, 141f-142f, 142t
  - A (ETA), 289
    - de *Pseudomonas*, 142t
    - diméricas A-B, 141-143, 141f, 142t
    - pirógena estreptocócica (Spe), 191
- Expansión clonal de linfocitos B específicos de antígeno, 78  
 Exposición al virus, 416-417  
 Expresión genética, control, 127-129, 128f, 130f  
*Exserohilum*, 695  
 Exudados, obtención de muestras, 158t-159t
- F**
- Fábricas, poxvirus, 484  
 Factor(es)
  - B de la properdina, 48
  - D de la properdina, 48
  - de acordonamiento, 228-229
  - de activación de macrófagos
    - función de los linfocitos T cooperadores CD4, 70
    - respuesta inmunitaria antivírica, 86
  - de crecimiento
    - epidémico de unión a heparina, 222-223
    - secuestro, por Enterobacteriaceae, 260
    - transformador  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), 38t
  - de edema (EF) de *Bacillus anthracis*, 209
  - de elongación 2 (EF-2), 222-223
  - de fertilidad F, 132-133
  - de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), 38t, 43, 55, 57t
    - enfermedad gonocócica, 251
    - Mycobacterium tuberculosis*, 237-238
  - respuesta inmunitaria
    - antibacteriana, 80
    - fagocítica, 80-81
  - de necrosis tumoral  $\beta$  (TNF- $\beta$ ) en
    - la función de los linfocitos T cooperadores CD4, 70
  - de riesgo
    - coccidiodomocosis diseminada, 668t
    - enfermedad vírica, 417c
    - virus de la inmunodeficiencia humana, 576
  - de virulencia
    - bacterias, 138-139, 139c
    - virus, 410
  - estacionales en las enfermedades víricas, 418-419
  - estimulador de colonias (CSF), 38t
    - de granulocitos
      - y macrófagos (GM-CSF), 38t
    - letal (LF) de *Bacillus anthracis*, 209
    - que reacciona con la coagulasa, estafilocócico, 174
    - sigma, 125, 127
    - V, *Haemophilus*, 296, 301
    - X, *Haemophilus*, 296, 301
- FADH<sub>2</sub>. Véase Dinucleótido, de flavina y adenina (FADH<sub>2</sub>)  
 Fago  $\beta$ , 222  
 Fagocitos, 43, 44f, 50-51, 54t
  - respuesta antibacteriana, 80-82
- Fagocitosis
  - por lisosomas, 55, 81-82
  - por óxido nítrico, 55, 82
- y destrucción fagocítica, 54-57, 56c, 56f  
 defectos, 96-99, 99f  
 evasión
  - por las bacterias, 144-145, 145f, 145t
  - por *Yersinia*, 268
- evitación por *Nocardia*, 228-229  
 neutrófilos, 42  
 protección contra bacterias aerobias gramnegativas, 345-346  
 resistencia a *Coccidioides immitis*, 614  
 supervivencia de *Streptococcus pneumoniae*, 201  
 Famciclovir, 440-441
  - virus de la hepatitis B, 592
  - virus de la varicela-zóster, 472
  - virus del herpes simple, 468
- Familia papovavirus, 445  
 Faringe, obtención de muestras, 158t-159t  
 Faringitis
  - adenovirus, 458
  - bacteriana, 153t-155t
  - difteria respiratoria, 224, 225f
  - exudativa en la mononucleosis infecciosa, 475
  - herpética, 466
  - mononucleosis infecciosa, 475
  - Mycoplasma pneumoniae*, 365-366
  - Streptococcus pyogenes*, 190c-191c, 192
  - vírica, 421, 423t
- Faringoconjuntivitis, 458, 458c  
 Fármacos contra el virus gripal, 443  
*Fasciola hepatica*, 718t-719t, 797-798, 797t, 798c, 798f  
 Fascioliasis, 798c  
*Fasciolopsis buski*, 718t-719t, 796-797, 797f-798f, 797t  
 Fascitis necrosante
  - bacterias asociadas, 153t-155t
  - retroperitoneal, anaerobios gramnegativos, 348c
  - Streptococcus pyogenes*, 190c-191c, 193, 193f
- Fase
  - catarral de la infección por *Bordetella pertussis*, 306-307, 307f
  - de convalecencia de la infección por *Bordetella pertussis*, 306-307, 307f
  - de hongo filamentoso
    - Blastomyces dermatitidis*, 662, 665f
    - Coccidioides immitis*, 667, 667f
    - Histoplasma capsulatum*, 669, 669f-670f
    - Paracoccidioides brasiliensis*, 672f
    - Sporothrix schenckii*, 652, 654f
  - de latencia del crecimiento bacteriano, 129, 131f
  - estacionaria del crecimiento bacteriano, 129, 131f
  - exponencial del crecimiento bacteriano, 129, 131f
  - logarítmica del crecimiento bacteriano, 129
  - neurológica del virus de la rabia, 534c, 536, 536t
  - parasitaria
    - Coccidioides immitis*, 667f
    - Histoplasma capsulatum*, 670f
    - Paracoccidioides brasiliensis*, 672f
  - paroxística de la infección por *Bordetella pertussis*, 306-307, 307f
  - saprobia
    - Coccidioides immitis*, 667f
    - Histoplasma capsulatum*, 670f
    - Paracoccidioides brasiliensis*, 672f
- FasL. Véase Ligando de Fas (FasL)  
 Fenoles, 739t, 743

- Fenómeno del satélite en el cultivo de *Haemophilus influenzae*, 301, 301f
- Fehifomicosis, 694-695, 694f-695f  
subcutánea, 659-660, 659c, 659f  
tasas de incidencia y letalidad, 606t
- Fermentación, 123, 124f, 140-141  
lactosa, Enterobacteriaceae, 258
- FHD. Véase Fiebre, hemorrágica, del dengue (FHD)
- Fibrinolisis, estafilocócica, 177t, 179
- Fiebre  
amarilla, 550t, 552c, 555, 559c  
vacuna, 102t, 556  
como barrera a la infección, 47  
de Haverhill, 325  
de las trincheras, 322, 323c  
de Lassa, 565  
de Oroya, 322, 323c, 324  
de Pontiac, 319, 319t  
defensas contra la infección vírica, 85  
del valle de San Joaquín, 665  
ehrlichiosis monocítica humana, 376  
enfermedad por *Coxiella burnetii*, 379  
entérica, 266, 266c  
faringoconjuntival, 458, 458c  
glandular, 310  
hemorrágica, 423-424  
  arenavirus, 564-565  
  Bunyaviridae, 563  
  del dengue (FHD), 555  
  virus de Marburg y Ébola, 538, 538c  
infección por adenovirus, 458, 458c  
infección por *Bartonella*, 322, 323c  
infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, 576  
ondulante, 315  
paratifoidea, 266  
por garrapatas, 10  
  de Colorado, 546-547, 547f  
por mordedura de rata, 323c, 325, 325c  
por moscas de la arena, 828  
por picadura de garrapata africana, 826c  
por simúlidos, 828  
por tábanos del ciervo, 310  
Q, 377-379  
  vacuna, 101t  
recurrente, 355, 356c, 356f, 357-360, 358f, 359c  
  endémica, 355, 356c, 356f, 358, 358f  
  respuesta de fase aguda, 58-59, 58t  
  reumática, 190c-191c, 194, 196  
  sarampión, 516  
  tifoidea, 266  
  tifus de la maleza, 373
- Fijación del complemento, 30t, 33
- Filaria malaya, 779t, 788
- Filarias, 778
- Filariasis, 716t, 726t-727t, 729t-730t  
linfática, 716t
- Filovirus, 395t, 537-538, 537f, 538c  
viriones, 395t
- Fimbria(s), 112t, 115  
*Bordetella pertussis*, 304, 305t  
de adherencia agregantes 1 (AAF1), 263  
*Escherichia coli* enteropatógena, 263  
F, 115  
formadoras de fásculos de *Escherichia coli* enteropatógena, 263  
mecanismo de adherencia, 140  
*Neisseria*, 249  
sexuales, 115, 134
- Finegoldia*, 340t
- FISH. Véase Hibridación, *in situ*, fluorescente (FISH)
- Fisión binaria  
*Babesia*, 765  
*Giardia lamblia*, 748-749
- Fitz-Hugh-Curtis, síndrome, 253
- Flagelados, 715-716, 717t, 748-751  
*Dientamoeba fragilis*, 750  
*Giardia lamblia*, 748-750, 749f, 750c  
*Trichomonas vaginalis*, 750-751, 751f
- Flagelina, bacteriana, 115
- Flagelos, bacterianos, 112t, 115  
*Vibrio*, 273
- Flavivirus, 395t, 549-560, 550t  
características específicas, 550c  
diagnóstico de laboratorio, 555  
epidemiología, 553-555, 554c, 554f  
estructura y replicación, 550-551, 552f  
patogénesis e inmunidad, 551-553, 552c, 553f  
  respuesta inmunitaria, 553-554  
  síndromes clínicos, 555, 556c  
  tratamiento, prevención y control, 555-556  
  viriones, 395t  
  virus de la hepatitis C, 593
- Flora  
microbiana, 6-10  
  aparato genitourinario, 8-9, 9c  
  aparato respiratorio y cabeza, 6-7, 7c  
  piel, 9, 9c  
  tubo digestivo, 7-8, 8c  
  normal, 56-57, 138, 139f  
  *Candida*, 678  
  como causa de enfermedad, 138
- Flucitosina, 631t-632t, 635t, 637, 639t  
resistencia, 641
- Fluconazol, 631t-632t, 634-635, 635t, 639t  
candidiasis, 682-683  
esporotricosis, 654-655  
resistencia, 639-641
- Fluoribacter*, 317
- Fluorocromos en microscopía electrónica, 20
- Fluoroquinolonas, 320
- Fluorouracilo, 442
- Foliculitis  
bacteriana, 153t-155t  
*Demodex*, 824c  
estafilocócica, 180c, 180f, 182-183  
*Pseudomonas*, 291, 291c, 291f
- Fonsecaea*, 653t, 655-656
- Forma emética de intoxicación alimentaria por *Bacillus cereus*, 213-214
- Formación de escaras en la rickettsiosis varioliforme, 372
- Formaldehído  
esterilización y desinfección, 11, 12t, 13  
propiedades germicidas, 13t
- Formalina, 13
- Formas  
anulares de *Babesia*, 765, 765f  
en bandas de los neutrofilos, 42, 55  
L, 364  
latentes de *Plasmodium*, 759
- Forúnculos  
bacterias asociadas, 153t-155t  
estafilocócicas, 180c, 180f, 182-183
- Foscarnet, 439, 442-443  
citomegalovirus, 480
- Fosfato  
de dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADPH), 125  
de polirribitol (PRP), 297, 300
- Fosfocolina de *Streptococcus pneumoniae*, 199-201
- Fosfolipasa(s)  
C  
  *Bacillus cereus*, 213  
  *Listeria monocytogenes*, 216-217  
  *Pseudomonas*, 290  
  *Helicobacter pylori*, 284-285  
  parasitarias, 723-724
- Fosfoproteína polimerasa de paramixovirus, 512, 513t
- Fosforilación a nivel de sustrato, 123
- Fotofobia en el sarampión, 516
- Fragmento(s)  
de peptidoglucano de *Streptococcus pneumoniae*, 201  
Fab, 73, 74f  
Fc, 73, 74f
- Francisella*, 164t, 310, 311t  
*Francisella novicida*, 310  
*Francisella philomiragia*, 310, 311t  
*Francisella tularensis*, 147t-153t, 310-314, 311c, 311t  
  diagnóstico de laboratorio, 162t-163t, 312-313  
  enfermedades que produce, 311-312, 312c, 312f-313f  
  transmitidas por el agua, 156t  
  transmitidas por los alimentos, 156t  
  epidemiología, 310-311  
  fisiología y estructura, 310, 312f  
  patogénesis e inmunidad, 310  
  tratamiento, prevención y control, 313-314  
  vacuna, 101t
- Frotis anal para el diagnóstico de enfermedades parasitarias, 732
- Fumonisin, 709
- Fungemia, 157  
detección, 627-628  
*Malassezia*, 686
- Fusariosis, 692c, 692f
- Fusarium*, 635t, 646t, 653t, 656, 692-693, 708t, 709-711
- Fusobacterium*, 345, 346t, 347, 347f
- Fusobacterium necrophorum*, 346t
- Fusobacterium nucleatum*, 346t, 347f
- G**
- GALT. Véase Tejido, linfático, asociado al intestino (GALT)
- Gambas, 820
- Gametocitos de *Plasmodium*, 759
- Gametogonia en esporozoos, 752
- Gammaherpesvirinae, 462t
- Ganciclovir (GCV), 441, 480
- Ganglios linfáticos, 39-42, 42f
- Gangrena  
*Clostridium perfringens*, 328t, 329-330  
estreptocócica, 193  
gaseosa, 328t, 329-330
- Garrapatas, 156t, 818t, 825-826, 825f, 826c  
Argasidae, 825  
del perro, transmisión de la rickettsiosis exantemática americana, 369-370  
transmisión de enfermedades  
*Babesia*, 765-766  
*Coxiella burnetii*, 377-378  
ehrlichiosis, 376  
enfermedad de Lyme, 357-358, 358f  
fiebre por garrapatas del Colorado, 546-547  
fiebre recurrente, 358-359, 358f, 359c  
  rickettsiosis, 368-370, 369f
- Gastritis  
bacterias asociadas, 153t-155t  
*Helicobacter*, 283, 284t, 285
- Gastroenteritis. Véase Enfermedad(es), del tubo digestivo
- Gatifloxacino, 172t
- GCV. Véase Ganciclovir (GCV)
- Gemación en la replicación vírica, 406

- Gen(es)  
 asociado a citotoxinas (*cagA*), 284-285  
 controladores positivos, 127  
 de control negativo, 127  
 de la proteasa activadora del plasminógeno, 268  
 de las inmunoglobulinas en la línea germinal, 75, 76f  
 del factor regulador positivo (gen *prfA*), 216-217  
 del receptor de linfocitos T (TCR), 64, 64f  
*env* de retrovirus, 568-570, 569t, 580  
 mutación en virus en replicación, 570, 571f  
 virus de la inmunodeficiencia humana, 572-573  
*mecA*, 175  
*pln*, 264  
*pla*, 268  
*pol*  
 retrovirus, 568-570, 569t  
 virus linfótrofo T humano, 580  
*prfA*. Véase Gen(es), del factor regulador positivo (gen *prfA*)  
 saltadores, 133  
*secA*, 244  
*STE12alpha*, 618  
*v-onc*, 580  
 víricos tardíos, 401
- Género  
*Babesia*, 718t-719t, 723t, 726t-727t, 729t-730t, 765-766, 765f  
*Cyclospora*, 755-756, 755f-756f  
*Scytilidium*, 646t, 651  
*Toxocara*, 153t-155t, 718t-719t, 779t, 781-782
- Genes/genética bacterianos  
 control de la expresión, 127-129, 128f, 130f  
 elemento de clasificación, 110-111  
 ingeniería genética, 136-137, 136f, 136t  
 intercambio, 132-133, 132f-133f  
 mutación, 129-132  
 recombinación, 129-132, 135-136, 135f  
 reparación, 132  
 replicación del ADN, 128-129, 131f  
 traducción, 125-127, 127f  
 transcripción, 125, 126f  
 transferencia, 133-135, 134f  
 víricos, 407-408, 407f, 433-434  
 reovirus, 541, 543t  
 retrovirus, 569t, 571-572
- Genoma  
 de doble sentido, 405  
 del virus de ARN no codificador, 404  
 vírico, 393  
 adenovirus, 454, 456f  
 alfavirus, 551, 552f  
 ARN codificante, 403-404  
 ARN no codificante, 404  
 como diana del tratamiento antivírico, 438-439, 439f  
 coronavirus, 506  
 de ARN codificante, 403-404  
 diagnóstico  
 de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, 578  
 del citomegalovirus, 480  
 del enterovirus, 502  
 del virus del herpes simple, 468  
 doble sentido, 405  
 flavivirus, 551, 552f  
 norovirus, 508-509  
 parvovirus, 490, 491c  
 picornavirus, 496-497, 497f  
 retrovirus, 568-570, 569f, 569t  
 segmentado, ARN bicatenario, 404  
 virus  
 del papiloma humano, 445, 447f  
 del polioma, 450-451, 451f  
 gripal, 524  
 herpes humanos, 461, 463f  
 Gentamicina, 169-170, 170t  
*Francisella tularensis*, 313  
 infecciones por *Bacillus cereus*, 214  
*Listeria monocytogenes*, 219  
 Germicidas, 12c, 14  
 Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS), síndrome, 598-602  
*Giardia*, diagnóstico de laboratorio, 729t-730t  
*Giardia duodenalis*, 748-750  
*Giardia intestinalis*, 748-750  
*Giardia lamblia*, 718t-719t, 723, 723t, 748-750, 749f, 750c  
 Giardiasis, farmacorresistente, 750c  
 Giemsa, tinción, 623-624, 624t  
 Gingivostomatitis, herpética, 467f  
 Glándulas salivares, virus de la rabia, 534  
 Gliciliclinas, 165, 166t, 170t, 171  
 Glóbulos blancos, 37. (Véase también Leucocitos)  
 Glomeromycota, 607  
 Glomerulonefritis, 190c-191c, 194-195  
 aguda, 190c-191c  
 1,3- $\alpha$ -glucano  
*Blastomyces dermatitidis*, 612-613  
*Histoplasma capsulatum*, 615-616  
*Paracoccidioides brasiliensis*, 616  
 1,3- $\beta$ -glucano  
 detección de hongos, 629-630  
*Paracoccidioides brasiliensis*, 616  
 Glucanos en la patogénesis de la infección por *Paracoccidioides brasiliensis*, 616  
 Glucocálix, 115  
 Glucopéptidos, 168-169  
 Glucoproteína(s)  
 E1 de coronavirus, 506, 507f, 508t  
 E2 de coronavirus, 506, 507f-508f, 508t  
 parasitarias, 722  
 SOWgp, 614  
 víricas, 398, 398f  
 alfavirus, 549-550, 551f  
 bunyavirus, 561, 563f  
 coronavirus, 506, 507f-508f, 508t  
 inhibición por antivíricos, 438t  
 reovirus, 541  
 retrovirus, 570  
 virus del herpes simple, 463  
 virus gripal, 524-525  
 WI-1 de *Blastomyces dermatitidis*, 611-613  
 Glucosa, metabolismo, 122  
 Glutaraldehído  
 esterilización y desinfección, 11, 12t, 13  
 propiedades germicidas, 13t  
 GM-CSF. Véase Factor(es), estimulador de colonias (CSF), de granulocitos y macrófagos (GM-CSF)  
 Gomas, síflis, 353  
 Gomori, tinción de metenamina  
 argéntica (GMS), 624-626, 624t, 625f  
 Gonococemia, 252-253, 253c, 253f  
 Gonorrea, 251-252, 252c, 252f, 255.  
 (Véase también *Neisseria gonorrhoeae*)  
*Gordonia*, 229t, 233  
 Gram, tinción, 20, 21t  
 patógenos  
 bacterianos, 109-110, 111f  
 fúngicos, 623-624, 624t
- Granos  
 de azufre en la actinomicosis, 341, 341f  
 del micetoma eumicótico, 656-657, 657f  
*Granulicatella*, 206t, 207-208  
 Granulocitos, defectos, causa de infección, 96t  
 Granuloma  
 coccidioideo, 665  
 en la hipersensibilidad de tipo IV, 94  
*Mycobacterium tuberculosis*, 238  
 respuesta del huésped innata, 51  
 respuesta inmunitaria antiparasitaria, 91  
 Gránulos  
 azufre, actinomicosis, 341, 341f  
 fagocitosis, 42  
 respuesta inmunitaria antibacteriana, 81-82  
 micetoma eumicótico, 656-657, 657f  
 respuesta de los linfocitos T CD8, 71-72  
 Granulosas azurofílicas en la fagocitosis, 42  
 Granzimas, 52-53  
 respuesta de los linfocitos T CD8, 71-72  
 Gripe aviar, 529, 529c  
 H5N1, 529, 529c  
 Griseofulvina, 631t-632t, 637  
 Grupo de *Rickettsia* productor de fiebre exantemática, 368, 369f  
 Grupo del tifus de *Rickettsia*, 368  
 GSS. Véase Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS), síndrome  
 Guanidina, 437-438  
 Guillain-Barré, síndrome, 281-283, 282c  
 Gusano del corazón del perro, 779t, 793
- H**  
*Haemophilus*, 296-301, 297t, 298c, 298f  
 diagnóstico de laboratorio, 164t, 300-301, 301f  
 enfermedades que produce, 297t, 299-300, 299f  
 epidemiología, 297-299  
 fisiología y estructura, 296  
 patogénesis e inmunidad, 296-297  
 tratamiento, prevención y control, 301  
*Haemophilus aegyptius*, 296-301, 297c, 297t  
*Haemophilus ducreyi*, 162t-163t, 296-301, 297c-298c, 297t  
*Haemophilus haemolyticus*, 297t  
*Haemophilus influenzae*, 147t-153t, 162t-163t, 296-301, 297c, 297t  
*Haemophilus parahaemolyticus*, 297t  
*Haemophilus parainfluenzae*, 296-297, 297t  
 Halofantrina, 740  
 Halógenos, desinfección, 13-14  
 Haloprogina, 631t-632t  
 Halzún, síndrome, 819  
 Hansen, enfermedad, 239-240, 239c, 240f-241f, 240t, 245  
 multibacilar, 240  
 paucibacilar, 239-240  
*Hantavirus*, 562-563, 562t, 564c  
 Haploide, 125  
 Haplomicosis, 697-699  
 Haptenos, 61, 62c  
 HBcAg. Véase Antígeno(s), del núcleo de la hepatitis B (HBcAg)  
 HBeAg. Véase Antígeno(s), e de la hepatitis B (HBeAg)  
 HBsAg. Véase Antígeno(s), de superficie de la hepatitis B (HBsAg)  
 Heces  
 «en agua de arroz», 276-277  
 examen, 732  
 obtención de muestras, 158t-159t, 161, 731-732

Helicasa en la replicación del ADN, 128-129  
*Helicobacter*, 280, 281t, 283-286  
 diagnóstico de laboratorio, 285-286  
 enfermedades que produce, 284c, 285  
 epidemiología, 285  
 especies importantes, 281t  
 fisiología y estructura, 283-284  
 patogénesis e inmunidad, 284-285  
 tratamiento, prevención y control, 286  
*Helicobacter cinaedi*, 281t, 283, 284t, 285  
*Helicobacter fennelliae*, 281t, 283, 284t, 285  
*Helicobacter pylori*, 147t-153t, 162t-163t, 281t, 283-286, 284c-285c, 284f  
 Helmintos, 717t, 718, 720  
 diagnóstico de laboratorio, 729t-730t  
 respuesta inmunitaria, 91t  
 tratamiento farmacológico, 742  
 Hemaglutininas (HA)  
 filamentosas, *Bordetella pertussis*, 304, 305t  
 víricas, 398, 400  
 paramixovirus, 512, 513t  
 virus gripal, 524-525, 525c, 525f  
 Hemina, *Haemophilus*, 296, 301  
 Hemodiálisis como factor predisponente a las micosis oportunistas, 676t  
 Hemoglobulinuria palúdica, 761  
 Hemolisina Kanagawa, 275  
 Hemoproteínas, 260  
 Hemorragia pulmonar idiopática aguda (HPIA), 710c  
 Hepaciviridae, 550t  
 Hepadnavirus, 394t, 586, 586c  
 replicación, 403  
 viriones, 395t  
 virus de la hepatitis B, 586-593  
 epidemiología, 589-590, 590c, 590f  
 estructura, 586-587, 587f  
 patogénesis e inmunidad, 588-589, 589f  
 replicación, 587-588, 588f  
 síndromes clínicos, 590-592, 591f  
 Hepatitis  
*Coxiella burnetii*, 379  
 fulminante, 589f, 591, 595  
 infecciosa, 583, 584t  
 no A, no B (HNANB), 583, 584t, 593  
 parasitaria, 726t-727t  
 peliosis, 322-324  
 plasmática, 583, 584t  
 Hepatoesplenomegalia, parasitaria, 726t-727t  
 Heridas  
 infección  
*Aeromonas*, 278, 278c  
 bacteriana, 153t-155t  
 botulismo, 334, 334c  
*Clostridium botulinum*, 335  
 estafilocócica, 180c, 183  
 fúngica, 619t-620t  
*Pasteurella multocida*, 297  
*Pseudomonas*, 291, 291f  
*Streptococcus agalactiae*, 198  
*Vibrio*, 276c  
 obtención de muestras, 158t-159t, 160  
 Herpangina, 500, 501f, 504c  
 Herpes  
 genital, 466f, 467, 469, 481c  
 labial, 463, 466, 467f  
 zóster, 469-471, 471f, 481c.  
 (Véase también Virus de la varicela-zóster (VZV))  
 Hexápodos, 826  
 Hexones, víricos, 397-398  
 Hialohifomicetos, 606t, 691-694  
 Hialuronidas, estafilocócica, 177t, 179  
 Hib. Véase Vacuna(s), contra, *Haemophilus influenzae* de tipo B (Hib)

