

WDS

Antología Microbiología y Parasitología
humana

Nombre de la materia: Microbiología y
Parasitología humana

Licenciatura: Medicina Humana

Semestre: segundo semestre

marco estratégico de referencia

antecedentes históricos

nuestra universidad tiene sus antecedentes de formación en el año de 1979 con el inicio de actividades de la normal de educadoras “Edgar robledo Santiago”, que en su momento marcó un nuevo rumbo para la educación de Comitán y del estado de Chiapas. nuestra escuela fue fundada por el profesor de primaria Manuel albores Salazar con la idea de traer educación a Comitán, ya que esto representaba una forma de apoyar a muchas familias de la región para que siguieran estudiando.

en el año 1984 inicia actividades el cbtis Moctezuma Ilhuicamina, que fue el primer bachillerato tecnológico particular del estado de Chiapas, manteniendo con esto la visión en grande de traer educación a nuestro municipio, esta institución fue creada para que la gente que trabajaba por la mañana tuviera la opción de estudiar por las tardes.

la maestra Martha Ruth alcázar mellanes es la madre de los tres integrantes de la familia albores alcázar que se fueron integrando poco a poco a la escuela formada por su padre, el profesor Manuel albores Salazar; Víctor Manuel albores alcázar en septiembre de 1996 como chofer de transporte escolar, Karla Fabiola albores alcázar se integró como profesora en 1998, Martha patricia albores alcázar en el departamento de finanzas en 1999.

en el año 2002, Víctor Manuel albores alcázar formó el grupo educativo albores alcázar s.c. para darle un nuevo rumbo y sentido empresarial al negocio familiar y en el año 2004 funda la universidad del sureste.

la formación de nuestra universidad se da principalmente porque en Comitán y en toda la región no existía una verdadera oferta educativa, por lo que se veía urgente la creación de una institución de educación superior, pero que estuviera a la altura de las exigencias de los jóvenes que tenían intención de seguir estudiando o de los profesionistas para seguir preparándose a través de estudios de posgrado.

nuestra universidad inició sus actividades el 18 de agosto del 2004 en las instalaciones de la 4ª avenida oriente sur no. 24, con la licenciatura en puericultura, contando con dos grupos de cuarenta alumnos

cada uno. en el año 2005 nos trasladamos a nuestras propias instalaciones en la carretera Comitán – Tzimol km. 57 donde actualmente se encuentra el campus Comitán y el corporativo Uds., este último, es el encargado de estandarizar y controlar todos los procesos operativos y educativos de los diferentes campus, sedes y centros de enlace educativo, así como de crear los diferentes planes estratégicos de expansión de la marca a nivel nacional e internacional.

nuestra universidad inició sus actividades el 18 de agosto del 2004 en las instalaciones de la 4ª avenida oriente sur no. 24, con la licenciatura en puericultura, contando con dos grupos de cuarenta alumnos cada uno. en el año 2005 nos trasladamos a nuestras propias instalaciones en la carretera Comitán – Tzimol km. 57 donde actualmente se encuentra el campus Comitán y el corporativo Uds., este último, es el encargado de estandarizar y controlar todos los procesos operativos y educativos de los diferentes campus, así como de crear los diferentes planes estratégicos de expansión de la marca.

misión

formar a médicos con capacidades resolutorias de índole humana, ambiental, social y ética, con base en criterios de calidad y excelencia establecidos tanto en su proceso de enseñanza como en sus programas académicos, con amplio espíritu de servicio y con necesidad de actualización continua de sus conocimientos.

visión

ser una de las mejores instituciones de educación en salud en la región y en cada uno de los lugares donde se poseione, reconocida por sus procesos de calidad y gestión contribuyendo en la asistencia, docencia e investigación a favor de la sociedad.

valores

- ética
- humanismo
- justicia
- autonomía
- profesionalismo

escudo



el escudo de la Uds., está constituido por tres líneas curvas que nacen de izquierda a derecha formando los escalones al éxito. en la parte superior está situado un cuadro motivo de la abstracción de la forma de un libro abierto.

eslogan

“mi universidad” pasión por educar

albores



es nuestra mascota, un jaguar. su piel es negra y se distingue por ser líder, trabaja en equipo y obtiene lo que desea. el ímpetu, extremo valor y fortaleza son los rasgos que distinguen.

Nombre: Microbiología y Parasitología humana

Objetivo: identificar los microorganismos de importancia médica para que los relacione con la patogénesis de las enfermedades infecciosas su diagnóstico y prevención

ÍNDICE

- I. desarrollo histórico de la microbiología y parasitología
 - I.1 Antón van Leeuwenhoek
 - I.2 Louis Pasteur
 - I.3 Roberto Koch
 - I.4 Alexander Fleming
 - I.5 Edward Jenner
 - I.6 Carlos Chagas
 - I.7 Maximiliano Ruiz Castañeda
 - I.8 Girolamo Fracastoro
 - I.9 clasificación bacteriana
 - I.10 características de la célula eucariota y procariota
 - I.11 clasificación morfológica de las bacterias
 - I.12 clasificación de las bacterias por su pared celular
 - I.13 clasificación bacteriana de acuerdo a sus nutrientes
 - I.14 clasificación bacteriana de acuerdo a su temperatura
 - I.15 clasificación bacteriana de acuerdo a sus requerimientos de oxígeno
 - I.16 tipo de reproducción bacteriana
 - I.17 curva de crecimiento bacteriano
 - I.18 terminología patogenicidad, patogenicidad, virulencia
 - I.19 flora normal y flora patógena
 - I.20 esterilización, desinfección y asepsia
 - I.21 estudio del microscopio óptico, electrónico, contraste de fases, campo claro, campo oscuro, fluorescencia.

unidad II

2.0 mecanismo de defensa e inmunidad

2.1 vacunas antimicrobianas

2.2 antibióticos

2.2.1 inhibición de la síntesis de la pared celular

2.2.2 inhibición de la síntesis de proteínas

2.2.3 inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos

2.3.4 inhibición de la membrana celular

3.0 bacterias causantes de infecciones de vías respiratorias

3.1 sthapylococos

3.2 estreptococos

3.3 corynebacterium diptheriae

3.4 mycobacterium tuberculosis.

unidad III

4.0 bacterias causantes de infecciones de vías urinarias

4.1 treponema pallidum

4.2 chlamydia trachomatis

4.3 bacterias causantes de diarreas

4.4 salmonella tiphy y paratiphy

4.5 shigella disynteríae

4.6 Vibrio cholera.

5.0 micología

5.1 clasificación de los hongos

5.1.2 clasificación de levaduras, mohos y setas

5.3 clasificación y estructura de los hongos

5.4 micosis superficiales

5.4.1 tiñas de la cabeza, tiña de la barba, tiña de la cara, tiña del cuerpo, tiña de las manos, tiña de los pies

5.5 *Candida albicans*

5.6 micosis subcutáneas

5.7.1 cromomicosis, esporotricosis, micetoma

unidad IV

6.0 clasificación de los parásitos

6.1 *Entamoeba histolytica*

6.2 *Giardia lamblia*

6.3 *Trichomonas vaginalis*

6.4 *Toxoplasma gondii*

6.5 *Plasmodium vivax* y *falciparum*

6.6 *Trypanosoma cruzi*

6.7 leishmaniasis

6.8 *Enterobius vermicularis*

6.9 *Ascaris lumbricoides*

7.0 clasificación y estructura de los virus

7.1 papilomavirus

7.2 adenovirus

7.3 herpes virus

1.0 DESARROLLO HISTÓRICO DE LA BIOLOGÍA MOLECULAR

la microbiología es la ciencia que estudia un conjunto heterogéneo de organismos que tienen en común su tamaño microscópico.

microbiología medica: es una rama de la microbiología que se encarga del estudio de los microorganismos y la asociación clínica que estos tienen, así como los mecanismos que usan para causar daño.

aunque los microorganismos se originaron hace aproximadamente 4.000 millones de años, la microbiología es relativamente una ciencia joven.

los primeros microorganismos se observaron hace 300 años y sin embargo pasaron unos 200 años hasta que se reconoció su importancia.

origen de los microorganismos

1.1 Antón van Leeuwenhoek

abiogénesis los que apoyaban esta teoría creían que la vida se generaba a partir de materia no viva

biogénesis los animálculos se originaban, como ocurre en formas de vida superiores, a partir de animálculos padres.

1.2 LOUIS PASTEUR

Louis Pasteur el que zanjó definitivamente la controversia en 1864 al utilizar matraces con un tubo largo y curvado llamados "cuello de cisne". el aire pasaba libremente a través del cuello, pero los microorganismos no aparecían en la solución ya que las partículas de polvo y microorganismos sedimentaban en el recodo del cuello.

Luis Pasteur, químico francés, propuso la teoría vitalísima y demostró que las células viables de levaduras causan fermentación en condiciones anaeróbicas; durante dicha fermentación el azúcar presente en el mosto es convertido principalmente en etanol y CO_2 .

I.3 ROBERT KOCH

la demostración concluyente de la causa bacteriana o etiología del carbunco proporcionó en 1876 Robert Koch.

posteriormente él y sus colaboradores descubrieron las bacterias que causan la tuberculosis y el cólera.

- 1.- el microorganismo debe estar presente en todos los casos de la enfermedad.
- 2.- el microorganismo debe ser aislado del hospedador enfermo y obtenerse en cultivo puro en el laboratorio.
- 3.- la enfermedad específica debe reproducirse cuando un cultivo puro del microorganismo se inyecta a un hospedador susceptible sano.
- 4.- el microorganismo debe ser recuperable de nuevo a partir del hospedador inyectado experimentalmente.

I.4 ALEXANDER FLEMING

la razón por la que Alexander Fleming tiene reconocimiento mundial es su descubrimiento de la penicilina y, aunque se dice que este fue accidental, hay que aclarar que ocurrió por serendipia.

Alexander Fleming trabajó como médico microbiólogo en el Hospital St. Mary de Londres, en el área de mejora de vacunas, inyecciones y sueros, en conjunto con Edward Wright, entonces secretario del departamento en el que trabajaba Fleming, quien impulsó su interés en nuevos tratamientos en contra de las enfermedades infecciosas.

I.5 EDWARD JENNER

Edward Jenner que en 1798 vacunó con éxito a un niño (James Phipps) de viruela, vacuna que obtuvo de las pústulas de una vaca con viruela.

I.6 CARLOS CHAGAS

fue un médico brasileño. fue el descubridor de la [enfermedad de chagas](#), también llamada *tripanosomiasis americana*, en 1909, mientras trabajaba en el instituto Oswaldo Cruz en Río de Janeiro. el trabajo de Chagas es único en la [historia de la medicina](#), puesto que fue el único investigador hasta ahora en describir completamente una nueva [enfermedad infecciosa](#): su [patógeno](#), su [vector](#) ([triatomino](#)), su huésped, sus manifestaciones clínicas

I.7 MAXIMILIANO RUIZ CASTAÑEDA

el ilustre científico de Acambay consiguió, en 1938, desarrollar una nueva vacuna contra esta enfermedad, que ofreció excelentes servicios en la segunda guerra mundial: se vacunaron los soldados franceses, alemanes, y el gobierno ruso lo hizo con todos sus ejércitos con la vacuna preparada con la fórmula de la "vacuna Castañeda".

I.8 GIROLANO FRACASTORO

Girolamo Fracastoro había sugerido que las enfermedades podían deberse a organismos tan pequeños que no podían verse y que eran transmitidos de una persona a otra.

1.9 CLASIFICACION BACTERIANA

Clasificación, estructura y replicación de las bacterias

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 μm 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 μm de diámetro y sólo se visualizan con el microscopio óptico, cuya resolución es 0,2 μm . En comparación, las células de las plantas y animales son mucho más grandes, con diámetros que oscilan entre 0,7 μm (eritrocito) y varios metros (la longitud de algunas células nerviosas).

Diferencias entre las eucariotas y las procariotas

Las células de los animales, plantas y hongos son **eucariotas** (palabra de origen griego que significa «núcleo verdadero»), mientras que las bacterias y las algas azul-verdosas son miembros de las **procariotas** (del griego «núcleo primitivo»). 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 base (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 (que se corresponden a los micoplasmas) 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

sencia 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 2-1 muestra estas y otras características distintivas, que se resumen también en la tabla 2-1. Varias de estas diferencias son la base para la acción de los antimicrobianos.

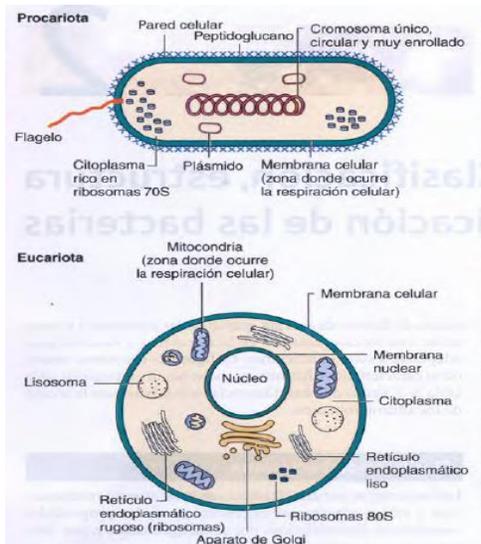
Clasificación bacteriana

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 o más de organismos. 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 el colorante de Gram (gram-positivos o gram-negativos) son el principal modo de distin-



I.10 CARACTERÍSTICAS CELULA EUCARIOTA Y PROCARIOTA

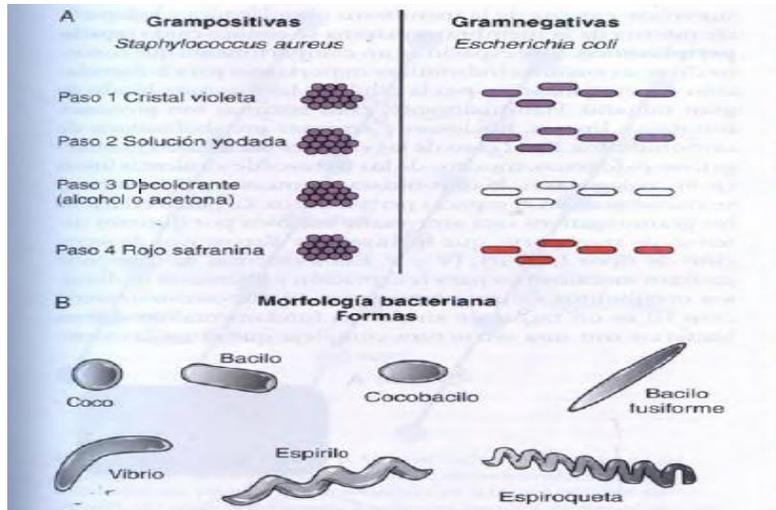
Tabla 2-1. Principales características de los eucariotas y los procariotas

Características	Eucariotas	Procariotas
Principales grupos	Algas, hongos, protozoos, plantas, animales	Bacterias
Tamaño (aproximado)	>5 µm	0,5-3 µm
Estructuras del núcleo		
Núcleo	Membrana nuclear clásica	Sin membrana nuclear
Cromosomas	Cadenas de ADN. Genoma diploide	ADN único y circular. Genoma haploide
Estructuras del citoplasma		
Mitocondrias	Presentes	Ausentes
Aparato de Golgi	Presente	Ausente
Reticulo endoplásmico	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 con complejos, si existen	Flagelos simples, si existen
Respiración	Vía mitocondrial	A través de la membrana citoplásmica

Modificado de Holt S; En Slots J, Taubman M (eds): Contemporary Oral Microbiology and Immunology, St Louis, Mosby, 1992.

I.11 CLASIFICACIÓN MORFOLOGÍA DE LAS BACTERIAS

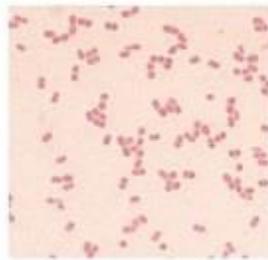
Clasificación morfológica de las bacterias



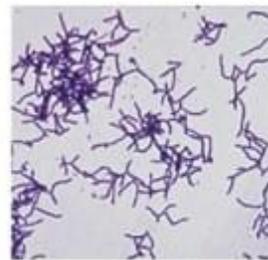
I.12 CLASIFICACIÓN DE ACUERDO A SU PARED CELULAR

Las **bacterias Gram positivas** 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 Gram negativas** 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



Gram-negativo



Gram-positivo



I.13 CLASIFICACIÓN BACTERIANA DE ACUERDO A SUS NUTRIENTES

CLASIFICACIÓN DE ACUERDO A SUS NUTRIENTES

AUTOTROFAS : son aquellas que producen o sintetizan a partir de fuentes inorgánicas como la luz del sol, por ello se denominan fotosintéticas.

HETEROTROFAS: Son aquellas que se alimentan a partir de otros seres vivos. La mayoría de especies bacterianas tienen este tipo de nutrición y proliferan en ambientes con gran cantidad de materia orgánica acumulada, actúan como descomponedores y hacen que los nutrientes estén disponibles para los demás seres vivos.



AUTÓTROFOS	HETERÓTROFOS
<ul style="list-style-type: none">• Producen su propio alimento.• Son: plantas, algas y algunas bacterias.	<ul style="list-style-type: none">• No pueden producir su alimento. Obtiene energía de fuentes externas.• Son: animales, hongos y algunas bacterias.
	
Resumeneo	



I.14 CLASIFICACIÓN BACTERIANA DE ACUERDO A SU TEMPERATURA

BACTERIAS: Según su temperatura

TIPO	CRECEN	°T OPTIMA
Termófilas	entre 40 °C y 90 °C	de 55 °C a 75 °C.
Mesófilas	Entre 5 °C a 47 °C	de 30 °C a 45 °C
Psicrófilas	Entre 5 °C a 20 °C	De 12 °C a 15 °C
Psicrótrofas	Entre 5 °C a 35 °C	De 25 °C a 30 °C



I.15 CLASIFICACIÓN BACTERIANA DE ACUERDO A SU REQUERIMIENTO DE OXIGENO

Clasificación bacteriana de acuerdo a sus requerimientos de oxígeno

- ▣ Aerobias estrictas → requieren de oxígeno para crecer
 - ▣ Anaerobias estrictas → requieren de la ausencia de oxígeno para desarrollarse
 - ▣ Aerobias o anaerobias facultativas → pueden crecer con o sin oxígeno
 - ▣ Microaerofilicas → requieren de bajas concentraciones de oxígeno para crecer
-

I.16 TIPO DE REPRODUCCION BACTERIANA

TIPO DE REPRODUCCION : FISION BINARIA



I.17 CURVA DE CRECIMIENTO BACTERIANO

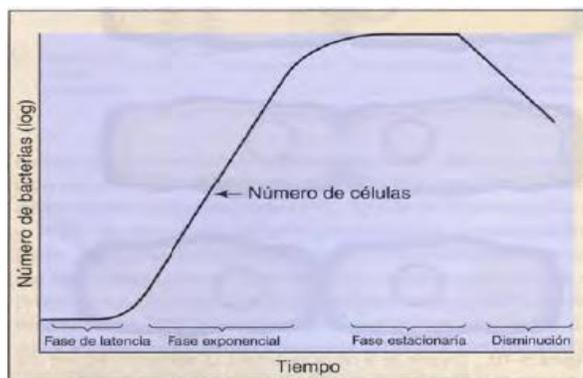


Figura 3-11. Fases del crecimiento bacteriano a partir de un inóculo de células en fase estacionaria.

- **fase lag:** representa el tiempo necesario para reiniciar el ciclo celular después de un periodo de ayuno nutricional.

- **fase exponencial o de crecimiento balanceado:** representa el periodo en el que hay suficientes nutrientes; las bacterias recuperan el ciclo celular e incrementan su número exponencialmente.
- **fase estacionaria:** representa el periodo de crecimiento nulo. se define operacionalmente como el momento en el que el número de células en el cultivo no varía.
- **fase de muerte:** muerte de los microorganismos

1.18 TERMINOLOGÍA PATOGENIA, PATOGENICIDAD Y VIRULENCIA

patogenia: mecanismo que utiliza un microorganismo para causar daño a su huésped

patogenicidad: capacidad de un microorganismo de producir daño

virulencia: se le conoce como virulencia al grado de patogenicidad que puede causar un microorganismo

patología: rama de la medicina encargada del estudio de las enfermedades a nivel estructural, celular y todos los procesos que se producen.

colonización: es la llegada establecimiento y multiplicación de microorganismos en los tejidos de un huésped. empieza horas después del nacimiento y todas las superficies están colonizadas por microorganismos comensales.

enfermedad: cuando la infección produce un daño se llama enfermedad, si la infección no produce signos ni síntomas entonces no se desarrolla enfermedad.

infección: presencia de un microorganismo dentro de otro llamado huésped.

I.19 FLORA NORMAL Y PATÓGENA

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 edad, dieta, estado hormonal, estado de salud e 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 tran-

sitoria; 2) colonizarla de forma permanente, o 3) provocar una enfermedad. Es importante diferenciar entre **colonización** y **enfermedad** (v. cuadro 7-1). (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 patológico que provoca daños en el anfitrión 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 por la respuesta inmunitaria del organismo anfitrión frente a la infección (p. ej., la patología de las infecciones por el coronavirus responsable del síndrome respiratorio agudo severo [SRAS] se debe fundamentalmente a la respuesta inmunitaria del anfitrión al 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), *Franciella 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 deficiente, el sujeto es más vulnerable a la enfermedad producida por patógenos oportunistas.

nasa 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 anaerobias por cada bacteria aerobia (v. cuadro 7-1). 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

Cuadro 7-1. Microorganismos que colonizan con mayor frecuencia el tracto respiratorio

Bacterias

<i>Acinetobacter</i>	<i>Mycoplasma</i>
<i>Actinobacillus</i>	<i>Neisseria</i>
<i>Actinomyces</i>	<i>Peptostreptococcus</i>
<i>Cardiobacterium</i>	<i>Parphyromonas</i>
<i>Corynebacterium</i>	<i>Prevotella</i>
<i>Eikenella</i>	<i>Propionibacterium</i>
Enterobacteriaceae	<i>Staphylococcus</i>
<i>Zubacterium</i>	<i>Streptococcus</i>
<i>Fusobacterium</i>	<i>Stomatococcus</i>
<i>Haemophilus</i>	<i>Treponema</i>
<i>Kingella</i>	<i>Veillonella</i>
<i>Moraxella</i>	

Hongos

Candida

Parásitos

Entamoeba *Trichomonas*

mos rara vez ocasionan raringitis (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.