Hibridación  
 del ADN, 110-111  
*in situ*, 26, 27f, 28t, 433  
 fluorescente (FISH), 26  
 infección estafilocócica, 186  
 infección fúngica, 628  
 infección vírica, 433  
 sondas de ADN, 25-26  
 Hibridoma en el diagnóstico serológico, 29  
 Hidroforbinas de *Coccidioides immitis*, 614  
 Hidroxicloroquina, 379  
 Hierro  
 crecimiento bacteriano, 122  
 crecimiento de *Neisseria*, 250  
 Enterobacteriaceae, 260  
 Hifas  
 aéreas  
 fúngicas, 605  
*Nocardia*, 228, 230f, 231-232  
 fúngicas, 605, 606f  
*Aspergillus*, 687-688, 688f-689f  
 cenocíticas, 605, 606f  
 hongos filamentosos dematiáceos, 694, 694f  
 micetoma eumicótico, 656-657, 657f  
*Pythium insidiosum*, 703, 703f  
 vegetativas, 605  
*Nocardia*, 228, 230f, 231-232  
 septadas, 605, 606f  
 Hígado  
 absceso  
 amebiano, 747, 747c  
*Bacteroides fragilis*, 347f  
 parasitario, 726t-727t  
 infección  
 parasitaria, 726t-727t  
 ascariasis, 781c  
 obtención de muestras para el diagnóstico, 729t-730t, 733  
 trematodos, 797-798  
 vírica, 424-425, 424c  
 Hiperinfección  
 por *Strongyloides*, 786c  
 por *Strongyloides stercoralis*, 785-786, 786c  
 Hiperplasia pseudoepiteliomatosa en la cromoblastomycosis, 655  
 Hiperqueratosis en las verrugas, 450  
 Hipersensibilidad  
 antígeno tuberculínico, 94, 95f  
 de contacto, 94, 95f  
 de tipo I, 92, 93f, 93t  
 inmunoglobulina E, 75  
 de tipo II, 92-94, 93f, 93t  
 de tipo III, 93t, 94, 94f  
 infección vírica, 415  
 de tipo IV, 93t, 94, 94f  
 retardada, 94, 94f  
 infecciones parasitarias, 724t  
 Hipnozoítos de *Plasmodium*, 759  
 Hipotensión, inducida por endotoxina, 143  
 Histopatología de la unión/borramiento, 263  
*Histoplasma capsulatum*, 612t-613t, 625f, 662f, 663t, 669-672  
 diagnóstico de laboratorio, 626-627, 626t-627t, 629t, 666t  
 patogénesis, 615-616  
 tasas de incidencia y letalidad, 606t  
 tratamiento, 635t  
 Histoplasmosis, 606t, 663t, 669-672, 669c, 669f-670f, 671t  
 diseminada, 669c, 670-672  
*duboisii*, 671  
 HMP. Véase Human Microbiome Project (HMP)  
 HNANB. Véase Hepatitis, no A, no B (HNANB)

Hodge, prueba, modificada, 168  
 Hodgkin, enfermedad, 472  
 Hongos, 4. Véase también hongos y enfermedades específicos  
 Basidiomycetes, 607  
 características, 612t-613t  
 clasificación, 609-610, 609t  
 colonización  
 aparato genitourinario, 9c  
 aparato respiratorio superior, 7c  
 piel, 9c  
 tubo digestivo, 8c  
 desinfectantes y antisépticos para el control, 13t  
 dimórficos, 661-674  
 enfermedades que producen, 619-620, 619t-620t  
 Euascomycetes, 608  
 filamentosos, 4, 605  
 dematiáceos, 676c, 694-695  
 diagnóstico de laboratorio, 626t-627t  
 tratamiento, 635t  
 hialinos, 676c, 691-694, 692c, 692f-693f  
 no dermatofíticos, 646t, 651  
 importantes, 605  
 importantes en medicina, 608t  
 incidencia, 606t  
 mucormicetos, 607  
 neumocistidiomicetos, 607  
 oportunistas, 616-618  
 parasitarios, 715-716, 717t  
 primarios, 611-618  
 respuesta inmunitaria, 90  
 Saccharomycetes, 607-608  
 taxonomía, estructura y replicación, 605-609, 606f-607f, 608t  
 toxinas que producen, 706-711, 707f, 708t, 709c-710c  
 Hormigas, 832  
 de fuego, 832  
 Hormonas en la patogénesis de la infección por *Paracoccidioides brasiliensis*, 616  
*Hortae werneckii*, 644-645, 644f, 646t  
 HPIA. Véase Hemorragia pulmonar idiopática aguda (HPIA)  
 HRP-2. Véase Proteína(s), 2 rica en histidina (HRP-2)  
 Hueso  
 infección  
 bacteriana, 153t-155t  
 candidiásica, 681-682, 681t  
 fúngica, 619t-620t  
 obtención y estudio de muestras, 622t-623t  
 Huevo decorticado, 780-781  
 Human Microbiome Project (HMP), 6  
*Hymenolepis diminuta*, 718t-719t, 808t, 815, 815f  
*Hymenolepis nana*, 718t-719t, 808t, 814-815, 814f-815f  
*Hypoderma*, 829  
 I  
 ICAM-1. Véase Molécula(s), de adhesión, intercelular 1 (ICAM-1)  
 Ictericia por virus de la hepatitis, 583  
 Identificación bioquímica, 161  
 bacterias aerobias gramnegativas, 348  
 Enterobacteriaceae, 271  
 hongos, 629-630, 629t  
*Listeria monocytogenes*, 219  
 Idiotipos de inmunoglobulinas, 73  
 Idoxuridina, 438-439, 442  
 IFF. Véase Insomnio familiar fatal (IFF)  
 IFN. Véase Interferones (IFN)



- IgA. Véase Inmunoglobulina A (IgA)  
 IGARH. Véase Inmunoglobulina antirrábica humana (IGARH)  
 IgD. Véase Inmunoglobulina D (IgD)  
 IgE. Véase Inmunoglobulina E (IgE)  
 IgG. Véase Inmunoglobulina G (IgG)  
 IgM. Véase Inmunoglobulina M (IgM)  
 IH. Véase Inhibición de la hemaglutinación (IH)  
 ILC. Véase Células linfocíticas innatas (ILC)  
 IL. Véase Interleucinas (IL)  
 IL-2R. Véase Receptor(es), de interleucina 2 (IL-2R) en la función de linfocitos T  
 Imidazoles, 631t-632t, 633-636  
 Imiquimod, 440, 443, 450  
 Impétigo, 153t-155t  
 ampolloso, estafilocócico, 181, 181f  
 estafilocócico, 180c, 180f-181f, 181-182, 183f  
*Streptococcus pyogenes*, 192  
 Índices de refracción en microscopia, 19  
 Indinavir, 440, 443  
 Inductor en la expresión genética, 127-128  
 Infección  
 barreras, 47, 48f, 49t  
 endógena, 4  
 exógena, 4  
 Infección abdominal  
 anaerobios gramnegativos, 346t, 347f  
 bacteriana, 153t-155t  
 candidiásica, 681t  
 fúngica, 619t-620t  
 Infección bronquial  
*Aspergillus*, 688-689  
 bacteriana, 153t-155t  
 fúngica, 619t-620t  
*Haemophilus influenzae*, 299f  
 vírica, 423t  
 Infección cardíaca  
*Aggregatibacter*, 297c, 301-302, 302c  
 bacteriana, 153t-155t  
 candidiásica, 681, 681t  
*Cardiobacterium*, 324, 324c  
*Coxiella burnetii*, 379  
*Eikenella corrodens*, 252c  
 enterocócica, 207c  
*Erysipelothrix*, 220c  
 estafilocócica, 180c, 180f, 183-185, 183c-184c, 190c-191c  
 fúngica, 619t-620t  
*Lactobacillus*, 343-344, 344c  
 parasitaria, 726t-727t  
*Pseudomonas*, 292  
 vírica, 424c, 425  
 Infección cardiovascular. Véase Infección cardíaca  
 Infección de heridas  
 por mordedura  
 bacterias asociadas, 153t-155t  
 humanas, *Eikenella corrodens*, 252c  
*Pasteurella multocida*, 297  
 quirúrgicas  
 bacteriana, 153t-155t  
 fúngica, 619t-620t  
 traumáticas, bacteriana, 153t-155t  
 Infección de tejidos blandos  
 bacteriana, 153t-155t  
 anaerobios gramnegativos, 346t, 347, 348c, 348f  
*Clostridium perfringens*, 329-331, 330f  
 fúngica, 619t-620t  
*Pseudomonas aeruginosa*, 291, 291c, 291f  
 Infección del torrente sanguíneo  
 asociada a catéteres centrales, 677t  
 candidiásica, 677, 677t-679t, 679-680  
 Infección fúngica  
 del cabello  
 ectótrica, 647, 649f  
 endótrica, 647, 649f  
 fávica, 647, 649f  
 pleuropulmonar, 619t-620t  
 Infección intraabdominal. Véase Infección abdominal  
 Infección lítica  
 bacteriana, 133  
 vírica, 412-413  
 adenovirus, 456-457  
 virus del herpes simple, 464-465  
 Infección nosocomial  
*Aspergillus*, 679t  
 candidiásica, 679-680, 679t, 680f  
 enterocócica, 206  
 vírica, 419  
 Infección pericárdica, virus de Coxsackie B, 501  
 Infección periodontal, anaerobios gramnegativos, 347  
 Infección pulmonar  
*Acinetobacter*, 293c  
 adiaspiromicosis, 697-699, 698f  
 asociada al sarampión, 516  
*Aspergillus*, 688-689  
*Bacillus cereus*, 211c  
 bacteriana, 153t-155t  
 blastomicosis, 662-663  
*Burkholderia*, 293, 293c  
 citomegalovirus, 479  
 coccidioidomicosis, 667-668  
 complejo de *Mycobacterium avium*, 241  
 criptococosis, 685  
 fúngica, 619t-620t  
*Haemophilus influenzae*, 299f, 300c  
 histoplasmosis, 670-671  
 mucormicosis, 691  
*Nocardia*, 230, 231c  
 paracoccidioidomicosis, 673  
 parasitaria, 153t-155t  
*Pasteurella*, 302  
*Pneumocystis jirovecii*, 696  
*Pseudomonas aeruginosa*, 290-291, 293c  
*Rhodococcus*, 233  
 tuberculosis, 237-239, 239f  
 tularemia, 311-312, 312c, 313f  
 vírica, 422  
 Infección subcutánea  
 acceso por *Nocardia*, 230-231, 231c  
 micosis, 609-610, 609t, 619t-620t, 652-660, 653t  
 cromoblastomicosis, 655-656, 655c, 655f-656f  
 entomofotoromicosis, 653t, 657-659, 658f  
 esporotricosis linfocutánea, 652-655, 653c, 654f-655f  
 feohifomicosis, 653t, 659-660, 659c, 659f  
 micetoma eumicótico, 656-657, 657f  
 parasitaria, 726t-727t  
 Infección transplacentaria por *Toxoplasma gondii*, 767  
 Infección urinaria  
 bacteriana, 153t-155t  
 candidiásica, 680-681, 681t  
 Enterobacteriaceae, 259f  
 enterocócica, 206, 207c  
*Escherichia coli*, 264  
 estafilocócica, 180c, 185  
*Pseudomonas*, 291  
*Streptococcus agalactiae*, perinatal, 198  
 Infección vírica  
 abortiva, 412t  
 citolítica, 412t  
 inaparente, 416  
 latente, 412t, 413  
 adenovirus, 456-457  
 virus del herpes simple, 464-465  
 no lítica, 413  
 persistente, 412t, 413, 416, 416f  
 productiva, 412t  
 transformante, 412t  
 adenovirus, 456-457  
 Infección/enfermedad fúngica, 619-620, 619t-620t  
 antifúngicos, 631-642, 631t-632t  
 activos por vía sistémica, 631-637, 635t  
 alilaminas, 637  
 anfotericina B, 631-633, 634f  
 antimetabolitos, 637  
 azoles, 633-636, 635f  
 combinaciones, 638-639, 639t  
 equinocandinas, 636-637, 636f  
 estructura química, 634f  
 estudio de sensibilidad, 641  
 griseofulvina, 637  
 investigación, 638  
 punto de acción, 633f  
 resistencia, 639-641, 640t  
 terminología asociada, 632c  
 tópicos, 637  
 clasificación, 609-610, 609t  
 cutánea, 609, 646-651, 646t  
 dermatofitosis, 646-651, 646c-647c  
 no dermatofítica, 651  
 onicomocosis, 651  
 de etiología infrecuente o incierta, 697-705, 698t  
 adiaspiromicosis, 697-699, 698f, 699t  
 clorelosis, 699-700, 699f  
 lacaciosis, 700-701, 700c, 701f  
 pitiosis insidiosa, 702-704, 703c, 703f  
 prototecosis, 701-702, 702f  
 rinosporidiosis, 703-705, 704c, 704f-705f  
 diagnóstico de laboratorio, 621-630, 621c  
 cultivo, 627-628  
 identificación de características, 628-629  
 marcadores inmunológicos, moleculares y bioquímicos, 629-630, 629t  
 obtención y procesamiento de muestras, 621-623, 622t-623t  
 tinciones y examen microscópico  
 directo, 623-626, 624f-625f, 624t, 626t-627t  
 dimórficos, 661-674, 662f  
 blastomicosis, 661-665, 664c, 665f  
 características, 663t  
 coccidioidomicosis, 665-669, 666c, 667f, 668t  
 distribución geográfica, 664f  
 histoplasmosis, 669-672, 669c, 669f-670f, 671t  
 paracoccidioidomicosis, 672-673, 672f  
 peniciliosis por *Penicillium marneffeii*, 673-674, 673f  
 oportunista, 610, 616-618, 675-696, 677t  
 aspergilosis, 687-690  
 candidiasis, 677-683  
 criptococosis, 683-687  
 factores predisponentes, 675, 676t  
 feohifomicosis, 694-695, 694f-695f  
 hongos filamentosos no hialinos, 691-694, 692c, 692f-693f  
 levaduriforme no candidiásico, 683-687, 686f  
 microorganismos causales, 676c  
 mucormicosis, 690-691  
 neumocistosis, 695-696, 695f-696f

- patogénesis, 611-618, 612t-613t  
 patógenos oportunistas, 616-618  
 patógenos primarios, 611-618  
 subcutánea, 609, 652-660, 653t  
 cromoblastomycosis, 655-656, 655c, 655f-656f  
 entomofotoromicosis, 657-659, 658f  
 esporotricosis linfocutánea, 652-655, 653c, 654f-655f  
 feohifomicosis, 659-660, 659c, 659f  
 micetoma eumicótico, 656-657, 657f  
 superficial, 609, 643-646  
 piedra blanca, 645  
 piedra negra, 645-646  
 pitiriasis versicolor, 643-644, 644f  
 tiña negra, 644-645, 644f-645f  
 tasas de incidencia y letalidad, 606t
- Infección/enfermedad vírica  
 a nivel celular, 412t  
 antivíricos. *Véase* Antivíricos  
 aparato respiratorio, 421-423, 423t  
 artritis, 423-424  
 brote, 419  
 bucal, 421-423, 423t  
 congénita, 427-428  
 control de la diseminación, 419, 443-444  
 defensas del huésped, 85, 85f, 86c, 414-415  
 determinantes, 411c  
 diagnóstico de laboratorio, 429-436, 430c  
 aislamiento y cultivo del virus, 430-433, 431c-432c, 432f  
 citología, 429-430, 430f-431f  
 cultivo celular, 431  
 detección  
 de material genético, 433-434  
 de proteínas, 433, 433c  
 vírica, 431-432  
 estudio serológico, 34c, 434-436, 434f-435f  
 microscopía electrónica, 430  
 obtención de muestras, 429, 430t  
 diferencia entre aguda y crónica, 416, 416f  
 epidemia, 419  
 epidemiología, 416-419, 417c  
 exantemas, 423-424, 424t  
 factores de edad, 418  
 fases, 410, 415-416  
 fiebres hemorrágicas, 423-424  
 lítica, 412-413  
 localización, 421, 422f  
 neonatal, 427-428  
 no lítica, 413  
 ojo, 424, 424c  
 oncogénica, 413-414, 413f, 427  
 órganos y tejidos, 424-425, 424c  
 pacientes inmunodeprimidos, 427-428  
 pandemia, 419  
 patogénesis, 410-420  
 citopatogénesis, 411-414, 412t  
 determinantes, 412c  
 pasos, 410, 411f  
 respuestas inmunitarias, 415, 415t  
 tejido diana, 410-411, 411f  
 perinatal, 427-428  
 períodos de incubación, 416t  
 progresión, 411c  
 relacionada con el trasplante, 426  
 relacionada con la transfusión, 426, 426c  
 respuesta de linfocitos T, 67  
 sensibilidad, 415-416  
 síntomasseudogripales, 423  
 síntomas sistémicos, 423  
 sistema nervioso central, 425, 425c  
 transmisión  
 hemática, 426, 426c  
 por animales, 426-427  
 por artrópodos, 426-427, 427t  
 sexual, 426, 426c  
 tubo digestivo, 423, 423c  
 vacunas, 102, 102t
- Infecciones congénitas  
 citomegalovirus, 477-478, 481c  
 rubéola, 556-558, 558c  
 sífilis, 353  
*Toxoplasma gondii*, 767-768  
 víricas, 427-428
- Infecciones conjuntivales  
 adenovirus, 457f, 459  
 bacterianas, 153t-155t  
*Chlamydia trachomatis*, 383-384, 383c  
 neonatales, 384  
 enterovirus, 70, 501-502  
*Haemophilus*, 297c, 299f, 300  
 parasitarias, 153t-155t  
 sarampión, 516  
 virus del papiloma humano, 446, 449t
- Infecciones cutáneas  
*Acanthamoeba*, 770  
 bacterianas, 153t-155t  
 anaerobios gramnegativos, 346t, 347  
 blastomicosis, 662-663  
*Burkholderia*, 293  
 candidiásicas, 680, 681t  
 carbunco, 211-212, 211c, 211f  
 criptococosis, 685  
 difteria, 224-225, 224c  
*Erysipelothrix rhusiopathiae*, 218c, 220  
 estafilocócicas, 180f, 182-183, 183f  
 fúngicas, 609-610, 609t, 619t-620t, 646t  
 cutáneas, 646-651, 646t  
 obtención y estudio de muestras, 622t-623t  
 subcutáneas, 652-660, 653t  
 superficiales, 643-646  
 leishmaniasis, 772-773  
 mucormicosis, 691  
*Neisseria gonorrhoeae*, 252-253  
*Nocardia*, 230-231, 231f  
 parasitarias, 329c  
 obtención de muestras, 729t-730t  
*Pseudomonas aeruginosa*, 291, 291f, 293c  
 víricas, 423-424, 424t
- Infecciones de la derivación estafilocócicas, 180c, 185  
*Propionibacterium*, 343c
- Infecciones del aparato respiratorio  
*Acinetobacter*, 293c  
 adenovirus, 458, 458c  
 adiaspiromicosis, 697-699, 698f  
 asociadas al sarampión, 516  
*Aspergillus*, 688-689  
 bacterianas, 153t-155t  
 anaerobios gramnegativos, 347  
 blastomicosis, 662-663  
*Burkholderia*, 293, 293c  
 candidiásicas, 681t  
*Chlamydia pneumoniae*, 383c  
 citomegalovirus, 479  
 coccidioidomicosis, 667-668  
 complejo de *Mycobacterium avium*, 241  
 criptococosis, 685  
 difteria, 224, 224c, 225f  
 Enterobacteriaceae, 259f  
 fúngicas, 619t-620t  
*Haemophilus influenzae*, 299f, 300, 300c  
 histoplasmosis, 670-671  
 mucormicosis, 691  
*Mycoplasma pneumoniae*, 365-366  
*Nocardia*, 230, 231c  
 paracoccidioidomicosis, 673  
 parasitarias, 153t-155t  
*Pasteurella*, 302  
*Pneumocystis jirovecii*, 696  
*Pseudomonas*, 290-291, 293c  
*Rhodococcus*, 233  
 rinovirus, 503-504  
 síndrome pulmonar por hantavirus, 562-563  
 tuberculosis, 237-239, 239f  
 tularemia, 311-312, 312c, 313f  
 víricas, 421-423, 423t  
 virus gripal, 526-527  
 virus paragripal, 519
- Infecciones endógenas, 4, 722  
 candidiásicas, 678-679
- Infecciones estafilocócicas piógenas, 182-183
- Infecciones exógenas, 4  
*Candida*, 679  
*Nocardia*, 229-230  
 parasitarias, 722
- Infecciones oportunistas  
 bacterianas, 138  
*Acinetobacter*, 294  
*Aeromonas*, 278  
*Burkholderia*, 293, 293c  
*Capnocytophaga*, 323c  
*Lactobacillus*, 343-344  
*Propionibacterium acnes*, 343  
*Pseudomonas*, 288  
*Rhodococcus*, 233  
*Stenotrophomonas maltophilia*, 293c  
 citomegalovirus, 479  
 fúngicas, 609t, 610, 675-696, 677t  
 aspergilosis, 687-690  
 candidiasis, 677-683  
 criptococosis, 683-687  
 factores predisponentes, 675, 676t  
 feohifomicosis, 694-695, 694f-695f  
 hongos filamentosos hialinos, 691-694, 692c, 692f-693f  
 levaduriformes no candidiásicas, 683-687, 686f  
 microorganismos causales, 676c  
 mucormicosis, 690-691  
 neumocistosis, 695-696, 695f-696f  
 patogénesis, 616-618  
 infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, 576-577  
 inmunodeficiencias, 99
- Infecciones perinatales  
*Toxoplasma gondii*, 767-768  
 víricas, 427-428  
 citomegalovirus, 478-479  
 virus de la inmunodeficiencia humana, 576t
- Infecciones por hongos dimórficos, 661-674, 662f  
 blastomicosis, 661-665, 664c, 665f  
 características, 663t  
 coccidioidomicosis, 665-669, 666c, 667f, 668t  
 distribución geográfica, 664f  
 histoplasmosis, 669-672, 669c, 669f-670f, 671t  
 paracoccidioidomicosis, 672-673, 672f  
 peniciliosis por *Penicillium marneffeii*, 673-674, 673f
- Inflamación, 57-59, 57t-58t, 58c, 58f  
 aguda, 57-58, 58t  
 inflamatoria, 53, 55f
- Ingeniería genética, 136-137, 136f, 136t
- Ingestión  
 bacterias, 139t  
 como causa de carbunco, 210  
*Salmonella*, 265  
 de parásitos, 722, 723t

- Inhalación  
bacterias, 139t  
  como causa de carbunco, 210-212, 211c, 211f-212f  
  virus de la varicela-zóster, 469-470
- Inhibición de la hemaglutinación (IH), 30t, 33, 432, 434f, 435
- Inhibidores  
de la bomba de protones, 286  
de la integrasa, 440t  
  virus de la inmunodeficiencia humana, 578, 579c  
de la polimerasa no nucleósidos, 442-443, 443f  
de la proteasa, 440t, 443  
  virus de la inmunodeficiencia humana, 578, 579c  
de la síntesis de quitina, 631t-632t, 638  
de la transcriptasa inversa  
  análogos de nucleósidos, 578, 579c  
  no análogos de nucleósidos, 578, 579c  
de  $\beta$ -lactamasas, 167, 167t, 349
- Injertos en la respuesta de los linfocitos T, 67
- Inmortalización, vírica, 413-414, 413f
- Inmunidad de grupo, 99
- Inmunización. (Véase también Vacuna(s), y vacunación)  
activa, 99-103, 100f, 100t-102t, 102f  
  de refuerzo, 104  
  natural, 99  
pasiva, 99, 100f, 100t, 437  
  programas, 104, 104c, 106f  
  tipos, 99-104, 100f
- Inmunocomplejos en la hipersensibilidad  
de tipo III, 94, 94f
- infecciones  
  parasitarias, 724t  
  víricas, 415
- Inmunodeficiencia, 95-99, 96f-99f, 96t-99t  
  combinada, 96t
- Inmunodifusión radial simple, 29, 30f
- Inmunolectroforesis, 30f
- Inmunoensayos, 33c  
  anticuerpos y antígenos solubles, 32-33, 33f  
  antígeno asociado a células, 30-32, 31f-32f  
  enzimas, 30t, 31, 31f
- Inmunofluorescencia, 30t, 31, 31f  
  detección de virus, 433  
  directa, 31  
  *Chlamydia trachomatis*, 386  
  indirecta, 31
- Inmunogenética, 75, 76f-77f
- Inmunógenos, 61-62, 62c
- Inmunoglobulina(s), 72-75, 73f-74f, 73t-74t  
  hepatitis B, 592  
  inmunogenética, 75, 76f  
  rabia humana, 537  
  varicela-zóster, 472
- Inmunoglobulina A (IgA)  
  cadenas pesadas y ligeras, 73  
  deficiencia, infección vírica asociada, 427-428  
  propiedades y funciones, 73t  
  respuesta inmunitaria  
    antibacteriana, 81f, 84  
    antivírica, 89  
    específica de antígeno, 62, 73, 73f, 74-75  
  secretora, 74-75, 201  
  vía clásica del complemento, 48-49
- Inmunoglobulina antirrábica humana (IGARH), 537
- Inmunoglobulina contra el virus de la varicela-zóster (VZlg), 472
- Inmunoglobulina contra la hepatitis B, 592
- Inmunoglobulina D (IgD)  
  cadenas pesadas y ligeras, 74  
  propiedades y funciones, 73t  
  respuesta inmunitaria específica de antígeno, 74
- Inmunoglobulina E (IgE)  
  hipersensibilidad de tipo I, 92, 93f  
  propiedades y funciones, 73t  
  respuesta inmunitaria  
    antiparasitaria, 91, 92f  
    específica de antígeno, 75  
  vía clásica del complemento, 48-49
- Inmunoglobulina G (IgG)  
  cadenas pesadas y ligeras, 73  
  diagnóstico de *Toxoplasma gondii*, 768  
  digestión proteolítica, 73, 74f  
  enfermedad gonocócica, 251  
  propiedades y funciones, 73t  
  receptor Fc, 52  
  respuesta inmunitaria  
    antibacteriana, 81f, 84  
    antiparasitaria, 91  
    antivírica, 89  
    específica de antígeno, 73, 73f, 74-75  
  vía clásica del complemento, 48-49
- Inmunoglobulina M (IgM), 74  
  cadenas pesadas y ligeras, 73  
  diagnóstico de *Toxoplasma gondii*, 768  
  identificación vírica, 434  
  propiedades y funciones, 73t  
  respuesta inmunitaria  
    antibacteriana, 81f, 84  
    antivírica, 89  
    específica de antígeno, 61-62  
  serología, 34  
  vía clásica del complemento, 48-49
- Inmunoglobulina plasmática contra el virus de la hepatitis A, 586
- Inmunohistología, 30-32, 31f-32f
- Inmunología, 4
- Inmunomoduladores, en las infecciones víricas, 443
- Inmunopatogénesis, 92-95  
  bacteriana, 84, 143  
  parasitaria, 724, 724t  
  respuesta de hipersensibilidad, 92-94, 93f-95f, 93t, 95t  
  tormenta de citocinas, 94-95  
  vírica, 89-90, 415
- Inoculación animal para la identificación de parásitos, 735
- Insecta, 719, 818t, 826-832  
  alfavirus y flavivirus asociados, 551-553, 555  
  *Bartonella* asociada, 322  
  bunyavirus asociados, 562, 562t  
  características biológicas, morfológicas y fisiológicas, 717t  
  chinches, 831-832, 831f  
  dípteros hematófagos, 827-828, 828f  
  insectos picadores, 832  
  moscas  
    muscoideas, 828-829, 829f  
    productoras de miasis, 829-830, 829c  
  piojos hematófagos, 830, 830f  
  pulgas, 831, 831f  
  tábanos, 828  
  del ciervo, 828
- Insectos picadores, 832
- Insomnio familiar fatal (IFF), 598-602
- Integrasa en la replicación retroviral, 571
- Interferencia heterólogos, vírica, 432  
  rubéola, 556
- Interferones (IFN), 37, 38t  
  activación de macrófagos, 43, 51, 51f
- como antivíricos, 438-440, 443  
  infección por el virus del papiloma humano, 450  
  virus de la hepatitis B, 592  
  virus de la hepatitis C, 594  
  evasión por los virus, 90t  
  función de los linfocitos T  
    cooperadores CD4, 70  
  patogénesis de la infección por *Mycobacterium tuberculosis*, 237-238  
  propiedades básicas, 87t  
  respuesta  
    antivírica, 85-89, 86c-87c, 87f-88f  
    inmunitaria  
      contra agentes infecciosos, 81t  
      innata, 41t, 50
- Interferones de tipo I en la respuesta antivírica, 87-89, 87c
- Interleucinas (IL), 38t  
  enfermedad por *Helicobacter pylori*, 284-285  
  inmunidad innata, 57-58, 57t  
  *Mycobacterium tuberculosis*, 237-238  
  respuesta  
    de los linfocitos T cooperadores CD4, 70  
    inmunitaria antibacteriana, 79-80  
  secreción por macrófagos, 43
- Intestino delgado  
  flora microbiana, 8, 8c  
  unión de *Salmonella*, 264
- Intestinos. Véase Tubo digestivo
- Intoxicación  
  de Kodua, 708t, 711  
  por caña de azúcar mohosa, 708t  
  por grano mohoso, 710
- Invasión, bacteriana, 140
- Isatina  $\beta$ -tiosemicarbazona, 438
- Isavuconazol, 631t-632t, 638
- Isla(s)  
  de patogenicidad de bacterias, 125, 127, 133, 138-139  
  *Escherichia coli* enteropatógena, 263  
  «locus de borramiento de los enterocitos», 263  
  *Salmonella*, 264  
  de virulencia, 133
- Isoniazida, 166t, 169
- Isoprenoide C<sub>55</sub>, 116
- Isotipos de inmunoglobulinas, 73
- Itraconazol, 631t-632t, 635-636, 635t
- Ivermectina, 743, 792-793
- Ixodes*, 357, 765-766, 825f
- Ixódidos, 825, 825f  
  enfermedad de Lyme, 357  
  rickettsiosis exantemática americana, 369-370
- J**  
Jejenes, 818t, 827  
  mosca de los búfalos, 828
- Johne, enfermedad, 240-241
- K**  
Kala-azar, 772
- Kanamicina, 169, 170t
- Kashin-Beck, enfermedad, 711
- Katayama, síndrome, 802
- Ketoconazol, 631t-632t, 634, 635t
- Ketólidos, 165, 166t, 170t, 171
- Kingella*, 147t-153t, 249t, 252c, 256
- Kinyoun, tinción, 20-22, 21t
- Klebsiella*, 269-270, 270f
- Klebsiella granulomatis*, 269
- Klebsiella oxytoca*, 269
- Klebsiella ozaenae*, 269

- Klebsiella pneumoniae*, 147t-153t, 269  
*Klebsiella rhinoscleromatis*, 269  
 KOH. Véase Prueba(s), de hidróxido potásico (KOH)
- Koplik, manchas, sarampión, 516, 516f  
 KPC. Véase Carbapenemasa de *Klebsiella pneumoniae* (KPC)  
 Kupffer, células, 54t
- L**
- Lacaciosis, 698t, 700-701, 700c, 701f  
*Lacazia loboi*, 698t, 700-701, 701f  
 $\beta$ -Lactamasas, 165-167, 166c  
 clase C, 166-167  
 espectro extendido (BLEE), 166-167  
 metalo- $\beta$ -lactamasas de Nueva Delhi, 168  
*Neisseria gonorrhoeae*, 250-251, 251t
- Lactante  
 botulismo, 334, 334c-335c  
 diarrea por retrovirus, 541  
 enfermedad por *Campylobacter*, 282  
 infección  
 por *Clostridium botulinum*, 335, 335c  
 por el virus respiratorio sincitial, 520-521  
 vírica, 418  
 neumonía por *Chlamydia trachomatis*, 383c-384c, 384
- Lactato deshidrogenasa de  
*Plasmodium* (PLDH), 761, 763
- Lactobacillus*, 156t, 340-344, 344c  
*Lactococcus*, 206t, 207-208  
 Lactoferrina, 47, 49t  
 Lactoperoxidasa, 49t  
*Lactrodectus mactans*, 820  
 Ladilla, 830, 830f  
 Lady Windermere, síndrome, 241  
 LAFB. Véase Linfoma, africano de Burkitt (LAFB)
- LAM. Véase Lipoarabinomano (LAM)
- Lamivudina, 442, 592
- Lancefield  
 antígeno del grupo A, 188-189  
 clasificación de los estreptococos, 188
- Langerhans, células, 44, 54t  
 Langhans, células gigantes, 238  
 Langostas, 820  
 Langostinos, 820
- Laringe  
 flora microbiana, 7  
 infección fúngica, 619t-620t  
 infección vírica, 422, 423t  
 papiloma, 448, 449t
- Laringotraqueítis aguda, 422, 423t, 518-519, 521c
- Laringotraqueobronquitis. Véase Laringotraqueítis aguda
- Larva(s)  
 de trombicúlidos, 824-825  
 filariformes, 783  
 filiformes, 785  
 migratoria, 781-782, 785  
 cutánea, 785  
 neural (LMN), 781-782  
 ocular (LMO), 781-782  
 rabditiformes, 783, 785-786
- Latrodectus*, 821
- Lectinas, 49t, 54t, 55  
 respuesta inmunitaria antibacteriana, 81-82
- Legionella bozemanii*, 318f  
*Legionella gomanii*, 318f  
*Legionella longbeachae*, 318f  
*Legionella micdadei*, 318f  
*Legionella pneumophila*, 147t-153t, 317, 318f  
 Legionellaceae, 317-321, 318c, 318f
- caso clínico, 321  
 enfermedades que producen, 156t, 319, 319c, 319t  
 epidemiología, 318  
 fisiología y estructura, 317, 319f  
 identificación preliminar, 164t  
 métodos de detección, 162t-163t  
 patogénesis e inmunidad, 317  
 tratamiento, prevención y control, 320-321
- Leishmania*, 718t-719t, 770-773, 771f, 771t  
 diagnóstico de laboratorio, 729t-730t, 735t  
 mecanismo de adhesión, 723t  
 respuesta inmunitaria, 91t
- Leishmaniasis, 716t, 726t-727t  
 mucocutánea, 772  
 visceral, 772
- Lengua, «aframbuesada», 192
- Lente  
 del objetivo del microscopio óptico, 19  
 microscopios de campo  
 brillante, 19  
 oscuro, 19
- Lentivirinae, 567-568, 568t
- Lepra, 239-240, 239c, 240f-241f, 240t, 245  
 lepromatosa, 240, 240t, 241f  
 tuberculoide, 239-240, 240f, 240t
- Leptosphaeria*, 656
- Leptospira*, 156t, 158t-159t, 162t-163t, 351t, 360-363, 361c-362c, 361f
- Leptospira biflexa*, 360-361
- Leptospira interrogans*, 147t-153t, 360-361
- Lesión(es)  
 de parásitos por radicales libres, 741  
 vesiculares  
 enfermedades parasitarias, 726t-727t  
 enfermedades víricas, 423-424, 424t  
 obtención de muestras, 430t  
 virus del herpes simple, 465
- Leucemia  
 aguda, asociada a retrovirus, 580, 580t  
 asociada a retrovirus, 580-581, 580t  
 de linfocitos T del adulto, 426  
 linfocítica aguda de linfocitos T (LLAT), 581
- Leucocitos. Véanse también células específicas  
 inflamación aguda, 57-58, 58t  
 migración, 53  
 recuento normal, 41t
- Leucoencefalopatía multifocal  
 progresiva (LMP), 452, 452c-453c
- Leuconostoc*, 206t, 207-208
- Leucopenia en la ehrlichiosis monocítica humana, 376
- Leucoplasia  
 bucal vellosa, 476  
 candidiásica, 680
- Leucotrienos  
 inflamación aguda, 57-58, 58t  
 respuesta inmunitaria antibacteriana, 80
- Levaduras, 4, 605, 606f  
 reacción inmunitaria del huésped, 611-613
- Levofloxacino, 172, 172t
- LF. Véase Factor(es), letal (LF) de *Bacillus anthracis*
- LFA-1. Véase Antígeno(s), asociado a la función del leucocito 1 (LFA-1)
- LGV. Véase Linfogranuloma venéreo (LGV)
- Liberación en la replicación vírica, 406
- Lichtheimia*, 690-691
- Ligando de Fas (FasL), 52-53, 65, 70, 72
- Lim, caldo de cultivo, 22t
- Lincosamida, 170t
- Líneas celulares  
 diploides, para cultivo, 431  
 inmortalizadas, para cultivo, 431  
 tumorales, cultivo, 431
- Linezolid, 170t, 171
- Linfadenitis, *Pasteurella*, 302
- Linfadenopatía  
 infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, 576  
 mononucleosis infecciosa, 475  
 parasitaria, 726t-727t  
 rubéola, 556-557, 557f
- Linfedema, parasitario, 726t-727t
- Linfocito(s), 44-46, 45f, 45t  
 atípicos, infección por el virus de Epstein-Barr, 473, 476  
 inmunodeficiencias, 99t  
 recuento normal, 41t
- Linfocitos atípicos en la infección por el virus de Epstein-Barr, 473, 476
- Linfocitos B, 44-46, 45t, 54t  
 defectos, 96t-99t, 99  
 desarrollo, 37-39, 39f  
 infección por el virus de Epstein-Barr, 472-474
- linfocitos T, 45t  
 respuesta inmunitaria específica de antígeno, 72, 72c
- Linfocitos citolíticos espontáneos (NK), 44-46, 54t  
 desarrollo, 39f  
 respuesta inmunitaria  
 antivírica, 85, 86c  
 virus del herpes simple, 465  
 frente a agentes infecciosos, 81t  
 innata, 52-53, 56f
- Linfocitos de memoria, 44-45, 65, 77
- Linfocitos K, 45-46
- Linfocitos NK. Véase Linfocitos citolíticos espontáneos (NK)
- Linfocitos T  
 activación, 61, 62f, 64, 65f  
 análisis mediante citometría de flujo, 32f  
 CD4 (cooperadores). Véase CD4  
 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>, 65-66, 71, 84  
 CD8 (citotóxicos o supresores). Véase CD8
- citolíticos espontáneos (NKT), 44-45, 52-53, 63c, 72, 83
- citotóxicos (CTL), 71-72. (Véase también CD8)
- cooperadores (TH), 38t, 44-45, 54t, 63  
 1 (TH1), 63, 70, 71f, 71t  
 hipersensibilidad tardía, 94  
 patogénesis de la infección por el virus del herpes simple, 465  
 respuesta inmunitaria  
 a microorganismos infecciosos, 81t  
 antibacteriana, 83-84  
 antifúngicas, 90  
 antiparasitaria, 91  
 antivírica, 88-89
- 2 (TH2), 63, 70-71, 71f, 71t  
 respuesta inmunitaria antiparasitaria, 91, 92f
- 17 (TH17), 63, 70, 71f, 71t  
 respuesta inmunitaria  
 antibacteriana, 80-81, 81f, 83  
 antifúngicas, 90  
 microorganismos infecciosos, 81t  
 activación y respuesta al antígeno, 68-71, 69f, 71f, 71t
- patogénesis de la infección por *Blasotromyces dermatitidis*, 613  
*Coccidioides immitis*, 614  
*Mycobacterium tuberculosis*, 237-238
- defectos, 96t-99t, 99  
 desarrollo, 37-39, 39f, 62-63, 63c, 63f

- Linfocitos T (*cont.*)  
 diferencia con linfocitos B, 45t  
 inicio de las respuestas, 66-68  
 patogénesis de la infección por  
*Blastomyces dermatitidis*, 613  
 presentación antigénica, 66-67, 66t, 67f  
 producción de citocinas, 39c  
 receptores de superficie celular, 64-66,  
 64f-65f, 66t  
 reguladores, 63  
 replicación de retrovirus, 570, 571f  
 respuesta inmunitaria  
 antibacteriana, 81f  
 antivíricas, 86c, 88-89  
 innata, 52-53  
 supresores, 71-72. (*Véase también* CD8)  
 tipos, 63c  
 vírgenes (TH0), 63, 65, 70, 71f, 82-83  
 virus de Epstein-Barr, 473, 474f  
 $\gamma/8$ , 52-53, 52c, 83
- Linfocitos TH. *Véase* Linfocitos T,  
 cooperadores (TH)
- Linfocitos TH1. *Véase* Linfocitos T,  
 cooperadores, 1 (TH1)
- Linfocitos TH2. *Véase* Linfocitos T,  
 cooperadores, 2 (TH2)
- Linfocitos TH17. *Véase* Linfocitos T,  
 cooperadores, 17 (TH17)
- Linfocitos Treg, 63, 63c, 71, 71f, 84
- Linfogranuloma venéreo (LGV), 382, 383c,  
 384-385, 384f, 387
- ocular, 384-385
- Linfoma  
 africano de Burkitt (LafB), 472, 476  
 asociado a *Helicobacter*, 283  
 de linfocitos B del tejido linfático asociado  
 a mucosas (MALT), asociado a  
*Helicobacter*, 283, 285  
 derrame primario, 481
- Linforeticulosis benigna, 322-324, 323c
- Linfotoxina (LT), 70
- Lipásas, estafilocócicas, 177t
- Lípido A, 118-119, 119f, 143  
 Enterobacteriaceae, 260  
*Helicobacter pylori*, 283-284  
 respuesta inmunitaria antibacteriana,  
 79-80
- Lípidos  
 metabolismo bacteriano, 125  
 pared celular de micobacterias, 235,  
 236f
- Lipoarabinomanano (LAM), 235
- Lipooligosacárido (LOS), 114-115, 118  
 en *Neisseria*, 250
- Lipopéptidos, 165, 169
- Lipopolisacárido (endotoxina, LPS),  
 112t, 114-115, 118-119, 119f,  
 143, 143f  
 acciones patogénicas, 143, 143c, 143f  
*Bordetella pertussis*, 305t, 306  
 Chlamydiaceae, 381  
 Enterobacteriaceae, 258-260  
*Legionella*, 320  
*Pseudomonas*, 289  
 respuesta inmunitaria antibacteriana,  
 79-80  
*Vibrio*, 273
- Lipoproteínas de bacterias gramnegativas,  
 115
- Líquido  
 abdominal, obtención de muestras,  
 158t-159t, 159  
 pleural, obtención de muestras, 158t-159t,  
 159
- $\beta$ -Lisina, 49t
- Lisozima, 47, 49t, 113
- Listeria*, 216, 217c, 217t
- Listeria monocytogenes*, 147t-153t, 216-219,  
 217c-218c, 217f, 217t  
 enfermedad transmitida por los alimentos,  
 156t  
 identificación preliminar, 164t  
 métodos de detección, 162t-163t
- Listeriolisina O, 216-217
- LLAT. *Véase* Leucemia, linfocítica aguda de  
 linfocitos T (LLAT)
- LMN. *Véase* Larva(s), migratoria,  
 neural (LMN)
- LMO. *Véase* Larva(s), migratoria,  
 ocular (LMO)
- LMP. *Véase* Leucoencefalopatía multifocal  
 progresiva (LMP)
- Loa loa*, 718t-719t, 729t-730t, 779t,  
 790-791, 791f
- Loaiasis, 779t
- Loboa lobo*, 698t, 700-701
- Lobomiosis, 698t, 700-701
- Localización periférica de *Plasmodium*  
*falciparum* en los eritrocitos,  
 759-760
- Localizaciones privilegiadas  
 inmunológicamente, 89
- Löffler, síndrome, 785
- Lowenstein-Jensen (LJ), medio, 22t, 23,  
 245
- Loxosceles*, 821-822, 821f
- PL. *Véase* Proteína(s), latentes (PL)
- LPS. *Véase* Lipopolisacárido  
 (endotoxina, LPS)
- LT. *Véase* Linfotóxina (LT)
- LTR. *Véase* Secuencias de repeticiones  
 terminales largas (LTR) de retrovirus
- Lugar P en la traducción génica, 126-127
- Lugol, yodo, 21t
- Lumefantrina, 740
- Lyme, enfermedad, 355, 356c, 357-360,  
 357f-359f, 358c
- M**
- MAC. *Véase* Complejo, de ataque a la  
 membrana (MAC)
- MacConkey, agar, 22t, 23, 270  
 con sorbitol (S-MAC), 270
- Macrófagos, 43, 44f, 54t  
 como causa de lesión y síntomas, 143  
 desarrollo, 39f  
 evasión por las bacterias, 144-145  
 fagocitosis, 55, 57  
 hipersensibilidad de tipo IV, 94, 94f  
*Histoplasma capsulatum*, 615  
 M1, 51, 51f  
 M2, 51, 51f  
 replicación de *Nocardia*, 228-229  
 respuesta inmunitaria  
 antibacteriana, 81-82, 81f  
 antifúngica, 90  
 antiparasitaria, 91  
 antivírica, 86c  
 contra agentes infecciosos, 81t  
 innata, 51, 51f, 52c, 56f
- Macrólidos, 166t, 170t, 171  
*Helicobacter pylori*, 286  
*Legionella*, 320  
 tos ferina, 308
- Macronúcleo de *Balantidium coli*, 752
- Máculas  
 enfermedad vírica, 423-424  
 rubéola, 558  
 tiña negra, 645, 645f
- Madurella*, 656
- Malassezia*, 646t, 685-686
- Malassezia furfur*, 606t, 626-627, 643-644,  
 644f, 686, 686f
- MALDI-TOF. *Véase* Espectrometría de  
 masas (EM) con ionización/desorción  
 láser asistida por matriz-tiempo  
 de vuelo (MALDI-TOF)
- Malnutrición como factor predisponente a  
 las micosis oportunistas, 676t
- MALT. *Véase* de linfocitos B del tejido  
 linfático asociado a mucosas (MALT),  
 asociado a *Helicobacter* Tejido, linfático,  
 asociado a mucosas (MALT)
- Mansonella*, 718t-719t, 779t, 791
- Mansonella ozzardi*, 791
- Mansonella perstans*, 791
- Mansonella streptocerca*, 791
- Marcadores CD, 37, 38t, 41t
- Marcadores del grupo de diferenciación (CD),  
 37, 38t, 41t
- Masa fúngica intracavitaria, 619t-620t
- Mastocitos, 54t, 75  
 respuesta inmunitaria antiparasitaria, 91,  
 92f
- MAT. *Véase* Prueba(s), de aglutinación  
 microscópica (MAT)
- Maurer, gránulos, 760
- Maxilípedos, 817
- MDR-TB. *Véase* *Mycobacterium tuberculosis*,  
 multirresistente (MDR-TB)
- Mebendazol, 742
- Mecanismo de destrucción dependiente del  
 oxígeno, 55, 56c, 56f  
 respuesta inmunitaria  
 antibacteriana, 82  
 antiparasitaria, 91
- Medio de LJ. *Véase* Lowenstein-Jensen (LJ),  
 medio
- Medios de cultivo  
 diferenciales, 22t, 23  
 no selectivos, 22t, 23  
 enriquecidos, 22t, 23  
 selectivos, 22t, 23
- Medios especializados, 22t, 23
- Medlar, cuerpos, cromoblastomiosis, 655,  
 656f
- Médula ósea, 42f  
 diferenciación de las células  
 hematopoyéticas, 39-41  
 enfermedad parasitaria, 726t-727t  
 obtención y estudio de muestras,  
 622t-623t, 729t-730t
- Mefloquina, 740
- Megacolon tóxico, 153t-155t
- Melanina, producción por *Cryptococcus*  
*neoformans*, 617-618
- Melarsoprol, 738-740
- Membrana(s)  
 citoplásmica, 112  
 estafilococos, 176  
 externa, bacterias gramnegativas, 112t,  
 113-115  
 mucosas  
 barrera a la infección, 47  
 obtención y estudio de muestras,  
 622t-623t  
 plasmática, bacteriana, 112t
- Meningitis  
 aséptica, vírica, 425  
 obtención de muestras, 430t  
 poliovirus, 500  
 virus de Cocksackie o echovirus, 501,  
 504c  
 bacteriana, 153t-155t  
 criptocócica, 685, 685t  
 echovirus, 504c  
 eosinófila, parasitaria, 726t-727t  
 estreptocócica, 190c-191c  
 vacuna, 101t  
*Escherichia coli*, neonatal, 147t-153t, 264