Ojos

La superficie ocular está colonizada por estafilococos coagulasa-negativos, así como por microorganismos poco frecuentes que se asocian a la nasofaringe (p. ej., *Haemophilus* spp., *Neisseria* spp., *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 *Candida 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 *Blastomyces* spp.) tiene

Cuadro 7-2. Microorganismos que colonizan con mayor frecuencia el tubo digestivo

Bacterias	
<i>Acinetobacter</i>	<i>Helicobacter</i>
<i>Actinomyces</i>	<i>Lactobacillus</i>
<i>Bacteroides</i>	<i>Mobiluncus</i>
<i>Bifidobacterium</i>	<i>Peptostreptococcus</i>
<i>Campylobacter</i>	<i>Porphyromonas</i>
<i>Clostridium</i>	<i>Prevotella</i>
<i>Corynebacterium</i>	<i>Propionibacterium</i>
<i>Eubacterium</i>	<i>Pseudomonas</i>
Enterobacteriaceae	<i>Staphylococcus</i>
<i>Enterococcus</i>	<i>Streptococcus</i>
<i>Fusobacterium</i>	<i>Vibronella</i>
<i>Haemophilus</i>	
Hongos	
<i>Candida</i>	
Parásitos	
<i>Blastocystis</i>	<i>Entamoeba</i>
<i>Chlamydia</i>	<i>Iodamoeba</i>
<i>Endolimax</i>	<i>Trichomonas</i>

capacidad diagnóstica debido a que en esta localización nunca se registra una colonización por estos microorganismos.

Aparato digestivo

El aparato digestivo se encuentra colonizado por microorganismos ya desde el nacimiento, y sigue albergando una variada población de microbios durante toda la existencia del organismo anfitrión (v. cuadro 7-2). 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 a *Candida* spp. y a virus como el virus herpes simple o el citomegalovirus.

(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 *Campylobacter* spp.) 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 estasia 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 hiposorción.

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 pueden también 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

Cuadro 7-3. Microorganismos que colonizan con mayor frecuencia el tracto genitourinario

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

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 (v. cuadro 7-3). 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 coagulasa-negativos. 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 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

madamente 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 lactobacilo 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 papilomavirus 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 vaginitis. También *Actinomyces* 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 7-4). Los microorganismos que se encuentran con mayor frecuencia en la superficie cutánea son bacterias grampositivas (p. ej., *Staphylococcus coagulasa-negativo* y, menos a menudo, *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* pueden también 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

Cuadro 7-4. Microorganismos que colonizan con mayor frecuencia la piel

Bacterias	
Acinetobacter	Micrococcus
Aerococcus	Peptostreptococcus
Bacillus	Propionibacterium
Clostridium	Staphylococcus
Cornebacterium	Streptococcus

I.20 ESTERILIZACIÓN DESINFECCIÓN Y ASEPSIA

CUADRO 4-4 Términos comunes relacionados con el control microbiano

Término	Definición
Esterilización	Proceso que destruye o elimina de un objeto o ambiente todas las formas de vida microbiana, incluyendo esporas bacterianas muy resistentes
Desinfección	Proceso que elimina de un objeto o ambiente gran parte, o la totalidad, de los microorganismos patógenos (excepto esporas bacterianas)
Pasteurización	Método que consiste en aplicar calor, por lo general a productos lácteos, durante un periodo específico para matar o retrasar el desarrollo de bacterias patógenas
Saneamiento	Reducción de la presencia de patógenos a niveles inocuos en objetos inanimados para disminuir la probabilidad de infección cruzada
Limpieza	Remoción de suciedad (p. ej., material orgánico e inorgánico) de objetos y superficies, que se logra por lo general de forma manual o mecánica utilizando agua con detergentes o productos enzimáticos
Biocida	Agente químico o físico, por lo común de amplio espectro, que inactiva organismos
Bactericida	Término específico que se refiere a la propiedad mediante la cual un biocida es capaz de matar bacterias. La acción bactericida es irreversible, a diferencia del efecto bacteriostático (p. ej., los organismos que han muerto por exposición a un bactericida ya no pueden reproducirse incluso después de interrumpir el contacto con el agente). En ocasiones la sustancia provoca lisis (disolución) de las células; en otros casos las células permanecen intactas e incluso pueden seguir siendo metabólicamente activas (los términos fungicida , esporicida y viricida se refieren a la capacidad que tienen los biocidas para matar hongos, esporas y virus, respectivamente)
Bacteriostático	Término específico que se refiere a la propiedad mediante la cual un biocida es capaz de inhibir la multiplicación de las bacterias; al remover el agente, la reproducción reinicia. (Los términos fungistático y esporostático se refieren a los biocidas que inhiben el crecimiento de hongos y esporas, en dicho orden)
Séptico	Estado que se caracteriza por la presencia de microbios patógenos en tejidos vivos o en fluidos relacionados
Aséptico	Material libre de microorganismos o método para evitar el crecimiento de patógenos
Antiséptico	Agente que destruye o inhibe el crecimiento de microorganismos en tejidos vivos o fluidos biológicos
Preservativo	Sustancia que se agrega a productos alimenticios o a soluciones orgánicas para prevenir cambios químicos o la acción de bacterias
Antibiótico	Sustancia que interfiere con un paso particular del metabolismo celular; puede ser bactericida o bacteriostático

Acti

Esterilización, desinfección y antisepsia

Un aspecto importante del control de las infecciones reside en la comprensión de los principios básicos de la esterilización, la desinfección y la antisepsia (v. cuadro 8-1).

Esterilización

La esterilización consiste en la destrucción completa de todos los microorganismos, incluidas las formas resistentes como esporas bacterianas, virus sin envoltura (no lipídicos) y hongos. Ello puede conseguirse mediante esterilización física, esterilización gaseosa y esterilización química (v. tabla 8-1).

Los **esterilizantes físicos**, como el **calor húmedo** y el **calor seco**, son los métodos de esterilización utilizados más a menudo en los hospitales y están indicados para la mayoría de los materiales, con excepción de los termosensibles o los que poseen componentes químicos tóxicos o volátiles. La **filtración** es un método útil para eliminar las bacterias y los hongos de las soluciones o el aire (mediante filtros de partículas de alta eficiencia [HEPA]). No obstante, estos filtros no consiguen eliminar los virus ni algunas bacterias de pequeño tamaño. También se utiliza con frecuencia la esterilización por **rayos ultravioleta** o **radiación ionizante** (p. ej., microondas o rayos gamma). La principal limitación de la esterilización por rayos ultravioleta radica en la necesidad de una exposición directa del material a esterilizar.

El **esterilizante gaseoso** utilizado más a menudo es el **óxido de etileno**. Aunque es muy eficiente, se trata de una sustancia inflamable, explosiva y cancerígena para los animales de laboratorio y existen unas estrictas regulaciones que restringen su utilización. También es limitada la esterilización con **formaldehído gaseoso** puesto que este compuesto químico es carcinógeno. Su uso se confina especialmente a los filtros de partículas de alta eficiencia (HEPA). Los vapores de **peróxido de hidrógeno** también constituyen unos esterilizantes eficaces como consecuencia de la naturaleza oxidante del gas. El peróxido de hidrógeno se utiliza para la esterilización de instrumentos. Una variación de este método es la **esterilización por plasma gaseoso**, en la que el peróxido de hidrógeno es vaporizado para producir radicales libres reactivos mediante energía de radiofrecuencia o de microondas. Puesto que este método de esterilización es eficiente y no ocasiona la aparición de productos secundarios tóxicos, se prevé que la esterilización

mediante plasma gaseoso sustituya en el futuro a muchas de las aplicaciones actuales del óxido de etileno. Sin embargo, no se puede emplear para esterilizar materiales capaces de absorber o reaccionar con peróxido de hidrógeno.

También se han utilizado dos **esterilizantes químicos**: el **ácido peracético** y el **glutaraldehído**. El ácido peracético es un agente oxidante con actividad excelente y origina productos secundarios no tóxicos (p. ej., ácido acético y oxígeno). Por el contrario, la utilización de glutaraldehído supone diversos problemas de seguridad, por lo que se deben tomar siempre precauciones al manipular este compuesto químico.

Desinfección

Los microorganismos también pueden ser destruidos mediante procedimientos de desinfección, aunque los más resistentes pueden sobrevivir. Por desgracia, los términos **desinfección** y **esterilización** a menudo se utilizan indistintamente, lo que genera una cierta confusión. Ello se debe a que los procesos de desinfección se han dividido en varios grados (alto, intermedio y bajo). La desinfección de alto grado por regla general posee una eficacia semejante a la de la esterilización, mientras que las esporas pueden sobrevivir tras una desinfección de grado intermedio; asimismo, numerosos microorganismos pueden seguir siendo viables después de una desinfección de bajo grado.

Incluso la clasificación de los desinfectantes por su grado de actividad ocasiona confusiones (v. tabla 8-2). La eficacia de estos procedimientos se ve determinada por aspectos como la naturaleza del objeto a desinfectar, el número y grado de resistencia de los microorganismos contaminantes, la cantidad de materia orgánica presente (que puede inactivar el desinfectante), el tipo de desinfectante, la concentración utilizada y la duración y la temperatura de la exposición.

Los **desinfectantes de alto grado** se utilizan para objetos empleados en procedimientos invasivos que no pueden soportar los métodos de esterilización (p. ej., ciertos tipos de endoscopios, los instrumentos quirúrgicos de plástico u otros componentes que no se pueden someter a la acción del autoclave). La desinfección de estos y otros objetos tiene una eficacia máxima cuando el tratamiento se precede de una limpieza de su superficie con el objeto de eliminar la materia

Cuadro 8-1. Definiciones

Antisépsia:
Utilización de agentes químicos sobre la piel o sobre otros tejidos vivos para inhibir o eliminar los microorganismos; la antisepsia no implica una acción esporicida
Desinfección:
Utilización de procedimientos físicos o de agentes químicos para destruir la mayor parte de las formas microbianas; las esporas bacterianas y otros microorganismos relativamente resistentes (p. ej., micobacterias, virus, hongos) pueden permanecer relativamente viables; los desinfectantes se subdividen en tres grados de potencia: alto, intermedio y bajo
Germicida:
Agente químico capaz de destruir los microorganismos; las esporas pueden sobrevivir
Desinfectante de alto grado:
Germicida que mata todos los patógenos microbianos, con excepción de un gran número de esporas bacterianas
Desinfectante de grado medio:
Germicida que erradica todos los patógenos microbianos, con excepción de las endosporas bacterianas
Desinfectante de grado bajo:
Germicida que mata la mayoría de las bacterias en estado vegetativo y virus de tamaño intermedio o dotados de una envoltura lipídica
Esporicida:
Agente químico capaz de destruir las esporas bacterianas
Esterilización:
Utilización de procedimientos físicos o de agentes químicos para destruir todas las formas microbianas, incluidas las esporas bacterianas

orgánica. Son ejemplos de desinfectantes de alto grado el tratamiento con calor húmedo y la utilización de líquidos como el glutaraldehído, el peróxido de hidrógeno, el ácido peracético y compuestos clorados.

Los **desinfectantes de grado medio** (p. ej., alcoholes, compuestos yodados, compuestos fenólicos) se utilizan para la limpieza de superficies o instrumentos en los que es poco probable la contaminación por esporas bacterianas o microorganismos con un alto grado de resistencia. Entre estos objetos, que han sido calificados como instrumentos y dispositivos semicríticos, se encuentran los endoscopios fibroópticos flexibles, los laringoscopios, los espéculos vaginales y los circuitos respiratorios usados en anestesia.

Los **desinfectantes de grado bajo** (p. ej., compuestos de amonio cuaternario) se utilizan para tratar instrumentos y dispositivos que no revisten una gran importancia, como los

Tabla 8-1. Métodos de esterilización

Método	Concentración o grado
Esterilizantes físicos	
Vapor a presión	121 o 132 °C durante varios intervalos de tiempo
Filtración	Tamaño del poro: 0,22-0,45 µm; filtros HEPA
Rayos ultravioleta	Exposición variable a 254 nm de longitud de onda
Radiaciones ionizantes	Exposición variable a microondas o rayos gamma
Esterilizantes gaseosos	
Oxido de etileno	450-1.200 mg/L a 29-65 °C durante 2-5 h
Vapor de formaldehído	2%-5% a 60-80 °C
Vapor de peróxido de hidrógeno	30% a 55-60 °C
Plasma gaseoso	Cas de peróxido de hidrógeno con un alto grado de ionización
Esterilizantes químicos	
Ácido peracético	0,2%
Glutaraldehído	2%
HEPA, filtros de partículas de alta eficiencia	

El grado de eficacia de los desinfectantes empleados en las superficies ambientales se encuentra determinado por el riesgo relativo que suponen dichas superficies como reservorio de microorganismos patógenos. Por ejemplo, debe usarse un desinfectante de un grado más alto para limpiar la superficie de los instrumentos contaminados con sangre que para limpiar la superficie de instrumentos simplemente «sucios», como suelos, fregaderos, mostradores. La excepción a esta regla es una superficie concreta que haya estado implicada en una infección nosocomial, como la contaminación de un cuarto de baño por *Clostridium difficile* (una bacteria anaerobia formadora de esporas) o la contaminación de un fregadero por *Pseudomonas aeruginosa*. En estas circunstancias, es preciso seleccionar un desinfectante con la potencia adecuada frente al patógeno específico.

Antisépsia

Los antisépticos (v. tabla 8-3) se utilizan para reducir el número de microorganismos presentes en la superficie cutánea. Estos compuestos se seleccionan en función de su seguridad y su eficacia. En la tabla 8-4 se muestra un resumen de sus propiedades germicidas. Los **alcoholes** presentan una actividad excelente frente a todos los grupos de microorganismos, con excepción de las esporas, y no son tóxicos; sin embargo, tienden a reseca la piel debido a que eliminan los lípidos. Por otra parte, estos

Los **desinfectantes de grado medio** (p. ej., alconotes, compuestos yodados, compuestos fenólicos) se utilizan para la limpieza de superficies o instrumentos en los que es poco probable la contaminación por esporas bacterianas o microorganismos con un alto grado de resistencia. Entre estos objetos, que han sido calificados como instrumentos y dispositivos semicríticos, se encuentran los endoscopios fibroópticos flexibles, los laringoscopios, los espéculos vaginales y los circuitos respiratorios usados en anestesia.

Los **desinfectantes de grado bajo** (p. ej., compuestos de amonio cuaternario) se utilizan para tratar instrumentos y dispositivos que no revisten una gran importancia, como los manguitos de los aparatos empleados para tomar la tensión arterial, los electrodos del electrocardiograma y los estetoscopios. Aunque estos objetos entran en contacto con los pacientes, no atraviesan las mucosas ni los tejidos estériles.

Antisepsia

Los **antisépticos** (v. tabla 8-3) se utilizan para reducir el número de microorganismos presentes en la superficie cutánea. Estos compuestos se seleccionan en función de su seguridad y su eficacia. En la tabla 8-4 se muestra un resumen de sus propiedades germicidas. Los **alcoholes** presentan una actividad excelente frente a todos los grupos de microorganismos, con excepción de las esporas, y no son tóxicos; sin embargo, tienden a resecar la piel debido a que eliminan los lípidos. Por otra parte, estos compuestos no poseen actividad residual y son inactivados por la materia orgánica. Por tanto, se debe limpiar la superficie cutánea con anterioridad a la aplicación del alcohol. Los **compuestos yodados** constituyen también unos excelentes antiép-

ESTERILIZACIÓN, DESINFECCIÓN Y ANTISEPSIA

Tabla 8-2. Métodos de desinfección

Método	Concentración (grado de actividad)
Calor	
Calor húmedo	75-100 °C durante 30 min (alto)
Líquidos	
Glutaraldehído	2%-3.5% (alto)
Peróxido de hidrógeno	3%-25% (alto)
Formaldehído	3%-8% (alto/intermedio)
Dióxido de cloro	Variable (alto)
Ácido peracético	Variable (alto)
Compuestos de cloro	100-1.000 ppm de cloro libre (alto)
Alcohol (etílico, isopropílico)	70%-95% (intermedio)
Compuestos fenólicos	0,4%-5% (intermedio/bajo)
Compuestos yodados	30-50 ppm de yodo libre/l. (intermedia)
Compuestos de amonio cuaternario	0,4%-1,6% (bajo)

ticos cutáneos y poseen un intervalo de actividad semejante al de los alcoholes. Aunque son ligeramente más tóxicos para la piel que estos, poseen una actividad residual limitada y son inactivados por la materia orgánica. Los compuestos yodados y los preparados a base de yodo se utilizan a menudo junto con los alcoholes en la desinfección de las superficies cutáneas. La **dohexidina** presenta una potente actividad antimicrobiana, si bien elimina los microorganismos a una velocidad mucho más lenta que el alcohol. Aunque su actividad persiste, la presencia de sustancias orgánicas y el pH elevado disminuyen su eficacia. La actividad del **paraclorometaxilenol** (PCMX) se restringe principalmente a las bacterias grampositivas. Puesto que no es tóxica y posee actividad residual, esta molécula se ha utilizado en los productos de lavado de manos. **Triclosán** dispone de

Tabla 8-3. Antisépticos

Antiséptico	Concentración
Alcohol (etílico, isopropílico)	70%-90%
Compuestos yodados	1-2 mg de yodo libre/l.; disponibilidad: 1%-2% de yodo
Clorhexidina	0,5%-4%
Paraclorometaxilenol	0,5%-3,75%
Triclosán	0,3%-2%

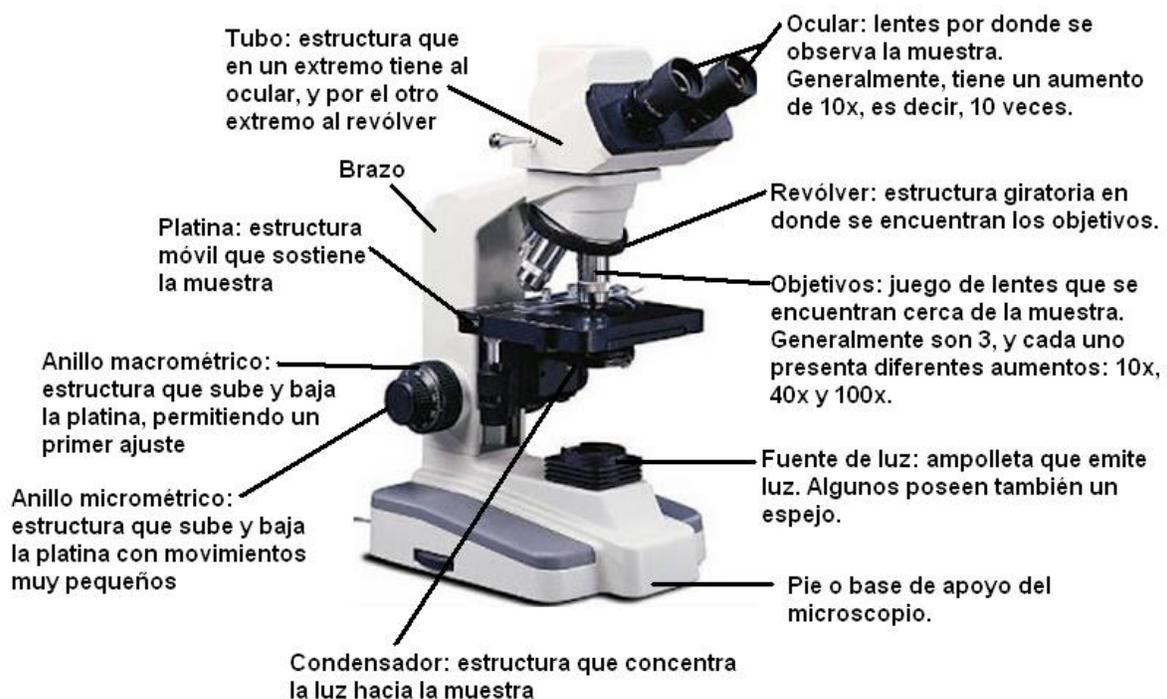
de subcultivo, las bacterias son capaces de formar esporas. Por el contrario, el vapor a presión del autoclave constituye una forma muy eficaz de esterilización; con este método se consigue una temperatura más elevada que provoca la desnaturalización de las proteínas microbianas. Aunque la velocidad de destrucción de los microorganismos en el autoclave es rápida, se halla influida por los siguientes factores: temperatura y duración del proceso, tamaño del autoclave, velocidad de flujo del vapor, densidad y tamaño del contenido y colocación de la carga en el aparato. Se debe evitar crear bolsas de aire, dado que estas inhiben la penetración del vapor en el contenido. En general, la mayor parte de los autoclaves funciona a 121-132 °C durante un período de 15 minutos o más. La eficacia de la esterilización se puede controlar mediante preparados comerciales de esporas de *Bacillus stearothermophilus*. Se coloca una ampolla de estas esporas en el centro del contenido del autoclave, se retira al final del proceso y se incuba a 37 °C. Si el proceso de esterilización ha sido satisfactorio, los microorganismos no forman esporas y no crecen.