- fúngica, 619t-620t  
*Haemophilus influenzae*, 297c, 298f-299f, 299  
*Listeria monocytogenes*, 218-219, 218c  
*Neisseria meningitidis*, 252c, 253  
 obtención  
   de muestras, 430t  
   y análisis del líquido cefalorraquídeo, 157-159  
 parasitaria, 726t-727t  
 poliovirus, 500  
 vírica, 425  
 virus  
   de Coxsackie, 501, 504c  
   del herpes simple, 467-468  
 Meningococemia, 252c, 253, 254c, 254f  
 Meningoencefalitis  
   parasitaria, 726t-727t  
   vírica, 425  
 Merkel, células, virus del poliovirus, 452  
 Merogonia en microsporidios, 756  
 Metabolismo  
   bacterias, 122-125, 123f-124f  
   elemento de clasificación, 110-111  
   glucosa, 122  
   intermediario, 122  
 Metacercarias de *Fasciolopsis buski*, 796, 797f  
 Metales pesados en las enfermedades parasitarias, 738-740, 739t  
 Metallo- $\beta$ -lactamasa Nueva Delhi (NDM), 168  
 Metamonada, 715-716  
 Metamorfosis de artrópodos, 817  
 Metaneumovirus humano, 522  
 Metazoos, 715-720  
 3-Metilisoxazol, 437  
 Método de la gasa en embudo de Baermann  
   en el diagnóstico de la infección por *Strongyloides stercoralis*, 786-787  
 Método de tinta china, 20, 21t  
 Metronidazol  
   anaerobios gramnegativos, 349  
   botulismo, 335  
   *Clostridium difficile*, 337  
   enfermedades parasitarias, 741  
   infecciones bacterianas, 166t, 172  
   tétanos, 333  
   *Trichomonas vaginalis*, 751  
 MHC. Véase Complejo, principal de histocompatibilidad (MHC)  
 Mialgias  
   enfermedad por *Rickettsia prowazekii*, 373  
   tifus de la maleza, 373  
 Miasis  
   accidental, 830  
   específicas, 829  
   foruncular, 829c  
   semiespecífica, 829-830  
 Micafungina, 631t-632t, 637  
   resistencia, 641  
 Micelio, fúngico, 605  
 Micetoma  
   eumicótico, 653t, 656-657, 657f  
   *Nocardia*, 230-231, 231c  
 Micobacterias, 235  
   asociadas a salas de manicura, 243c  
   caso clínico, 246  
   clasificación, 236t  
   control, 246  
   crecimiento  
     lento, 242-243  
     rápido, 243, 243c  
   desinfectantes y antisépticos para el control, 13t  
   diagnóstico de laboratorio, 162t-163t, 243-245, 243c  
   especies importantes, 236t  
   fisiología y estructura, 115, 235, 237f  
   parcialmente acidorresistentes, 235  
   pared celular, 115, 235, 236f  
   quimioprofilaxis, 246  
   tratamiento, 245-246  
   vacunación, 246  
 Miconazol, 631t-632t  
 Micosis. Véase Hongos  
   cutáneas, 609t, 619t-620t, 646-651, 646t  
   dermatofitos, 646-651  
     características, 647t  
     clasificación, 648t  
     diagnóstico de laboratorio, 651  
     ecología y epidemiología, 648-650  
     huésped inmunodeprimido, 646c  
     morfología, 647, 648f-650f  
     síndromes clínicos, 647c, 650-651, 650f  
     tratamiento, 651  
   no dermatofíticos, 651  
   onicomicosis, 651  
   endémicas, 609t, 609-610, 635t, 661  
   superficiales, 609, 609t, 619t-620t, 643-646, 646t  
   piedra  
     blanca, 645  
     negra, 645-646  
   pitiriasis versicolor, 643-644, 644f  
   tiña negra, 644-645, 644f-645f  
 Micotoxinas y micotoxicosis, 706-711, 707f, 708t  
   aflatoxinas, 707-708, 709c  
   alcaloides del cornezuelo de centeno, 709  
   citrinina, 708-709  
   fumonisinas, 709  
   ocratoxina, 709-710  
   tricotecenos, 710-711  
 Microascales, 608t  
 Microbiología diagnóstica, 5  
 Microbioma, 347  
 Microfilarias  
   *Onchocerca volvulus*, 779f, 792-793  
   *Wuchereria*, 788  
 Microinmunofluorescencia (MIF), 371  
 Micromonas, 340t  
 Micróticos de *Balantidium coli*, 752  
 Microorganismos  
   avirulentos en las vacunas, 101-102  
   comensales, 605, 745  
   intracelulares estrictos, 23-24  
   ubicuos, Enterobacteriaceae, 258  
   unicelulares, ameba, 745  
 Microscopia, 19  
   bacterias aerobias gramnegativas, 348  
   campo brillante, 19  
   campo oscuro, 19  
   contraste de fase, 20  
   electrónica, 20, 430  
   enfermedades fúngicas, 623-626, 624f-625f, 624t, 626t-627t  
   fluorescente, 20  
 Microscopio  
   de campo oscuro, 19, 353, 353t  
   de contraste de fase, 20  
   electrónico  
     de barrido, 20  
     de transmisión, 20  
 Microspora, 716  
 Microsporidios, 716, 717t, 729t-730t, 756-758, 757c, 757f  
*Microsporium*, 646-647, 647t  
*Microsporium audouinii*, 646t  
*Microsporium canis*, 646t, 647, 648f, 650f  
 Middlebrook, agar, 22t, 23, 245  
 Mielitis, vírica, 425  
 Mieloperoxidasa en la fagocitosis, 55  
 MIF. Véase Microinmunofluorescencia (MIF)  
 Migración, *Streptococcus pneumoniae*, 201  
 Miltefosina en las enfermedades parasitarias, 741-742  
 Mimetismo molecular patogénesis de la infección por *Coccidioides immitis*, 615  
 Minociclina, 170-171, 170t  
 Miocarditis  
   bacteriana, 153t-155t  
   difteria respiratoria, 224  
   parasitaria, 329c, 726t-727t  
   virus de Coxsackie B, 501  
 Mionecrosis, *Clostridium perfringens*, 329-331, 329c  
 Miositis  
   *Clostridium perfringens*, 329-331, 329c  
   parasitaria, 726t-727t  
 Miracidios, 796, 797f, 802  
*Mobiluncus*, 153t-156t, 340-343, 343f  
 Molécula(s)  
   acesorias de linfocitos T, 64-65  
   adhesivas de la matriz que reconocen componentes de la superficie microbiana (MSCRAMM), 175-176  
 de adhesión  
   celular, 39-41  
   en el funcionamiento de los linfocitos T, 65  
   intercelular 1 (ICAM-1), 65  
 del complejo principal de histocompatibilidad CD1, 67  
 pentamérica, inmunoglobulina M, 74  
 portadora, 61, 62c  
 Molusco contagioso, 485, 486c, 487t, 488-489, 488c, 489f. (Véase también Poxvirus)  
 MOMP. Véase Proteína(s), principal de la membrana externa (MOMP) de Chlamydiaeae  
 Monobactams, 168, 168t  
   mecanismo de acción, 166t, 168, 168t  
 Monocapa celular, 23-24  
 Monocitos, 39f, 43, 51, 54t  
   defectos como causa de infección, 96t  
   desarrollo de los macrófagos, 51  
   recuento normal, 41t  
 Monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), 126f, 127  
   *Escherichia coli* enterotoxigénica, 262  
 Mononucleosis infecciosa, 473, 475, 475f, 481c  
*Moraxella*, 289t, 293c, 295, 295f  
*Moraxella catarrhalis*, 147t-153t, 162t-163t, 289t, 295, 295f  
*Morbillivirus*, 512t  
 Mordeduras/picaduras  
   araña, 820-822  
   chinche, 831-832  
   ciempiés, 817-818  
   garrapata, 825-826  
   mosca  
     de la arena, 827-828  
     negra, 828  
   mosquito, 827  
   pulga, 831  
   tábano  
     del caballo, 828  
     del ciervo, 828  
 Morfología de «rueda de timón» de *Paracoccidioides brasiliensis*, 672, 672f  
*Morganella*, 270  
 Mórulas se *Ehrlichia*, 375, 376f

- Mosca(s), 818t  
de la arena, 156t, 827-828  
asociada a *Bartonella*, 322  
transmisión de la leishmaniasis, 771-772  
de los búfalos, 828  
del establo, 828-829  
del mango, 790  
domésticas, 828-829, 829f  
muscoideas, 828-829, 829f  
productoras de miasis, 829-830, 829c  
simúlido, 791-792, 828, 828f  
tábanos, 828  
del ciervo, 828  
tse-tsé, 773-774, 773t, 828-829, 829f
- Moscarda  
azul, 829-830  
negra, 829-830
- Moscardón, 829
- Mosquitos, 818t, 827  
de agua, 827  
transmisión de enfermedades  
alfavirus y flavivirus, 551-553, 555  
plasmidios, 759
- Moxifloxacino, 172, 172t
- MSCRAMM (moléculas adhesivas de la matriz que reconocen componentes de la superficie microbiana), 175-176
- Mucina, *Helicobacter pylori*, 284-285
- Mucopéptido. Véase Peptidoglucano
- Mucor, 690
- Mucorales, 608t, 690-691
- Mucormicetos, 606t, 607, 608t, 626t-627t, 676c
- Mucormicosis, 690-691  
diagnóstico de laboratorio, 691  
epidemiología, 690-691  
formas clínicas, 691  
morfología, 690, 690f  
subcutánea, 657-659  
tratamiento, 635t, 691
- Mueller-Hinton, agar, 22t, 23
- Muerte celular programada, 72
- Muestra de orina, recogida, 158t-159t, 160-161, 733
- Mureína. Véase Peptidoglucano
- MurNac. Véase Ácido N-acetilmurámico (MurNac)
- Musca domestica*, 828-829
- Músculo, infección  
parasitaria, 726t-727t  
obtención de muestras diagnóstico, 729t-730t  
vírica, 424c, 425
- Mutación  
completa, 131  
condicional, 129-131, 407  
de cambio de marco de lectura, 131-132  
de sentido alterado, 129-131  
del gen *ERG11*, 640  
en placa, vírica, 407  
finalizadora, 129-131  
letal, vírica, 407  
por transversión, 129-131  
silente, 129-131  
somática de inmunoglobulinas, 75  
termosensible  
bacteriana, 129-131  
vírica, 407
- Mutante(s)  
atenuado, vírico, 407  
de espectro de huéspedes, 102, 407  
por delección, vírico, 407  
sensible al frío, vírico, 407  
y mutación  
bacterianos, 129-132  
víricos, 407-408, 411  
*Mycobacterium abscessus*, 236t, 243  
*Mycobacterium africanum*, 236t  
*Mycobacterium bovis*, 236t, 242-243  
*Mycobacterium chelonae*, 236t, 243  
*Mycobacterium fortuitum*, 236t, 243  
*Mycobacterium genavense*, 236t, 242  
*Mycobacterium haemophilum*, 236t, 242  
*Mycobacterium intracellulare*, 236t, 240-242, 241t  
*Mycobacterium kansasii*, 236t, 237f, 242  
*Mycobacterium leprae*, 147t-153t, 162t-163t, 236t, 239-240, 239c, 240f-241f, 240t  
*Mycobacterium malmoense*, 236t  
*Mycobacterium marinum*, 156t, 236t, 242  
*Mycobacterium mucogenicum*, 236t  
*Mycobacterium scrofulaceum*, 236t, 242  
*Mycobacterium simiae*, 236t, 242  
*Mycobacterium szulgai*, 236t  
*Mycobacterium tuberculosis*, 147t-153t, 236t, 237c, 237f-239f, 244f  
clasificación, 236t  
diagnóstico de laboratorio, 243-245, 244f  
farmacorresistente, 239c  
identificación preliminar, 164t  
métodos de detección, 162t-163t  
multirresistente (MDR-TB), 245  
tratamiento, 246  
vacuna, 101t  
*Mycobacterium ulcerans*, 236t, 242  
*Mycobacterium xenopi*, 236t  
*Mycoplasma*, 364-367  
enfermedades que produce, 365-366, 365c  
epidemiología, 364-365  
especies importantes, 365t  
diagnóstico de laboratorio, 162t-163t, 366-367  
patogénesis e inmunidad, 364  
fisiología y estructura, 115, 364  
tratamiento, prevención y control, 367  
*Mycoplasma genitalium*, 365t, 366-367  
*Mycoplasma hominis*, 365t, 366-367  
*Mycoplasma pneumoniae*, 147t-153t, 364-367, 365c, 366t  
diagnóstico de laboratorio, 162t-163t  
mecanismo de adhesión, 140t  
Myriapoda, 717t, 718, 817-819
- N**  
NA. Véase Neuraminidasa (NA) del virus gripal  
N-acetilglucosamina, 116  
NAD. Véase Dinucleótido, de nicotinamida y adenina (NAD)  
NADPH. Véase Fosfato, de dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADPH)  
*Naegleria*, 718t-719t, 729t-730t, 769-770, 770f  
Naftifina, 631t-632t  
Naftilamidina sulfato, 739t  
*Nairovirus*, 562t  
Nariz, entrada de bacterias, 139, 139t  
Nasofaringe  
carcinoma asociado al virus de Epstein-Barr, 472, 476  
flora microbiana, 6-7, 7c  
estafilocócica, 179  
NDM. Véase Metallo- $\beta$ -lactamasa Nueva Delhi (NDM)  
NEB. Véase Neuropatía endémica de los Balcanes (NEB)  
*Necator americanus*, 718t-719t, 723t, 779t, 783-785, 784f  
Nefropatía endémica de los Balcanes (NEB), 708t, 709-710  
Negri, cuerpos de inclusión, 429, 431f, 536  
*Neisseria*, 248, 249t, 252c, 256  
*Neisseria gonorrhoeae*, 147t-153t, 248-252, 249c, 249t  
diagnóstico de laboratorio, 161, 162t-163t, 254-255, 255f  
enfermedades que produce, 252-253, 252c-253c, 252f-253f  
epidemiología, 251-252  
factores de virulencia, 251t  
fisiología y estructura, 248-251  
mecanismo de adhesión, 140, 140t  
patogénesis e inmunidad, 251  
tratamiento, prevención y control, 255-256  
*Neisseria meningitidis*, 147t-153t, 248-252, 249t, 250c  
diagnóstico de laboratorio, 162t-163t, 254-255  
enfermedades que produce, 252c, 253-254, 254c, 254f  
epidemiología, 251-252  
fisiología y estructura, 248-251, 250f  
patogénesis e inmunidad, 251  
tratamiento, prevención y control, 255-256  
vacuna, 101, 101t  
*Neisseria mucosa*, 256  
*Neisseria sicca*, 256  
Nelfinavir, 443  
Nematelmintos, 718  
Nematodos, 778-795, 779t, 780-781  
*Ancylostoma braziliense*, 785  
*Ancylostoma duodenale*, 783-785, 784f  
anquilostomas, 783-785, 784f  
antifúngicos, 742  
áscaris del mapache, 781-782, 782c  
*Ascaris lumbricoides*, 780-781, 780f, 781c  
*Brugia malayi*, 788-790, 789f-790f  
características biológicas, morfológicas y fisiológicas, 717t  
*Dirofilaria immitis*, 793  
*Dracunculus medinensis*, 793-794, 794f  
*Enterobius vermicularis*, 778-780, 779f-780f  
género *Mansonella*, 791  
importantes en medicina, 779t  
*Loa loa*, 790-791, 791f  
*Necator americanus*, 783-785, 784f  
*Onchocerca volvulus*, 791-793, 791f, 792c, 793f  
*Strongyloides stercoralis*, 785-787, 785f, 786c, 787f  
*Toxocara*, 781-782  
transmisión y distribución, 718t-719t  
*Trichinella spiralis*, 787-788, 787f  
*Trichuris trichiura*, 782-783, 783f  
*Wuchereria bancrofti*, 788-790  
Neomicina, 169  
Neonato  
conjuntivitis por *Chlamydia trachomatis*, 383c, 384  
enfermedad por  
*Listeria monocytogenes*, 218, 218c  
*Streptococcus agalactiae*, 197, 197c  
*Streptococcus pyogenes*, 190-191  
infección por  
citomegalovirus, 478-479  
virus del herpes simple, 466, 466c, 468-469  
infecciones víricas, 427-428  
meningitis por *Escherichia coli*, 264  
neumonía por *Chlamydia trachomatis*, 384, 384c  
respuesta de linfocitos T, 99  
tétanos, 329c, 332

- Neoplasia(s)  
 asociada al virus de Epstein-Barr, 474-475  
 cervical, 448-450  
     mediada por el virus  
     del papiloma humano, 445-446,  
     448-450, 449f  
     del poliovirus, 452c  
 gástrica, asociada a *Helicobacter*, 283,  
 285  
 hepatocelular, 591  
     asociada a aflatoxina, 707-708  
     asociada al virus de la hepatitis B,  
     590-592  
 infección por el virus de la  
     inmunodeficiencia humana, 577  
 nasofaríngea, asociada al virus de  
     Epstein-Barr, 472  
 Netilmicina, 169  
 Neumocistosis, 695-696, 695f-696f  
 Neumolisina de *Streptococcus pneumoniae*,  
 199-201  
 Neumonía  
     asociada al sarampión, 515-517  
     bacteriana, 153t-155t  
     candidiásica, 681t  
     *Chlamydia trachomatis*, 383c-384c, 384  
     citomegalovirus, 479  
     *Coxiella burnetii*, 379  
     de células gigantes  
         asociada al sarampión, 515, 517  
         sin exantema, 515, 517  
     estafilocócica, 180c, 180f, 184  
     fúngica, 619t-620t  
     *Haemophilus influenzae*, 297c, 298f-299f,  
     300, 300c  
     hematógena, *Staphylococcus aureus*, 184  
     intersticial, virus de la varicela-zóster, 471  
     *Klebsiella*, 269  
     lobular, *Klebsiella*, 269  
     *Mycoplasma pneumoniae*, 365-366, 365c  
     necrosante, *Staphylococcus aureus*, 184  
     *Neisseria meningitidis*, 252c  
     *Pneumocystis carinii*, 577  
     *Pneumocystis jirovecii*, 696  
     similar al carbunco en paciente  
         inmunodeprimido, 214  
     *Streptococcus pneumoniae*, 190c-191c,  
     202, 202c, 202f  
     vírica, 423t  
     virus de la varicela-zóster, 471  
 Neumonitis  
     citomegalovirus, 479  
     parasitaria, 726t-727t  
     *Pneumocystis jirovecii*, 696  
 Neuralgia postherpética, 471  
 Neuraminidasa (NA) del virus gripal,  
 524-525, 525f  
 Neurocisticercosis, 808, 809c  
 Neurotoxicidad de la difteria respiratoria,  
 224  
 Neutrófilos, 39f, 42-43, 54t  
     cayados, 42, 55  
     cementados, 42  
     diapédesis, 56f  
     evasión por las bacterias, 144-145  
     fagocitosis, 54-57  
     lesión y síntomas secundarios, 143  
     polimorfonucleares, 81f  
     recuento normal, 41t  
     respuesta  
         del huésped innata, 50-51  
         inmunitaria  
             antibacteriana, 80-82, 81f, 82c  
             antifúngicas, 90  
             antiparasitaria, 91  
             contra los agentes infecciosos, 81t  
             segmentados, 42  
         peritoneal, 158t-159t, 159  
         sinovial, 158t-159t, 159  
     material sigmoidoscópico, 732  
     oído, 160  
     ojo, 160  
     orina, 160-161, 733  
     perianales, 732  
     sangre, 157  
     tejidos, 160  
 Ocratoxina, 708t, 709-710  
 Oftalmía neonatal  
     *Neisseria gonorrhoeae*, 252c, 253f  
 Oído  
     entrada de bacterias, 139  
     flora microbiana, 7  
     infección  
         anaerobios gramnegativos, 347  
         bacteriana, 153t-155t  
         fúngica, 619t-620t  
         *Haemophilus influenzae*, 299f, 300  
         *Pseudomonas aeruginosa*, 291, 293c  
     obtención de muestras, 158t-159t, 160  
 Ojo  
     «de búho» en la infección por  
         citomegalovirus, 479, 479f  
     entrada de bacterias, 139  
     flora microbiana, 7  
     infecciones  
         *Acanthamoeba*, 770  
         *Bacillus cereus*, 211c, 213-214,  
         213c-214c  
         bacterianas, 153t-155t  
         barreras, 48f  
         candidiásicas, 681, 681t  
         *Chlamydia trachomatis*, 383-385, 383c  
         enterovirus, 70, 501-502  
         *Francisella tularensis*, 311-312, 312c,  
         312f  
         fúngicas, 619t-620t  
         *Haemophilus influenzae*, 299f, 300  
         parasitarias, 726t-727t  
         *Pseudomonas aeruginosa*, 291-292, 293c  
         *Streptococcus pneumoniae*, 202  
         víricas, 424, 424c  
     obtención de muestras, 158t-159t, 160  
     infección fúngica, 622t-623t  
     infección parasitaria, 729t-730t  
 Okazaki, fragmentos, 129  
 2',5'-Oligoadenilato-sintetasa, 86-87, 88f  
 Oligodesoxinucleótidos con CpG, 440  
 OMP2, 381  
 OmpA, 369  
*Onchocerca volvulus*, 718t-719t, 729t-730t,  
 779t, 791-793, 791f, 792c, 793f  
 Oncocercosis, 716t, 792, 792c  
 Oncogenes, víricos, 580, 580t  
 Oncornavirus, 567-568, 568t, 580-581  
 Oncosfera de la cisticercosis, 808  
 Onicomosis, 646-647, 650f, 651, 680,  
 681t  
 Onygenales, 608t  
 Operadores en la transcripción génica, 125,  
 127  
 Opérculo de nematodo, 796  
 Operón(es), 125, 127-128  
     inducibles, 127-128  
     lactosa (*lac*), 125, 126f, 128  
     policistrónicos, 125, 126f  
     represibles, 127-128  
     triptófano (*trp*), 128, 128f  
*Opisthorchis sinensis*, 718t-719t, 797t,  
 799-800, 799c, 799f-800f  
 Opistótonos en el tétanos, 332, 333f  
 Opsoninas, 49-50, 79  
 Opsonización, 88  
 Orbivirus, 542t, 546-547  
 Organofosfato, 739t



- Órganos linfáticos, 39-41  
 primarios, 39-41  
 secundarios, 39-41
- Orientia*, 368  
 diagnóstico de laboratorio, 162t-163t  
 distribución, 369t  
 enfermedades que produce, 371t  
 epidemiología, 369f  
 especies importantes, 369t  
 fisiología y estructura, 368-369
- Orientia tsutsugamushi*, 368, 369t, 373
- Ornithodoros*, 825f
- Ornitosis, 387
- Orofaringe  
 flora microbiana, 6-7, 7c  
 infección  
 candidiásica, 680, 681t  
 fúngica, 619t-620t  
 vírica, 421-423, 423t
- Orquitis, fúngica, 619t-620t
- Ortomixovirus, 395t, 524-532  
 características específicas, 525c  
 caso clínico, 531-532  
 diagnóstico de laboratorio, 530-531, 531t  
 epidemiología, 527-529, 528f, 528t, 530c  
 estructura y replicación, 524-526, 525f-526f, 526t  
 patogénesis e inmunidad, 526-527, 526c, 527f  
 proteína de unión al virus, 400t  
 síndromes clínicos, 529-530, 529c-530c, 530t  
 tamaño, 396f  
 tratamiento, prevención y control, 531  
 viriones, 395t
- Ortorreovirus, 541, 542t, 544
- Orzuelo, 182-183
- Osetamivir, 440, 443, 531
- Osteocondritis, *Pseudomonas*, 291
- Osteomielitis  
 bacteriana, 153t-155t  
 estafilocócica, 180c, 184  
 fúngica, 619t-620t
- Otitis  
 externa  
 bacteriana, 153t-155t  
 fúngica, 619t-620t  
 maligna, 291  
*Pseudomonas aeruginosa*, 291
- media  
 bacteriana, 153t-155t  
*Haemophilus influenzae*, 299f, 300  
*Pseudomonas aeruginosa*, 291  
*Streptococcus pneumoniae*, 202
- Ouchterlony, técnica de inmunodifusión  
 doble, 29, 30f, 30t
- Ovoquiste de *Cyclospora*, 755, 755f-756f
- Oxazolidinonas, 165, 166t, 170t, 171
- Oxiconazol, 631t-632t
- Óxido de etileno, esterilización, 11, 12t, 13
- Oxígeno  
 crecimiento bacteriano, 122  
 toxicidad, protección contra las bacterias  
 aerobias gramnegativas, 346
- Oxiuro, 729t-730t, 778-780, 779t
- P**
- PA. Véase Antígeno(s), protector (PA) de *Bacillus anthracis*
- PAA. Véase Ácido fosfonoacético (PAA)
- PAC. Véase Proteína(s), activadora de genes por catabolito (PAC)
- Paciente(s)  
 inmunodeprimidos  
 complejo de *Mycobacterium avium*, 241, 242c, 242f
- dermatofitosis, 646c
- infección por  
 adenovirus, 459  
*Bartonella*, 322  
 citomegalovirus, 477, 479-480  
*Cryptosporidium*, 754-755  
*Pasteurella*, 302  
*Pseudomonas*, 291  
*Rhodococcus*, 232-233  
*Toxoplasma gondii*, 767-769
- infección/enfermedad, 427-428
- neumonía como simuladora de  
 carbunco, 214
- sarampión en la infancia, 517c
- tratamiento antiparasitario, 738
- virus de Epstein-Barr, 475c
- trasplantado renal, feohifomicosis  
 subcutánea, 659c
- Paecilomyces*, 693
- Paludismo, 716t, 726t-727t, 759-765, 760c, 760t  
 cerebral, 726t-727t, 761  
 cotidiano, 760-762  
 diagnóstico de laboratorio, 733  
 intercambio eritrocítico, 762  
 terciario maligno, 760-761
- p-Aminosalicílico, 172
- Pamoato de pirantel, 742
- PAMP. Véase Patrones, moleculares asociados a patógenos (PAMP)
- Panadizo herpético, 467, 467f
- Pandemia  
 infección vírica, 419  
 virus gripal, 524, 528t
- Panencefalitis esclerosante subaguda (PEES), 516-517
- Papaína, 73, 74f
- Papanicolaou, frotis cervical, 448, 450f
- Papilomas en las enfermedades víricas, 424t
- Pápulas en las enfermedades víricas, 423-424
- Parabacteroides*, 345, 346t
- Parabasala, 715-716
- Paraclorometaxilenol (PCMX)  
 antisepsia, 12t  
 propiedades germicidas, 13t
- Paracoccidiodioides brasiliensis*, 612t-613t, 616, 662f, 663t
- Paracoccidiodomycosis, 663t, 666t, 672-673, 672f
- Paragonimiasis, 726t-727t, 800-801, 800c  
 cerebral, 726t-727t
- Paragonimus westermani*, 718t-719t, 729t-730t, 797t, 800-801, 800c, 800f-801f
- Parálisis  
 botulismo, 333  
 espástica en el tétanos, 331-332  
 flácida en el botulismo, 333
- garrapata, 826
- infección por *Clostridium tetani*, 331-332
- por garrapatas, 826
- Paramyxovirus, 395t, 512-523, 512t  
 características específicas, 513c, 513t, 514f  
 estructura y replicación, 512-514, 513f  
 metaneumovirus humano, 522  
 proteína de unión al virus, 400t  
 tamaño, 396f  
 viriones, 395t
- virus  
 de Hendra, 522  
 de la parotiditis, 519-520, 519c-520c, 520f  
 de Nipah, 522  
 del sarampión, 514-518  
 paragripal, 518-519, 518c-519c
- respiratorio sincitial, 521-522, 521c, 522t
- Parasitoides, 738-740
- Parásitos  
 clasificación y estructura, 715-719, 717t  
 animalia, 716-719, 718t-719t  
 hongos, 716  
 protozoos, 715-716
- colonización  
 aparato respiratorio superior, 7c  
 tubo digestivo, 8c
- energéticos, Chlamydiaceae, 381-382
- fisiología y replicación, 719-720
- hongos, 605, 611  
 dimórficos endémicos, 662f, 665f
- importancia, 715, 716t
- importantes en medicina, 716t
- intracelulares  
 Chlamydiaceae, 381  
*Legionella*, 317  
 virus, 393
- respuesta inmunitaria, 91-92, 91t, 92f  
 evasión, 92
- Pared celular  
 bacterias, 3-4, 112, 112t-113t, 116-119  
 acciones patogénicas, 143  
 ácido teicoico, 118, 118f  
 desorganización por antibióticos, 166t
- gramnegativas, 113-115
- grampositivas, 112-113, 114f
- inhibición de la síntesis por  
 antibacterianos, 165-169
- lipopolisacárido, 118-119, 119f
- micobacterias, 235, 236f
- peptidoglucano, 116-118, 116f
- Paromomicina, 741
- Paroniquia, bacteriana, 153t-155t
- Partícula subvírica intermedia/infecciosa (PSVI)  
 reovirus, 541-542, 542f  
 rotavirus, 545
- Parvovirus, 394t, 490-494  
 caso clínico, 493  
 diagnóstico de laboratorio, 493  
 epidemiología, 492, 492c  
 estructura y replicación, 490, 491c, 491f  
 patogénesis e inmunidad, 491, 491c, 492f  
 propiedades específicas, 490c  
 receptor vírico, 400t  
 síndromes clínicos, 492-493, 492c-493c, 493f  
 tamaño, 396f  
 tratamiento, prevención y control, 493  
 viriones, 395t
- Pasteurella*, 296, 297t, 302, 302c, 303f, 303t
- Pasteurella canis*, 302
- Pasteurella multocida*, 302, 302c
- Pasteurella multocida*, 297c, 297t
- Pasteurellaceae, 296-303  
*Actinobacillus*, 301, 302t  
*Aggregatibacter*, 301-302, 302c, 302t
- enfermedades que produce, 297c
- especies importantes, 297t
- Haemophilus*, 296-301, 298f, 300c
- Pasteurella*, 302, 302c, 303f, 303t
- Pastia, líneas, 192
- Patógeno(s)  
 intracelular facultativo, 216-217
- estrictos, 6
- oportunistas, 6, 611, 612t-613t
- primarios, fúngicos, 611, 612t-613t
- Patrones  
 hemolíticos de estreptococos, 188
- moleculares asociados a patógenos (PAMP), 53, 54f, 79-80, 143

- PBP. Véase Proteína(s), de unión, a la penicilina (PBP)
- PCMX. Véase Paraclorometaxilenol (PCMX)
- PCR. Véase Reacción(es), en cadena de la polimerasa (PCR)
- PCR-RT. Véase Reacción(es), en cadena de la polimerasa, con transcriptasa inversa o retrotranscriptasa (PCR-RT)
- Pediculosis, 830
- Pediculus*, 830, 830f
- Pediococcus*, 206t, 207-208
- Pedipalpos de escorpiones, 822
- PEES. Véase Panencefalitis esclerosante subaguda (PEES)
- Películas sanguíneas, 733-734
- Penciclovir, 440-441, 468
- Pene, infección por  
*Klebsiella granulomatis*, 269, 270f  
*Treponema pallidum*, 351f
- Penetración en la replicación vírica, 400
- inhibición por antivíricos, 437, 438t
- Penicilina(s)  
*Actinomyces*, 342
- asistentes a penicilinas, 167, 167t
- botulismo, 335
- Cardiobacterium*, 324-325
- cocos anaerobios, 339
- de amplio espectro, 167, 167t
- desarrollo, 165
- difteria, 225
- Erysipelothrix rhusiopathiae*, 221
- estreptococos  
del grupo B, 198
- viridans, 199
- fiebre recurrente, 360
- G, 167, 167t
- infección de tejidos blandos por  
*Clostridium perfringens*, 331
- Listeria monocytogenes*, 219
- mecanismo de acción, 166t-167t, 167
- Pasteurella*, 302
- resistentes a penicilinas, 167, 167t
- Streptobacillus*, 325-326
- Streptococcus pneumoniae*, 203
- Streptococcus pyogenes*, 195
- tétanos, 333
- Treponema pallidum*, 354-355
- Penicillium*, 708-710
- Penicillium marneffei*, 662f, 663t, 673-674, 673f
- diagnóstico de laboratorio, 626t-627t, 629t, 666t
- tratamiento, 635t
- Pentámero, vírico, 397, 497
- Pentamidina, 741, 774
- Pentastomiasis, 819
- Pentastomida, 717t, 719, 819, 819f
- Pentastómidos, 719
- Pentona, vírica, 397
- Pepsina, 73
- Peptidoglucano  
bacterias grampositivas y gramnegativas, 109, 111f, 112t
- paredes celulares, 112, 114f, 116
- estafilococos, 175, 177t
- precursores, 116f
- síntesis, 116-118, 117f
- Péptidos  
antimicrobianos  
respuesta inmunitaria antifúngica, 90
- respuesta innata, 47
- catiónicos, 49t
- presentación, 67-68, 68f
- Peptostreptococcus*, 340t, 347
- Percepción de quórum, 127
- Percolozoa, 715-716
- Pérdida de la cubierta en la replicación vírica, 399c, 400-401
- inhibición por antivíricos, 437, 438t
- Perfil serológico de *Toxoplasma gondii*, 767-768
- Perforina, 52-53
- respuesta de los linfocitos T CD8, 71-72
- respuesta inmunitaria antivírica, 88-89
- Pericarditis  
bacteriana, 153t-155t
- fúngica, 619t-620t
- Periodicidad nocturna de los parásitos, 728-729
- Período de incubación de las enfermedades víricas, 410, 411c, 415-416, 416t
- virus de la rabia, 534c, 535-536, 536t
- Peritonitis  
asociada a la diálisis, 153t-155t
- bacteriana, 153t-155t
- candidiásica, 681
- enterocócica, 207c
- fúngica, 619t-620t
- Peróxido de hidrógeno  
desinfección y esterilización, 11, 12t, 13
- estafilocócico, 174
- propiedades germicidas, 13t
- Streptococcus pneumoniae*, 201
- Pertactina de *Bordetella pertussis*, 304, 305t
- Peste, 267-269
- bubónica, 269
- neumónica, 269
- selvática, 268-269
- urbana, 268-269
- vacunas, 101t
- Pestivirus, 550t
- Peyer, placas, 42, 42f-43f
- PFA. Véase Ácido fosfonórmico (PFA)
- pH  
fusión vírica, 400
- patogénesis de la infección por  
*Histoplasma capsulatum*, 615
- Phaenicia*, 829-830
- Phaeoacremonium*, 653t, 656, 660
- Phialophora*, 655
- Phlebovirus*, 562t
- Pian, 350, 355, 355f
- Picadura, escorpión, 822
- Picornavirus, 393, 395t, 495-505, 495c
- antivíricos, 440t
- caso clínico, 504-505
- enterovirus, 497-503
- diagnóstico de laboratorio, 502
- epidemiología, 498-499, 498c, 499f
- patogénesis e inmunidad, 497-498, 498c, 498f
- síndromes clínicos, 499-502, 499t, 500f-501f, 501c
- tratamiento, prevención y control, 502-503, 502f, 503t
- estructura, 495-497, 496f-497f
- propiedades específicas, 496c
- proteína de unión al virus, 400t
- replicación, 404f, 497
- rinovirus, 503-504, 504c
- tamaño, 396f
- viriones, 395t
- virus de la hepatitis A, 583-586
- Piedra  
blanca, 645
- negra, 645
- Piedraia hortae*, 645-646, 646t
- Piel  
barrera a la infección, 47, 48f
- vírica, 414
- entrada de bacterias, 139
- flora microbiana, 9, 9c
- estafilocócica, 179
- Pielonefritis  
bacteriana, 153t-155t
- fúngica, 619t-620t
- Pigmentación  
micobacterias, 235
- Pseudomonas*, 288-289
- PilC, 249
- Pilinas, 115
- Neisseria*, 249, 251t
- Pilus* corregulado por toxina (TCP), 274
- Pinta, 350, 355
- Piocianina de *Pseudomonas aeruginosa*, 289
- Piodermia, estreptocócica, 190c-191c, 192-193
- Piojo(s), 156t, 818t, 830, 830f
- de la cabeza, 830
- del cuerpo, 830, 830f
- chupadores, 830, 830f
- transmisión de enfermedades  
fiebre recurrente, 355, 357-359, 358f
- por rickettsias, 368, 369f
- tifus, 372
- Pioverdina de *Pseudomonas aeruginosa*, 289
- Piperazinas, 739t, 742-743, 743f
- Pirazinamida (PZA), 173
- Pirazinóisquinolinas, 739t, 743, 743f
- Pirógenos endógenos, 58-59
- Pitiosis insidiosa, 698t, 702-704, 703c, 703f
- Pitiriasis versicolor, 643-644, 644f
- PKR. Véase Proteína(s), cinasa, R (PKR)
- Placa, vírica, 431
- Plaquetas, 39f
- Plásmido(s), 111-112, 125, 132-133, 132f
- análisis, 110-111
- F, 134
- Yersinia*, 268
- Plasmidium*, 718t-719t, 759, 760c, 760f, 760t
- diagnóstico de laboratorio, 729t-730t
- respuesta inmunitaria, 91t
- Plasmidium falciparum*, 723t, 759-762, 761f
- Plasmodium knowlesi*, 762-763
- Plasmodium malariae*, 764-765
- Plasmodium ovale*, 764
- Plasmodium vivax*, 723, 723t, 735t, 763-764, 763f
- Platelmintos, 718
- PLDH. Véase Lactato deshidrogenasa de *Plasmodium* (PLDH)
- Pleconaril, 437, 502
- Plesiomonas shigelloides*, 156t
- Pleurodinia, 500-501, 504c
- PLM. Véase Proteínas latentes de membrana (PLM) del virus de Epstein-Barr
- PNA. Véase Ácido nucleico, peptídico (PNA)
- Pneumocystidiomycetes, 607, 608t
- Pneumocystis jirovecii*, 577, 624-625, 625f, 695-696, 695f-696f
- Pneumovirus*, 512t
- Polienos, 631t-632t
- resistencia, 639-640
- Polillas, 827-828
- Polimixinas, 166t, 169
- Polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción (RFLP), 25, 26f, 28t
- Poliomielitis, 504c
- abortiva, 500
- bulbar, 500
- no paralítica, 500
- paralítica, 500
- Poliovirus, 496f, 497-500, 498f-500f, 502
- receptor vírico, 400t
- vacunas, 101, 102t, 103, 106f, 502, 502f, 503t
- Polipéptidos, 169

- Polisacárido(s)  
 C, 113  
 neumocócicos, 199-201, 203  
 del núcleo, 118-119, 119f  
 Enterobacteriaceae, 258-259, 259f  
 neumocócicos, 203  
 O de Enterobacteriaceae, 258-260, 259f  
*Streptococcus agalactiae*, 196
- Porción  
 Fc de las inmunoglobulinas, 43, 45t, 52, 72-73  
 transmembranaria de la inmunoglobulina, 72-73
- Porinas, 115, 165  
*Porphyromonas*, 346t, 347  
*Porphyromonas asaccharolytica*, 346t  
*Porphyromonas gingivalis*, 345, 346t  
 Portador asintomático de *Corynebacterium diphtheriae*, 224
- Portaobjetos, para el estudio de parásitos en las heces, 732
- Posaconazol, 631t-632t, 636
- Posición *acolée* de *Plasmodium falciparum*, 759-760
- Poxvirus, 394t, 484-489  
 cubierta, 398  
 enfermedad asociada, 486-489, 487t  
 ectima contagioso, viruela vacuna y viruela símica, 488, 488f  
 molusco contagioso, 488-489, 488c, 489f  
 viruela, 487-488, 487f  
 epidemiología, 486, 487c  
 estructura y replicación, 484-485, 485f-486f  
 patogénesis e inmunidad, 485-486, 486c, 486f  
 propiedades específicas, 485c  
 replicación, 401  
 tamaño, 396f  
 viriones, 395t
- «Pozos de escalones», 794
- PPD. Véase Derivados, proteicos purificados (PPD)
- PPR. Véase Receptor(es), de patrones de patógenos (PPR)
- Praziquantel, 743, 743f
- Precauciones  
 con la sangre en la prevención de la infección por el virus de la hepatitis B, 592-593  
 con los fluidos en la prevención del virus de la hepatitis B, 592-593  
 universales en la prevención del virus de la hepatitis B, 592-593
- Preparación  
 de yodo, 20  
 en azul algodón lactofenol, 20  
 en fresco, 20, 21t  
 examen de las heces, 732
- Presentación  
 cruzada de antígenos, 67, 68f  
 de antígenos  
 endógenos, 67, 68f  
 exógenos, 67, 68f
- Prevotella*, 345, 347-348, 349f
- Primasa en la replicación del ADN, 128-129
- Priones, 598-602, 599t  
 diagnóstico de laboratorio, 601  
 enfermedades que producen, 599c, 601, 601c, 601f  
 epidemiología, 599-601, 600c  
 estructura y fisiología, 598-599, 599t  
 patogénesis, 599, 599c, 600f  
 tratamiento, prevención y control, 601
- Procápside, vírica, 396-398  
 picornavirus, 497
- Procariotas  
 bacterias, 3-4  
 características principales, 110t  
 diferencia con eucariotas, 109, 110f  
 intercambio génico, 132-133, 132f-133f
- Proctitis  
 bacteriana, 153t-155t  
*Chlamydia trachomatis*, 385
- Pródromo de las infecciones víricas, 415-416  
 virus de la rabia, 534c, 535-536, 536t
- Productos  
 génicos tempranos en la replicación vírica, 401  
 químicos reactivos con el ADN, 131-132
- Profilaxis  
 con antibióticos de la fiebre reumática, 196  
 enfermedades parasitarias, pacientes inmunodeprimidos, 738  
 micobacterias, 246  
 postexposición para la rabia, 537  
 rabia, 537  
 virus de la inmunodeficiencia humana, 579-580
- Proglótidos de las tenias, 806  
*Diphyllobothrium latum*, 807f, 810-811, 810f  
*Taenia saginata*, 807f  
*Taenia solium*, 807f
- Proguanil-atovacuona en las enfermedades parasitarias, 741
- Promastigote de *Leishmania*, 770-771, 771f
- Promotores en la transcripción génica, 125, 126f
- Propensión a errores en la reparación del ADN, 132
- Properdina, 49t  
 defectos, 96  
 respuesta inmunitaria antibacteriana, 79
- Propionibacterium*, 153t-156t, 340-343, 340t, 343c, 343f, 347
- Propionibacterium acnes*, 147t-153t, 342-343
- Propionibacterium propionicum*, 343c
- Prostaglandinas  
 inflamación aguda, 57-58, 58t  
 respuesta inmunitaria antibacteriana, 80
- Prostatitis  
 bacteriana, 153t-155t  
 fúngica, 619t-620t
- Proteasa(s)  
 alcalina, *Pseudomonas*, 290  
 contra la inmunoglobulina A1  
*Haemophilus influenzae*, 297  
*Neisseria*, 250-251, 251t  
 de serina, 165, 290  
 parasitarias, 723-724  
*Pseudomonas*, 290
- Proteína(s)  
 2 rica en histidina (HRP-2), 761  
 10 del filtrado del cultivo (CFP-10), 243-244
- A  
 estafilococos, 176-177, 177t  
*Rickettsia*, 369
- ActA, 216-217  
 activadora de genes por catabolito (PAC), 128  
 adenovirus, 454-455, 456t  
 alfavirus, 549-550, 551f  
 bacterianas, 112t  
 síntesis, 126-127, 127f  
 básica mayor en la respuesta inmunitaria antiparasitaria, 91  
 bunyavirus, 561, 563f
- C reactiva (CRP)  
 infección por *Streptococcus pneumoniae*, 199-201  
 respuesta de fase aguda, 58-59  
 respuesta inmunitaria antibacteriana, 80
- cinasa  
 de tirosina, 64  
 del virus de la hepatitis B, 586-587  
 R (PKR), 86-87, 88f
- coronavirus, 506, 507f-508f, 508t
- de adhesión  
 de estafilococos, 175-176  
 superficiales  
 estafilococos, 175-176  
*Streptococcus agalactiae*, 196  
*Streptococcus pneumoniae*, 201
- de fusión de paramixovirus, 512, 513t  
 de invasión secretadas por salmonella (Ssps), 264
- de la cápside vírica del virus del poliovirus, 450-451, 451c
- de la matriz  
 paramixovirus, 512, 513t  
 virus gripal, 524, 525f
- de las espículas, vírica, 398, 398f
- de membrana del virus gripal, 524-525
- de superficie de tipo M en *Streptococcus pyogenes*, 189
- de una hemoglobina de *Neisseria*, 251t
- de unión  
 a la penicilina (PBP), 118, 165  
 a lactoferrina de *Neisseria*, 251t  
 a manosa, 47-48  
 respuesta inmunitaria antibacteriana, 79  
 a transferrina de *Neisseria*, 250, 251t  
 vírica, 393-394, 398-400, 400t  
 adenovirus, 454  
 reovirus, 541, 543f, 543t
- detección  
 diagnóstico de enfermedades víricas, 433, 433c  
 diagnóstico molecular, 28
- F de *Streptococcus pyogenes*, 189, 191
- Fas, 52-53, 70, 72
- G de rabdovirus, 533
- Gag  
 retrovirus, 568-570, 569t  
 virus de la inmunodeficiencia humana, 572  
 virus linfotrópico T humano, 580-581
- Gag-Pol del virus de la inmunodeficiencia humana, 572
- grande del paramixovirus, 512, 513t
- H de Enterobacteriaceae, 259-260
- L1 del virus del papiloma humano, 446
- latentes (PL)  
 alfavirus, 549  
 virus de Epstein-Barr, 472
- latentes de membrana (PLM) del virus de Epstein-Barr, 472
- M de *Streptococcus pyogenes*, 188-191  
 mx, 86-87
- Nef del virus de la inmunodeficiencia humana, 569t, 571-572
- NSP4 de rotavirus, 545
- Opa de *Neisseria*, 249-250, 251t
- p53 de adenovirus, 454-455
- p105RB de adenovirus, 454-455
- paramixovirus, 512
- porinas  
*Neisseria*, 249, 251t  
*Pseudomonas*, mutación, 290
- principal de la membrana externa (MOMP) de Chlamydiaceae, 381
- PrP en virus lentos, 598-599, 600f  
 quelantes de hierro, 260

- reovirus, 541, 543f, 543t  
 respuesta de fase aguda, 58-59, 58c  
 retrovirus, 570-572  
 Rev del virus de la inmunodeficiencia humana, 569t, 571-572  
 Rex del virus linfótrofo T humano, 571  
 Rmp de *Neisseria*, 250, 251t  
 S de *Campylobacter fetus*, 281  
 similar a queratina de las esporas, 120  
 síntesis  
   en la replicación vírica, 405-406  
   inhibición  
     por antibacterianos, 166t, 169-172, 170t  
     por antiparasitarios, 739t, 741  
     por antiviricos, 438t, 439-440  
 T (terminales)  
   adenovirus, 454  
   del virus del polio, 451c  
   virus del polio, 450-451, 451c  
 tardías de los virus herpes humanos, 462  
 Tat del virus de la inmunodeficiencia humana, 569t, 571-572  
 Tax, 414, 571  
 tempranas  
   alfavirus, 549  
   inmediatas de virus herpes humanos, 462-464  
   virus herpes humanos, 462, 464  
 transactivadora de adenovirus  
   E1A, 454-455, 456t  
   E1B, 454-455, 456t  
 ubicuitina, 67  
 Vif del virus de la inmunodeficiencia humana, 569t, 571-572  
 virus  
   de Epstein-Barr, 472-473, 473t  
   de la inmunodeficiencia humana, 571-572  
   del herpes simple, 463-464  
   del sarampión, 513t  
   gripal, 524-525, 525f  
   herpes humanos, 462  
 Vpr del virus de la inmunodeficiencia humana, 569t, 571-572  
 Vpu del virus de la inmunodeficiencia humana, 569t, 571-572  
 Vpx del virus de la inmunodeficiencia humana, 569t, 571-572  
 Proteinasas  
   *Coccidioides immitis*, 614-615  
   parasitarias, 723-724, 724t  
 Proteosomas, 67  
*Proteus mirabilis*, 147t-153t, 270  
 Protoescolices, 812  
 Protómeros, víricos, 396-398, 397f  
 Protoplasto, 113  
 Prototecosis, 698t, 701-702, 702f  
*Prototheca*, 698t, 701-702, 702f  
 Protozoos, 715-716, 717t, 719-720  
   intestinales y urogenitales, 718t-719t, 745-758, 746t  
   amebas, 745-748  
     *Dientamoeba fragilis*, 750  
     *Entamoeba histolytica*, 745-748, 746f-747f, 747c  
     flagelados, 748-751  
     *Giardia lamblia*, 748-750, 749f, 750c  
     *Trichomonas vaginalis*, 750-751, 751f  
   sanguíneos y tisulares, 718t-719t, 759-777, 760c  
   amebas de vida libre, 769-770, 769c, 770f  
   género *Babesia*, 765-766  
   género *Plasmodium*, 759-765  
   *Leishmania*, 770-773  
   *Sarcocystis lindemanni*, 769  
   *Toxoplasma gondii*, 766-769  
   tripanosomas, 773-774  
   tratamiento farmacológico, 738-742  
   transmisión y distribución, 718t-719t  
 Provirus en la replicación retroviral, 570-571  
*Provotella*, 346t, 347  
 PRP. Véase Fosfato, de polirribitol (PRP)  
 Prueba(s)  
   cutánea  
     de la lepromina para la lepra, 240, 244  
     tuberculínica, 243  
   de absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes (FTA-ABS), 354  
   de aglutinación microscópica (MAT), 363  
   de aglutininas frías, *Mycoplasma pneumoniae*, 367  
   de amplificación de ácidos nucleicos (AAN)  
   de bacitracina para *Streptococcus pyogenes*, 195  
   de detección de antígenos. (Véase también Diagnóstico serológico)  
     *Campylobacter*, 283  
     *Chlamydia trachomatis*, 386, 386f  
     citomegalovirus, 480  
     criptococosis, 685, 685t  
     enfermedad parasitaria, 734-735  
     género *Neisseria*, 254  
     *Haemophilus*, 300  
     *Helicobacter pylori*, 286  
     histoplasmosis, 671, 671t  
     legionela, 320  
     *Mycoplasma pneumoniae*, 366  
     *Plasmodium falciparum*, 761  
     *Streptococcus agalactiae*, 198  
     *Streptococcus pneumoniae*, 203  
     *Streptococcus pyogenes*, 195  
     virus de la rabia, 536  
   de detección del antígeno urinario de legionela, 320  
   de difusión en agar, 163  
   de dilución en caldo, 163  
   de hidróxido potásico (KOH), 20, 21t  
   de la reagina plasmática rápida (RPR), 353-354  
   de l-pirrolidonil arilamidasa (PYR)  
     enterococos, 206  
     *Streptococcus pyogenes*, 195  
   de microinmunofluorescencia (MIF) para la infección por rickettsias, 371  
   de morbilidad en la infección por *Bacillus anthracis*, 212  
   de RPR. Véase Prueba(s), de la reagina plasmática rápida (RPR)  
   de sales biliares para Enterobacteriaceae, 258  
   de solubilidad en bilis para la infección por *Streptococcus pneumoniae*, 203  
   del *Veneral Disease Research Laboratory* (VDRL), 353-354  
   diagnóstica rápida (RDT)  
     enfermedad parasitaria, 734-735  
     *Plasmodium falciparum*, 761  
   FTA-ABS. Véase Prueba(s), de absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes (FTA-ABS)  
   no treponémicas para la sífilis, 353-354  
   PYR. Véase Prueba(s), de l-pirrolidonil arilamidasa (PYR)  
   treponémicas para la sífilis, 354  
*Pseudomonas*, 288-292, 289t  
   diagnóstico de laboratorio, 292, 292f  
   enfermedades que produce, 290-292  
     transmitidas por el agua, 156t  
   epidemiología, 290  
   fisiología y estructura, 288  
   patogénesis e inmunidad, 288-290  
   tratamiento, prevención y control, 292  
*Pseudomonas aeruginosa*, 147t-153t, 288-292, 289c, 289t, 290f  
   enfermedades que produce, 293c  
   identificación preliminar, 164t  
   métodos de detección, 162t-163t  
   toxina, 142t  
 Psitacosis, 387-388, 388c, 388f  
 PSVI. Véase Partícula subviral intermedia/infecciosa (PSVI)  
 Pulgas, 156t, 818t, 831, 831f  
   agua, 820  
   transmisión  
     de enfermedades por rickettsias, 368, 369f  
     de la peste, 268-269  
 Pulmón, obtención de muestras, 729t-730t  
 Punción con aguja, entrada de bacterias, 139t  
 Punto  
   A en la traducción génica, 126-127  
   de cambio, 75-77  
   de clonación múltiple, 136-137  
   de combinación con antígenos de las inmunoglobulinas, 72-73  
   peptidilo en la traducción génica, 126-127  
 Púrpura fulminante, 182  
 Pus, 56, 58, 82  
   obtención de muestras, 158t-159t  
*Pyrenochaeta*, 656  
*Pythium insidiosum*, 698t, 702-704, 703f  
 PZA. Véase Pirazinamida (PZA)  
**Q**  
 Quemaduras, infección, 153t-155t, 291, 291f  
 Queratitis  
   bacteriana, 153t-155t  
   fúngica, 619t-620t  
   herpética, 467  
   parasitaria, 726t-727t  
 Queratoconjuntivitis  
   adenovirus, 459  
   *Chlamydia trachomatis*, 383-384  
 Quimioatrayentes, 92  
 Quimiocinas, 37, 38t, 41t, 53, 56f  
 Quimioprofilaxis  
   micobacterias, 246  
   *Streptococcus agalactiae* en la gestación, 198  
 Quimiotactismo y factores quimiotácticos, 49-50, 49t, 53, 115  
   respuesta inmunitaria antibacteriana, 79, 82c  
 Quimioterapia  
   antiparasitaria, 737-744  
   factor predisponente a las micosis oportunistas, 676t  
 Quinidina, 740  
 Quinina, 740  
 Quinolonas, 166t, 172, 172t, 739t  
 Quinupristina-dalfopristina, 165, 170t, 171-172  
 Quiste  
   amebas, 745  
   *Entamoeba histolytica*, 745-748, 746f-747f, 746t  
   *Giardia lamblia*, 748-749, 749f  
   hidatídico, 808t, 812-814  
   alveolar, 808t, 814  
   uniloculado, 808t, 812  
   *Toxoplasma gondii*, 768, 768f  
**R**  
 Radioinmunoanálisis (RIA), 30t, 32-33  
 Ratón de patas blancas, transmisión de la enfermedad de Lyme, 357