Óxido de etileno

El óxido de etileno es un gas incoloro soluble en agua y en disolventes orgánicos de uso común que se emplea para la esterilización de objetos sensibles a la acción del calor. El proceso de esterilización es relativamente lento y se ve influido por factores como la concentración del gas, la humedad relativa y

I.2I MICROSCOPIA

- la microscopía se utiliza en microbiología con dos propósitos básicos: la detección inicial de microorganismos y la identificación preliminar o definitiva de los mismos.
- el examen microscópico de muestras clínicas se utiliza para detectar células bacterianas, elementos micóticos, parásitos (huevos, larvas o formas adultas) e inclusiones víricas presentes en las células infectadas.
- la detección microscópica de microorganismos teñidos con anticuerpos marcados con tinciones fluorescentes u otros marcadores ha demostrado ser muy útil para la identificación específica de un gran número de virus y bacterias.



microscopía de campo brillante (luz)

en la microscopía de campo brillante, la muestra se visualiza por transiluminación dejando pasar la luz a través del condensador hacia la muestra.

posteriormente, la imagen se aumenta en primer lugar a través de las lentes del objetivo y a continuación por las lentes oculares.

microscopia de campo oscuro

- las mismas lentes del objetivo y oculares utilizadas en los microscopios de campo brillante se utilizan en los microscopios de campo oscuro; sin embargo, se incluye un condensador especial que impide que la luz transmitida ilumine directamente la muestra.
- únicamente la luz oblicua y diseminada alcanza la muestra y pasa al interior de los sistemas de lentes, lo que hace que se vea iluminada brillantemente contra un trasfondo negro.

microscopia de contraste de fases

- la microscopía de contraste de fase permite examinar los detalles internos de los microorganismos.
- en esta modalidad, la longitud de onda de un haz sale de la «fase» en relación con el otro haz de luz (es decir, el haz que se mueve a través del material más denso sufre un retraso mayor que el otro haz) a medida que los haces paralelos de luz atraviesan objetos de diferentes densidades.

microscopia de fluorescencia

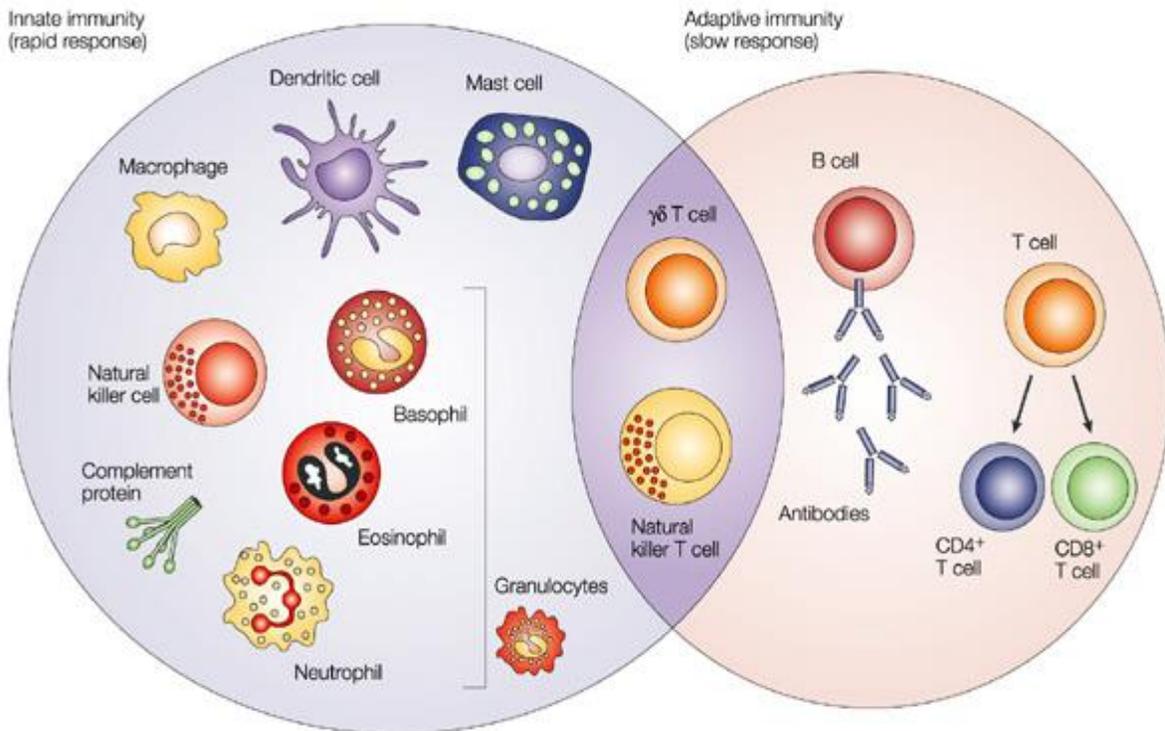
- en la microscopía de fluorescencia se suelen teñir los microorganismos con pigmentos fluorescentes y posteriormente se examinan con un microscopio de fluorescencia diseñado para este fin.
- el microscopio utiliza una lámpara de mercurio a alta presión, halógena o de vapor de xenón que emite una luz de longitud de onda más corta que la emitida por los microscopios convencionales de campo brillante.

microscopía electrónica

- a diferencia de otras formas de microscopía, en los microscopios electrónicos se utilizan **espirales magnéticas** (en lugar de lentes) para dirigir un haz de electrones desde un filamento de tungsteno a través de una muestra y hacia una pantalla.
- esta técnica permite observar partículas víricas individuales (en lugar de cuerpos de inclusión víricos). normalmente, las muestras están teñidas o recubiertas de iones metálicos con el fin de crear contraste.

2.0 MECANISMOS DE DEFENSE E INMUNIDAD

	TIPO CELULAR	FUNCIÓN
INMUNIDAD INNATA	Macrófagos	Se encuentran en todos los tejidos. Fagocitan (comen) agentes extraños y actúan también como células presentadoras de antígenos. Además, producen sustancias que participan en la coagulación cuando se produce una lesión.
	Neutrófilos	Se encuentran circulando en sangre hasta que acuden a un lugar determinado para fagocitar agentes extraños. Su presencia indica inflamación aguda.
	Células dendríticas	Se encuentran en tejidos en contacto con el exterior (piel y mucosas respiratoria y digestiva). Fagocitan agentes extraños y actúan también como células presentadoras de antígenos.
	Mastocitos	Se localizan en la mayoría de tejidos del cuerpo y participan en procesos alérgicos estimulando la producción de anticuerpos por los linfocitos B.
	Eosinófilos	Se encuentran en la mayoría de tejidos y participan en reacciones alérgicas y en la defensa contra parásitos gracias a su actividad citotóxica (destructora).
	Basófilos	Son poco abundantes y participan en reacciones alérgicas.
	Células natural-killer	Diferencian células infectadas por virus o tumorales y células extrañas y las destruyen atacando la membrana plasmática.
INMUNIDAD ADQUIRIDA	Linfocitos T CD4	Reconocen agentes externos y activan de la inmunidad innata y adquirida actuando como células presentadoras de antígenos.
	Linfocitos T CD8	Destruyen microorganismos y células infectadas gracias a su actividad citotóxica. Su presencia indica inflamación crónica.
	Linfocitos B	Producción de anticuerpos.



Elementos de las respuestas protectoras del organismo anfitrión

Vivimos en un mundo microbiano en el cual nuestros organismos se encuentran expuestos constantemente a bacterias, hongos, parásitos y virus. Las defensas que posee nuestro organismo frente a este ataque son similares a las defensas de tipo militar. Los mecanismos de defensa iniciales son las **barreras**, como la piel, los ácidos y la bilis del aparato digestivo y la mucosidad, que impiden la entrada de agentes extraños. Cuando estas barreras están alteradas o el agente penetra por otra vía, han de reunirse rápidamente las milicias locales representadas por las **respuestas innatas** (p. ej., sistema del complemento, linfocitos citolíticos naturales (linfocitos NK), neutrófilos, macrófagos) para hacer frente al ataque y prevenir la expansión de la invasión. Al ser activadas, estas respuestas envían una señal de alarma (complemento y quimiocinas) y abren la vasculatura para permitir el acceso (complemento) al foco de la infección. Finalmente, cuando estas medidas no son eficaces, las respuestas innatas, por medio de las **respuestas inmunitarias específicas para antígenos** del organismo anfitrión (linfocitos B, anticuerpos y linfocitos T), han de iniciar a cualquier coste (inmunopatogenia) una gran campaña específicamente dirigida contra el invasor. Igualmente, los datos relativos a las características (los antígenos) del enemigo aportados por la vacunación permiten al organismo elaborar una respuesta más rápida y efectiva (activación de las células de memoria B y T) en un segundo ataque.

Los diferentes elementos del sistema inmunológico interactúan y se comunican entre sí mediante moléculas solubles y a través de la interacción intercelular directa. Estas interacciones proporcionan los mecanismos necesarios para la activación y el control de las respuestas protectoras del anfitrión. No obstante, las respuestas protectoras que aparecen frente a algunos agentes infecciosos son insuficientes; mientras que en otros casos la respuesta a la agresión es excesiva. En ambas situaciones aparecen enfermedades.

células linfoides y de otros tipos que estimulan y regulan la respuesta inmunitaria (v. tabla 9-1 y cuadro 9-1). Los **interferones** son unas proteínas que el organismo fabrica como respuesta a una infección vírica (interferón α e interferón β) o bien debido a la activación de la respuesta inmunitaria (interferón γ); estas moléculas favorecen la aparición de respuestas antivíricas y antitumorales y estimulan las respuestas inmunitarias globales (capítulo 12). Las **quimiocinas** son proteínas de peso molecular muy pequeño (≈ 8.000 Da) que se asocian a las respuestas inflamatorias. Los neutrófilos, los basófilos, los monocitos y los linfocitos T expresan distintos receptores y pueden ser activados por 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 lugar de la infección. Los estímulos que activan la producción de estas moléculas y las consecuencias de las interacciones con sus receptores en células específicas determinan la naturaleza de la respuesta inmunitaria e innata.

Células encargadas de la respuesta inmunitaria

Las respuestas inmunitarias están mediadas por unas células específicas con funciones definidas. En la figura 9-1 y en las tablas 9-2 y 9-3 y en la se muestran las características y la morfología de las células más significativas del sistema inmunológico.

Los leucocitos se diferencian a nivel morfológico por las características siguientes: 1) morfología, 2) la tinción histológica, 3) funciones inmunológicas y 4) los marcadores intracelulares y de superficie celular. Se utilizan anticuerpos monoclonales con el fin de diferenciar las subclases de los diferentes tipos de células de acuerdo con los marcadores

ELEMENTOS DE LAS RESPUESTAS PROTECTORAS DEL ORGANISMO ANFITRÓN

Tabla 9-2. Células de la respuesta inmunitaria

Células	Características y funciones
Células citolíticas naturales	
Linfocitos NK	Linfocitos granulados de gran tamaño Marcadores: receptores Fc para el anticuerpo Destruyen las células marcadas con anticuerpos e infectadas por virus o las células tumorales (sin restricción por CPH)
Células fagocíticas	
Neutrófilos	Granulocitos de semivida corta, gránulos y núcleo multilobulado, formas en banda segmentadas (más inmaduras) Fagocitosis y destrucción de las bacterias (leucocitos polimorfonucleares)
Eosinófilos	Núcleo bilobulado, citoplasma intensamente granuloso Marcador: tinción con eosina Participación en la defensa contra los parásitos y en la respuesta alérgica
Células presentadoras de antígenos (CPA)	Marcador: células que expresan el CPH de clase II Presentan el antígeno a los linfocitos T CD4
Monocitos*	Se encuentran en los linfocitos, sangre, pulmón y en otros órganos Núcleo en forma de herradura, lisosomas, gránulos Precursoras de la estirpe celular de los macrófagos, liberación de citocinas
Células dendríticas	Sangre y tejidos Respuesta citotóxica frente a infección, procesan antígenos
Células dendríticas*	Ganglios linfáticos, tejidos Los presentadores de antígeno más eficientes, determinan la naturaleza de la respuesta de los linfocitos T
Células de Langerhans*	Presentes en la piel Transporte de antígenos a los ganglios linfáticos
Macrófagos*	Posible residencia en los tejidos, bazo, ganglios linfáticos y otros órganos; activados por el interferón γ y el TNF Marcadores: células granuladas de gran tamaño; receptores Fc y C3 Iniciar las respuestas inflamatoria y de fase aguda; las células activadas son antibacterianas y poseen actividades antivirales y antitumorales
Células de la microglía*	Tejidos SNC y cerebro Producen citocinas
Células de Kupffer*	Presencia en hígado Filtran partículas de la sangre (p. ej., virus)
Células de respuesta a los antígenos	
Linfocitos T (todos)	Maduración en el timo; núcleo grande; citoplasma pequeño Marcadores: receptores CD2, CD3, de linfocitos T (TCR)
Linfocitos T CD4 $\alpha\beta$ TCR	Células cooperadoras/de hipersensibilidad de tipo diferido; activación por CPA a través de la presentación de antígenos CPH de clase II Producen IL-2, otras citocinas; estimulan el crecimiento de los linfocitos T y B; favorecen la diferenciación de los linfocitos B (cambio de clase, producción de anticuerpos) Subtipo TH1 (producción de IL-2, IFN- γ , LT): favorecen las defensas iniciales (locales), hipersensibilidad de tipo diferido, linfocitos T citolíticos naturales Subtipo TH2 (producción de IL-4, IL-5, IL-6, IL-10): favorecen las respuestas humorales tardías Subtipo TH17 (IL-17, TNF- α , IL-6): estimula la inflamación en presencia de TGF β Células T reguladoras (Treg) (TGF β): controlan la activación de los linfocitos T CD4 y CD8; importantes para la tolerancia inmunitaria
Linfocitos T CD8 $\alpha\beta$ TCR citotóxicos	Reconocimiento del antígeno presentado por los antígenos CPH de clase I

Respuesta inmunitaria humoral

El componente molecular primario de la respuesta inmunitaria humoral son los anticuerpos. Las moléculas de anticuerpo son sintetizadas por los linfocitos B y las células plasmáticas en respuesta a la exposición a un antígeno. Los anticuerpos confieren protección ante un nuevo contacto a un agente infeccioso, impiden la propagación del agente en la sangre y facilitan su eliminación. Para conseguir estos objetivos, nuestro organismo debe disponer de un repertorio extraordinariamente grande de moléculas de anticuerpos capaces de reconocer el enorme número de moléculas y de agentes infecciosos al que nos vemos expuestos. Además de interactuar de manera específica con las estructuras exógenas, los anticuerpos deben interactuar con las células y los sistemas del organismo anfitrión (p. ej., sistema del complemento, macrófagos) con el objeto de facilitar la eliminación del antígeno y la activación de las posteriores respuestas inmunitarias (v. cuadro 10-1). Asimismo, las moléculas de anticuerpos también actúan como receptores de superficie celular que estimulan la proliferación de los linfocitos B adecuados y la producción por los mismos de un mayor número de estas moléculas tras la exposición al antígeno.

Inmunógenos, antígenos y epitopos

El organismo humano anfitrión considera como «exógenas» a casi todas las proteínas e hidratos de carbono asociados a un agente infeccioso, bacteria, hongo, virus o parásito, las cuales pueden inducir la aparición de una respuesta inmunitaria. Cualquier proteína o hidrato de carbono capaz de desafiar el sistema inmunitario e iniciar una respuesta inmunitaria recibe el nombre de **inmunógeno** (v. cuadro 10-2). Los inmunógenos pueden contener más de un antígeno (p. ej., las bacterias). Un **antígeno** es una molécula reconocida por anticuerpos específicos o por los linfocitos T. Un **epitopo (determinante antigénico)** se define como aquella estructura molecular real que interacciona con una sola molécula de anticuerpo. En una proteína, un epitopo puede estar formado por una secuencia específica (**epitopo lineal**) o bien por una estructura tridimensional (**epitopo conformacional**). Los antígenos y los

No todas las moléculas son inmunógenas. En general, *los inmunógenos más potentes son las proteínas, los carbohidratos son inmunógenos más débiles y los lípidos y los ácidos nucleicos son inmunógenos débiles*. A menudo, los **haptenos (inmunógenos incompletos)** son excesivamente pequeños para inmunizar (es decir, iniciar una respuesta) a un sujeto, si bien los anticuerpos reconocen su presencia. Los haptenos se convierten en inmunógenos mediante su unión a una **molécula transportadora**, como una proteína. Por ejemplo, el dinitrofenol conjugado con la albumina sérica bovina actúa como inmunógeno para el hapteno dinitrofenol.

Durante la inmunización artificial (p. ej., administración de vacunas), se utiliza un **coadyuvante** para reforzar la respuesta generada por un antígeno. En general, los **coadyuvantes** prolongan la presencia del antígeno en los tejidos y activan o facilitan la captación del inmunógeno por las células dendríticas (CD), los macrófagos y los linfocitos. Algunos adyuvantes imitan a los activadores (p. ej., ligandos microbianos para los receptores de tipo *toll*) presentes en una inmunización natural.

Algunas moléculas no provocan una respuesta inmunitaria en ciertos sujetos. Durante el crecimiento fetal, el organismo desarrolla una **tolerancia inmunitaria** frente a autoantígenos, así como a antígenos exógenos que pudieran penetrar en su interior antes de haber finalizado la maduración del sistema inmunitario. En fases posteriores de la vida se desarrolla una **tolerancia periférica** frente a otras proteínas para prevenir respuestas incontroladas o autoinmunitarias. Por ejemplo, nuestra respuesta inmunitaria es tolerante frente a los alimentos que comemos; si no fuera así, la mera ingesta de un filete induciría una respuesta frente al músculo.

El tipo de respuesta inmunitaria iniciada por un inmunógeno depende de su estructura molecular. Puede dar lugar a una respuesta humoral primitiva, aunque rápida, frente a *polisacáridos bacterianos (almidón), peptidoglucano o flagelina*. Estas moléculas se conocen con el nombre de **antígenos independientes de linfocitos T** y poseen una gran estructura repetitiva que provoca una activación directa de los linfocitos B y la producción de anticuerpos sin la participación de los linfocitos T.

los cinco tipos de anticuerpos son los siguientes:

inmunoglobulina a (IgA), presente en grandes concentraciones en las membranas mucosas, particularmente en las paredes internas de las vías respiratorias y el tracto gastrointestinal, como también en la saliva y las lágrimas.

inmunoglobulina g (igg), el tipo de anticuerpo más abundante en los líquidos corporales. brinda protección contra las bacterias y las infecciones virales.

inmunoglobulina m (igm), se encuentra principalmente en la sangre y en el líquido linfático. es el primer anticuerpo que el cuerpo genera para combatir una infección.

inmunoglobulina e (ige), se la asocia principalmente con las reacciones alérgicas (lo que ocurre cuando el sistema inmunológico reacciona de manera exagerada a los antígenos del medio ambiente, como el polen o el polvillo de los animales). se encuentra en los pulmones, la piel y las membranas mucosas.

inmunoglobulina d (igd), existe en pequeñas cantidades en la sangre y es el anticuerpo del que menos conocimiento se tiene.

2.1 VACUNAS ANTIMICROBIANAS

Vacunas antimicrobianas

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 e 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 susceptibles (**inmunidad masiva**) y detiene la propagación del agente infeccioso. En el ámbito nacional o internacional, los programas de vacunación han conseguido los siguientes objetivos:

- Protección de grupos de la población de los síntomas de tos ferina, difteria, tétanos y rabia.
- Control de la propagación del sarampión, parotiditis, rubéola e infección por el virus varicela-zóster, *Haemophilus influenzae B* (Hib) y *Streptococcus pneumoniae*.
- Eliminación de la poliomielitis por virus de tipo salvaje en el hemisferio occidental, 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 (**cuantena**) 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.

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

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 como respuesta 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).
2. Mejora de los síntomas de una enfermedad progresiva.
3. Protección de pacientes inmunodeficientes.
4. Inhibición de la acción de las toxinas bacterianas y prevención de las enfermedades por ellas producidas (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 (v. tabla 13-1). La globulina sérica humana se prepara a partir de mezclas de

Tabla 13–2. Ventajas y desventajas de las vacunas de virus vivos y de las vacunas inactivadas

Propiedad	Vacuna de virus vivos	Vacuna inactivada
Vía de administración	Natural* o inyección	Inyección
Dosis de virus, coste	Bajos	Elevados
Numero de dosis	Una [†]	Múltiples
Necesidad de adyuvante	No	Sí [†]
Duración de la inmunidad	Largo plazo	Corto plazo
Respuesta de anticuerpos	IgG, IgA [‡]	IgG
Respuesta de la inmunidad celular	Buena	Mala
Termoestabilidad en las zonas tropicales	Sí [†]	No
Interferencia [†]	Ocasional	Ninguna
Efectos secundarios	Síntomas leves ocasionales [†]	En ocasiones, dolor en el brazo
Reversión a virulencia	Raramente	No

Tabla 13-3. Vacunas antibacterianas*

Bacteria (enfermedad)	Componentes de la vacuna	Personas tributarias de 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)	Células muertas o acelular	Niños
<i>Haemophilus influenzae</i> B (Hib)	Polisacárido capsular; conjugado polisacárido capsular-proteína	Niños
<i>Neisseria meningitidis</i> A y C (enfermedad meningocócica)	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	Personas de alto riesgo (p. ej., con asplenia), niños, 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>	Bacilo de Calmette-Guérin atenuado (<i>Mycobacterium bovis</i>)	No recomendada en EE. UU. (tuberculosis)

Activar Windows

2.2 ANTIBIÓTICOS

2.2.1 INHIBICIÓN DE LA SÍNTESIS DE LA PARED CELULAR

Este capítulo ofrece una revisión de los mecanismos de acción y el espectro antibacteriano de los antibióticos usados con mayor frecuencia, así como de los mecanismos más comunes de resistencia bacteriana. La terminología apropiada para la exposición se resume en el cuadro 20-1; los mecanismos básicos y el lugar de la acción antibiótica se resumen en la tabla 20-1 y la figura 20-1, respectivamente.

El año 1935 fue importante en la historia de la quimioterapia de las infecciones bacterianas sistémicas. Aunque ya antes se habían empleado antisépticos tópicos para prevenir el crecimiento de microorganismos, las infecciones bacterianas sistémicas no respondían a ningún agente disponible. En aquel año se demostró que el colorante rojo protosil confería protección a los ratones frente a la infección estreptocócica sistémica y tenía efectos curativos en los pacientes afectados por este tipo de infecciones. Pronto se comprobó que el protosil se metaboliza en el interior del organismo para liberar *p*-aminobencenosulfonamida o sulfanilamida, cuya actividad antibacteriana se confirmó más tarde. Estas observaciones relativas a la primera «sulfa» iniciaron una nueva era en medicina. Finalmente se descubrió que determinadas sustancias (antibióticos) sintetizadas por microorganismos inhibían el crecimiento de otros microorganismos. Alexander Fleming refirió por vez primera la inhibición de la multiplicación de los estafilococos por el moho *Penicillium*. Preparó un concentrado a partir de un cultivo de ese hongo y demostró la notable actividad y ausencia de toxicidad del primer antibiótico, penicilina. Posteriormente, en los años cuarenta y cincuenta se descubrieron la estreptomina y las tetraciclinas, y este hallazgo se siguió con rapidez del de otros aminoglicósidos, penicilinas semisintéticas, cefalosporinas, quinolonas y otros antimicrobianos. Todos ellos ampliaron notablemente el espectro de enfermedades infecciosas que se podían prevenir o curar. Aunque el desarrollo de nuevos antibióticos antibacterianos se ha enlentecido en estos últimos años, se han introducido algunas clases nuevas de fármacos, entre ellos los cetólidos (p. ej., **telitromicina**), las gliciclinas (**tigeciclina**), los lipopéptidos (**daptomicina**), las estreptograminas (**quinupristina-dalfopristina**) y las oxazolidinonas (**linezolid**).

Antibióticos

La terapia antibiótica no representa el «método de curación mágico» para todas las infecciones, si bien constituye un arma importante contra las enfermedades infecciosas. Es preciso reconocer que la resistencia a los antibióticos no es predecible en un gran número de casos, por lo que el médico ha de basarse en su experiencia clínica para la selección inicial del **tratamiento empírico**. Las directrices para el tratamiento de las infecciones causadas por microorganismos específicos se exponen en distintos capítulos de este texto.