- Ravuconazol, 631t-632t, 638  
 RDT. Véase Prueba(s), diagnóstica rápida (RDT)
- Reacción(es)  
 alérgicas, 92  
*Aspergillus*, 688, 688c  
 anafilácticas, 75, 92, 93f  
 parásitos, 724t  
 atópicas, 92, 93f  
 de *quellung*, *Streptococcus pneumoniae*, 203  
 en cadena de la polimerasa (PCR), 26-27, 27f, 28t, 110-111  
 con transcriptasa inversa o retrotranscriptasa (PCR-RT), 27, 28t, 433-434  
 difteria, 225  
 en tiempo real, 27, 28t, 434  
 enfermedad micobacteriana, 244  
 enfermedad parasitaria, 735, 735t  
 infección fúngica, 630  
 infección vírica, 433-434  
*Mycoplasma* y *Ureaplasma*, 366  
 virus del papiloma humano, 450, 450t  
 linfocítica mixta, 92
- Reactividad cruzada antigénica en el síndrome de Guillain-Barré asociado a *Campylobacter*, 281
- Reactivo descontaminante en el cultivo micobacteriano, 244-245
- Receptor(es)  
 CCR5, patogénesis de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, 572-574  
 por retrovirus, 570, 571f  
 de adenovirus y virus de Coxsackie, 454  
 de citocinas en la función de los linfocitos T, 65-66  
 de interleucina 2 (IL-2R) en la función de linfocitos T, 65-66  
 de intimina translocada (Tir), 263  
 de la superficie celular de los linfocitos T, 64-66, 64f-65f, 66t  
 de linfocitos T (TCR), 44-45, 61-63  
 $\alpha/\beta$  (TCR  $\alpha/\beta$ ), 48, 52c, 63c  
 $\gamma/\delta$  (TCR  $\gamma/\delta$ ), 52c, 63  
 respuesta inmunitaria antibacteriana, 82-83, 83f  
 superantígenos, 142, 142f  
 de linfocitos T  
 de opsoninas, 55, 81-82  
 de patrones de patógenos (PPR), 53c, 54t  
 de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPR), 53, 55f, 82c  
 de poli-Ig, 75  
 de quimiocinas en la función de los linfocitos T, 65-66  
 de reconocimiento de patrones, 43  
 de retrovirus CXCR4, 570, 571f  
 de tipo *toll* (TLR), 43, 50-53, 53c, 54f, 54t, 79-80  
 del complemento  
 1 (CR1), 43  
 3 (CR3), 43  
 eritrocíticos, 65  
 inhibidor  
 citolítico de los linfocitos citolíticos espontáneos, 52-53  
 de linfocitos citolíticos espontáneos, 52-53  
 superficie celular, linfocitos T, 64-66, 64f-65f, 66t  
 víricos, 399-400, 400t
- Recién nacido. Véase Neonato
- Recogida  
 de orina de la parte media del chorro, 158t-159t  
 y estudio de muestras mediante sigmoidoscopia, 732  
 y estudio del aspirado duodenal, 732-733
- Recombinación  
 bacteriana, 129-132, 135-136, 135f  
 homóloga, 135  
 ilegítima, 135  
 legítima, 135  
 no homóloga, 135
- Recurrencia, virus del herpes simple, 465, 465c
- Regan Lowe, agar, 22t, 308
- Región  
 catalítica de la toxina diftérica, 222-223  
 de bisagra de las inmunoglobulinas, 73  
 de unión al receptor de la toxina diftérica, 222-223  
 variable de las inmunoglobulinas, 72-73
- Regla nemotécnica «púrpura es positivo», 109
- Regulador del gen accesorio (AGR), 176
- Reinicio de la replicación vírica, 406-407
- Reino Fungi, 605, 608t
- Reiter, síndrome, 385
- Reorganización, genes víricos, 407
- Reovirus, 393, 395t, 541-548, 542t  
 características específicas, 542c  
 caso clínico, 547  
 coltivirus, 546-547, 547f  
 de mamíferos, 541, 544  
 estructura, 541, 542f-543f, 543t  
 mamíferos, 544  
 orbivirus, 546-547  
 proteína de unión al virus, 400t  
 replicación, 401, 404, 542-544, 544f  
 rotavirus, 544-546, 545c-546c  
 tamaño, 396f  
 viriones, 395t
- Reparación  
 bacteriana, 132  
 de las roturas del ADN, 132  
 del ADN  
 mediante recombinación, 132  
 posreplicación, 132
- Replicación  
 ADN, bacterias, 128-129, 131f  
 fúngica, 605-609  
 parasitaria, 722-723  
 unión a las células diana, 400t  
 vírica, 398-407, 399c, 399f, 401f-402f, 404c, 404f-405f  
 inhibición por antivíricos, 437-440
- Replicasa, virus de ARN, 403
- Replicones, 132
- Represor de la toxina diftérica (DTxR), 222-223
- Rescate de marcadores, 407
- Resiquimod, 440
- Resistencia  
 a antimicrobianos. Véase Resistencia, a fármacos  
 a fármacos  
 aciclovir, 440-441  
 aminoglucósidos, 170  
 antibióticos  $\beta$ -lactámicos, 165-166  
 antifúngicos, 639-641  
 antimetabolitos, 173  
 antiparasitarios, 737-738  
*Bacillus anthracis*, 213  
 cloranfenicol, 170-171  
 Enterobacteriaceae, 260, 271  
 enterococos, 205  
 estafilococos, 175, 186-187  
 giardiasis, 750c  
 macrólidos, 170-171  
*Mycobacterium tuberculosis*, 239c  
*Plasmodium falciparum*, 761-762  
 por tratamiento antibiótico, 8  
*Pseudomonas aeruginosa*, 290  
 quinolonas, 172  
 rifampicina, 172  
*Streptococcus pneumoniae*, 203  
 tetraciclinas, 170-171  
 vancomicina, 168-169  
 a sulfadoxina-pirimetamina, 737-738  
 heterogénea de estafilococos, 186
- Resolución, vírica, 414
- Respiración  
 aerobia, 124, 124f  
 anaerobia, 124
- Respuesta antitumoral, 92
- Respuesta autoinmunitaria, 95
- Respuesta de fase aguda, 48c, 58-59, 58c, 143  
 antibacteriana, 80  
 lesión y síntomas por, 143
- Respuesta de hipersensibilidad, 92-94, 93f-95f, 93t, 95t  
 a espasmógenos, 92  
 anafiláctica, inmunoglobulina E, 75  
 infección vírica, 415  
 infecciones parasitarias, 724t  
 virus de la hepatitis B, 591
- Respuesta del huésped. Véase Respuesta inmunitaria
- Respuesta del injerto contra huésped, 92
- Respuesta inflamatoria, 42
- Respuesta inmunitaria  
 activadores y estimuladores, 37, 38t, 39c  
 anamnésica, 61-62, 78  
 antibacteriana, 79-84, 81f, 82c, 83f  
 antivírica por anticuerpos neutralizantes, 88  
 autoinmunitaria, 95  
 celular, 50-53, 51f, 52c  
 activación, 53-57, 53c, 54f-56f, 54t, 56c  
 deficiencia, infección vírica asociada, 427  
*Listeria monocytogenes* y defectos, 217, 218c  
 parásitos, 724t  
 virus, 414-415
- células, 37-46, 39f, 40t-41t  
 dendríticas, 44  
 diferenciación de las células hematopoyéticas, 37-42, 42f-43f  
 leucocitos polimorfonucleares (neutrófilos), 42-43  
 linfocitos, 44-46, 45f, 45t  
 sistema fagocítico mononuclear, 43, 44f  
 contra microorganismos infecciosos, 79-98, 80c, 81t  
 bacterianos, 79-84, 81f, 82c, 83f  
 fúngicos, 90  
 parasitarios, 91-92, 91t, 92f  
 víricos, 84-90, 85f, 86c-87c, 87f-88f, 87t, 90t, 415, 415t  
 contra parásitos, 724, 724t  
 interferencia o ubicación de los parásitos, 725, 725t  
 de refuerzo, 61-62  
 defectos, 95-99, 96f-99f, 96t  
 del huésped, 47-60, 48c, 79  
 activadores y estimuladores, 37, 38t, 39c  
 antivíricos, 440  
 asociada a la flora normal, 56-57  
 barreras a la infección, 47, 48f, 49t  
 como puente a la respuesta inmunitaria específica de antígeno, 59, 59f  
 componentes  
 celulares, 50-53, 51f, 52c  
 activación, 53-57, 53c, 54f-56f, 54t, 56c  
 solubles, 47-50, 49f-50f

defensas estafilocócicas, 176-177  
 inflamación, 57-59, 57t-58t, 58c, 58f  
 virus, 85, 414  
 específica de antígeno, 37, 61-79, 62f  
 anticuerpos, 75-78, 77f-78f  
 deficiencias, 99, 99t  
 evolución temporal, 78, 78f  
 inmunogenética, 75-77, 76f-77f  
 inmunógenos, antígenos y epitopos, 61-62  
 inmunoglobulinas, 72-75, 73f-74f, 73t-74t  
 linfocitos  
   B e inmunidad humoral, 72, 72c  
   T, 62  
   CD4, 68-71, 69f  
   CD8, 71-72  
   citolíticos espontáneos, 72  
   desarrollo, 62-63, 63c, 63f  
   inicio de las respuestas, 66-68, 66t, 67f  
   receptores de superficie celular, 64-66, 64f-65f, 66t  
   provocación bacteriana, 82-84, 83f  
   respuesta inmunitaria del huésped como puente, 59, 59f  
   virus, 88, 414  
 evasión  
   bacteriana, 84, 144-145, 144c, 145f, 145t  
   parasitaria, 92, 725, 725t  
   vírica, 89, 90t  
 hipersensibilidad, 92-94, 93f-95f, 93t, 95t  
 humoral  
   respuesta inmunitaria específica de antígeno, 72, 72c  
   virus, 88  
 innata, 47-60, 48c  
   activación, 53-57, 53c, 54f-56f, 54t, 56c  
   asociada a la flora normal, 56-57  
   barreras a la infección, 47, 48f, 49t  
   como puente a la respuesta inmunitaria específica de antígeno, 59, 59f  
 componentes  
   celulares, 50-53, 51f, 52c  
   solubles, 47-50, 49f-50f  
   defensas de los estafilococos, 176-177  
   inflamación, 57-59, 57t-58t, 58c, 58f  
   virus, 85, 414  
   y antivíricos, 440  
 Respuesta SOS en la reparación del ADN, 132  
 Respuestas inmunitarias antivíricas, 84-90, 85f, 86c-87c, 87f-88f, 87t, 90t  
 Respuestas sistémicas a las enfermedades bacterianas, 138  
 Restricción, sondas de ADN, 25-26  
 Resultados  
   falsamente negativos de pruebas serológicas, 435-436  
   falsamente positivos de pruebas serológicas, 435-436  
 Retinitis, citomegalovirus, 479  
 Retraso del crecimiento en niños, por *Escherichia coli* enteroagregativa, 263  
 Retroinfección, oxiuro, 778-779  
 Retrovirus, 395t, 567-582  
   características específicas, 569c  
   caso clínico, 581  
   clasificación, 567-568, 568t  
   complejos, 568-570  
   endógenos, 567, 568t, 581  
   estructura, 568-570, 568f-569f, 569t  
   oncogénicos, 414, 580-581, 580t  
   proteína de unión al virus, 400t  
   replicación, 405, 570-572, 570f-572f  
   viriones, 395t  
   virus de la inmunodeficiencia humana, 572-574, 573c, 573f-575f, 574t, 575c, 576t-578t, 577c-579c  
   virus linfótrofo T humano, 580-581  
 Reye, síndrome, 530  
 RFLP. Véase Polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción (RFLP)  
 Rhabdovirus, 395t, 533-537  
   características específicas, 534c, 534f  
   diagnóstico de laboratorio, 536-537  
   epidemiología, 535, 535c, 536f  
   fisiología, estructura y replicación, 405f, 533-534  
   patogénesis e inmunidad, 534-535, 534c, 535f  
   proteína de unión al virus, 400t  
   síndromes clínicos, 535-536, 536c, 536t  
   tamaño, 396f  
   tratamiento y profilaxis, 537  
   viriones, 395t  
*Rhinoclatidella*, 653t, 655  
*Rhinospodidium seeberi*, 698-699, 698t-699t, 703-705, 704f  
*Rhizomucor*, 690-691  
*Rhizopus*, 625f, 690-691, 690f  
*Rhodococcus*, 147t-153t, 162t-164t, 229t, 232-233, 232f  
*Rhodococcus equi*, 232-233  
*Rhodotorula*, 685-686  
 RIA. Véase Radioinmunoanálisis (RIA)  
 Ribavirina, 437-439, 442, 565  
 Ribosoma, bacteriano, 112  
 Ribotipificación, 110-111  
 Ribozima del virus de la hepatitis D, 595  
 Rickettsiosis exantemática americana, 368-374, 369f-370f, 369t, 371c, 371t  
 Rickettsiosis varioliforme, 368, 369f, 369t, 371t, 372, 372c  
*Rickettsia*, 368  
   diagnóstico de laboratorio, 162t-163t, 370-371  
   enfermedades que produce, 371t  
   epidemiología, 369f  
   especies importantes, 369t  
   fisiología y estructura, 368-369, 369f  
   tratamiento, prevención y control, 371-372  
*Rickettsia akari*, 368, 369t, 372, 372c  
*Rickettsia prowazekii*, 368-369, 369t, 372-373, 372c  
*Rickettsia rickettsii*, 147t-153t, 368-372, 369t, 370c  
   diagnóstico de laboratorio, 370-371  
   distribución, 369t  
   enfermedades que produce, 370, 371c, 371t  
   epidemiología, 369-370, 370f  
   patogénesis e inmunidad, 369  
   tratamiento, prevención y control, 371-372  
*Rickettsia typhi*, 368, 369t, 373  
 Rifabutina, 166t, 172  
 Rifampicina, 166t, 172, 316  
 Rimantadina, 437, 443  
   para el virus gripal, 531  
   resistencia del virus H1N1, 529  
 Rinosporidiosis, 698t, 703-705, 704c, 704f-705f  
 Rinovirus, 495, 496f, 498f, 503-504, 504c  
   receptor vírico, 400t  
 Riñón  
   infección vírica, 424c  
   lesión, infección por *Plasmodium falciparum*, 761  
 Risa sardónica, 332, 332f  
 Ritonavir, 440, 443

Ritter, enfermedad, 179  
 Rizoides, 607, 690, 690f  
 TCR. Véase Receptor(es), de linfocitos T (TCR)  
 TCR  $\alpha/\beta$ . Véase Receptor(es), de linfocitos T (TCR),  $\alpha/\beta$  (TCR  $\alpha/\beta$ )  
 Roedores, transmisión de enfermedades  
   enfermedad de Lyme, 357  
   tifus de la maleza, 373  
   tularemia, 310-311  
 Romana, signo, 776, 832  
 Roséola, 480, 481c, 481f  
 Rotavirus, 542t, 544-546, 545c-546c  
   vacuna, 102t, 106f  
*Rothia mucilaginosa*, 223t, 227, 227t  
 Rous, sarcoma, virus, 567  
 Roxitromicina, 170t, 171  
 Runyon, clasificación de las micobacterias, 235

**S**  
 Sabouraud, agar dextrosa, 22t, 23  
 Saccharomycetes, 607-608, 608t  
 Safranina en la tinción de Gram, 109  
*Saksenaana*, 690  
 Sal para el crecimiento de *Vibrio*, 273  
 Salas de manicura, infecciones micobacterianas asociadas, 243c  
*Salmonella*, 264-266, 265c  
   diagnóstico de laboratorio, 270  
   enfermedades que produce, 156t, 265-266, 266c  
   epidemiología, 264-265  
   isla de patogenicidad, 138-139  
   métodos de detección, 162t-163t  
   patogénesis e inmunidad, 264  
   tratamiento, 271  
*Salmonella dysenteriae*, 267  
*Salmonella enterica*, 147t-153t  
*Salmonella flexneri*, 267  
*Salmonella sonnei*, 267  
*Salmonella typhi*, 259f, 265-266, 266c  
   vacuna, 101, 101t  
 Sangre  
   cribado de donantes, en el control de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, 579  
   enfermedad parasitaria, 726t-727t  
   diagnóstico, 734-735  
   obtención y estudio de muestras, 157, 158t-159t  
   infección fúngica, 622t-623t  
   infección parasitaria, 729t-730t, 733-734  
   infección vírica, 430t  
   protozoos. Véase Protozoos, sanguíneos y tisulares  
   transporte de virus e infección, 410, 426, 426c  
   virus de la hepatitis C, 593  
   virus de la inmunodeficiencia humana, 576t  
 Sanguijuelas, medicinales, 278c  
 Saprobios, hongos, 605, 611  
   dimórficos endémicos, 662f, 665f  
 Saquinavir, 440, 443  
 Sarampión, 514-518  
   atípico, 516  
*Sarcobium*, 317  
*Sarcocystis*, 753, 769  
 Sarcófagos, 829-830  
 Sarcoma  
   asociado a retrovirus, 580, 580t  
   Kaposi, asociado a virus herpes, 481  
*Sarcoptes scabiei*, 823-824, 823f

- SARM. Véase *Staphylococcus aureus*, resistente a meticilina (SARM)
- Sarna, 823-824, 823f  
noruega, 823-824
- SCAF, 30-32. (Véase también Separador de células activadas por fluorescencia (SCAF))
- Scedosporium*, 653t, 656, 693, 693f
- Schistosoma*, 718t-719t, 797t, 801-805
- Schistosoma haematobium*, 729t-730t, 801-805, 803f
- Schistosoma japonicum*, 801-805, 803f
- Schistosoma mansoni*, 801-805, 802f-803f, 803c  
respuesta inmunitaria, 91t
- Schleiferella*, 340t
- Schüffner, gránulos, 763, 763f
- Schwartzman, reacción, 114-115
- Scolopendra gigantea*, 817-818
- Scopulariopsis*, 646t, 651, 693-694
- SDS-PAGE. Véase Electroforesis, en gel, de dodecil sulfato sódico-poliacrilamida (SDS-PAGE)
- Secuencia de ADN en ingeniería genética, 136
- Secuenciado, ADN, 25-28
- Secuencias de repeticiones terminales largas (LTR) de retrovirus, 568-571
- Segmentado, genoma de ARN bicatenario, 404
- Segmento  
del gen J, 75, 76f  
génico D, 75, 76f  
génico V, 75, 76f
- Senos, obtención de muestras, 158t-159t, 160
- Sensibilidad  
a fármacos mediante observación microscópica, 245  
a la infección vírica, 415-416
- Señal coestimuladora en la activación de los linfocitos T CD4, 68-70
- Separador de células activadas por fluorescencia (SCAF), 30-32
- Sepsis y septicemia, 58-59, 58f, 157  
bacteriana, 153t-155t  
gramnegativos, 143  
*Clostridium perfringens*, 330-331  
continua, 157  
*Erysipelothrix rhusiopathiae*, 218c, 220  
*Escherichia coli*, 264  
estreptocócica, 190c-191c  
intermitente, 157  
*Lactobacillus*, 343-344  
*Neisseria gonorrhoeae*, 252-253  
*Neisseria meningitidis*, 253  
*Salmonella*, 266  
*Vibrio*, 277
- Septicemia  
continua, 157  
intermitente, 157
- Seroconversión, 34, 434
- Serotipificación, 110
- Serotipo  
Hikojima de *Vibrio*, 273  
Inaba de *Vibrio*, 273  
Ogawa de *Vibrio*, 273
- Serratia*, 147t-153t, 270
- Sesquiterpenos, 739t, 741
- Seudopendicitis, *Yersinia*, 269
- Seudohifas  
fúngicas, 605, 606f  
candidiásicas, 677, 678f
- Seudópodos de amebas, 745
- Seudotipos, víricos, 407
- Seudovacuna, 487t, 488
- Shigella*, 147t-153t, 266-267, 267c
- diagnóstico de laboratorio, 270
- enfermedad transmitida  
por el agua, 156t  
por los alimentos, 156t
- métodos de detección, 162t-163t
- toxina, 142t
- tratamiento, 271
- Schwartzman, reacción, 114-115
- SIDA. Véase Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)
- Sideróforos, 260
- Sífilis  
congénita, 353  
diagnóstico de laboratorio, 353-354, 353f, 353t  
endémica, 355  
epidemiología, 351-352  
evolución clínica, 350-351, 351f-352f  
historia, 352c  
primaria, 352  
secundaria, 352-353  
terciaria (tardía), 353
- Simbiontes, hongos, 605
- Simúlido, 791-792, 828, 828f
- Sinapsis inmunitaria en la respuesta de los linfocitos T CD8, 71-72, 88-89
- Sincitios, 400, 407, 413, 429, 430f, 464-465
- Síndrome de dermatitis exfoliativa estafilocócica, 178, 180c, 180f
- Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), 567, 576-578, 577c, 577t (Véase también Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH))
- Síndrome de shock del dengue (SSD), 555
- Síndrome del shock tóxico (SST)  
*Clostridium sordellii*, asociado a abortos médicos, 338c  
estafilocócico, 177t, 180c, 180f, 182, 182c, 182f  
estreptocócico, 190c-191c, 193-194, 194c
- Síndrome hemorrágico, picadura de mosca negra, 828
- Síndrome pospoliomielitis, 497-498, 500
- Síndrome pulmonar por hantavirus, 562-563
- Síndrome respiratorio agudo grave (SRAG), 506-508, 510c
- Síndromes de mononucleosis, 426  
con negatividad de anticuerpos heterófilos, 479  
virus herpes humanos 6 y 7, 480
- Sinergia  
antifúngicos, 632c, 638  
antiparasitarios, 740  
entre antibióticos, 166c  
entre antifúngicos, 632c, 638
- Síntesis macromolecular en la replicación vírica, 401, 401f-402f
- Síntomas  
seudogripales en las viriasis, 415, 423  
sistémicos en las enfermedades víricas, 423  
y signos de enfermedad, 138
- Sinusitis  
anaerobios gramnegativos, 347  
bacteriana, 153t-155t  
fúngica, 619t-620t  
*Haemophilus influenzae*, 299f, 300  
*Streptococcus pneumoniae*, 202
- Siphonaptera*, 831
- Sisomicina, 169
- Sistema de secreción III de Enterobacteriaceae, 260
- Sistema del complemento, 43, 47-50, 49f-50f  
como causa de lesiones y síntomas, 143
- deficiencias, 96, 96f  
enfermedad meningocócica, 251
- evasión por las bacterias, 144
- hipersensibilidad  
de tipo II, 92-94, 93f  
de tipo III, 94
- infección por defectos, 96t
- respuesta inmunitaria  
a los microorganismos infecciosos, 81t
- antibacteriana, 79, 81f, 82c  
fagocítica, 80-81
- sepsis, 58f
- Sistema fagocítico mononuclear, 43, 44f  
respuesta inmunitaria antivírica, 85
- Sistema linfático, transferencia vírica, 410
- Sistema nervioso central (SNC)  
infección. (Véase también Meningitis) bacteriana, 153t-155t  
blastomycosis, 664c  
candidiásica, 681, 681t  
cisticercosis, 808, 809c  
criptococosis, 685, 685t  
Enterobacteriaceae, 259f  
fúngica, 619t-620t  
parasitaria, 726t-727t  
*Toxoplasma gondii*, 768  
*Trypanosoma*, 774-775  
vírica, 410-411, 425, 425c  
obtención y estudio de muestras, 430t, 622t-623t, 729t-730t
- S-MAC. Véase MacConkey, agar, con sorbitol (S-MAC)
- Sobreinfección bacteriana en el sarampión, 516
- Sondas de ADN, 25-28, 26f-27f, 28t, 433  
enfermedades parasitarias, 735  
virus del papiloma humano, 450, 450t
- Sondas, ADN, 25-28, 26f-27f, 28t, 433
- Sordariales, 608t
- Spe. Véase Exotoxina(s), pirógena estreptocócica (Spe)
- Spirochaetales, 147t-153t, 350-363  
*Borrelia*, 355-360, 356c, 356f-359f, 358c-360c  
especies importantes, 351t  
*Leptospira*, 360-363, 361c-362c, 361f  
*Treponema*, 350-355, 351c-352c, 351f-353f, 353t, 354c, 355f
- Splendore-Hoeppli, material, 654, 654f, 658, 658f
- Sporothrix schenckii*, 606t, 626t-627t, 635t, 652-655, 653t, 654f
- Sporozoa, 716, 717t, 752-756  
*Cystoisospora belli*, 752-753, 752f-753f  
género *Cryptosporidium*, 753-755, 753f-754f, 754c  
género *Cyclospora*, 755-756, 755f-756f  
género *Sarcocystis*, 753
- Spumavirinae, 567-568, 568t
- SRAG. Véase Síndrome respiratorio agudo grave (SRAG)
- SSD. Véase Síndrome de shock del dengue (SSD)
- Ssps. Véase Proteína(s), de invasión secretadas por salmonella (Ssps)
- SST. Véase Síndrome del shock tóxico (SST)
- Stachybotrys*, 710c, 711
- Staphylococcus aureus*, 147t-153t, 175t, 176c  
control de los genes de virulencia, 128-129, 130f  
detección de anticuerpos, 186  
enfermedad transmitida por los alimentos, 156t  
enfermedades que produce, 179-184, 180c, 180f  
artritis séptica, 184

- bacteriemia, 183-184  
 cutáneas, 182-183, 183f  
 dermatitis exfoliativa, 179-181, 180f-181f  
 empiema, 184  
 endocarditis, 183-184, 183c  
 intoxicación alimentaria, 181-182, 181c  
 neumonía, 184  
 osteomielitis, 184  
 síndrome del shock tóxico, 182, 182c, 182f  
 evasión de las defensas del huésped, 145  
 identificación preliminar, 164t  
 mecanismo de adhesión, 140t  
 métodos de detección, 162t-163t  
 resistente a meticilina (SARM), 175, 179, 183  
   genética, 135-136, 135f  
   tratamiento, 186  
 resistente a vancomicina, 186  
   genética, 135-136, 135f  
*Staphylococcus epidermis*, 175t, 184-185  
*Staphylococcus intermedius*, 189t  
*Staphylococcus lugdunensis*, 175t, 184-185, 184c  
*Staphylococcus mitis*, 189t  
*Staphylococcus mutans*, 189t  
*Staphylococcus saprophyticus*, 175t, 185  
*Stenotrophomonas maltophilia*, 147t-153t, 164t, 289t, 293-294, 293c-294c  
*Stomoxys calcitrans*, 828-829  
 Stramenopila, 715-716  
*Streptobacillus*, 147t-153t, 323c, 323t, 325-326  
*Streptococcus agalactiae*, 147t-153t, 189t, 196-198, 196c  
   enfermedades que produce, 190c-191c, 197-198  
   epidemiología, 197  
   fisiología y estructura, 196  
   inmunidad, 197  
   métodos de detección, 162t-163t  
   patogénesis, 197  
   tratamiento, prevención y control, 198  
*Streptococcus anginosus*, 189t, 199f  
*Streptococcus constellatus*, 189t  
*Streptococcus dysgalactiae*, 189t  
*Streptococcus gallolyticus*, 189t  
*Streptococcus mitis*, 190c-191c, 199f  
*Streptococcus mutans*, 115  
*Streptococcus pneumoniae*, 147t-153t, 189t, 199-204, 200c  
   colonización y migración, 201  
   enfermedades que produce, 190c-191c, 202-203, 202c, 202f  
   diagnóstico de laboratorio, 203  
   tratamiento, prevención y control, 203-204  
   epidemiología, 198  
   fisiología y estructura, 199-201, 200f  
   identificación preliminar, 164t  
   inmunidad, 201  
   mecanismo de adhesión, 140t  
   métodos de detección, 162t-163t  
   patogénesis, 201  
   vacuna, 101, 101t  
*Streptococcus pyogenes*, 147t-153t, 188-196, 189t, 190c  
   diagnóstico de laboratorio, 160, 162t-164t  
   enfermedades que produce, 190c-191c, 192-195  
   bacteriemia, 194  
   celulitis, 193  
   diagnóstico de laboratorio, 195  
   erisipelas, 193, 193f  
   faringitis, 192  
   fascitis necrosante, 193, 193f  
   fiebre reumática, 194  
   glomerulonefritis, 194-195  
   piodermia, 192-193  
   síndrome del shock tóxico, 193-194, 194c  
   supurativas, 192-194  
   transmitidas por los alimentos, 156t  
   tratamiento, prevención y control, 195-196  
   epidemiología, 192  
   fisiología y estructura, 188-189, 191f  
   inmunidad, 189-192  
   interacción con el huésped, 189-191  
   mecanismo de adhesión, 140t  
   patogénesis, 189-192  
   toxinas y enzimas, 191-192  
*Streptococcus salivarius*, 189t  
*Strongyloides stercoralis*, 718t-719t, 728-729, 729t-730t, 779t, 785-787, 785f, 787f  
 Sulconazol, 631t-632t  
 Sulfonamidas, 166t, 172-173  
 Suministro de sangre, cribado, 426c  
 Superantígenos, 84, 94-95, 142, 142f  
 Superóxido dismutasa, 228-229  
 Sustancias solubles específicas, 201  
*Syncephalastrum*, 690
- T**  
 Tábanos, 828  
   del buey, 828  
   del ciervo, 828  
*Taenia saginata*, 718t-719t, 807f, 808t, 809-810, 809f  
*Taenia solium*, 718t-719t, 723-724, 806-808, 807f-808f, 808t  
   fase larvaria, 808-809  
 TAL. Véase Transcritos asociados a la latencia (TAL) del virus del herpes simple  
 Tamaño del inóculo  
   bacterias, 138  
   parásitos, 722  
 TAP. Véase Transportador asociado al procesamiento del antígeno (TAP)  
 Taquizoítos de *Toxoplasma gondii*, 766  
 Tarántulas, 820  
 TARGA. Véase Tratamiento(s), antirretroviral de gran actividad (TARGA)  
*Tatlockia*, 317  
 TCBS. Véase Agar, sacarosa, sales biliares, tiosulfato y citrato (TCBS)  
 TCP. Véase Pílus corregulado por toxina (TCP)  
 Técnicas  
   de inmunodifusión, 29-31, 30f  
   doble, 29, 30f, 30t  
   de inmunoprecipitación para el diagnóstico serológico, 29-31, 30f  
   de precipitación para el diagnóstico serológico, 29-31, 30f  
   inmunológicas, 29-34, 30f, 30t  
   enfermedad fúngica, 629-630, 629t  
   enfermedad parasitaria, 734-735  
 Tecnología de ADN recombinante, 136-137  
 Tejido  
   destrucción por bacterias, 140-141  
   bacterias anaerobias gramnegativas, 346  
   *Streptococcus pneumoniae*, 201  
   diana en las enfermedades víricas, 410-411, 411c-412c, 411f, 421, 422f  
   infecciones víricas, 424-425, 424c
- linfático  
   asociado a los bronquios (BALT), 39-41, 42f  
   asociado a mucosas (MALT), 39-42  
   asociado al intestino (GALT), 39-41  
   urogenital, 42f  
 obtención y estudio de muestras  
   infección bacteriana, 158t-159t, 160  
   infección parasitaria, 733-734  
   protozoos. Véase Protozoos, sanguíneos y tisulares  
 Teleomorfo, 606  
 Telitromicina, 165, 170t, 171  
 Temperatura  
   diagnóstico de *Campylobacter*, 283  
   patogénesis de las enfermedades parasitarias, 723  
 Tenia, 718, 806-816  
   del buey, 807, 808t, 809-810, 809f  
   del cerdo, 807-808, 808t  
   del pez, 808t, 810-811  
*Dipylidium caninum*, 808t, 815-816  
   enana, 808t, 814-815, 814f  
   «semillas de calabaza», 808t, 815-816  
 Terapia empírica, 165  
 Terbinafina, 631t-632t, 637  
 Terconazol, 631t-632t  
 Tetanoespasmina de *Clostridium tetani*, 331-332  
 Tetanolisina de *Clostridium tetani*, 331  
 Tétanos, 327, 328t, 329c, 332, 332c, 332f-333f  
   cefálico, 332  
   vacuna, 101t, 106f, 333  
 Tetraciclinas  
   desarrollo, 165  
   enfermedades parasitarias, 741  
   fiebre recurrente, 360  
   infecciones bacterianas, 166t, 170-171, 170t  
   *Streptobacillus*, 325-326  
   tifus murino, 373  
 Tetrahidropirimidina, 739t, 742  
 TGF- $\beta$ . Véase Factor(es), de crecimiento, transformador  $\beta$  (TGF- $\beta$ )  
 TH0. Véase Linfocitos T, vírgenes (TH0)  
 Tiabendazol triclabendazol, 742  
 Tiazóolidos, 739t  
 Tifus  
   de la maleza, 369f, 369t, 371t, 373  
   epidémico, 369f, 369t, 371t, 372-373  
   esporádico, 369t  
   murino (endémico), 369f, 369t, 371t, 373  
   recidivante, 369t  
 Tigeciclina, 165, 170t, 171  
 Tigmotropismo, *Candida*, 617  
 Timidina cinasa  
   virus de la varicela-zóster, 469  
   virus del herpes simple, 468-469  
 Timo, 42f  
   desarrollo de linfocitos T, 62-63, 63f  
   diferenciación de las células hematopoyéticas, 39-41, 39f  
 Timpanocentesis, 160  
 Tinción(es), 21t  
   acidorresistente(s), 20-22, 21t, 115  
   bacterias, 20-22, 21t, 147t-153t  
   débil, 228-234  
   métodos de detección, 162t-163t  
   *Mycobacterium*, 235, 244, 244f  
   *Mycobacterium tuberculosis*, 115, 244f  
   *Nocardia*, 230f  
   *Rhodococcus*, 232f, 233  
   *Cryptosporidium*, 754, 754f  
   modificada, 21t



- Tinción(es) (*cont.*)  
 argéntica de patógenos fúngicos, 624-626, 624t, 625f  
 con anticuerpos fluorescentes, 21t, 22, 624t  
 directos (DFA), 21t  
*Legionella*, 319-320  
*Treponema pallidum*, 353t  
 con azul de toluidina O, 21t  
 con fluorocromo, 20-22  
 con hematoxilina férrica, 20, 21t  
 con naranja de acridina, 21t, 22  
 de ácido peryódico de Schiff (PAS), 624t, 625-626  
 de blanco de calcoflúor, 21t, 22, 623-624, 624f, 624t  
 de GMS. Véase Gomori, tinción de metenamina argéntica (GMS)  
 de H-E. Véase Tinción(es), de hematoxilina y eosina (H-E) de los patógenos fúngicos  
 de hematoxilina y eosina (H-E) de los patógenos fúngicos, 624t, 625-626  
 de metenamina argéntica, 21t  
 de mucicarmín, 624t  
 de PAS. Véase Tinción(es), de ácido peryódico de Schiff (PAS)  
 de violeta de cristal, 109, 111f  
 diferenciales, 20, 21t  
 fluorescentes, 21t, 22  
 hongos, 623-626, 624f-625f, 624t  
 tricrómica, 20, 21t  
 Tinsdale, medio, 225  
 Tiña, 646-647, 650-651  
 de la barba, 646-647, 646t  
 de la cabeza, 646-647, 646t, 647c, 650f  
 del cuerpo, 646-647, 646t  
 del pie, 646-647, 646t  
 inguinal, 646-647, 646t  
 negra, 644-645, 644f-645f, 646t  
 roja, 650-651, 650f  
 ungueal, 609, 646-647  
 versicolor, 643-644, 644f, 646t  
 Tioconazol, 631t-632t  
 Tir. Véase Receptor(es), de intimina translocada (Tir)  
 Título  
 anticuerpos, 34, 434  
 vírico, 432  
 TLR. Véase Receptor(es), de tipo toll (TLR)  
 TMP-SMX. Véase  
 Trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX), infección por  
 TNF- $\alpha$ . Véase Factor(es), de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )  
 TNF- $\beta$ . Véase Factor(es), de necrosis tumoral  $\beta$  (TNF- $\beta$ )  
 Tobramicina, 169-170, 170t  
 Togavirus, 393, 395t, 549-560, 550t  
 alfavirus  
 diagnóstico de laboratorio, 555  
 epidemiología, 553-555, 554c, 554f  
 estructura y replicación, 549-550, 551f-552f  
 patogénesis e inmunidad, 551-553, 552c, 553f  
 respuesta inmunitaria, 553-554  
 síndromes clínicos, 555  
 tratamiento, prevención y control, 556  
 características específicas, 550c  
 cubierta, 398  
 proteína de unión al virus, 400t  
 tamaño, 396f  
 viriones, 395t  
 virus de la rubéola, 556-559  
 congénita, 557, 558c  
 diagnóstico de laboratorio, 558  
 epidemiología, 557-558, 558c, 558t  
 patogénesis e inmunidad, 556-557, 557f  
 respuesta inmunitaria, 557  
 síndromes clínicos, 557-558, 558f, 559c  
 tratamiento, prevención y control, 558-559, 559f  
 Tolerancia  
 inmunitaria central, 61  
 periférica, 61  
 Tolnaftato, 631t-632t  
 Tormenta citocínica, 58-59, 58f, 94-95  
 Tos  
 en el sarampión, 516  
 ferina, 304-308, 307c. (Véase también *Bordetella pertussis*)  
 vacuna, 101t, 106f, 308  
 Toxicidad  
 diferencial del tratamiento antiparasitario, 737  
 mediada por endotoxina, 143c  
 oxígeno, protección de las bacterias anaerobias gramnegativas, 346  
 Toxina(s)  
 A de *Clostridium difficile*, 335-336  
 A-B, 141-143, 141f, 142t  
*Clostridium botulinum*, 333  
*Clostridium tetani*, 331-332  
*Corynebacterium diphtheriae*, 222  
*Vibrio*, 274  
 adenilato ciclasa de *Bordetella*, 142t  
 alfa  
*Clostridium perfringens*, 327-328  
 estafilocócica, 177-178  
 B de *Clostridium difficile*, 335-336  
*Bacillus anthracis*, 209-210  
*Bacillus cereus*, 213  
 bacterianas, 141  
 anaerobios gramnegativos, 346  
 beta  
*Clostridium perfringens*, 327-328  
 estafilocócica, 178  
*Bordetella pertussis*, 304, 305t  
 botulínica, 142t  
 codificada por plásmidos, 263  
 cólica, 142t, 273-274  
*Corynebacterium diphtheriae*, 222-223, 225  
 de edema *Bacillus anthracis*, 209  
 de la zónula de oclusión, 274  
 de las metaloproteasas con zinc, 290, 346  
 de tipo Shiga, 142t  
 del carbunco, 142t  
 del síndrome de shock tóxico-1 (TSST-1), 178  
 delta, estafilocócica, 178  
 dermonecrótica, *Bordetella pertussis*, 305, 305t  
 diftérica, 142t, 222-223  
 épsilon de *Clostridium perfringens*, 327-328  
 estafilocócicas, 177-178  
 exfoliativas, 178  
 exfoliativas, estafilocócicas, 177t, 178  
 fúngicas, 706-711, 707f, 708t, 709c-710c  
 gamma, estafilocócica, 178  
 iota de *Clostridium perfringens*, 327-328  
 letal de *Bacillus anthracis*, 209-210  
 necrótica de *Bacillus cereus*, 213  
 parasitarias, 723, 724t  
 preformada, 141  
*Pseudomonas aeruginosa*, 289-290  
 Shiga, 142t  
*Escherichia coli*, 263-264  
*Shigella*, 266-267  
*Streptococcus pyogenes*, 191-192  
 T-2, 708t, 710  
 termoestable  
*Bacillus cereus*, 213  
*Escherichia coli* enteroagregativa, 263  
*Escherichia coli* enterotoxigénica, 262  
 termolábil, 142t  
*Bacillus cereus*, 213  
*Escherichia coli* enterotoxigénica, 262  
 tetánica, 142t  
 tosferínica, 142t, 304, 305t  
*Toxocara cati*, 779t  
*Toxoplasma*, 729t-730t  
*Toxoplasms gondii*, 718t-719t, 766-769  
 diagnóstico de laboratorio, 729t-730t, 735t, 767-768, 768f  
 epidemiología, 766-767  
 fisiología y estructura, 766, 767f  
 respuesta inmunitaria, 91t  
 síndromes clínicos, 766c, 767  
 tratamiento, prevención y control, 768-769  
 TP-PA. Véase Aglutinación, de partículas de *Treponema pallidum* (TP-PA)  
 Trabajadores sanitarios, brote de tos ferina, 307c  
*Trachipleistophora*, 756-758  
 Tracoma, 382-384, 383c  
 Traducción, genética, 125-127, 127f  
 Transaldolasas, 125  
 Transaminasas plasmáticas en la ehrlichiosis monocítica humana, 376  
 Transcapsidación, vírica, 407  
 Transcetolasas, 125  
 Transcripción, genética, 125, 126f  
 Transcriptasa inversa, 405  
 alteración por antivíricos, 438, 440t  
 inactivación por antivíricos, 438, 440t  
 retrovírica, 568, 569c, 571  
 virus de la hepatitis B, 587-588  
 Transcritos asociados a la latencia (TAL) del virus del herpes simple, 463-464  
 Transducción en la transferencia genética bacteriana, 133-135, 134f  
 Transferencia  
 de tipo Northern, 26, 28t  
 de tipo Southern, 26, 28t, 433  
 de tipo Western, 30t, 32, 33f, 435, 435f  
 genética, 133-135, 134f  
 puntual, 26, 28t, 433  
 Transferrina, 49t  
 Transformación  
 transferencia genética bacteriana, 133-134, 134f  
 vírica, 413, 413f  
 Transfusión  
 diseminadores de virus, 426, 426c  
 citomegalovirus, 479  
 sepsis asociada, 153t-155t  
 Transglucosilasas, 116-118  
 Transmisión  
 del virus, 417-418, 417t  
 fecal-oral de las infecciones víricas, 417t, 423  
 enterovirus, 498-499, 499f  
 rotavirus, 545  
 virus de la hepatitis A, 583-585, 584t  
 respiratoria de infecciones víricas, 417t  
 virus del sarampión, 514-515, 514f  
 sexual  
*Chlamydia trachomatis*, 384  
 citomegalovirus, 479  
 enfermedad bacteriana, 139t  
 enfermedad vírica, 417t, 426, 426c  
 gonorrea, 251  
*Haemophilus*, 296, 300  
*Trichomonas vaginalis*, 750-751

- virus  
de la hepatitis B, 590  
de la hepatitis C, 593  
de la inmunodeficiencia humana, 572-573, 576, 576f  
del herpes simple, 2, 466  
del papiloma humano, 447  
transovárica de enfermedades por rickettsias, 368
- Transpeptidación, 116-118, 126-127  
Transpeptidasas, 118  
Transportador asociado al procesamiento del antígeno (TAP), 67  
Transposición en la transferencia génica bacteriana, 133, 134f  
Transposones, 133, 133f, 135-136  
Tráquea, flora microbiana, 7  
Traqueobronquitis, *Mycoplasma pneumoniae*, 365-366
- Trasplante  
diseminadores de virus, 426  
citomegalovirus, 479  
enfermedad linfoproliferativa postrasplante inducida por el virus de Epstein-Barr, 476  
infección por B19, 492c  
renal, feohifomicosis subcutánea, 659c  
respuesta inmunitaria en el rechazo, 92  
selección de órganos, control de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, 579  
tratamiento inmunodepresor, 95-96
- Trasudados, obtención de muestras, 158t-159t
- Tratamiento(s)  
antiinflamatorios, inmunodepresión, 95-96  
antirretroviral de gran actividad (TARGA), 442, 579c  
inmunodepresor, 95-96
- Traumatismo, entrada de bacterias, 139t  
«TRC y F» en el sarampión, 516
- Trematodos, 718, 796-805  
características biológicas, morfológicas y fisiológicas, 717  
diagnóstico de laboratorio, 729t-730t  
esquistosomas, 801-805, 801f-803f, 803c  
*Fasciola hepatica*, 797-798, 798c, 798f  
*Fasciolopsis buski*, 796-797, 797f-798f  
hermafroditas, 796  
importantes en medicina, 797t  
*Opisthorchis sinensis*, 799-800, 799c, 799f-800f  
*Paragonimus westermani*, 800-801, 800c, 800f-801f  
transmisión y distribución, 718t-719t
- Treponema*, 350-355, 351t  
diagnóstico de laboratorio, 353-354, 353f, 353t, 354c  
enfermedades que produce, 352-353, 352c  
fisiología y estructura, 350  
patogénesis e inmunidad, 350-351, 351f-352f  
tratamiento, prevención y control, 354-355
- Treponema carateum*, 350-355, 351t  
*Treponema pallidum*, 140t, 147t-153t, 161, 162t-163t, 350-355, 351c, 351t, 353f
- Treponema pertenuis*, 355
- Triatomas, 831-832, 831f
- Triazoles, 631t-632t, 633-636
- Trichinella spiralis*, 91t, 718t-719t, 729t-730t, 779t, 787-788, 787f
- Trichoderma*, 693
- Trichomonas vaginalis*, 718t-719t, 729t-730t, 750-751, 751f
- Trichophyton*, 646-647, 646t-647t  
*Trichophyton concentricum*, 649-650  
*Trichophyton mentagrophytes*, 646t, 647, 649f  
*Trichophyton rubrum*, 647, 649f  
*Trichophyton tonsurans*, 646t, 647, 649f  
*Trichosporon*, 645, 646t, 685-686  
Trichuriasis, 716t, 783  
*Trichuris trichiura*, 718t-719t, 779t, 782-783, 783f
- Triclabendazol, 742
- Triclosán  
antiseptia, 12, 12t  
propiedades germicidas, 13t
- Tricotecenos, 710-711, 710c
- Trifluorotimidina, 438-439, 442
- Trifluridina, 438-439
- Trifosfato de adenosina (ATP), 122-125, 123f-124f  
*Rickettsia*, 368-369
- Trimetoprima, 166t, 172
- Trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX), infección por  
*Burkholderia*, 293  
*Cyclospora*, 756  
*Nocardia*, 229c, 232  
*Stenotrophomonas maltophilia*, 294, 294c
- Tripanosomiasis, 773-774, 773c  
africana, 716t, 773-774, 773t  
americana, 773-774, 773t
- Tripomastigote, 773-774, 774f
- Triquina, 779t
- Triquinosis, 787
- Trofozoito, 745  
*Entamoeba histolytica*, 745, 746f-747f, 746t, 747-748  
*Giardia lamblia*, 748-749, 749f  
*Toxoplasma gondii*, 766  
*Trichomonas vaginalis*, 751, 751f
- Tromantadina, 437
- Trombicula autumnalis*, 825
- Trombocitopenias en la ehrlichiosis monocítica humana, 376
- Tromboflebitis, séptica, 153t-155t
- Tropheryma whippelii*, 162t-163t, 227
- Tropismo tisular  
parásitos, 722  
virus de Epstein-Barr, 472
- Trypanosoma*, 729t-730t, 773-774, 773t  
*Trypanosoma brucei*, 91t, 718t-719t  
*Trypanosoma brucei gambiense*, 773-774, 774f  
*Trypanosoma brucei rhodesiense*, 775  
*Trypanosoma cruzi*, 718t-719t, 773, 773c, 775-776, 775f  
diagnóstico de laboratorio, 729t-730t, 735t  
mecanismo de adhesión, 723t  
respuesta inmunitaria, 91t
- TSS1-1. Véase Toxina(s), del síndrome del shock tóxico-1 (TSST-1)
- Tsukamurella*, 229t, 233
- Tuberculosis, 237-239, 239f  
cavitada, 239  
epidemiología, 238, 238f  
extremadamente resistente (XDR), 245  
muy farmacoresistente, 245  
tratamiento, 245-246  
vacuna, 101t, 246
- Tubo digestivo  
flora microbiana, 7-8, 8c  
obtención de muestras  
enfermedad parasitaria, 729t-730t  
enfermedad vírica, 430t
- Tularemia, 310-312, 312c  
asociada  
a lagomorfos, 310-311, 313-314  
al gato, 310-311, 312c
- neumónica, 311-312, 312c, 313f  
oculoglandular, 311-312, 312c, 312f  
tifoidea, 311  
ulceroglandular, 311-312, 312c  
vacuna, 101t
- Tumefacciones fugaces *Loa loa*, 790
- Tzanck, frotis, 468
- U**
- Úlcera  
corneal, *Pseudomonas aeruginosa*, 291-292  
difteria cutánea, 224-225  
duodenal, *Helicobacter*, 285  
gástrica, *Helicobacter*, 285  
obtención de muestras, 158t-159t  
péptica, *Helicobacter*, 283, 284t, 285  
sífilis, 352
- Undecaprenol, 116
- Undecilenoato, 631t-632t
- Unidad(es)  
de transducción de señales para los receptores de linfocitos T, 64  
formadoras de placa, víricas, 432  
formadoras de colonias, 37-39, 39f  
lítica, 50, 50f
- Unión  
a las células diana, vírica, 399-400, 400t  
patogénesis de las enfermedades parasitarias, 723  
replicación vírica, 399-400  
bloqueo con antivíricos, 437, 438t
- Uñas, infección  
candidiásica, 680, 681t  
fúngica no dermatofítica, 651  
por *Tinea*, 646-647, 650-651, 650f
- Ureaplasma*, 364-367, 365t
- Ureasa  
*Coccidioides immitis*, 614  
*Helicobacter*, 283-284, 286
- Uretra  
anterior, flora microbiana, 8-9, 9c  
flora microbiana, 8-9, 9c
- Uretritis  
bacteriana, 153t-155t  
candidiásica, 680-681  
gonorreica, 252, 252f  
parasitaria, 726t-727t
- Uukuvirus*, 562t
- V**
- VAA. Véase Virus adenoasociados (VAA)
- VacA. Véase Citotoxina(s), vacualizante A (VacA)
- Vacuna(s)  
antimicrobianas, 99-106  
antivírica híbrida, 103  
atenuada, 101-102  
poliomielitis, 102t, 502-503  
virus de la varicela-zóster, 472
- BCG. Véase Vacuna(s), de Calmette-Guérin (BCG)
- capsular, 100-101, 102f  
contra  
*Haemophilus influenzae* de tipo B (Hib), 101, 101t, 106f, 296, 298-299  
sarampión, parotiditis y rubéola (triple vírica), 103, 106f, 518, 518c, 559
- de ADN, 99, 104
- de Calmette-Guérin (BCG), 102, 243, 246
- de la poliomielitis inactivada (VPI), 101, 102t, 106f, 502, 502f, 503t  
oral (VPO), 103, 502-503, 502f, 503t