Inhibición de la síntesis de la pared celular

Con mucho, el mecanismo más frecuente de actividad antibiótica es la interferencia con la síntesis de la pared celular bacteriana. Casi todos los antibióticos dotados de este mecanismo de acción se clasifican como β -lactámicos (p. ej., penicilinas, cefalosporinas, cefamicinas, carbapenémicos, monobactámicos e inhibidores de la β -lactamasa) debido a que comparten una estructura común de anillo β -lactámico. Como ejemplos de otros antibióticos que interfieren en la síntesis de la pared celular bacteriana cabe citar vancomicina, bacitracina y antimicrobianos como isoniacida, etambutol, cicloserina y etionamida.

Antibióticos β -lactámicos

El principal componente estructural de la pared celular bacteriana es la capa de peptidoglucano. La estructura básica es una cadena de 10 a 65 residuos disacáridos formados por moléculas de *N*-acetilglucosamina que alternan con moléculas de ácido *N*-acetilmurámico. Estas cadenas se entrelazan entre sí mediante puentes peptídicos que confieren a la bacteria una cubierta rígida. Unas enzimas específicas, pertenecientes a una gran familia de **serina proteasas**, catalizan la formación de las cadenas y los puentes (p. ej., transpeptidasas, transglucosilasas, carboxipeptidasas). Estas enzimas reguladoras se denominan **proteínas de unión a la penicilina (PBP)** debido a que se pueden unir a los antibióticos β -lactámicos. Cuando las bacterias en proliferación se expo-

Cuadro 20-1. Terminología

Espectro antibacteriano:

Rango de actividad de una sustancia contra los microorganismos. Un fármaco antibacteriano de **amplio espectro** puede inhibir una gran variedad de bacterias grampositivas y gramnegativas, mientras que un fármaco de **espectro reducido** sólo es activo contra determinados gérmenes.

Actividad bacteriostática:

Valor de la actividad antimicrobiana que **inhibe** el crecimiento de un microorganismo. Se determina *in vitro* enfrentando una concentración estándar de microorganismo con una serie de diluciones de antimicrobianos. La concentración más baja que inhibe el crecimiento del microorganismo se denomina **concentración inhibitoria mínima (CIM)**.

Actividad bactericida:

Valor de la actividad antimicrobiana que destruye a un microorganismo determinado. Se determina *in vitro* enfrentando una concentración estándar de microorganismo con una serie de diluciones de antimicrobianos. La concentración más baja que destruye al 99,9% de la población se denomina **concentración bactericida mínima (CBM)**.

Combinaciones antibióticas:

Combinación de antibióticos que se puede usar para: 1) ampliar el espectro antibacteriano en el tratamiento empírico o en el tratamiento de infecciones mixtas; 2) prevenir la aparición de organismos resistentes durante el tratamiento, y 3) obtener un efecto bactericida sinérgico.

Sinergismo antibiótico:

Combinación de dos antibióticos que hace que tengan mayor actividad bactericida juntos que por separado.

Antagonismo antibiótico:

Combinación de antibióticos que hace que la actividad de uno de ellos interfiera con la actividad del otro (p. ej., su actividad conjunta es menor que la actividad de fármacos más activos por separado).

β -lactamasas:

Enzima que hidroliza el anillo β -lactámico de los antibióticos β -lactámicos, inactivándolos. Las enzimas específicas para penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos son las **penicilinasas**, **cefalosporinasas** y **carbapenemasas** (metalo- β -lactamasas), respectivamente.

proceso activa ciertas autolisinas que degradan la pared celular y originan la destrucción celular. Por tanto, los antibióti-

támicos al interior de los bacilos gramnegativos requiere el paso a través de los poros situados en la membrana exterior. Los cambios en las proteínas (**porinas**) que forman la pared de los poros pueden modificar el tamaño o la carga de estos canales e impedir el paso del antibiótico.

Igualmente, la resistencia puede aparecer como consecuencia de una modificación del antibiótico β -lactámico que se une a la PBP, lo cual puede llevarse a cabo a través de: 1) una sobreproducción de PBP (de forma infrecuente); 2) adquisición de una nueva PBP (p. ej., resistencia a meticilina en *Staphylococcus aureus*), o 3) modificación de una PBP existente mediante recombinación (p. ej., resistencia a penicilina en *Streptococcus pneumoniae*) o una mutación puntual (resistencia a penicilina en *Enterococcus faecium*).

Por último, la bacteria puede producir **β -lactamasas** que inactivan los antibióticos β -lactámicos. Sorprendentemente, las β -lactamasas pertenecen a la misma familia de serina proteasas que las PBP. Se han descrito más de 200 β -lactamasas diferentes. Algunas son específicas para penicilinas (penicilinasas), cefalosporinas (cefalosporinasas) o carbapenémicos (carbapenemasas), mientras que otras poseen un espectro amplio de actividad, incluyendo algunas que son capaces de inactivar la mayoría de antibióticos β -lactámicos. Queda fuera del alcance de este capítulo llevar a cabo una descripción detallada de las β -lactamasas, aunque consideramos pertinente introducir un breve comentario con el fin de comprender las limitaciones de los antibióticos β -lactámicos. Un sistema de clasificación ha separado las β -lactamasas en cuatro clases (A a D). Las β -lactamasas pertenecientes a la clase A más frecuentes son SHV-1 y TEM-1, unas penicilinasas fabricadas por numerosos bacilos gramnegativos (p. ej., *Escherichia*, *Klebsiella*) y dotadas de actividad mínima frente a las cefalosporinas. Por desgracia, algunas mutaciones puntuales sencillas de algunos genes que codifican estas enzimas han creado β -lactamasas con actividad frente a todas las penicilinas y las cefalosporinas. Estas enzimas reciben el nombre de **β -lactamasas de espectro extendido (ESBL)** y resultan especialmente problemáticas debido a que son codificadas por plásmidos que pueden transferirse de un microorganismo a otro. Las β -lactamasas incluidas en la clase B son metaloenzimas dependientes de cinc que poseen un amplio espectro de actividad frente a todos los fármacos β -lactámicos, entre ellos las cefamandinas y los carbapenémicos. Las **β -lactamasas de clase C** se componen principalmente de cefalosporinasas codificadas por el cromosoma bacteriano. Su expresión suele encontrarse reprimida, aunque esta situación puede modificarse como consecuencia de la exposición a ciertos antibióticos β -lactámicos «inductores» o por mutaciones en los genes encargados de controlar la expresión de estas enzimas. La expresión de este grupo de

2.2.2 INHIBICIÓN DE LA SÍNTESIS DE PROTEÍNAS

iónicos, lo que se traduce en la muerte celular. Tiene una potente actividad frente a las bacterias grampositivas, pero las bacterias gramnegativas son resistentes a daptomicina porque el fármaco no puede atravesar la pared celular para llegar a la membrana citoplasmática. La daptomicina tiene una actividad buena frente a los estafilococos, los estreptococos y los enterococos resistentes a múltiples fármacos (incluidas las cepas resistentes a vancomicina).

Polipéptidos

El antibiótico **bacitracina**, un compuesto aislado a partir de *Bacillus licheniformis*, es un polipéptido que se emplea en preparados administrados por vía tópica (p. ej., cremas, pomadas, aerosoles) en el tratamiento de infecciones cutáneas por bacterias grampositivas (en especial, las debidas a *Staphylococcus* y *Streptococcus* del grupo A). Las bacterias gramnegativas son resistentes a este antimicrobiano. Este fármaco inhibe la síntesis de la pared bacteriana al interferir con la defosforilación y el reciclado del transportador lipídico encargado de transportar los precursores del peptidoglucano a través de la membrana citoplasmática hasta la pared celular. Por otra parte, puede dañar la membrana citoplasmática bacteriana e inhibir la transcripción del ácido ribonucleico (ARN). La resistencia a este antibiótico se debe probablemente a la falta de penetración en la bacteria.

Las **polimixinas** conforman un grupo de polipéptidos cíclicos derivados de *Bacillus polymyxa*. Estos antibióticos se insertan en las membranas bacterianas de forma semejante a un detergente al interactuar con los lipopolisacáridos y los fosfolípidos de la membrana externa, lo que comporta un aumento de la permeabilidad celular y provoca la muerte celular. Las **polimixinas B y E (colistina)** pueden ser nefrotóxicas. Así pues, su administración se ha limitado al tratamiento tópico de infecciones localizadas, como la otitis externa, las infecciones oculares y las infecciones cutáneas por microorganismos sensibles, aunque la colistina se emplea para el tratamiento de algunas infecciones sistémicas causadas por bacilos gramnegativos multiresistentes. La administración oral pretende esterilizar el intestino. Estos antibióticos disponen de actividad mayor frente a bacilos gramnegativos, ya que las bacterias grampositivas carecen de membrana externa.

Isoniacida, etionamida, etambutol y cicloserina

Los antibióticos **isoniacida**, **etionamida**, **etambutol** y **cicloserina** actúan a nivel de la pared celular y se emplean en el tratamiento de infecciones por micobacterias. La **isoniacida** (ácido isonicotínico hidracida [INH]) posee actividad bactericida frente a micobacterias en fase de replicación activa. Aunque se desconoce su mecanismo exacto de acción, afecta la síntesis de ácido micólico (se interrumpe la desaturación de los ácidos grasos de cadena larga y la elongación de los ácidos grasos y los lípidos hidroxilo). El compuesto denominado **etionamida**, un derivado de la INH, también inhibe la síntesis de ácido micólico. Por su parte, **etambutol** interfiere en la síntesis de arabinogalactano en la pared celular y **cicloserina** inhibe dos enzimas, la D-alanina-D-

antibióticos se debe fundamentalmente a la falta de penetración en la bacteria o a la modificación de sus dianas moleculares.

Inhibición de la síntesis de proteínas

La segunda gran familia de antibióticos está formada por aquellos que actúan principalmente inhibiendo la síntesis de proteínas (v. tabla 20-1).

Aminoglucósidos

Los antibióticos aminoglucósidos (v. tabla 20-5) se componen de aminoazúcares unidos mediante enlaces glucosídicos a un anillo aminociclitol. Los antibióticos estreptomina, neomicina, kanamicina y tobramicina se aislaron inicialmente a partir del género *Streptomyces*, mientras que gentamicina y sisomicina se obtuvieron a partir del género *Micromonospora*. Por su parte, amikacina y netilmicina son derivados sintéticos de kanamicina y sisomicina, respectivamente. Para ejercer su acción atraviesan la membrana externa bacteriana (en las bacterias gramnegativas), la pared celular y la membrana citoplasmática hasta llegar al citoplasma, donde inhiben la síntesis de proteínas mediante su unión irreversible a las proteínas ribosómicas 30S. Esta unión a los ribosomas tiene dos efectos: la producción de proteínas anómalas como resultado de una lectura incorrecta del ARN mensajero (ARNm), y la interrupción de la síntesis de proteínas a raíz de la separación precoz del ribosoma del ARNm.

Los aminoglucósidos son antimicrobianos bactericidas como consecuencia de su habilidad para unirse irreversiblemente a los ribosomas y por lo general se utilizan en el tratamiento de numerosas infecciones graves por bacilos gramnegativos (p. ej., *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* y *Acinetobacter*) y algunos microorganismos grampositivos. Su paso a través de la membrana citoplasmática es un proceso aerobio dependiente de energía, por lo que las bacterias anaerobias son resistentes a los aminoglucósidos y los gérmenes susceptibles en un ambiente anaerobio (p. ej., absceso) no responden al tratamiento. Los estreptococos y los enterococos presentan resistencia frente a los aminoglucósidos, ya que el fármaco es incapaz de atravesar la pared celular de estas bacterias. El tratamiento de estos microorganismos requiere la administración conjunta de un aminoglucósido y un inhibidor de la síntesis de la pared celular (p. ej., penicilina, ampicilina, vancomicina) que facilite la captación del primero.

Los aminoglucósidos utilizados con mayor frecuencia son **amikacina**, **gentamicina** y **tobramicina**. Los tres se emplean como tratamiento de infecciones sistémicas producidas por bacterias gramnegativas sensibles. El antibiótico **amikacina** posee la mejor actividad y con frecuencia se reserva al tratamiento de infecciones por bacterias gramnegativas resistentes a gentamicina y tobramicina. Aunque su uso no es generalizado, se ha utilizado **estreptomina** como tratamiento (en combinación con penicilina) de la tuberculosis, la tularemia y las infecciones estreptocócicas y estafilocócicas resistentes a gentamicina.

2.2.3 INHIBICIÓN DE LA SÍNTESIS DE ÁCIDOS NUCLEICOS

2.2.4 INHIBICIÓN DE LA MEMBRANA CELULAR

actividad frente a estafilococos, estreptococos y *E. faecium* (pero no *E. faecalis*). La administración de este antibiótico ha quedado restringida básicamente al tratamiento de las infecciones por *E. faecium* resistente a vancomicina.

Inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos

Quinolonas

Las quinolonas (v. tabla 20-6) constituyen una de las clases de antimicrobianos más utilizada. Se trata de antibióticos sintéticos que inhiben las enzimas topoisomerasa de ADN de tipo II (girasa) o topoisomerasa de tipo IV, las cuales son necesarias para la replicación, la recombinación y la reparación del ADN. La subunidad A de la girasa de ADN representa la diana principal de las quinolonas en las bacterias gramnegativas, mientras que la topoisomerasa de tipo IV es el objetivo primario en las grampositivas. La primera quinolona utilizada en la clínica fue el **ácido nalidixico**. Este fármaco se empleó como tratamiento de infecciones de vías urinarias causadas por diversas bacterias gramnegativas, pero pronto apareció resistencia al mismo, por lo que se abandonó. Este antibiótico ha sido reemplazado actualmente por otras quinolonas más nuevas y más activas, como **ciprofloxacino**, **levofloxacino**, **gatifloxacino** y **mosifloxacino**. Las nuevas quinolonas (conocidas como **fluoroquinolonas**) se obtuvieron a través de la modificación del núcleo de quinolona formado por dos anillos. Estos antibióticos poseen una excelente actividad frente a bacterias grampositivas y gramnegativas, aunque *Pseudomonas*, los estafilococos resistentes a oxacilina y los enterococos pueden desarrollar resistencia con cierta

capacidad de regulación de la permeabilidad de membrana, y la sobreexpresión de bombas de expulsión que llevan a cabo una eliminación activa del fármaco. La codificación de cada uno de estos mecanismos reside en el cromosoma.

Rifampicina y rifabutina

El antibiótico **rifampicina**, un derivado semisintético de rifamicina B producida por *Streptomyces mediterranei*, se une a la polimerasa de ARN dependiente de ADN e inhibe el inicio de la síntesis de ARN. Se trata de una molécula bactericida frente a *Mycobacterium tuberculosis* y con una intensa actividad frente a cocos grampositivos aeróbicos, incluidos estafilococos y estreptococos.

La rifampicina se usa frecuentemente en combinación con uno o más antibióticos, ya que la resistencia puede aparecer de forma rápida. La resistencia a rifampicina en las bacterias grampositivas procede de una mutación del gen cromosómico que codifica la subunidad β de la polimerasa de ARN. Las bacterias gramnegativas presentan una resistencia intrínseca a la rifampicina debido a una disminución de la captación de la molécula hidrofóbica del antibiótico. Por su parte, **rifabutina**, un antimicrobiano derivado de la rifamicina, posee un modo de acción y un espectro semejantes a los de rifampicina. Este antibiótico es especialmente activo frente a *M. avium*.

Metronidazol

El antibiótico **metronidazol** se empleó inicialmente como tratamiento oral de la vaginitis por *Trichomonas*. Sin embargo, se observó que también disponía de eficacia en el trata-

207

MICROBIOLOGÍA MÉDICA



miento de la amebiasis, la giardiasis y las infecciones graves por bacterias anaerobias (incluyendo las debidas a *B. fragilis*). No posee ninguna actividad significativa frente a las bacterias aeróbicas o anaeróbicas facultativas. Las propiedades antimicrobianas de metronidazol son consecuencia de la reducción de su grupo nitrógeno por parte de la nitrorreductasa bacteriana, lo cual da lugar a metabolitos citotóxicos que alteran la integridad del ADN bacteriano. La aparición de resistencias deriva de una disminución de la captación de antibiótico o la eliminación de los metabolitos citotóxicos antes de que puedan interactuar con el ADN bacteriano.

Antimetabolitos

Las **sulfonamidas** son antimetabolitos que compiten con el ácido *p*-aminobenzoico e impiden la síntesis de ácido fólico que requieren algunos microorganismos. Dado que los mamíferos no sintetizan ácido fólico (necesario como una vitamina), las sulfonamidas no interfieren en el metabolismo de las células de mamífero. El compuesto conocido como **trimetoprim** representa otro antimetabolito que interfiere en el metabolismo del ácido fólico al inhibir la dihidrofolato

de deberse a una disminución de la afinidad de la dihidrofolato reductasa. Asimismo, las bacterias que emplean timidina exógena (p. ej., enterococos) poseen también una resistencia intrínseca.

Otros antibióticos

Clofacimina es un antibiótico lipofílico que se une al ácido desoxirribonucleico (ADN) de las micobacterias. Presenta una significativa actividad frente a *M. tuberculosis*, es un fármaco de primera elección en el tratamiento de las infecciones por *Mycobacterium leprae*, y se ha recomendado como antibiótico de segunda elección en el tratamiento de infecciones por otras especies micobacterianas.

El antimicrobiano denominado **piracinamida (PZA)** es activo frente a *M. tuberculosis* en condiciones de pH bajo, como las imperantes en el interior de los fagolisosomas. La forma activa de este antibiótico es el ácido piracínico, el cual se forma cuando PZA se hidroliza en el hígado. No se conoce el mecanismo de acción de PZA.

3.0 BACTERIAS CAUSANTES DE INFECCIONES DE VÍAS RESPIRATORIAS

3.1.1 STAPHYLOCOCCUS

Staphylococcus y cocos grampositivos relacionados

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 catabolizan **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 (*Peptostreptococcus*) se describen en el capítulo 40.

El nombre del género *Staphylococcus* se refiere a que las células de estos cocos se desarrollan en un patrón que recuerda a un racimo de uvas (v. cuadro 21-1 y figura 21-1); 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 μm y son anaerobios facultativos (es decir, crecen aerobia y anaerobiamente) inmóviles capaces de crecer en un medio con una elevada concentración de sal (p. e., 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 40 especies y 24 subespecies, muchas de las cuales se encuentran en el ser humano. Algunas especies se desarrollan en nichos muy específicos en los que se encuentran habitualmente. 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 (v. tabla 21-1). 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 meticilina (SARM) es importante porque produce graves infecciones en pacientes hospitalizados y más recientemente también de forma extrahospitalaria en niños y adultos previamente sanos. Las colonias de *S. aureus* son doradas como consecuencia de los pigmentos carotenoides que se forman durante su crecimiento y que dan el nombre a la especie. Es la única especie presente en las personas que produce la enzima **coagulasa**. 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, siendo *Micrococcus*, *Kocuria* y *Xylococcus* 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 (v. cuadros 21-2 y 21-3)

Cápsula y capa de polisacárido

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 mucoso, pero es raro que produzcan enfermedad en las personas. Por el contrario, los serotipos 5 y 7 son responsables de la mayor parte de las infecciones humanas. La cápsula protege a las bacterias al inhibir la fagocitosis de estos microorga-

Cuadro 21-2. Resumen de *Staphylococcus aureus***Biología, virulencia y enfermedad**

Cocos grampositivos catalasa-positivos dispuestos en cúmulos.

Especies caracterizadas por presencia de coagulasa, proteína A y ácido teicoico ribitol específico de la especie con residuos de N-acetilglucosamina (epolisacárido A).

Los factores de virulencia incluyen componentes estructurales que facilitan la adhesión a los tejidos del huésped y evitan la fagocitosis y distintas toxinas y enzimas hidrolíticas (v. tabla 21-2).

Las enfermedades incluyen las mediadas por toxinas (intoxicaciones alimentarias, síndrome del shock tóxico, síndrome de la escaldadura cutánea), enfermedades piógenas (impétigo, foliculitis, forúnculos, carbuncos, infecciones de las heridas) y otras enfermedades sistémicas.

Las infecciones hospitalarias o comunitarias por SARM son un problema importante a nivel mundial.

Epidemiología

Flora normal de la piel y de las superficies mucosas.

Los microorganismos pueden sobrevivir en las superficies secas durante largos periodos de tiempo (debido a la gruesa capa de peptidoglucano y a la ausencia de membrana externa).

Transmisión de persona a persona a través de contacto directo o de la exposición a fómites contaminados (p. ej., sábanas, ropa).

Los factores de riesgo son la presencia de cuerpos extraños (p. ej., astilla, sutura, prótesis, catéter), cirugía previa, uso de antibióticos que supriman la flora microbiana normal.

Pacientes con riesgo de enfermedades específicas: lactantes (síndrome de la piel escaldada), niños pequeños con higiene personal deficiente (impétigo y otras infecciones cutáneas), mujeres menstruantes (síndrome del shock tóxico), pacientes portadores de catéteres intravasculares (bacteriemia y endocarditis) o derivaciones (meningitis) y pacientes con afectación de la función respiratoria o antecedentes de infección respiratoria vírica (neumonía).

En este momento SARM es la principal causa de infecciones cutáneas y de tejidos blandos adquiridas en la comunidad.

Diagnóstico

La microscopía es útil en las infecciones piógenas pero no en las infecciones del torrente sanguíneo o en las infecciones mediadas por toxinas.

Los estafilococos crecen rápidamente cuando se cultivan en medios no selectivos.

Se pueden emplear medios de cultivo selectivos (p. ej., agar manitol-sal) para recuperar *S. aureus* de muestras contaminadas.

Tratamiento, prevención y control

Los antibióticos de elección son oxacilina (u otras penicilinas resistentes a la penicilinas) o vancomicina para las cepas resistentes a oxacilina; los antibióticos alternativos para el tratamiento de las infecciones por SARM son trimetoprim-sulfametoxazol, clindamicina, linezolid, daptomicina o quinupristina-dalfopristina.

El foco de la infección (p. ej., absceso) se debe identificar y drenar.

El tratamiento es sintomático en los pacientes con intoxicación alimentaria (aunque se debe identificar el origen de la infección para establecer las medidas preventivas adecuadas).

La curación adecuada de las heridas y el uso de desinfectantes ayuda a prevenir las infecciones.

El lavado de manos y la cobertura de la piel expuesta ayuda al personal sanitario a prevenir la infección o la extensión a otros pacientes.

Ácidos teicoicos

Los **ácidos teicoicos** constituyen otro destacado componente de la pared celular, en la que representan entre un 30% y un 50% de su peso seco. 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. Se ha vigilado esta respuesta humoral con el fin de detectar la enfermedad estafilocócica sistémica; sin embargo, esta prueba se abandonó porque se demostró que era menos sensible que otras pruebas diagnósticas (consulte «Diagnós-

de la proteína A. Esta proteína se une a la capa de peptidoglucano o a la membrana citoplásmica y tiene afinidad de unión especial al receptor Fc de las inmunoglobulinas (IgG₁, IgG₂ e IgG₃). La proteína A se ha usado en ciertas pruebas serológicas en las que se ha utilizado *S. aureus* recubierto de proteína A como portador inespecífico de anticuerpos frente a otros antígenos. Además, la detección de la proteína A puede utilizarse en **pruebas de identificación específicas** de *S. aureus*.

Coagulasa

En los estafilococos se han identificado numerosas proteínas de superficie. La superficie externa de la mayoría de las cepas de *S. aureus* contiene un **factor de agregación** (también llama-

Patogenia e inmunidad

La patología de las infecciones estafilocócicas depende de la producción de proteínas de superficie que intervienen en la adhesión de las bacterias a los tejidos del organismo anfitrión y la fabricación de proteínas extracelulares, como toxinas específicas y enzimas hidrolíticas (v. tabla 21-2).

Defensas contra la inmunidad innata

Los estafilococos encapsulados se ligan a las opsoninas (IgG, factor C3 del complemento) en el suero no inmune normal, pero la **cápsula** cubre estas opsoninas y protege a las bacterias al inhibir la fagocitosis de los gérmenes por parte de los polimorfonucleares neutrófilos (PMN). En presencia de anticuerpos específicos frente a los estafilococos, el exceso de C3

	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
Enzimas	
Coagulasa	Convierte el fibrinógeno en fibrina
Hialuronidasa	Hidroliza los ácidos hialurónicos del tejido conjuntivo, induciendo la diseminación de los estafilococos por el tejido
Fibrinolisisina	Dissuelve los coágulos de fibrina
Lipasas	Hidrolizan los lípidos
Nucleasas	Hidrolizan el ADN

212

Proteínas de adhesión

El ácido teicoico y las proteínas de superficie resultan importantes para la adherencia a las proteínas de la matriz del anfitrión ligadas a sus tejidos (p. ej., fibronectina, fibrinógeno, elastina y colágeno). Estas proteínas de adhesión a la superficie se unen de forma covalente con los peptidoglucanos de la pared celular en los estafilococos y se han llamado proteínas **MSCRAMM** (moléculas de la matriz adhesivas que reconocen a los componentes de la superficie microbiana).

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), ocho enterotoxinas (A a H, G a I) 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 cutáneas graves.

La toxina exfoliativa A, las enterotoxinas y 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 (CPH II), las cuales interactúan con la subunidad β de los receptores específicos de los linfocitos T (V β TCR). Esto determina la liberación masiva de citocinas por los macrófagos (IL-1 β y TNF- α) y los linfocitos T (IL-2, IFN- γ y TNF- β). La liberación de TNF- α y TNF- β se asocia a hipotensión y shock y la fiebre se asocia a la liberación de IL-1 β .

STAPHYLOCOCCUS Y COCOS GRAMPOSITIVOS RELACIONADOS

superficie celular. Se cree que este mecanismo es responsable de las diferencias de sensibilidad de las distintas especies a la toxina.

La **toxina delta (δ)** 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 (γ)** (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 gA], 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. Todavía se tiene que determinar si esta toxina es el factor de virulencia fundamental o un 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

21

3.1.2 STREPTOCOCCUS

Streptococcus

El género *Streptococcus* es un grupo formado por diversos **cocos grampositivos** que normalmente se disponen en **parejas o en cadenas**. 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 (v. cuadro 22-1). Lamentablemente, la diferenciación de las especies que componen este género es complicada debido a que se utilizan los tres sistemas diferentes parcialmente coincidentes para clasificar a estos microorganismos: 1) propiedades serológicas: **grupos de Lancefield** (inicialmente, A a W); 2) **patrones hemolíticos** hemólisis completa (beta [β]), hemólisis incompleta (alfa [α]) y ausencia de hemólisis (gamma [γ]), y 3) **propiedades bioquímicas (fisiológicas)**.

Rebecca Lancefield desarrolló en 1933 el sistema de clasificación serológica para diferenciar las cepas β -hemolíticas. La mayoría de estas cepas y algunas de las α -hemolíticas y no hemolíticas poseen antígenos específicos de grupo, la mayoría de los cuales son **carbohidratos de la pared celular**. Estos antígenos se pueden detectar fácilmente con pruebas inmunológicas, y han sido útiles para la identificación rápida de algunos patógenos estreptocócicos. Por ejemplo, *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 inmunanálisis rápido. 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). La mayoría (pero no todos) de los estreptococos α -hemolíticos y no hemolíticos carece de los antígenos de la pared celular específicos de grupo. Estos microorganismos se deben identificar a través de pruebas bioquímicas. No obstante, estos sistemas de clasificación no son mutuamente excluyentes. Por ejemplo, las cepas de *Streptococcus anginosus* pueden presentar cualquier patrón hemolítico y pueden ser no tipificables (grupo *viridans*) o bien

reaccionar con los antiseros de los grupos A, C, F o G. Del mismo modo, *Streptococcus agalactiae* (grupo B de Lancefield) es generalmente β -hemolítico, pero también puede carecer de esta propiedad.

Streptococcus pyogenes (v. cuadro 22-2)

S. pyogenes origina diversas enfermedades supurativas y no supurativas (v. cuadro 22-3). Aunque este microorganismo constituye la causa más frecuente de faringitis bacteriana, la fama de estos microorganismos se debe a las llamativas enfermedades potencialmente mortales provocadas por estas bacterias «cofredoras de carne», como evidencian las publicaciones que han inundado tanto la literatura científica como la prensa sensacionalista.

Fisiología y estructura

Las cepas de *S. pyogenes* son cocos esféricos de diámetro comprendido entre 1 y 2 μm que forman cadenas cortas en las muestras clínicas y cadenas de mayor longitud cuando crecen en medios de cultivo (v. figura 22-1). 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 β -hemólisis (v. figura 22-2).

Se ha estudiado detalladamente la estructura antigénica de *S. pyogenes*. El marco estructural básico de la pared celular es la capa de peptidoglucano, 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 a la membrana citoplásmica, se extiende a tra-

Cuadro 22-1. 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)

Cuadro 22-2. 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 CSa peptidasa), adherirse a las células anfitrión e invadir las (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, una prueba muy sensible. Los aislamientos identificados por la reacción negativa con la catalasa y positiva con PYR (L-pirrolidoniil arilamidasa), susceptibilidad a la bacitracina y presencia de antígeno específico del grupo (antígeno del grupo A). Las pruebas de antiestreptolisina O (ASO) resulta útil para confirmar.

Cuadro 22-3. 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 remeda 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; 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 β -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

Streptococcus 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 aquellos con neumonía, otitis media o sinusitis; septicemia fulminante en pacientes asplénicos

3.1.3 CORYNEBACTERIUM

Corynebacterium y otros bacilos grampositivos

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 (v. cuadro 26-1).

El género *Corynebacterium* es un grupo grande y heterogéneo de más de 100 especies que poseen una pared celular que contiene arabinosa, galactosa, ácido *meso*-diaminopimélico (*meso*-DAP) y (en la mayoría de las especies) **cadena corta de ácidos micólicos** (de 22 a 36 átomos de carbono). Aunque los organismos con ácidos micólicos de cadenas intermedias o largas se tiñen con las técnicas acidorresistentes (consulte capítulos 27 y 28), los microorganismos de tipo *Corynebacterium* no son acidorresistentes. La tinción de Gram de estas bacterias revela la presencia de agregados y cadenas cortas (en forma de V o de Y) o bacilos de forma irregular (semejantes a un garrote) (v. figura 26-1). Algunas tinciones especiales permiten observar los **gránulos metacromáticos** (es decir, gránulos que adoptan un color diferente del color primario del colorante) en el interior de las células. Las corinebacterias son aerobias o anaerobias facultativas, inmóviles y catalasa-positivas. La mayoría, pero no todas, las especies 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

(*vibacterium*, *Rothia*, *Tropheryma*) se exponen de forma breve al final de este capítulo.

Corynebacterium diphtheriae (v. cuadro 26-2)

Fisiología y estructura

C. diphtheriae es un bacilo pleomorfo ($0,3$ a $0,8 \times 1$ a $8 \mu\text{m}$) que se tiñe de manera irregular. En los bacilos teñidos con azul de metileno se puede observar la presencia de gránulos metacromáticos. 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 estas enfermedades se deben a los biotipos **gravis** y **mitis**; los biotipos *intermedius* y *belfanti* rara vez se asocian a la difteria.

Patogenia e inmunidad

La **toxina diftérica** es el principal factor de virulencia de *C. diphtheriae*. Esta exotoxina se produce en el lugar de la infección y se dispersa a través de la sangre para ocasionar signos sistémicos de difteria. El microorganismo no necesita penetrar en la sangre para producir los síntomas sistémicos de la enfermedad.

El gen *tox*, que codifica la exotoxina, se introduce en las cepas de *C. diphtheriae* mediante un bacteriófago lisogénico (**β -fago**). Son necesarios dos pasos para que se secreta el producto activo del gen: 1) escisión proteolítica de la secuencia adelantada de la proteína *tox* durante la secreción desde la

Microorganismo	Origen histórico
<i>Corynebacterium</i>	<i>coryne</i> , garrote; <i>bakterion</i> , pequeña varilla (una pequeña varilla 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> , varilla (bacteria secretora; microorganismo de crecimiento lento cuyo aislamiento resulta complicado)
<i>Brevibacterium</i>	<i>brevis</i> , corto; <i>bacterium</i> , varilla (bacilo corto; esta especie se desarrolla en forma de cocobacilos de tamaño muy pequeño)
<i>Rothia mucilaginosa</i>	Recibe este nombre en honor a <i>Roth</i> , el microbiólogo que estudió inicialmente este grupo de microorganismos; <i>mucilaginosa</i> quiere decir «mucoide» (microorganismo mucoide).



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 cuerpo extraño (catéter, anastomosis, prótesis)
<i>C. urealyticum</i>	Infecciones del tracto urinario (incluyendo 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
<i>C. ulcerans</i>	Difteria respiratoria

miento 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 endosomal y facilita el movimiento de la región catalítica hacia el citosol tras la unión de la toxina a la célula del organismo anfitrión. 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. 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 organismo anfitrión. La síntesis de la toxina está regulada por un elemento codificado en un cromosoma, el **repressor de la toxina diftérica (DTxR)**. Esta proteína, que se activa en presencia de concentraciones elevadas de hierro, se puede

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 personas no vacunadas que viven hacinadas en zonas urbanas, y en niños o en adultos con disminución de la inmunidad
La difteria es infrecuente en EE. UU.

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-naidixico)
La identificación de sospecha de *C. diphtheriae* se puede basar en la presencia de cisteinasa y la ausencia de piracinaamidasa; 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 reacción en cadena de la polimerasa o la prueba de Elek

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

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

las personas con inmunidad completa, enfermedad respiratoria leve en las personas parcialmente inmunizadas o enfermedad fulminante, y algunas veces mortal, en los pacientes no inmunizados (v. cuadro 26-3).

Difteria respiratoria (v. caso clínico 26-2)

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 (v. figura 26-2). 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 barrera de la piel. En primer lugar se forma una

3.1.4 MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

Mycobacterium

El género *Mycobacterium* (v. cuadro 28-1) 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, estos 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 acidorresistentes**. Debido a que la pared celular de las micobacterias es compleja y a que este grupo de microorganismos es exigente desde el punto de vista nutricional, la mayoría crecen lentamente, se dividen cada 12 a 24 horas y se necesitan hasta 8 semanas antes de poder detectar el crecimiento en los cultivos de laboratorio.

Las micobacterias continúan siendo una causa muy importante de morbilidad y mortalidad, especialmente en los países con recursos sanitarios limitados. En la actualidad, se han identificado más de 130 especies de micobacterias, muchas de las cuales están asociadas a enfermedad en el ser humano (v. tabla 28-1). A pesar de la abundancia de especies micobacterianas, los grupos o 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 acidorresistencia; 2) la presencia

tencia a detergentes, resistencia a los antibióticos antibacterianos frecuentes, antigenicidad, formación de agregados). 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 **lipoarabinomano (LAM)**. El LAM presenta una relación funcional con los liposacáridos O antigénicos presentes en otras bacterias. La capa de peptidoglucano forma el esqueleto básico al que se unen los arabinogalactanos, unos polisacáridos ramificados formados por D-arabinosa y D-galactosa. El residuo terminal de D-arabinosa se esterifica para dar lugar a ácidos micólicos hidrofóbicos de alto peso molecular a los que se anclan moléculas de glucolípidos de superficie. 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 frente a la infección. 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 micro-

...*M. tuberculosis* es un patógeno intracelular capaz de producir infecciones de por vida. No se conoce aún la compleja existencia intracelular de esta bacteria, pero se está aclarando con lentitud. En el periodo de exposición, *M. tuberculosis* ingresa en las vías respiratorias y las diminutas partículas infecciosas alcanzan los alvéolos, y 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 antígeno endosomal específico 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 también pueden eludir la destrucción mediada por los macrófagos con la formación de intermediarios reactivos

M. tuberculosis es un patógeno intracelular capaz de producir infecciones de por vida. No se conoce aún la compleja existencia intracelular de esta bacteria, pero se está aclarando con lentitud. En el periodo de exposición, *M. tuberculosis* ingresa en las vías respiratorias y las diminutas partículas infecciosas alcanzan los alvéolos, y 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 antígeno endosomal específico 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 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 alfa (TNF- α) en respuesta a la infección por *M. tuberculosis*. Estas citocinas aumentan la inflamación localizada al reclutar linfocitos T y células asesinas naturales (NK) hacia las zonas de los macrófagos infectados, incluida la diferenciación de los linfocitos TH1 (**linfocitos T colaboradores**) con la consiguiente secreción de interferón gamma (IFN- γ). Cuando existe IFN- γ , los macrófagos infectados se activan, lo que aumenta la fusión entre los fagosomas y los lisosomas y la destrucción intracelular. El TNF- α 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- γ o TNF- α o que sufren defectos en los receptores para estas citocinas tienen un mayor riesgo de sufrir infecciones graves por micobacterias.

Si cuando los macrófagos son estimulados hay sólo una pequeña carga antigénica, las bacterias se destruyen con daño tisular mínimo. Sin embargo, cuando la concentración bacteriana es elevada, la respuesta inmunitaria celular da lugar a la necrosis tisular. Muchos factores del anfitrión están implicados en este proceso, como la toxicidad de las citocinas, la activación local de la cascada del complemento, la isquemia y la exposición a enzimas hidrolíticas generadas por los macrófagos y a productos intermedios reactivos del oxígeno. No se conoce ninguna toxina o enzima micobacteriana que se asocie a la destrucción tisular.

La eficacia de la eliminación bacteriana depende en parte del tamaño del foco de infección. Los macrófagos alveolares, las



Figura 28-2. Colonias de *Mycobacterium tuberculosis* en agar de Löwenstein-Jensen después de 8 semanas de incubación. (Tomado de Baron E, Peterson LR, Tenover FC, Tenover FC, Tenover FC: *Diagnostic Microbiology*, 9th ed. St Louis, Mosby, 1994.)



Figura 28-3. Colonias de *Mycobacterium kansasii* en agar de Middlebrook después de 1 día de exposición a la luz.

Cuadro 28-2. Resumen: *Mycobacterium tuberculosis*

Biología, virulencia y enfermedades

Bacilo aerobio, grampositivo débil y fuertemente acidorresistente

Pared celular rica en lípidos, lo que hace al microorganismo resistente a desinfectantes, detergentes, antibióticos antibacterianos frecuentes y tinciones tradicionales

Capaz de crecimiento intracelular en los macrófagos alveolares inactivados

La enfermedad depende fundamentalmente de la respuesta del anfitrión 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 el este de Europa

Hubo alrededor de 14.000 nuevos casos en EE. UU. en 2006

La población 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 hombre es el único reservorio natural

La transmisión de una persona a otra ocurre a través de aerosoles infectados

Diagnóstico

Prueba cutánea de tuberculina y pruebas de liberación de IFN- γ son indicadores sensibles de la exposición al microorganismo

La microscopía y el cultivo son sensibles y específicos

La detección directa mediante sondas moleculares es relativamente insensible

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, piracinamida y rifampicina durante

4.0 BACTERIAS CAUSANTES DE INFECCIONES DE VÍAS URINARIAS Y T.S

4. I TREPONEMA PALLADIUM

Treponema (v. cuadro 42-2)

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 y por su presentación clínica. 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 *pernue* 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 delgadas enroscadas (0,1 a 0,2 × 6 a 20 μm) 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 anfitrionas para todas las purinas y pirimidinas y la mayor parte de los aminoácidos. Además, las espiroquetas son microaerófilas

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 citoplasmática 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 anfitrión, lo que permite la interacción directa con los tejidos del mismo. El análisis de la secuencia genómica demuestra la presencia de cinco 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 inicial o **sífilis primaria** se caracteriza por la formación de una o más lesiones cutáneas (**chancros**) en el lugar de entrada de las espiroquetas (v. figura 42-1). 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 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 **sífilis secundaria** aparecen los signos clínicos de enfermedad diseminada, con importantes lesiones cutáneas distribuidas por toda la superficie corporal (v. figura 42-2). Pueden ocurrir remisiones espontáneas después de las fases primaria y secundaria, o bien la enfermedad puede progresar a la **última fase**, la sífilis tardía, 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 chancre inicial existe un elevado número de microorganismos, al igual que en las lesiones de la sífilis secundaria, lo que hace que el paciente sea muy infeccioso en estos estadios.

Cuadro 42-1. 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>	Su nombre procede de 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>	Recibe su nombre de W. Burgdorfer
<i>Leptospira</i>	<i>lepto</i> , delgado; <i>spira</i> , espiral (una espiral delgada; en referencia a la morfología de estas bacterias)

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*).

Cuadro 42-2. Resumen: *Treponema pallidum*

Biología, virulencia y enfermedad

Espiroquetas delgadas y 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 anfitrión
 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 anfitrión a la infección
 La enfermedad incluye sífilis, bejel, frambesía y pinta

Epidemiología

Los seres humanos son los únicos anfitriones 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 microscopía de campo oscuro o los anticuerpos fluorescentes directos (DFA) 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

Penicilina es el fármaco de elección; si el paciente es alérgico a la penicilina, se administran tetraciclina o 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 42-1. 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. (Tomado de Morse S, et al: *Atlas of Sexually Transmitted Diseases and AIDS*. St Louis, Mosby, 2003.)

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 han descrito incrementos periódicos asociados a modifica-



ciones 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 2006 se detectó un aumento del 50% de enfermedad de reciente adquisición (es decir, sífilis primaria y secundaria), principalmente entre los varones homosexuales. Estos pacientes tienen un mayor riesgo de transmitir o adquirir la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (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 sífilis natural es exclusiva del ser humano y no se conocen otros organismos anfitriones 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 retrete. 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 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 ocurra bacteriemia.

Enfermedades clínicas (v. caso clínico 42-1)

inicial y aparecen inicialmente en forma de pápula, pero después se erosionan para convertirse en una **úlcerca indolora** con bordes elevados (v. figura 42-1). En la mayoría de los pacientes se desarrolla 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. figura 42-2). El síndromeseudogripal y las linfadenopatías suelen aparecer primero y se siguen varios días después por el exantema cutáneo diseminado. El exantema puede ser variable (macular, papular, pustular), puede cubrir toda la superficie cutánea (incluyendo 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 **condilomas latos** 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 en 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

sífilis cardiovascular son frecuentes en niños no tratados que sobreviven a la presentación inicial de la enfermedad.

Diagnóstico de laboratorio (v. tabla 42-2)

Microscopia

Dado que *T. pallidum* es demasiado delgado 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 el 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 bucales 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 (AFD)**. Se utilizan anticuerpos treponémicos marcados con fluoresceína para teñir las bacterias (v. figura 42-3). 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 inmóviles se tiñen también, de forma que no es preciso estudiar las muestras nada más obtenerlas.

Cultivo

No se debe tratar de cultivar de *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., PCR) se han desarrollado para detectar *T. pallidum* en lesiones

Tabla 42-2. Pruebas diagnósticas de la sífilis

Prueba diagnóstica	Método de examen
--------------------	------------------

4. 2 CHLAMYDIA TRACHOMATIS

Chlamydia trachomatis (v. cuadro 46-2)

C. trachomatis tiene una serie de anfitriones limitados y las infecciones sólo se producen en personas (v. cuadro 46-3). Las especies responsables de enfermedad humana se subdividen en dos **biovariantes (biovar)**: **tracoma** y **linfogranuloma venéreo (LGV)**. Estas biovar se dividen a su vez en **serovar** (serovariantes) según las diferencias antigénicas en la proteína principal de la membrana externa (MOMP). Las serovar específicas se asocian a enfermedades específicas (v. tabla 46-2).

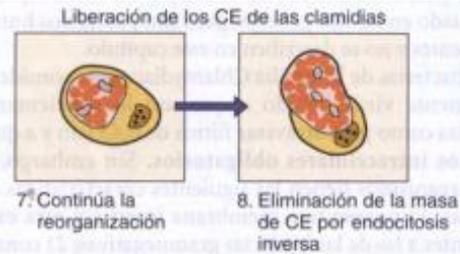


Figura 46-1. Ciclo vital de *Chlamydia trachomatis*. (Adaptado de Batteiger B, Jones R: *Infect Dis Clin North Am* 1:55-81, 1987.)

Tabla 46-1. 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 anfitriones	Principalmente patógeno del ser humano	Principalmente patógeno del ser humano	Principalmente patógeno animal; ocasionalmente patógeno humano
Biovariantes	LGV y tracoma	TWAR	Muchos
Enfermedades	LGV; tracoma ocular, enfermedad oculogenital, neumonía del lactante	Bronquitis, neumonía, sinusitis, faringitis, coronariopatía (?)	Neumonía (psittacosis)
Morfología del cuerpo elemental	Redondeada, estrecho espacio periplásmico	Forma de pera, gran espacio periplásmico	Redondeada, estrecho espacio periplásmico
Morfología del cuerpo de inclusión	Inclusión única y redondeada por cada célula	Múltiples inclusiones uniformes por célula	Múltiples inclusiones de tamaño variable por célula
Plásmido de ADN	Sí	No	Sí
Glucógeno que se tiñe con yodo en inclusiones	Sí	No	No
Sensibilidad a las sulfamidas	Sí	No	No

ADN, ácido desoxirribonucleico; LGV, linfogranuloma venéreo.