- Vacuna(s) (*cont.*)  
 de microorganismos muertos, 99  
 de polisacárido neumocócico  
 13-valente, 203-204  
 23-valente, 203-204  
 de refuerzo, 104  
 de subunidades, 100-101  
 obtenida mediante ingeniería genética,  
 103  
 peptídicas, 103  
 proteicas, 100-101  
 de toxoide, 100-101  
 DTP. Véase Vacuna(s), frente a difteria,  
 tétanos y tosferina (vacuna DTP)  
 frente a difteria, tétanos y tosferina  
 (vacuna DTP), 225-226  
 inactivada, 100-101, 100t-101t, 102f  
 diferencia con vacuna viva, 100t  
 polivalente, 199-201  
 termosensibles, 102  
 tifoidea, 101t  
 triple vírica. Véase Vacuna(s), contra,  
 sarampión, parotiditis y rubéola  
 (triple vírica)  
 viva, 99, 101-103, 102t  
 diferencia con vacuna inactivada, 100t  
 y vacunación, 99-106  
 adyuvantes, 61  
 calendario recomendado, 106f  
 Calmette-Guérin (BCG), 102, 243, 246  
 carbunco, 213  
 de subunidades, 100-101  
 difteria, 225-226  
 tétanos y tos ferina, 225-226  
 fiebre amarilla, 102t, 556  
*Haemophilus influenzae* de tipo B, 101,  
 101t, 106f, 296, 298-299  
 inactivadas, 100-101, 100t-101t, 102f  
 micobacteriana, 246  
 neumocócica, 101t, 106f, 201-204  
 perspectivas futuras, 103-104  
 poliovirus, 502, 502f, 503t  
 polivalentes, 199-201  
 problemas con su uso, 104, 104c  
 programas de vacunación, 104, 104c,  
 106f  
 rubéola, 559, 559f  
 tétanos, 101t, 106f, 333  
 tipos de vacunación, 99-104  
 tos ferina, 101t, 106f, 308  
 viruela, 487  
 virus  
 de la hepatitis A, 101, 102t, 106f,  
 586  
 de la hepatitis B, 102t, 106f, 592  
 de la inmunodeficiencia humana,  
 desarrollo, 580  
 de la rabia, 101, 102t, 537  
 de la varicela-zóster, 102t, 103, 106f,  
 472  
 del papiloma humano, 102t, 103,  
 450  
 del sarampión, 102t, 103, 106f, 518  
 gripal, 101, 102t, 103, 106f, 531  
 vivas, 99, 101-103, 102t  
*Yersinia pestis*, 271  
 Vacunología inversa, 104  
 Vacuola  
 fagocítica, 55  
 respuesta inmunitaria antibacteriana,  
 81-82  
 microsporidios, 756  
 parasitofora de los microsporidios, 756  
 Vagina  
 flora microbiana, 9, 9c  
 infección  
 bacteriana, 153t-155t  
 candidiásica, 680, 681t  
 parasitaria, 726t-727t  
*Trichomonas vaginalis*, 751  
 Valaciclovir, 440-441, 468, 472  
 Valganciclovir, 441, 480  
 Válvulas cardíacas artificiales, endocarditis,  
 184-185  
 Vancomicina, infección por, 118, 166t,  
 168-169  
*Bacillus cereus*, 214  
*Clostridium difficile*, 337  
*Streptococcus pneumoniae*, 203  
 Vapor de gas como esterilizante, 11, 12t  
 Variaciones/deriva antigénica, 4-5  
 Enterobacteriaceae, 260  
 evasión  
 de las bacterias ante la respuesta  
 inmunitaria, 144  
 de los parásitos ante la respuesta  
 inmunitaria, 725  
 de los virus ante la respuesta  
 inmunitaria, 90t  
 virus gripal, 527-528, 528t  
 Varicela, 469-471, 470f-471f, 481c. (Véase  
 también Virus de la varicela-zóster [VVZ])  
 Variola. Véase Viruela  
 Variolización, 487  
 VB. Véase Enfermedad(es), por el virus de  
 Borna (VB)  
 VBG-C. Véase Virus BG-C (VBG-C)  
 VCA. Véase Antígeno(s), de la cápside  
 vírica (VCA)  
 VDRL. Véase Prueba(s), del Venereal  
 Disease Research Laboratory (VDRL)  
 VEB. Véase Epstein-Barr, virus (VEB)  
 Vectores de expresión en ingeniería genética,  
 136  
*Veillonella*, 345, 346t  
 Vejiga, colonización o infección por *Candida*,  
 680-682  
 Veneno, araña viuda negra, 821  
 Verruga(s)  
 anogenitales, 446, 448-450, 448f, 449t,  
 450f  
 genitales, 446, 448-450, 448f, 449t, 450f  
 peruana, 322, 323c  
 plantar, 449t  
 virus del papiloma humano, 445, 448,  
 449t, 450f  
 anogenital, 448  
 desarrollo, 446, 447f  
 diagnóstico de laboratorio, 450  
 epidemiología, 446-447  
 patogénesis, 446  
 virus del polio, 452c  
 Vesículas hijas *Echinococcus granulosus*, 812  
 VHA. Véase Virus de la hepatitis A (VHA)  
 VHB. Véase Virus de la hepatitis B (VHB)  
 VHC. Véase Virus de la hepatitis C (VHC)  
 VHD. Véase Virus de la hepatitis D (VHD)  
 VHE. Véase Virus de la hepatitis E (VHE)  
 VHH-6. Véase Virus herpes,  
 humano, 6 (VHH-6)  
 VHH-7. Véase Virus herpes,  
 humano, 7 (VHH-7)  
 VHH-8. Véase Virus herpes,  
 humano, 8 (VHH-8)  
 VHS. Véase Virus del herpes simple (VHS)  
 Vía  
 alternativa del complemento, 47-48, 49f  
 respuesta inmunitaria antibacteriana, 79  
 clásica del complemento, 47-49, 49f  
 hipersensibilidad de tipo II, 92-94  
 complementaria de la properdina, 47  
 del complemento de la lectina, 48, 49f  
 del fosfato de pentosa, 125  
 glucolítica, 122-123, 123f  
*Vibrio*, 273  
 caso clínico, 279  
 diagnóstico de laboratorio, 162t-163t,  
 277-278  
 enfermedades que produce, 274t,  
 276-277, 276c  
 transmitidas por el agua, 156t  
 epidemiología, 275-276  
 especies importantes, 274t  
 factores de virulencia, 275t  
 serogrupos, 273  
 tratamiento, prevención y control, 278  
*Vibrio cholerae*, 147t-153t, 273, 274c, 274t  
 enfermedades que produce, 276-277,  
 276c  
 transmitidas por los alimentos, 156t  
 epidemiología, 275-276  
 factores de virulencia, 275t  
 fisiología y estructura, 273  
 mecanismo de adhesión, 140t  
 métodos de detección, 162t-163t  
 patogénesis e inmunidad, 274-275  
 toxina, 142t  
 tratamiento, prevención y control, 278  
 vacuna, 101t  
*Vibrio parahaemolyticus*, 147t-153t, 273,  
 274t, 275c  
 enfermedades que produce, 276c-277c,  
 277  
 transmitidas por los alimentos, 156t  
 factores de virulencia, 275t  
 fisiología y estructura, 273  
 patogénesis e inmunidad, 275  
 tratamiento, prevención y control, 278  
*Vibrio vulnificus*, 147t-153t, 273, 274t, 275c  
 enfermedades que produce, 276c-277c,  
 277  
 transmitidas por los alimentos, 156t  
 factores de virulencia, 275t  
 fisiología y estructura, 273  
 tratamiento, prevención y control, 278  
 VIH. Véase Virus de la inmunodeficiencia  
 humana (VIH)  
 Viremia, 410  
 alfavirus y flavivirus, 553, 553f  
 anticuerpos para la prevención, 88  
 Virión  
 coronavirus, 506  
 desorganización por antivíricos, 437, 438t,  
 440  
 estructura, 393-398, 396c, 396f  
 virus de la hepatitis B, 586-587, 587f  
 Viropelexia, 400  
 Viruela, 484-488, 486c-487c, 486f-487f.  
 (Véase también Poxvirus)  
 de Tana, 487t  
 por virus Yaba, 487t  
 símica, 487t, 488  
 vacuna, 102, 102t, 487t, 488  
 Virus, 3. Véanse también virus y  
 enfermedades específicos  
 ADN, 393, 394f, 394t-395t, 817  
 replicación, 401-403, 403c  
 aislamiento y cultivo, 430-433, 431c  
 ARNm, 393-394, 394f, 395t  
 replicación, 403-405  
 cápside, 396-398, 397f  
 clasificación, 393, 394c, 394f, 395t  
 control de la diseminación, 419, 443-444  
 definición, 394c  
 desinfectantes y antisépticos para el  
 control, 13t  
 diámetro, 817  
 estructura, 393-398, 394f, 396c, 396f  
 evasión de la respuesta inmunitaria, 89,  
 90t  
 genética, 407-408, 407f

- inmunopatogénesis, 89-90  
 lentos, 598-602  
 mantenimiento en la población, 418  
 oncogénicos, 413-414, 413f, 427  
 propiedades, 394c  
 recubiertos, 398, 398f  
 replicación, 398-407  
   ADN, 401-403  
   ARN, 403-405, 404c, 404f-405f  
   ensamblado, 406  
   liberación, 406  
   pasos, 398-399, 399c, 399f  
   penetración, 400  
   pérdida de la cubierta, 400-401  
   reinicio, 406-407  
   síntesis de macromoléculas, 401, 401f-402f  
   síntesis proteica, 405-406  
   unión a células diana, 399-400, 400t  
 respuestas inmunitarias, 84-90, 85f, 86c-87c, 87f-88f, 87t, 90t  
 teratógenos, 427-428  
 transmisión, 417-418, 417t  
 usos terapéuticos, 408  
 Virus adenoasociados (VAA), 490  
 Virus B, 481  
 Virus B19, 490-494, 491c-492c, 491f, 493f  
 Virus BG-C (VBG-C), 594  
 Virus BK, 445, 446t, 448c, 450-453. (Véase también Virus del poliovirus)  
 Virus de ADN, 3, 393, 394f, 394t-395t  
   replicación, 401-403, 403c  
   inhibición por antiviricos, 438t  
   tamaños, 396f  
   viriones, 395t  
 Virus de ARN, 3, 393, 394f, 395t  
   cubierta, 398  
   inhibición de la síntesis con antiviricos, 437-438  
   replicación, 403-405, 404c, 404f-405f  
   tamaños, 396f  
 Virus de chikungunya, 550t, 555  
 Virus de Coxsackie, 495, 498f, 500-501, 501c, 501f  
 Virus de Hendra, 522  
 Virus de Junín, 564  
 Virus de la encefalitis  
   de California, 562, 562t, 564f  
   de La Crosse, 563, 564f  
 Virus de la estomatitis papulosa bovina, 487t  
 Virus de la hepatitis, 584t  
 Virus de la hepatitis A (VHA), 583-586, 584t  
   diagnóstico de laboratorio, 586  
   epidemiología, 585, 585c  
   estructura, 584, 584c, 584f  
   patogénesis, 584-585, 585f  
   replicación, 584  
   síndromes clínicos, 585-586, 586f  
   tratamiento, prevención y control, 586  
   vacuna, 101, 102t, 106f, 586  
 Virus de la hepatitis B (VHB), 583, 584t, 586-593  
   diagnóstico de laboratorio, 592, 592t  
   epidemiología, 589-590, 590c, 590f, 593c  
   estructura, 586-587, 587f  
   oncogénico, 414, 427  
   patogénesis e inmunidad, 588-589, 589f  
   replicación, 587-588, 588f  
   síndromes clínicos, 590-592, 591f  
   tratamiento, prevención y control, 440t, 592-593  
   vacuna, 102t, 106f, 592  
 Virus de la hepatitis C (VHC), 440t, 583, 584t, 592-594, 593c-594c, 594f  
   oncogénico, 414  
 Virus de la hepatitis D (VHD), 583, 584t, 593c, 594-596, 595f, 596c  
 Virus de la hepatitis E (VHE), 584t, 585c, 596  
 Virus de la hepatitis G, 594  
 Virus de la inmunodeficiencia  
   humana (VIH), 567, 572-574  
   absceso hepático amebiano, 747c  
   análisis mediante transferencia de Western blot, 435f  
   como factor predisponente a micosis oportunistas, 676t  
   complejo de *Mycobacterium avium*, 241-242, 242c, 242f  
   diagnóstico de laboratorio, 578, 578t  
   distribución geográfica, 575, 575f  
   epidemiología, 574-576, 575c, 575f  
   estructura, 568, 568f-569f, 570  
   infección por  
     *Bartonella*, 322  
     *Cryptococcus neoformans*, 684-685  
     *Cryptosporidium*, 754  
     *Toxoplasma gondii*, 767-768  
   microsporidios, 757  
   patogénesis e inmunidad, 572-574, 573c, 573f-574f, 574t  
   poblaciones con mayor riesgo, 576  
   receptor vírico, 400t  
   replicación, 570f-572f, 571-572  
   síndromes clínicos, 576-578, 577c, 577t  
   transmisión, 575-576, 576t  
   tratamiento, prevención y control, 440t, 578-580, 577c-579c  
   tuberculosis, 239  
   vacuna, desarrollo, 580  
 Virus de la parotiditis, 519-520, 519c-521c, 520f  
   vacuna, 102t, 103, 106f  
 Virus de la rabia, 533-537, 534c-536c, 534f-535f  
   cuerpos de inclusión de Negri, 431f, 536  
   receptor vírico, 400t  
   vacuna, 101, 102t, 537  
 Virus de la rubéola, 550t, 556-559, 559c  
   congénito, 557, 558c  
   diagnóstico de laboratorio, 558  
   epidemiología, 557-558, 558c, 558t  
   patogénesis e inmunidad, 556-557, 557f  
   respuesta inmunitaria, 557  
   síndromes clínicos, 557-558, 558f, 559c  
   tratamiento, prevención y control, 558-559, 559f  
   vacuna, 102t, 103, 106f  
 Virus de la varicela-zóster (VVZ), 469-472  
   diagnóstico de laboratorio, 471-472  
   epidemiología, 470, 471c  
   estructura y replicación, 469  
   patogénesis e inmunidad, 469-470, 470c, 470f  
   síndromes clínicos, 470-471, 471f, 481c  
   tratamiento, prevención y control, 440t, 469c, 472  
   vacuna, 102t, 103, 106f, 472  
 Virus de Lassa, 440t, 564  
 Virus de Machupo, 564-565  
 Virus de Nipah, 522  
 Virus de Sindbis, 550t  
 Virus del bosque Semliki, 550t, 552f  
 Virus del dengue, 550t, 552c, 555  
 Virus del herpes simple (VHS), 463-469  
   cuerpos de inclusión de tipo A de Cowdry, 431f  
   diagnóstico de laboratorio, 31f, 468, 468t  
   efectos citopatológicos, 432f  
   epidemiología, 465-466, 465c-466c  
   neonatal, 466, 466c, 468-469  
   patogénesis e inmunidad, 464-465, 464c-465c  
   proteínas, 463  
   receptor vírico, 400t  
   recurrencia, 465, 465c  
   replicación, 402f, 463-464  
   síndromes clínicos asociados, 464f, 466-468, 466f-467f, 481c  
   tratamiento, prevención y control, 440t, 468-469, 469c  
 Virus del papiloma humano (VPH), 394t, 445-450, 446t  
   diagnóstico de laboratorio, 450, 450t  
   enfermedades que produce, 448-450, 449t, 450f  
   epidemiología, 446-447, 449c  
   estructura y replicación, 445-446, 447f  
   patogénesis, 446, 448c, 448f-449f  
   propiedades específicas, 446c  
   tratamiento, prevención y control, 440t, 450  
   vacuna, 102t, 103, 450  
   viriones, 395t  
 Virus del poliovirus, 394t, 446t, 450-453  
   diagnóstico de laboratorio, 452  
   enfermedades que produce, 452, 452c-453c  
   epidemiología, 449c, 451-452  
   estructura y replicación, 450-451, 451c, 451f  
   patogénesis, 451, 452f  
   propiedades específicas, 446c  
   tratamiento, prevención y control, 452-453  
   viriones, 395t  
 Virus del sarampión, 514-518, 521c  
   diagnóstico de laboratorio, 517-518  
   epidemiología, 515-516, 515c  
   patogénesis e inmunidad, 514-515, 514c, 514f-515f  
   proteínas codificadas por el virus, 513t  
   síndromes clínicos, 516-517, 516f-517f, 516t, 517c  
   tratamiento, prevención y control, 518, 518c  
   vacuna, 102t, 103, 106f, 518  
 Virus delta, 395t, 583, 584t  
   replicación, 405  
 Virus Ébola, 537-538, 537f, 538c  
 Virus equino  
   occidental, 550, 550t, 552c  
   oriental, 550, 550t  
   venezolano, 550t  
 Virus gripal, 422-423, 524-532  
   características específicas, 525c  
   caso clínico, 531-532  
   diagnóstico de laboratorio, 530-531, 531t  
   epidemiología, 527-529, 528f, 528t, 530c  
   estructura y replicación, 524-526, 525f-526f, 526t  
   patogénesis e inmunidad, 526-527, 526c, 527f  
   receptor vírico, 400t  
   síndromes clínicos, 529-530, 529c-530c, 530t  
   tratamiento, prevención y control, 440t, 531  
   vacuna, 101, 102t, 103, 106f, 531  
 Virus H1N1, 528-529, 528f  
 Virus herpes  
   asociado a sarcoma de Kaposi, 481  
   humano, 394t, 461-483  
   6 (VHH-6), 480, 481c, 481f

- Virus herpes (*cont.*)  
 7 (VHH-7), 480, 481c  
 8 (VHH-8), 481  
   oncogénico, 414  
   asociados a sarcoma de Kaposi, 481  
   características específicas, 462c  
   citomegalovirus, 477-480, 477c-478c, 478f-479f, 478t-479t  
   cubierta, 398  
   del tegumento, 461  
   estructura, 461, 462f-463f  
   propiedades distintivas, 462t  
   proteína de unión al virus, 400t  
   replicación, 461-463  
   síndromes clínicos, 481c  
   tamaño, 396f  
   viriones, 395t  
 virus de Epstein-Barr, 472-476  
   diagnóstico de laboratorio, 476, 476c, 477t  
   epidemiología, 474-475, 475c  
   estructura y replicación, 472-473  
   marcadores, 473t  
   patogénesis e inmunidad, 473-474, 473c, 474f  
   síndromes clínicos, 475-476, 475c, 475f  
   tratamiento, prevención y control, 476  
 virus de la varicela-zóster, 469-472  
   diagnóstico de laboratorio, 471-472  
   epidemiología, 470, 471c  
   estructura y replicación, 469  
   patogénesis e inmunidad, 469-470, 470c, 470f  
   síndromes clínicos, 470-471, 471f  
   tratamiento, prevención y control, 472  
 virus del herpes simple, 463-469  
   diagnóstico de laboratorio, 468, 468t  
   epidemiología, 465-466, 465c-466c  
   patogénesis e inmunidad, 464-465, 464c-465c  
   proteínas, 463  
   replicación, 463-464  
   síndromes clínicos asociados, 464f, 466-468, 466f-467f  
   tratamiento, prevención y control, 440t, 468-469, 469c  
   simio (virus B), 481  
 Virus JC, 445, 446t, 448c, 450-453. (*Véase también* Virus del polio)ma)  
 Virus lentos, 416  
   no convencionales, 598-602, 599t  
   diagnóstico de laboratorio, 601  
   enfermedades que producen, 599c, 601, 601c, 601f  
   epidemiología, 599-601, 600c  
   estructura y fisiología, 598-599, 599t  
   patogénesis, 599, 599c, 600f  
   tratamiento, prevención y control, 601  
 Virus linfótrofo T humano 1 (VLTH-1), 414, 427, 569f, 571, 572f, 580-581  
 Virus Marburg, 537-538  
 Virus natural, 407  
 Virus Norwalk, 508-509, 510c, 510f  
 Virus oncogénicos, 413-414, 413f, 427  
   retrovirus, 580-581, 580t  
   virus del papiloma y virus del polio)ma, 445-446, 448-450  
 Virus paragripal, 518-519, 518c-519c  
 Virus parental, 407  
 Virus RA-1, 490  
 Virus respiratorio sincitial (VRS), 440t, 521-522, 521c, 522t  
 Virus Sin Nombre, 562-563, 562t  
 Virus SV40, 450, 451f. (*Véase también* Virus del polio)ma)  
 Virus terapéuticos, 408  
   adenovirus, 459-460  
   virus teratogénicos, 427-428  
   rubéola, 557  
 Virus tumoral de ARN, 580  
 Virus viruela vacuna, 484-485, 485f-486f, 487t, 488, 488c  
 VLA. *Véase* Antígeno(s), muy tardíos (VLA)  
 VLTH-1. *Véase* Virus linfótrofo T humano 1 (VLTH-1)  
 Vómitos por *Escherichia coli* enterohemorrágica, 263  
 Voriconazol, 631t-632t, 635t, 636  
 VPH. *Véase* Virus del papiloma humano (VPH)  
 VPI. *Véase* Vacuna(s), de la poliomiélitis, inactivada (VPI)  
 VPO. *Véase* Vacuna(s), de la poliomiélitis, oral (VPO)  
 VRS. *Véase* Virus respiratorio sincitial (VRS)  
 Vulvovaginitis  
   candidiásica, 681t  
   fúngica, 619t-620t  
 VVZ. *Véase* Virus de la varicela-zóster (VVZ)  
 VZlg. *Véase* Inmunoglobulina frente a la varicela-zóster (VZlg)
- W**  
 Waldeyer, anillo, 42f  
 Waterhouse-Friderichsen, síndrome, 253  
 Weil, enfermedad, 361  
 Weil-Felix, prueba como infección por rickettsias, 371  
 Whipple, enfermedad, 227  
 Winterbottom, signo, 774  
 Wright-Giemsa, tinción, 20, 21t
- Wuchereria bancrofti*, 91t, 718t-719t, 728-729, 779t, 788-790
- X**  
 XDR. *Véase* Tuberculosis, extremadamente resistente (XDR)  
 Xenodiagnóstico de las enfermedades parasitarias, 735-736
- Y**  
*Yersinia*, 267-269, 268c-269c  
   diagnóstico de laboratorio, 270-271  
   enfermedad transmitida por el agua, 156t  
   por los alimentos, 156t  
   métodos de detección, 162t-163t  
   vacunas, 101t  
*Yersinia enterocolitica*, 267-269  
*Yersinia pestis*, 267-269  
   vacuna, 271  
*Yersinia pseudotuberculosis*, 267-269  
 Yeyuno, enfermedad por *Campylobacter*, 281  
 Yodo en la tinción de Gram, 109, 111f  
 5-Yododesoxiuridina, 438-439  
 Yodóforos, 13-14  
   antiseptia, 12, 12t  
   desinfección, 12t  
   propiedades germicidas, 13t
- Z**  
 Zanamivir, 440, 443, 531  
 Ziehl-Neelsen, tinción, 20-22, 21t, 244  
 Zona de equivalencia en el diagnóstico serológico, 29  
 Zoonosis. (*Véase también* Enfermedad(es), parasitaria)  
   alfavirus, 549, 554, 554f  
   *Bartonella*, 322  
   *Borrelia*, 358  
   *Brucella*, 310, 314c, 315  
   bunyavirus, 562, 562t  
   *Campylobacter*, 282, 282t  
   dermatofitos, 648, 648t  
   flavivirus, 549, 554, 554f  
   *Francisella*, 310-311, 311c, 313-314  
   infección vírica, 417t, 418, 426-427, 427t  
   *Leptospira*, 362  
   peste, 268-269  
   *Sporothrix schenckii*, 652  
   viral, 426-427, 427t  
   virus  
     de la enfermedad de Borna, 539  
     de la rabia, 534-535, 536f  
 Zóster, 469-471, 471f

## **Instrucciones para el acceso en línea**

**Gracias por su compra. Este libro electrónico de Elsevier incluye el acceso a contenido *online* complementario. Por favor, haga [click aquí](#) (o vaya a [ebooks.elsevier.com](http://ebooks.elsevier.com)) para solicitar un código de activación y siga las instrucciones de registro para acceder al contenido *online*.**