Cuadro 46-2. Resumen: *Chlamydia trachomatis*

Biología, virulencia y enfermedad

Bacilos gramnegativos pequeños sin capa de peptidoglicanos 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 *Chlamydophila*
Las principales proteínas de la membrana externa son específicas de especie
Dos biovariantes se asocian a enfermedad en el ser humano: tracoma y linfogranuloma venéreo (LGV)
Infecta a 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 46-3

Epidemiología

Son las bacterias de transmisión sexual más frecuentes en EE. UU.
Tracoma ocular principalmente en el norte de África y África subsahariana, en Oriente Medio, en el sur de Asia y en América del Sur
El LGV es 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 acitromicina 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, inmunoenálisis de adsorción ligado a enzimas.

Patogenia e inmunidad

Cuadro 46-3. Chlamydiaceae: resúmenes clínicos

Chlamydia trachomatis

Tracoma: proceso granulomatoso inflamatorio crónico de la superficie del ojo que provoca 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

Chlamydophila pneumoniae

Infecciones respiratorias: comprenden desde enfermedad asintomática o leve a 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

Chlamydophila psittaci

Infecciones respiratorias: pueden comprender desde la colonización asintomática hasta una forma grave de bronconeumonía con infiltración localizada de células inflamatorias, necrosis y hemorragia

ticas, 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 fistulas. La infección con serovariantes no-LGV de *C. trachomatis* estimula una respuesta inflamatoria grave con neutrófilos, linfocitos y células plasmáticas.

La infección no confiere una inmunidad duradera. Por el contrario, la reinfección induce de forma característica una

Patogenia e inmunidad

El abanico 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 endocérvix, el endometrio, las trompas de Falopio, el ano y el recto, aparato respiratorio y la conjuntiva. La serovariante 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 organismo anfitrión.

Las clamidias logran acceder al anfitrión 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 (v. figura 46-2). La formación del granuloma es característico. Las lesiones se pueden volver necróticas.

La infección no confiere una inmunidad duradera. Por el contrario, la reinfección induce de forma característica una respuesta inflamatoria importante con posterior daño tisular. Esta respuesta origina una pérdida de visión en pacientes con infecciones oculares crónicas, y la cicatrización con esterilidad y disfunción sexual en los aquejados de infecciones genitales.

Tabla 46-2. Espectro clínico de las infecciones por *Chlamydia trachomatis*

Serovariante	Lugar de infección
A, B, Ba, C	Fundamentalmente la conjuntiva
D-K	Fundamentalmente el aparato urogenital
L1, L2, L2a, L2b, L3	Ganglios linfáticos inguinales

443

MICROBIOLOGÍA MÉDICA



Figura 46-2. Paciente con linfogranuloma venéreo que ha causado un linfedema vulvar unilateral y bubones inguinales. (Tomado de Cohen J, Powderly W: *Infectious Diseases*, 2nd ed, St Louis, Mosby, 2004.)

Epidemiología

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 2006, en este país se comunicaron 1 millón 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 2,8 millones de estadounidenses se infectan cada año, y el número de nuevas infecciones podría alcanzar los 50 millones de casos en todo el planeta. Las serovariantes D a K originan casi todas las infecciones del aparato genital.

El LGV es una enfermedad crónica de transmisión sexual producida por las serovariantes L1, L2, L2a, L2b y L3 de *C. trachomatis*. Ocurre de forma esporádica en Norteamérica 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.

Epidemiología

C. trachomatis tiene una distribución universal y produce tracoma (queratoconjuntivitis crónica), enfermedad oculo-genital, neumonía y LGV. El tracoma es endémico en el norte de África y el África subsahariana, el Oriente Medio, el sur de Asia y América del Sur. La Organización Mundial de la Salud calcula que unos 6 millones de personas están ciegas como consecuencia del tracoma y más de 150 millones 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 van a los ojos, las cuales 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 respiratorios y gastrointestinales en las áreas de endemidad, 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 recién nacidos por infecciones primarias maternas a que la infección sintomática es menos frecuente en las mujeres.

Enfermedades clínicas

Tracoma

El tracoma es una **enfermedad crónica** producida por las serovariantes A, B, Ba y C. Inicialmente, los pacientes tienen una **conjuntivitis folicular** con inflamación difusa que afecta 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 excoiraciones 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 y 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 (v. caso clínico 46-1)

El periodo de incubación de la neumonía del lactante es variable, pero suele comenzar entre 2 y 3 semanas después del

Caso clínico 46-1. Neumonía por *Chlamydia trachomatis* en lactantes recién nacidos

Niida y cols. 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.

nacimiento. Inicialmente se observa rinitis, apareciendo después 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

Los serovariantes del LGV de *C. trachomatis* se han visto implicados en la conjuntivitis oculoglandular de Parinaud, una inflamación de la conjuntiva que se asocia a linfadenopatías preauriculares, submandibulares y cervicales.

Infecciones urogenitales (v. caso clínico 46-2)

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 (v. figura 46-3) y

Caso clínico 46-2. Síndrome de Reiter y enfermedad inflamatoria pélvica

Sarwin y cols. *J Eur Acad Derm Venereol*. 20:735-736. 2006



Figura 46-3. Cervicitis mucopurulenta producida por *Chlamydia trachomatis*. (Tomado de Cohen J, Powderly W: *Infectious Diseases*, 2nd ed. St Louis, Mosby, 2004. Photo by J. Paavonen.)

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 betalactámicos 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

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 **bubones** fluctuantes dolorosos que van aumentando de tamaño hasta romperse y formar fistulas 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 cuello 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, fistulas, 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 sondas moleculares. 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 de los pacientes con síntomas. También es importante la calidad de la muestra. Debido a que las clamidias son bacterias intracelulares obligatorias, las muestras se deben obtener del lugar afectado (p. ej., uretra, cuello, recto, bucofaringe, conjuntiva). No es adecuada una muestra de pus o de exudado uretral. Las clamidias infectan las células cilíndricas o escamocilíndricas; por tanto, se deben recoger muestras endocervicales, pero no vaginales. Se ha calculado que alrededor del 30% 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



Figura 46-4. Cuerpos elementales (flechas) teñidos con fluorescencia en una muestra clínica. (Tomado de Hart T, Shears P: *Color Atlas of Medical Microbiology*, London, Mosby-Wolfe, 2000.)

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 insensibles 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 entre el 90%-98%) y, si 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*.

4.3 BACTERIAS CAUSANTES DE DIARREAS

4.4 SALMONELLA TIPHY Y PARATIPHY

Salmonella (v. cuadro 30–4)

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* y *Salmonella enteritidis*). Estos nombres son incorrectos. Por ejemplo, la nomenclatura correcta sería «*Salmonella enterica* serovariente *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* serovariente *typhi* sería «*Salmonella typhi*».

Cuadro 30–4. Resumen: *Salmonella*

Biología, virulencia y enfermedades

Bacilos gramnegativos anaerobios facultativos

Fermentador; oxidasa-negativo

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 cuadro 30–2; 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

S. typhi y *S. 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 con *S. typhi* y *S. paratyphi* o las infecciones diseminadas con 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, trimetoprim-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 *S. typhi* y *S. paratyphi*

La vacunación frente a *S. typhi* puede reducir el riesgo de enfermedad en los viajeros a áreas endémicas

Patogenia e inmunidad

Tras la ingesta y la llegada al estómago, las salmonellas se unen a la mucosa del **intestino delgado** e infiltran las **células M (micropliegues)** localizadas en las placas de Peyer y los enterocitos. Las bacterias se quedan dentro de una vacuola endocítica, 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, PAI**) en el cromosoma bacteriano. El **islotos de patogenidad I (PAI 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 las células anfitrión. El **islotos de patogenidad II (PAI II)** contiene los genes que permiten a la bacteria escapar de la respuesta inmunitaria del anfitrión y un segundo sistema secretor de tipo III para esta función. En la mayor parte de las infecciones la respuesta inflamatoria la deja limitada al aparato digestivo, media la liberación de prostaglandinas y estimula la AMPc y la secreción activa de líquidos.

Epidemiología

Salmonella puede colonizar a casi todos los animales, incluyendo aves, 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* mantiene un **reservorio animal**. Algunos serotipos, como *S. typhi* y *S. paratyphi*, están muy bien **adaptados al ser humano** y no producen enfermedad en otros anfitriones. Otras cepas de *Salmonella* (p. ej., *Salmonella choleraesuis*) están adaptadas a los animales y producen una enfermedad grave cuando infectan al ser humano. 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 explicar la existencia de portadores crónicos. Por último, muchas cepas carecen de especificidad para un organismo anfitrión y causan enfermedad tanto en los anfitriones humanos como en los animales.

La mayoría de las infecciones son consecuencia de la **ingestión** de productos alimentarios contaminados, y de una transmisión directa por vía feco-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 alrededor de

45.000 casos de infecciones por *Salmonella* en EE. UU. en el año 2004, aunque se ha estimado que ocurren más de 1,4 millones de infecciones y 600 muertes cada año. Las infecciones por *S. 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 350 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 *S. typhi* cada año 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 *S. 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., 10^8 a 10^9 bacterias) para que se produzca enfermedad sintomática en el caso de otras especies 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 salmonelosis en EE. UU. Los síntomas suelen aparecer entre las 6 y las 48 horas siguientes a la ingestión de alimentos o agua contaminada, 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 días y 1 semana antes de la resolución

Caso clínico 30-2. 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 o paracetamol o ibuprofeno. Residía en Filipinas y estaba de viaje en EE. UU. desde hacía 11 días. A la exploración presentaba fiebre, tenía 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 debutar con síntomas inespecíficos, como demuestra este caso.

paratifoidea, se produce por *S. paratyphi* A, *Salmonella schottmuelleri* (anteriormente conocida como *S. paratyphi* B) y *Salmonella hirschfeldi* (anteriormente conocida como *S. paratyphi* C). Al contrario de lo que ocurre en otras infecciones por *Salmonella*, 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 al menos 1 semana y son seguidos por 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

4. 5 SHIGELLA

Shigella (v. cuadro 30-5)

La clasificación taxonómica de *Shigella* que se está empleando en la actualidad es sencilla, pero técnicamente incorrecta. Se han descrito cuatro especies con más de 45 serogrupos basados en el antígeno O: *S. dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella boydii* y *Shigella sonnei*. No obstante, los análisis de ADN han determinado que estas cuatro especies constituyen, en realidad, biogrupos de *E. coli* que difieren a nivel serológico. Se han conservado sus

Cuadro 30-5. Resumen: *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, y *S. dysenteriae*, de las infecciones más graves. *S. boydii* no se suele aislar

Virulencia: véase cuadro 30-2; 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 trimetoprim-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

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**) hacia las células epiteliales y en los macrófagos. Estas proteínas hacen que se ondulen 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 organismo anfitrión (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 anfitrión, 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 microorga-

nismos 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-1b, 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.

S. dysenteriae produce una exotoxina, la **toxina Shiga**. Al igual que la toxina producida por ECEH, la toxina Shiga tiene una subunidad A y cinco subunidades B. Las subunidades B se unen a un glucolípido de la célula del organismo anfitrión (GB₁) 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 infecciones por *Shigella*. Esta cifra palidece si se compara con los 150 millones de casos que ocurren cada año en todo el mun-

310

do. *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. 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.

dotuberculosis. *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 raras veces se cultivan en la sangre.

Cuadro 30-6. Resumen: *Yersinia*

Biología, virulencia y enfermedades

ENTEROBACTERIACEAE

30

4. 5 VIBRIO CHOLERAЕ

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 tres familias diferentes: *Vibrio* y *Aeromonas* se clasifican ahora en las familias Vibrionaceae y Aeromonadaceae, respectivamente (v. cuadro 31-1). 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 76 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 (v. tabla 31-1): *Vibrio cholerae* (v. cuadro 31-2), *Vibrio parahaemolyticus* (v. cuadro 31-3) y *Vibrio vulnificus* (v. cuadro 31-4).

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 sal 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 correulado 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 más de 140 serogrupos de *V. cholerae* (O1-O140), 7 serogrupos O de *V. vulnificus* y 13 serogrupos O de *V. parahaemolyticus*. El interés que ha despertado este sistema de clasificación no es meramente académico: los serogrupos **O1** y **O139** de *V. cholerae* sintetizan la **toxina del cólera** y se asocian a la aparición de epidemias de esta entidad. Por lo general, otras cepas de esta especie no producen dicha toxina ni causan enfermedad epidémica. El serogrupo O1 de *V. cholerae* 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** ácido polisacáridas importantes para las infecciones extendidas. *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 contiene genes esenciales para estas bacterias. Se desconoce si otras especies de *Vibrio* tienen un genoma con una estructura similar. En el género *Vibrio* es frecuente también encontrar plásmidos, incluyendo los que tienen codificada la resistencia antimicrobiana.

Cuadro 31-1. 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 (v. tabla 31-2)

El bacteriófago CTX ϕ 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 un **factor de colonización**. *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 **compleja toxina 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 GM₁ 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

Cuadro 31-2. Resumen: *Vibrio cholerae*

Biología, virulencia y enfermedad

Bacilos gramnegativos curvados
Anaerobios facultativos; fermentadores; necesitan sal para crecer
Las cepas se subdividen en 140 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 a 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
Los valores bacterianos aumentan en las aguas contaminadas durante los meses cálidos
Se propagan por el consumo de alimentos y de agua contaminada
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 no suele resultar de utilidad ya que el microorganismo se encuentra diluido en un gran volumen de diarrea acuosa
El cultivo se debe hacer al inicio de la enfermedad con muestras frescas de heces mantenidas en un pH neutro a alcalino

Tratamiento, prevención y control

La reposición de líquidos y electrolitos es fundamental
Los antibióticos (p. ej., acitromicina) 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
Las vacunas basadas en células totales inactivadas y la subunidad B de la toxina confieren limitada protección

La toxina del cólera activa la adenil ciclasa, 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

Cuadro 31-3. Resumen: *Vibrio parahaemolyticus*

Biología, virulencia y enfermedad

Bacilos gramnegativos curvos
Anaerobio facultativo, fermentador; necesita sal para crecer
Producción de la hemolisina directa termoestable (TDH; 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 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

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.

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.

Se conocen con menor detalle los mecanismos por medio de los cuales otras especies de *Vibrio* causan enfermedad, si

Cuadro 31-4. Resumen: *Vibrio vulnificus*

Biología, virulencia y enfermedad

Bacilos gramnegativos curvos
Anaerobio facultativo, fermentador; necesita 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 con una fluoroquinolona o cefotaxima
No se dispone de vacuna

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**). 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 **positivas para Kanagawa**. La producción de **cápsula** en *V. vulnificus* realiza una contribución fundamental a la capacidad de este microorganismo de causar infecciones diseminadas graves.

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 sólo fue posible por los viajes intercontinentales.

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. Esta 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).

El cólera se propaga a través del **agua y la comida contaminadas**. La transmisión directa de una persona a otra es infrecuente 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.

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 contamina-

registran durante los meses cálidos, cuando el número de microorganismos se multiplica en el agua del mar hasta alcanzar concentraciones muy elevadas.

Enfermedades clínicas (v. cuadro 31-5)

Vibrio cholerae (v. caso clínico 31-1)

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 de arroz»**). La pérdida importante de líquidos y de electrolitos puede provocar deshidratación, acidosis metabólica (pérdida de bicarbonato), hipocalemia (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 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 (v. caso clínico 31-2)

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

Cuadro 31-5. Resúmenes clínicos

Vibrio cholerae

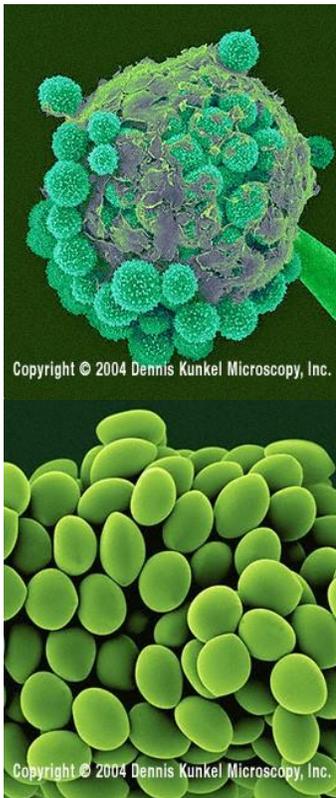
Cólera: debuta con diarrea acuosa y vómitos de comienzo agudo y puede evolucionar a deshidratación grave, acidosis metabólica e hipocalemia, y shock hipovolémico

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 este

5. 0 MICOLOGÍA

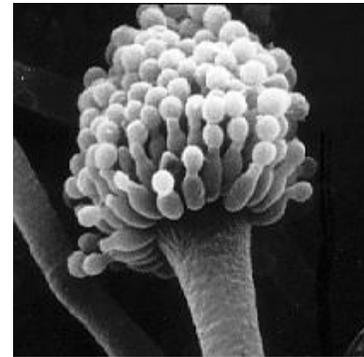
5. 1 CLASIFICACIÓN DE LOS HONGOS

- Ascomycota: reproducción sexual en un Saco llamado asca y producción de ascosporas.
- basidiomycota: reproducción sexual en un saco llamado basidio (basidiosporas)
- zygomycota: reproducción sexual por gametos y asexual por zigosporas.
- hongos mitospóricos (fungí imperfecti) – no se les conoce la forma sexual. incluye los hongos más patógenos.

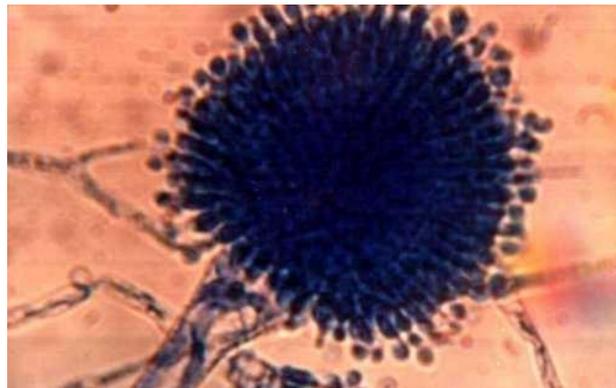


Ascas

Zygomycota



Fungi imperfecti



5.1.2 CLASIFICACIÓN DE LEVADURAS, MOHOS Y SETAS

Clasificación de los hongos		
Levaduras	Mohos	Setas
<p>Son unicelulares, que se reproducen por gemación.</p> <p>Tienen forma esférica u ovalada.</p> <p>Algunas llevan a cabo la fermentación, proceso anaeróbico en el que se originan diferentes alcoholes y dióxido de carbono a partir de azúcares.</p> <p>Otros producen micosis en humanos.</p>	<p>Son hongos filamentosos, y por tanto pluricelulares.</p> <p>Los filamentos se denominan hifas y al conjunto de ellas micelio.</p> <p>Crecen sobre materia orgánica en descomposición, o sobre alimentos.</p> <p>Algunos producen antibióticos como la penicilina producida por <i>Penicillium</i>.</p>	<p>El micelio de ciertos hongos filamentosos da lugar a unas estructuras reproductoras denominadas setas.</p> <p>Se reproducen por esporas.</p> <p>Hay setas comestibles como la cagarria de la fotografía (<i>Morchella esculenta</i>), y otras tóxicas, e incluso mortales.</p>
		

5. 4 MICOSIS SUPERFICIALES

- sinonimia:

dermatofitosis, dermatomicosis.

derivados del latín *tinea* : *capitis, corporis, pedis, manuum, cruris, unguium*.

- definición:

5.4.1 TIÑAS DE LA CABEZA, TIÑA DE LA BARBA, TIÑA DE LA CARA, TIÑA DEL CUERPO, TIÑA DE LAS MANOS, TIÑA DE LOS PIES

micosis superficiales que afectan las estructuras queratinizadas (afectan la capa córnea): epidermis, pelo y uñas. son producidas por los dermatofitos.

en ocasiones pueden llegar a la dermis y provocan una reacción granulomatosa conocida como *granuloma tricofítico o de majocchi*

- tres géneros

microsporum

epidermophyton

tricophyton

proviene del suelo (geofílicas), animales (zoofílicas) o del hombre (antropofílicas)

- frecuente en la consulta dermatológica.
- la más frecuente es la tiña de los pies (50%), luego las uñas (25%) y en menor proporción la del cuerpo, inguinocrural, piel cabelluda, barba y bigote.

tiña de la cabeza

- las esporas penetran a través del infundíbulo y parasitan el pelo.
- producidas por *t. tonsurans* y *m. canis*.
- es casi exclusiva de los niños, excepcional en los adultos
- una o varias zonas circulares u ovals de pseudoalopecia, escama fina fácilmente desprendible.
- dos formas clínicas:

tiña seca

tiña inflamatoria

tiña de la barba y bigote

- varones adultos
- *m. canis* y *t. tonsurans*
- predomina la forma inflamatoria
- diagnóstico diferencial: psedofoliculitis, acné

tiña de la cara

- más frecuente en niños
- placas circulares u ovals con pápulas o vesículas en la periferia (borde activo), fina descamación y eritema. prurito importante.
- diagnóstico diferencial: pitiriasis rosada, impétigo heraldo.

tiña del cuerpo

- tronco, cuello, extremidades.
- *t. rubrum* y *m. canis*
- placas ovals o circulares con borde activo
- prurito
- diagnóstico diferencial: dermatitis numular, pitiriasis rosada, eritema anular centrifugo, granuloma anular, psoriasis anular

tiña inguinal

- eccema marginado de hebra
- *t. rubrum*, ocasionalmente por *t. mentragrofites* y *e. flocosum*
- zonas crurales o cara anterointernas de los muslos, pliegue inguinal, pubis, periné y nalgas.
- placas eritematoescamosas arciformes ovals o circulares con borde activo. liquenificación.

tiña de las manos

- dermatitis por contacto. candidiasis sobreagregada.
- afecta palmas, eminencia tenar e hipotenar
- finas vesículas, eritema, descamación y prurito
- diagnóstico diferencial: dermatitis por contacto

tiña de los pies

- pie de atleta. es la micosis más común.
- ambos pies en plantas y pliegues interdigitales.
- tres variedades clínicas:

interdigital o intertriginosa

vesiculosa

hiperqueratósica

tiña de las uñas

- afecta a 20% de la población adulta, 50% de diabéticos y ancianos
- uñas gruesas, frágiles y quebradizas, amarillentas o blancas y se desprenden del lecho ungueal

pitiriasis versicolor

- micosis superficial causada por *malassezia furfur*
- pitiriasis = salvado
- versicolor = varios colores
- 7 especies de malassezia
- el microorganismo habita al ser humano y predomina en áreas seboreicas, es una levadura lipofílica.

- más frecuente en el hombre
- adulto joven
- manchas hiper o hipopigmentadas circulares u ovals no mayores de 1 cm, con fina escama principalmente en el cuello, tórax y raíces de miembros superiores, rara vez en la región inguinal. ocasionalmente prurito.
- examen directo: abundantes filamentos.
- cultivo
- luz de wood: amarillo fluorescente
- histopatología: filamentos y blastoconidias en la capa córnea.
- diagnóstico diferencial: vitiligo, pitiriasis alba.

5. 5 CANDIDA ALBICANS

- micosis oportunista determinada por la presencia en los tejidos y órganos de alguna especie del género *cándida*, usualmente *c. albicans*

etiopatogenia

- inmunodepresión: diabetes mellitus, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, embarazo, terapéuticas con antibióticos o inmunodepresores.
- mananas. produce toxinas y enzimas (proteasas, hialuronidasas, queratinasas).
- capacidad de virar de fase de levadura a micelial.
- afecta pliegues : axilas, ingles, pliegues submamaros, balanoprepucial.
- favorece humedad y calor.
- placas húmedas con eritema, pápulas o pústulas satélites. hiperpigmentación.
- mucosa oral: eritema, pápulas y descamación que forman una membrana blanca.

- genitales: exudado blanquecino abundante (flujo) con prurito intenso.
- uñas: involucra la parte proximal con edema y eritema periungueal (perionixis) o puede haber únicamente engrosamiento, uñas frágiles, amarillas o blancas.
- antimicóticos tópicos

inhiben la formación de la pared celular del hongo.

I. azoles: ketoconazol miconazol
 clotrimazol isoconazol
 sulconazol omoconazol
 bifonazol oxiconazol

cremas, pomadas, shampoo

5. 6 MICOSIS SUBCUTANEAS

Tabla 72-1. Hongos implicados con frecuencia en las micosis subcutáneas

Enfermedad	Agente(s) etiológico(s)	Morfología típica en tejidos	Reacción habitual del organismo anfitrión
Esporotricosis	<i>Sporothrix schenckii</i>	Levaduras pleomorfas, esféricas, ovaladas o en forma de puño, diámetro de 2-10 μm con yemas solitarias o múltiples (infrecuentes) Véase figura 72-3	Un material mixto granulomatoso y supurativo de Splendore-Hoepli rodea al hongo (cuerpo asteroide) Véase figura 72-4
Cromblastomicosis	<i>Cladophialophora</i> (<i>Cladosporium</i>) <i>carrioidii</i> <i>Fonsecaea compacta</i> <i>F. pedrosoi</i> <i>Phialophora verrucosa</i> <i>Rhinocladiella</i> Género <i>Exophiala</i>	Grandes células uniformes esféricas de pared gruesa, diámetro de 6-12 μm y color marrón (cuerpos escleróticos) con tabiques a lo largo de uno o dos planos; pueden existir hifas pigmentadas Véase figura 72-6	Granulomatosa y supurativa mixta Hiperplasia pseudoepiteliomatosa
Micetoma eumicótico	Género <i>Acremonium</i> Género <i>Fusarium</i> <i>Aspergillus nidulans</i> <i>Scedosporium apiospermum</i> Género <i>Madurella</i> <i>Exophiala jeanselmei</i> entre otras	Gránulos, diámetro comprendido entre 0,2 y varios mm, formados por anchas (2-6 μm) hifas tabicadas hialinas (gránulos pálidos) o dematiáceas (gránulos oscuros) que se ramifican y forman clamidoconidias	Supurativa con abundantes abscesos, fibrosis y fistulas; material de Splendore-Hoepli
Cigomicosis subcutánea	<i>Basidiobolus ranarum</i> (<i>haptosporus</i>) <i>Conidiobolus coronatus</i>	Cortos fragmentos de hifas teñidos débilmente, diámetro de 6-25 μm , lados no paralelos, paucitabicadas, ramificaciones aleatorias. Véase figura 72-10	Abscesos eosinofílicos y tejido de granulación; material de Splendore-Hoepli rodeando a las hifas
Feohifomicosis subcutánea	<i>Exophiala jeanselmei</i> <i>Wangiella dermatitidis</i> Género <i>Bipolaris</i> Género <i>Alternaria</i> Género <i>Chaetomium</i> Género <i>Curvularia</i> Género <i>Phialophora</i> entre otros	Hifas pigmentadas (amarronadas), diámetro 2-6 μm , con o sin ramificaciones, a menudo presentan constricciones en los tabiques prominentes; pueden existir células levaduriformes y clamidoconidias. Véase figura 72-11	Granulomas subcutáneos quísticos o sólidos; la epidermis suprayacente rara vez se ve afectada

Adaptado de Chandler FW, Watts JC. *Pathologic Diagnosis of Fungal Infections*. Chicago, ASCP, 1987.

5.6.1 ESPOROTRICOSIS, CROMOMICOSIS Y MICETOMA

SPOROTRIX SCHENCKII

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 75 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 (v. tabla 72-1). Generalmente se considera que el potencial patógeno de los hongos causantes de las micosis subcutáneas es baja; estos microorganismos se aíslan con frecuencia a partir de suelo, madera o vegetación en descomposición. En su mayor parte, la exposición es laboral o está relacionada con aficiones (p. ej., jardinería, recogida de leña). Los pacientes infectados no suelen presentar ninguna deficiencia inmunológica subyacente.

Esporotricosis linfocutánea

(v. caso clínico 72-1)

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 (v. figura 72-1). La diseminación a otras localizaciones, como hueso, ojo, pulmón o sistema nervioso central es muy infrecuente (<1% de los casos) y no se incluye en este capítulo. A temperatura ambiente, *S. schenckii* crece en forma de un hongo micelial (v. figura 72-2) a 37 °C y se desarrolla como una levadura pleomorfa en los tejidos (v. tabla 72-1 y figura 72-3).

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 amarronada, bronceada o negruzca. A nivel microscópico, la forma micelial se compone de hifas tabicadas hialinas y estrechas que producen un gran número de conidias ovaladas ($2 \times 3 \mu\text{m}$ a $3 \times 6 \mu\text{m}$) situadas en unos delicados esterigmas o bien organizadas en una roseta o una formación de «pétalos de margarita» sobre los conidióforos (v. figura 72-2). 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 72-1 y figura 72-3). Aunque esta 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 endemicidad corresponden a Japón, Norteamérica y Sudamérica, en especial 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 contaminadas 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 sujetos entre 1998 y 2001 en Rio de Janeiro (Brasil).

Enfermedades clínicas

La esporotricosis linfocutánea se desarrolla habitualmente con posterioridad a 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, los cuales se componen de

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 periodo de incubación de 2 a 5 días, y se desarrolla como una levadura de gemación

(v. tabla 72-1).

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 con-

MICOSIS SUBCUTÁNEAS

Caso clínico 72-1. Esporotricosis

Haddad y cols. (Med Mycol 40:425, 2002) describieron un caso de esporotricosis linfagítica tras una lesión con un espina de pescado. El paciente era un pescador de 18 años residente en una zona rural del estado de Sao 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 rezumante con nódulos en el dorso de la mano y el brazo izquierdo, que daban lugar a un patrón linfagítico nodular ascendente. Los diagnósticos que se plantearon fueron esporotricosis linfagítica localizada, leishmaniasis esporotricótica y micobacteriosis atípica (*Mycobacterium marinum*). El estudio histológico de la lesión mostró un patrón de inflamación granulomatosa crónica ulcerada, con microabscesos intraepidérmicos. No se identificaron bacilos acidoresistentes ni hongos. El cultivo de la biopsia en medio de agar Sabouraud demostró un hongo caracterizado por hifas delgadas tabicadas con conidios organizados en forma de una roseta en el extremo de los conidióforos, compatible con

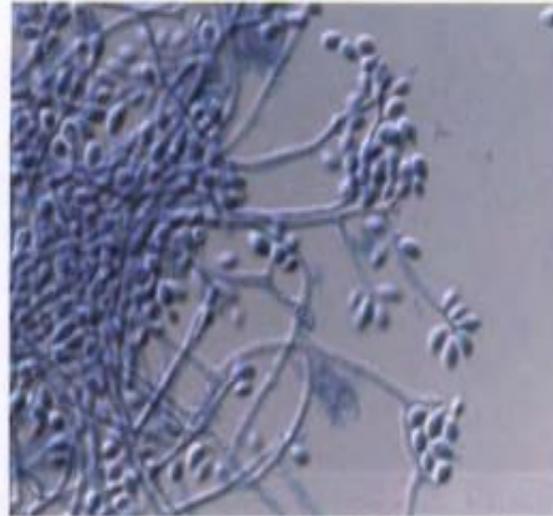


Figura 72-2. Fase micelial de *Sporothrix schenckii*.

tiva segura y muy eficaz a dosis bajas, por lo que actualmente constituye el tratamiento de elección. 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 efectiva.

CROMOMICOSIS

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 trabajadores de acuarios, se debe recordar la esporotricosis cuando estos trabajadores muestren lesiones con un patrón linfagítico ascendente tras ser lesionados durante el contacto con un pez.

vierten en una opción conveniente, en especial en los países en vías de desarrollo; sin embargo, 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 itraconazol es una alterna-



Figura 72-1. 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 en el brazo. (Tomado de Chandler FW, Watts JC; *Pathologic Diagnosis of Fungal Infections*. Chicago, ASCP, 1987.)

La cromoblastomicosis (cromomycosis) 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. figura 72-5). 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 géneros *Fonsecaea*, *Cladospodium*, *Exophiala*, *Cladophialophora* y *Phialophora* (v. tabla 72-1).

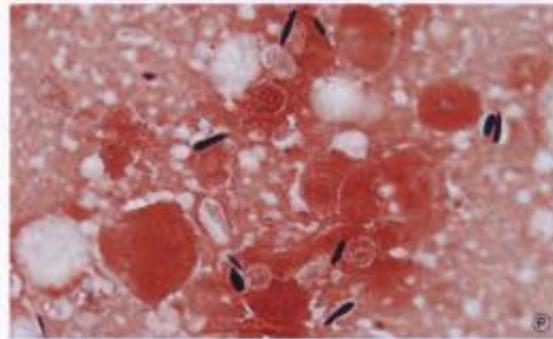
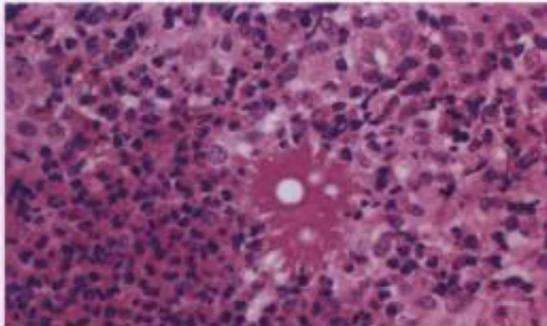


Figura 72-3. Fase levaduriforme de *Sporothrix schenckii* en tejido (tinción de Gram, $\times 1.000$). (Tomado de Marler LM, et al; *Mycology CD-ROM*, Indiana Pathology Images, 2004.)

MICROBIOLOGÍA MÉDICA



Morfología

Los hongos responsables de la cromoblastomycosis son hongos miceliales dematiáceos (con pigmentación natural) y la mayoría de ellos es capaz 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 conidias denominadas **anélidas** o bien 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 cromoblastomycosis 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

Caso clínico 72-2. Cromoblastomycosis

Marques y cols. (Med Mycol 42:261, 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 demostró numerosas células escleróticas redondeadas pigmentadas y con división bilateral (cuerpos de Medlar), lo que confirmaba el diagnóstico de cromoblastomycosis. Los cultivos de las biopsias demostraron un hongo muy pigmentado, que se pudo reconocer por la formación característica de conidias como *Rhinocladia aquaspersa*. Las lesiones mejoraron con ketoconazol y se redujo el prurito. Por desgracia, no se pudo continuar el seguimiento del paciente. La cromoblastomycosis 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.

(v. figura 72-6 y tabla 72-1). Las células muriformes se dividen por septación interna y aparecen como células con líneas verticales y horizontales en un mismo o diferentes planos (v. figura 72-6). Junto a las células muriformes pueden aparecer hifas pigmentadas. Las células fúngicas pueden hallarse en forma libre en el tejido, aunque más a menudo se hallan en el interior de macrófagos o células gigantes.

Epidemiología

Por lo general, la cromoblastomycosis 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 da en hombres y afecta a piernas y brazos, posiblemente como consecuencia de una exposición laboral. 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 agentes etiológicos. Por ejemplo, las infecciones causadas por *Fonsecaea pedrosoi* en Madagascar se observan en zonas con elevadas precipitaciones (200 a 300 cm anuales), mientras que las causadas por *Cladophialophora carrionii* en esa

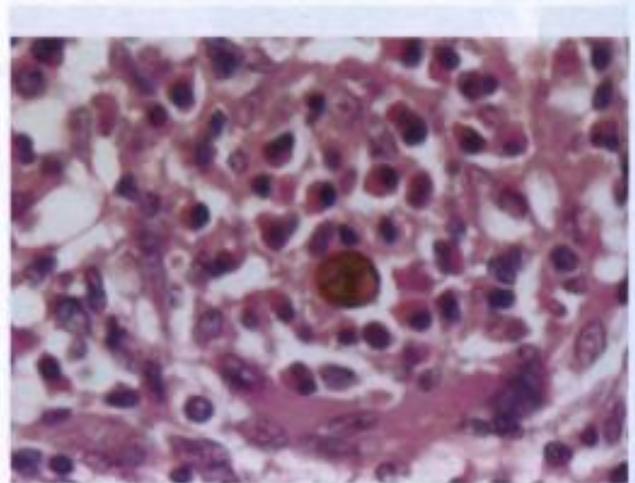


Figura 72-6. Célula muriforme de pigmentación amarronada, o cuerpo de Medlar, de cromoblastomycosis (H-E, $\times 250$). (Tomado de Connor DH, et al: *Pathology of Infectious Diseases*. Stamford, Conn, Appleton & Lange, 1997.)

MICETOMA

Enfermedades clínicas

La cromoblastomycosis tiende a ser una entidad prurítica 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 debuta 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. figura 72-5). 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 hiperqueratóticas y la extremidad está muy distorsionada debido a la fibrosis y el linfedema secundario (v. figura 72-5). El sujeto puede contraer una infección bacteriana secundaria que contribuye a la linfadenitis, la linfangiectasia y la elefantiasis final.

Diagnóstico de laboratorio

Las manifestaciones clínicas (v. figura 72-5), los hallazgos anatomopatológicos de células muriformes marrones (v. figura 72-6) y el aislamiento en cultivo de uno de los hongos implicados en esta infección (v. tabla 72-1) 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 de potasio (KOH) al 20%. Las muestras de biopsia sometidas a la tinción de hematoxilina-eosina (H-E) (v. capítulo 69) también ponen de manifiesto la presencia del microorganismo en la epidermis o microabscesos que contienen macró-

Micetoma eumicótico

Los micetomas eumicóticos se deben a la infección por un hongo verdadero en contraposición a los micetomas actinomicóticos, 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 registra 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 conllevar la destrucción de músculo, fascias y hueso. Los hongos responsables de los micetomas eumicóticos conforman un grupo muy diverso, y pertenecen a géneros como *Phaeoacremonium*, *Curvularia*, *Fusarium*, *Madurella*, *Exophiala*, *Pyrenochaeta*, *Leptosphaeria* y *Scedosporium* (v. tabla 72-1).

Morfología

Los gránulos de los micetomas eumicóticos están formados por hifas fúngicas tabicadas de anchura $\geq 2-6 \mu\text{m}$; son dematiáceos (granos negros) o hialinos (granos pálidos o blancos) en función de cuál sea el agente etiológico de la enfermedad (v. figura 72-7). Con frecuencia, las hifas están distorsionadas y adoptan morfologías y tamaños singulares. Con frecuencia se

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 como consecuencia del avanzado estado de la infección en el momento de la presentación. Itraconazol y terbinafina parecen constituir los fármacos más eficaces. En los casos resistentes, estos compuestos se suelen combinar con flucitósina. Estos fármacos se combinan con frecuencia con flucitósina en los casos refractarios. Se ha tratado de reducir las lesiones de mayor tamaño mediante la aplicación de calor

Hoepli 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 clamidoconidias) y de tinción (bacilos en rosario grampositivos frente a hifas positivas para la tinción de ácido peryódico de Schiff [PAS] y metenamina argéntica de Gomori [GMS])(v. capítulo 69). 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 eumicóti-

MICROBIOLOGÍA MÉDICA

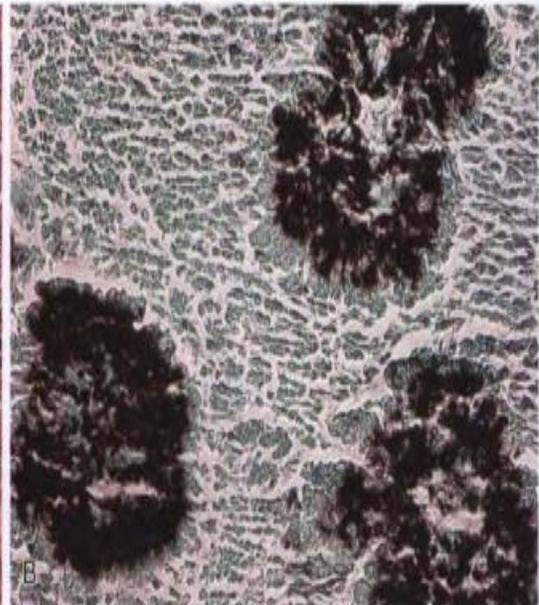
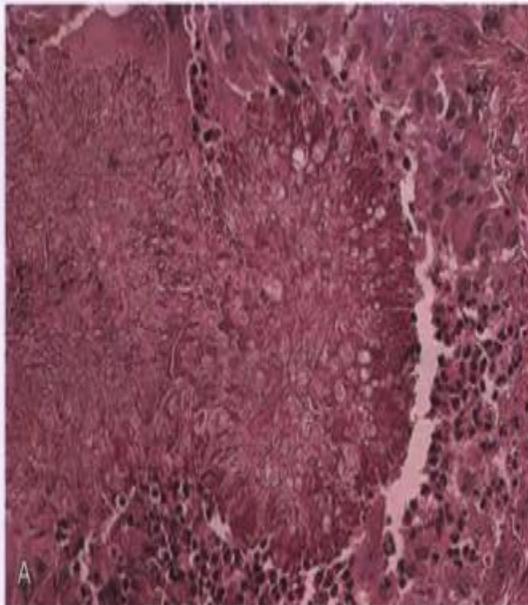


Figura 72-7. A. Gránulo de micetoma de *Curvularia geniculata*. B. Hifas dematiáceas compactas y clamidoconidias en el seno de una sustancia parecida

cos 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 de la piel y la mano es más frecuente, pero también se pueden observar infecciones en la espalda, los hombros y la pared torácica. Los hombres 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 prevalentes en una zona geográfica no suelen serlo en otras. Los micetomas no son contagiosos.

Enfermedades clínicas

De modo semejante a lo que sucede en la cromoblastomicosis, los pacientes aquejados de 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 gránulos pueden observarse a simple vista en las fistulas de drenaje o bien en una preparación microscópica. También se puede obtener material mediante una biopsia quirúrgica profunda.

La presencia de hifas y de pigmentación. Se pueden lavar los granos con el fin de cultivarlos o fijarlos y cortarlos para su estudio anatomopatológico.

Los gránulos se visualizan con facilidad en tejidos teñidos con H-E (v. figura 72-7). 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 características 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 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 frente a anfotericina B, ketoconazol o 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, la sintomatología, la disponibilidad de prótesis adecuadas y las circunstancias de cada paciente, ya que se trata de infecciones de progresión lenta que pueden ralentizarse en mayor medida al administrar un tratamiento antifúngico específico. Todo lo anterior obliga a diferenciar el micetoma eumicótico del micetoma actinomicótico. El tratamiento farmacológico suele ser eficaz en los pacientes aquejados de esta última entidad.

Cigomicosis subcutánea

6.0 PARASITOS

6.1 ENTAMOEBA HYSTOLITICA

ten 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 organismos **unicelulares** primitivos. Su ciclo vital es relativamente sencillo y se divide en dos fases, la fase de crecimiento con movilidad activa (trofozoito) y la fase quiescente resistente e infecciosa (quiste). La replicación se realiza mediante fisión binaria (división del trofozoito) o bien mediante el desarrollo de numerosos trofozoitos 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 posterior arrastre del resto de la célula, en un movimiento semejante al de un caracol, para reunirse con el pseudópodo. Los trofozoitos amebianos permanecen móviles de forma activa tanto tiempo como el entorno sea favorable. La forma quística se desarrolla cuando la temperatura ambiental o la humedad descienden.

La mayoría de amebas observadas en el ser humano son organismos **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 *Blastocystis hominis* es todavía controvertida. Ciertas ame-

Entamoeba histolytica

Fisiología y estructura

Las formas quísticas y los trofozoitos de *E. histolytica* se detectan en las muestras fecales procedentes de pacientes infectados (v. figura 81-1). También pueden observarse trofozoitos en las criptas del intestino grueso. En heces recientes pueden observarse trofozoitos móviles, mientras que en las heces formadas los quistes constituyen, con frecuencia, las únicas formas que se reconocen. La distinción entre trofozoitos 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 la liberación del trofozoito patógeno en el duodeno. Los trofozoitos 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 trofozoitos de *E. histolytica* a las células del anfitrión 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, neutrófilos, linfocitos y monocitos humanos por parte de los trofozoitos se asocia con una alteración letal de la permeabilidad de membrana de las células del anfitrión, provocando 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 botella de la mucosa intestinal junto a inflamación, hemorragia e infección bacteriana secundaria. Puede presentarse la 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

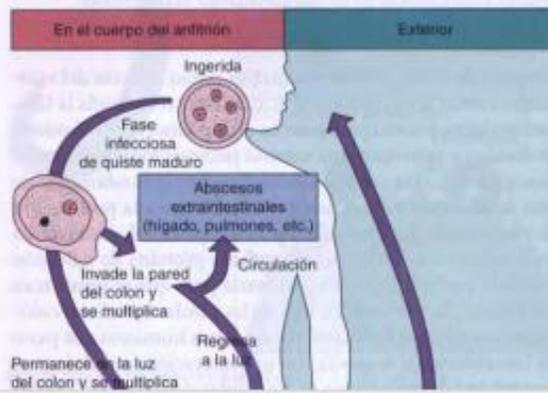
Tabla 81-1. Identificación morfológica de *Entamoeba histolytica* y *Entamoeba coli*

	<i>E. histolytica</i> *	<i>E. coli</i>
Tamaño (diámetro; μm)		
Trofozoito	12-50 μm	20-30 μm
Quiste	10-20 μm	10-30 μm
Patrón de cromatina nuclear periférica	Anillo fino y disperso	Irregular, en grumos
Carisoma	Central, nítido	Excéntrico, mal delimitado
Eritrocitos ingeridos	Presentes	Ausentes
Estructura quística		
N.º de núcleos	1-4	1-8
Barras cromatoideas	Extremos redondeados	Extremos deshilachados, en esquirlas

**E. histolytica* resulta indistinguible desde el punto de vista morfológico de las especies comensales *E. dispar* y *E. moshkovskii*.

corazón. La amebiasis extraintestinal se asocia a la forma de trofozoito. 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.

Recientemente se han empleado la unión a lectina, el análisis de cimodemo, análisis genómico del ácido desoxirribonucleico (ADN) y la tinción con anticuerpos monoclonales espe-



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 cimodemo, así como las diferencias bioquímicas, moleculares e inmunógenas son estables y refrendan la existencia de tres especies. Es destacable 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 promedio de la infección en estas áreas es del 10% al 15% y 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 sujetos. La prevalencia de infección en EE. UU. es del 1% al 2%.

Los pacientes infectados por *E. histolytica* eliminan trofozoitos no infecciosos y quistes infecciosos en sus heces. Los trofozoitos 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. Este 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 trofozoitos 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 organismos pueden reproducirse y los quistes pueden ser eliminados en las muestras fecales sin síntomas clínicos. Aunque las infecciones por *E. histolytica* pueden ser asintomáticas, la mayoría de individuos asintomáticos se encuentran infectados por la forma más invasiva. *E. histolytica*

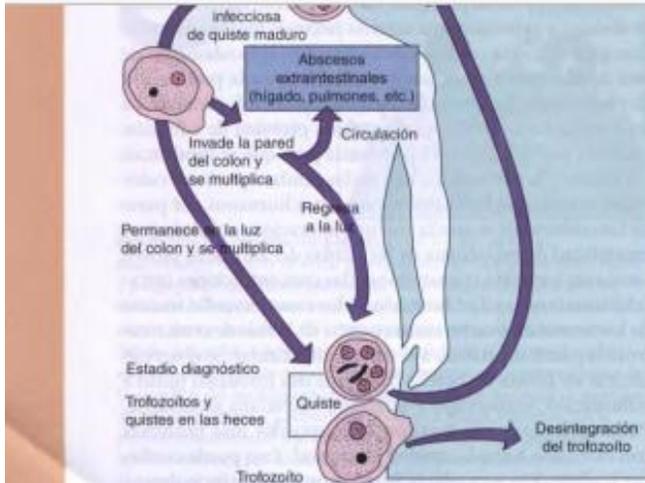


Figura 81-1. Ciclo vital de *Entamoeba histolytica*.

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 organismos pueden reproducirse y los quistes pueden ser eliminados en las muestras fecales sin síntomas clínicos. Aunque las infecciones por *E. histolytica* pueden ser asintomáticas, la mayoría de individuos asintomáticos se encuentran infectados por la formas no invasivas *E. dispar* y *E. moshkovskii*, como ponen de relieve los perfiles de isoenzimas específicas (cimodemes), las pruebas basadas en ADN, su sensibilidad para la lisis mediada por el complemento y su incapacidad para aglutinarse en presencia de concanavalina A lectina. La detección de los portadores de *E. histolytica* en áreas con escasa endemicidad es importante desde el punto de vista epidemiológico.

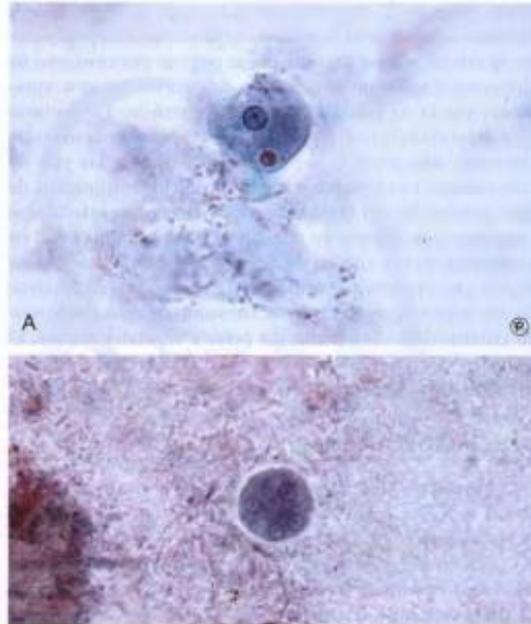
Los pacientes aquejados de amebiasis intestinal desarrollan síntomas clínicos relacionados con la destrucción tisular localizada en el intestino grueso. Los síntomas incluyen dolor

abdominal, retortijones 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). 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* (v. figura 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 de las amebas comensales, así como estas amebas de los leucocitos polimorfonucleares. El examen microscópico de las muestras fecales es poco sensible debido a que los protozoos no se 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 diagnos-

PROTOZOOS INTESTINALES Y UROGENITALES



6. 2 GIARDIA LAMBLIA

Otras amebas intestinales

Otras amebas que pueden parasitar el tubo digestivo son *E. coli*, *E. hartmanni*, *E. polecki*, *E. nana*, *I. bütschlii* y *Blastocystis hominis*. *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*.

B. hominis, considerado previamente como una levadura no patógena, en la actualidad es el centro de una considerable controversia sobre su posición taxonómica y su patogenicidad. Recientemente se ha incluido a *B. hominis* dentro del reino Chromista, en función de los análisis del ARNr 18S y otras pruebas moleculares. Es el primer microorganismo de este reino que parasita a las personas de forma conocida. El organismo se encuentra tanto en las muestras fecales de individuos asintomáticos como en sujetos 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 indicativo de enfermedad. Otros investigadores estiman que la «blastocistosis sintomática» se puede atribuir a un patógeno no detectable o bien a problemas intestinales funcionales. El organismo 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 organismos del intestino y en el alivio de la sintomatología. Sin embargo, no se ha determinado aún el papel definitivo de este organismo en la enfermedad.

Las amebas intestinales no patógenas son importantes debido a que deben distinguirse de *E. histolytica*, *E. polecki* y *B. hominis*. 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 trofozoitos 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 por medio de reactivos inmunológicos específicos.

venosostajes intestinales mediante un disco adhesivo, provocando una lesión tisular localizada. La invasión de los tejidos con destrucción tisular intensa, 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 aplica el término *G. lamblia*, que será el utilizado en este capítulo.

Fisiología y estructura

Tanto las formas quísticas como de trofozoito de *G. lamblia* se detectan en las muestras fecales de los pacientes infectados (v. figura 81-3).

Patogenia

La infección por *G. lamblia* se inicia mediante la ingestión de quistes (v. figura 81-4). La dosis infecciosa mínima para el ser humano está estimada en 10 a 25 quistes. El ácido del estómago estimula la rotura del quiste, con la liberación de trofozoitos en el duodeno y el yeyuno, donde los organismos se multiplican por **fisión binaria**. Los trofozoitos pueden unirse a las vellosidades intestinales mediante una prominente ventosa ventral en forma de disco. Aunque las puntas de las 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 «de la jungla» en numerosos riachuelos, lagos y zonas montañosas. Esta distribución agreste se mantiene en los animales que actúan como reservorio, como los castores y las ratas almizcleras. La giardiasis se adquiere mediante el consumo de agua contaminada no tratada adecuadamente, el consumo de vegetales o frutos contaminados y no cocinados o mediante la contaminación de una persona a otra por la vía fecal-oral o anal-oral. El estadio de quiste es resistente a las concentraciones de cloro (1 a 2 partes por

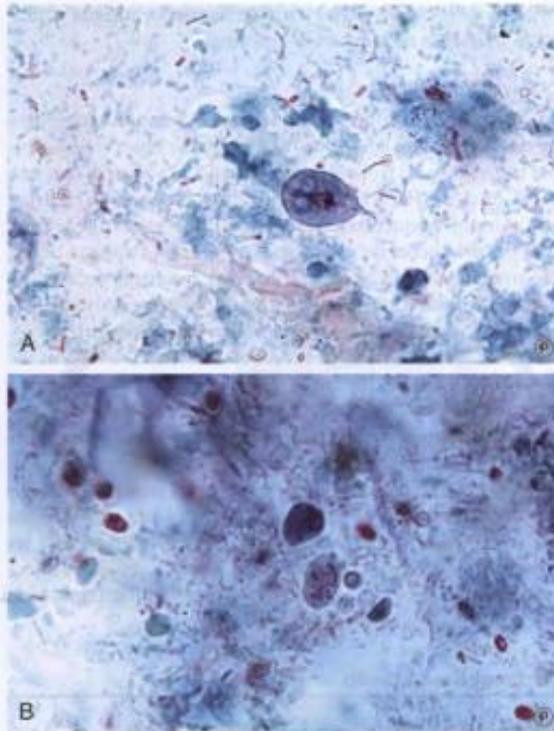


Figura B1-3. Trofozoito (A) y quiste (B) de *Giardia lamblia*. Los trofozoitos tienen una longitud entre 9 y 12 μm y una anchura de 5 a 15 μm . Se observan flagelos, así como dos núcleos con extensos cariosomas centrales, una amplia ventosa en forma de disco ventral para la unión del flagelado a las vellosidades intestinales y dos cuerpos parabasales oblongos por debajo del núcleo. La morfología da la impresión de que los trofozoitos 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 cuatro núcleos y cuatro cuerpos parabasales. (Tomado de Marler LM, et al: *Parasitology CD-ROM, Indiana Pathology Images, 2003.*)

millón) que se utilizan en la mayoría de plantas de tratamiento del agua. De este modo, 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 viajes a áreas endémicas conocidas, el consumo de agua tratada inadecuadamente (p. ej., de riachuelos de montaña contaminados), las escuelas infantiles y las prácticas sexuales anales-orales. Las

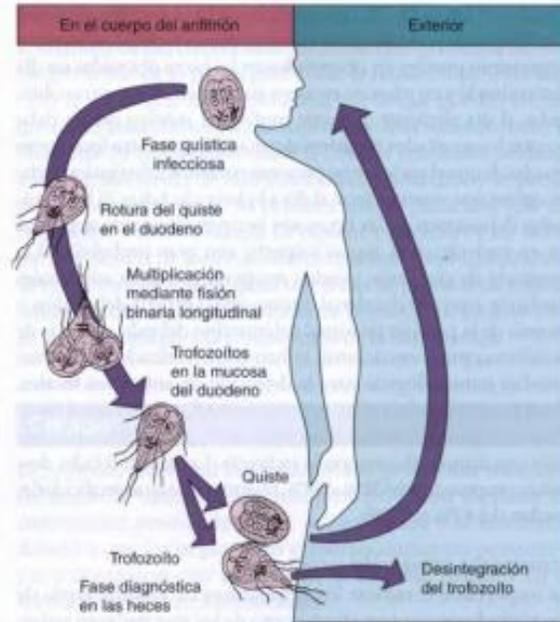


Figura B1-4. Ciclo vital de *Giardia lamblia*.

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 observan sangre o pus en las muestras fecales, una característica concordante con la ausencia de destrucción tisular. La recuperación espontánea se presenta, generalmente, después de 10 a 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 de los espasmos abdominales, en busca de quistes y tro-

Caso clínico B1-2. Giardiasis resistente a fármacos

Aboud y cols. (Clin Infect Dis 32:1792-1794, 2001) describieron un caso de giardiasis resistente al metronidazol y albendazol, que se trató con éxito con nitazoxanida. El paciente era un varón

6. 3 TRICOMONAS VAGINALIS

turazolidona, tinidazol y quinacrina constituyen también alternativas aceptables. La prevención y el control de la giardiasis implica evitar el consumo de agua y alimentos contaminados, especialmente por parte de 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 organismo puede ser transportado de una persona a otra en el interior del caparazón protector de los huevos de gusano, como *E. vermicularis*, los oxiuros. También se transmite por las vías fecal-oral y anal-oral.

Enfermedades clínicas

La mayoría de 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 adelgazamiento. No existen

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 hombres.

Epidemiología

El parásito presenta una distribución mundial; las relaciones sexuales son el principal modo de transmisión (v. figura 81-5). Ocasionalmente, las infecciones se transmiten mediante fómites (artículos de aseo, ropa), aunque este tipo de transmisión se encuentra limitado por la labilidad de los trofozoitos. Los niños pueden infectarse al atravesar el canal del parto de la madre. La prevalencia de este flagelado en los países desarrollados se ha descrito del 5% al 20% en mujeres y del 2% al 10% en hombres.

Enfermedades clínicas

La mayoría de mujeres infectadas están asintomáticas o presentan un escaso y acuoso flujo vaginal. La vaginitis puede presentarse con una inflamación más extensa, junto a la erosión del revestimiento que se asocia a picor, quemazón y disuria. Los hombres, principalmente, son 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 trofozoitos característicos es el método diagnóstico de elección (v. figura 81-6). Pueden examinarse los frotis teñidos (Giemsa, Papanicolaou) o no teñidos. El rendimiento diagnóstico puede mejorarse mediante el cultivo del organis-

826

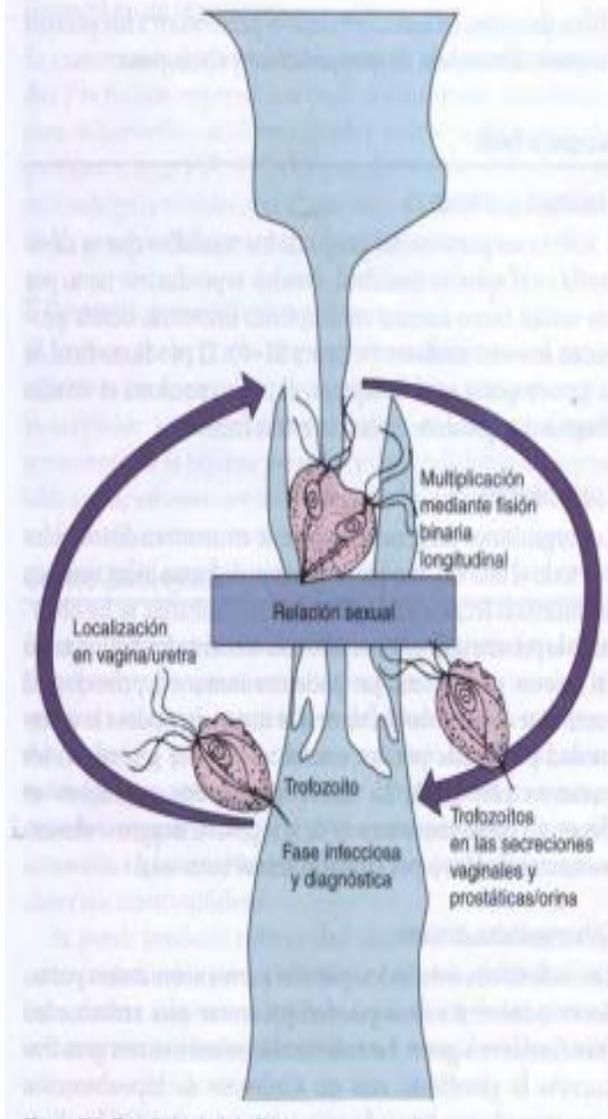
PROTOZOOS INTESTINALES Y UROGENITALES



Tratamiento, prevención y control

El fármaco de elección es metronidazol. Deben tratarse los dos componentes de la pareja para evitar la reinfección. Se ha descrito la resistencia a metronidazol, por lo que puede precisarse un nuevo tratamiento a dosis superiores. Más recientemente la *Food and Drug Administration* (FDA) ha aprobado tinidazol para el tratamiento de la tricomoniasis en adultos y se puede emplear como fármaco de primera línea o para casos que no responden a metronidazol. La higiene personal, evitar compartir artículos de aseo e indumentaria, así como una práctica

81



Tratamiento, prevención y control

El fármaco de elección es metronidazol. Deben tratarse los dos componentes de la pareja para evitar la reinfección. Se ha descrito la resistencia a metronidazol, por lo que puede precisar un nuevo tratamiento a dosis superiores. Más recientemente la *Food and Drug Administration* (FDA) ha aprobado tinidazol para el tratamiento de la tricomoniasis en adultos y se puede emplear como fármaco de primera línea o para casos que no responden a metronidazol. La higiene personal, evitar compartir artículos de aseo e indumentaria, así como una práctica de relaciones sexuales seguras son acciones preventivas importantes. La eliminación del estado de portador en los hombres es fundamental para la erradicación de la enfermedad.

Ciliados

El protozoo intestinal *Balantidium coli* es el único miembro del grupo de ciliados que es patógeno para el ser humano. La enfermedad producida por *B. coli* es similar a la amebiasis, debido a que los organismos 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, implicando la ingestión de los quistes infecciosos, rotura de los mismos e invasión en el revestimiento mucoso del intestino grueso, ciego e íleon terminal por los trofozoitos (cf. Figura 81-7). El trofozoito está

6.4 TOXOPLASMA GOONDI

Toxoplasma gondii (v. caso clínico 82-2)

Toxoplasma gondii es un parásito coccidiano típico que se encuentra relacionado con *Plasmodium*, *Isosporora* y otros miembros del filum Esporozoos. 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.

Caso clínico 82-2. Toxoplasmosis

Vincent y cols. (Infect Med 23:390, 2006) describen 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 de este, 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 sulfadiacina al tratamiento. Cuando apareció una necrólisis epidérmica tóxica, se suspendió la sulfadiacina 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 bradizoitos en el encéfalo y el corazón de la paciente. Los datos histológicos e inmunohistoquímicos confirmaron la 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.

La infección del ser humano por *T. gondii* está muy difundida; sin embargo, cada vez está más claro que ciertos individuos inmunodeprimidos, por ejemplo, los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), tienen mayor riesgo de presentar manifestaciones graves. El amplio abanico de animales (carnívoros, herbívoros, aves) que portan el organismo explica la magnitud de la transmisión de este parásito.

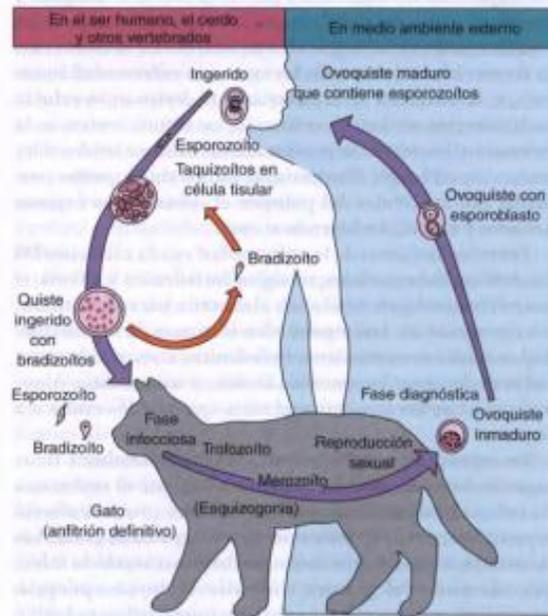


Figura 82-7. Ciclo vital de *Toxoplasma gondii*.

841

MICROBIOLOGÍA MÉDICA

El ser humano se infecta a partir de dos fuentes: 1) consumo de carne poco hecha de animales que actúan como anfitriones intermediarios, y 2) ingestión de ovoquistes infecciosos procedentes de heces de gatos contaminados. Los 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 están relacionados con el consumo

de carne poco hecha, 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 sujetos. Los síntomas de la infección por *Toxoplasma* en un ser humano inmunodeprimido de cualquier edad de

El ser humano se infecta a partir de dos fuentes: 1) consumo de carne poco hecha de animales que actúan como anfitriones intermediarios, y 2) ingestión de ovoquistes infecciosos procedentes de heces de gatos contaminados. Los 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 jugos de carne como a partir del contacto con heces de gato. La infección por transfusión de sangre contaminada es posible, pero no frecuente. La transmisión transplacentaria a partir de la madre infectada tiene consecuencias devastadoras para el feto.

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 sujetos. La infección diseminada y la afectación del sistema nervioso central (SNC) son mucho más frecuentes en pacientes con defectos de la inmunidad celular, en especial en los infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (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, y no a una nueva exposición al organismo.

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 sinto-

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 sujetos. Los síntomas de la infección por *Toxoplasma* en anfitriones 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 aquejados de 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 incluir 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 sujetos 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 de incremento 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 que se llaman perfil serológico de *T. gondii* (PST) para determinar si la infección es compatible con una de

vación de una infección previa latente, y no a una nueva exposición al organismo.

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 organismos y, en última instancia, la formación de quistes. Se pueden afectar muchos tejidos diferentes; sin embargo, el organismo exhibe un tropismo particular por las células del pulmón, el corazón, los órganos linfoides y el SNC, incluyendo el ojo.

Entre los síntomas de la enfermedad aguda cabe citar los 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 conducir a 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. Las manifestaciones en el lactante que haya contraído la infección después del primer trimestre incluyen epilepsia, encefalitis, microcefalia, calcificaciones intracraneales, hidrocefalia, retraso psicomotor o mental, coriorretinitis,

la demostración de incremento 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 que se llaman 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 ensayos de inmunoadsorción ligados a enzimas (ELISA) para medir anticuerpos IgA, IgM e IgE; 3) la prueba de aglutinación inmunoadsorbente (ISAGA) 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 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 equivocados, se deberían recoger muestras seriadas con 3 semanas de distancia 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, dado

842

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 de forma general a la reactivación de una infección crónica asintomática (latente). 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

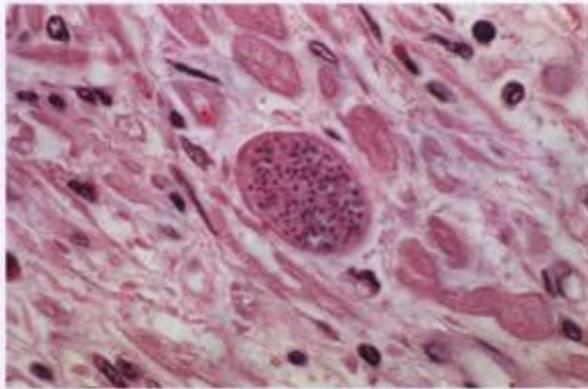
el líquido amniótico o el líquido procedente de lavado broncoalveolar. Las nuevas tinciones de fluorescencia basadas en anticuerpos monoclonales pueden facilitar la detección directa de *T. gondii* en los tejidos. Los métodos de cultivo para *T. gondii* son, en gran parte, experimentales y no suelen estar disponibles en los laboratorios clínicos. Se emplea el método de 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

primarios 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 usados en adultos inmunocompetentes. La FDA ha editado 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 de tipo IgG e IgM, se puede descartar la infección activa.

El diagnóstico prenatal de toxoplasmosis congénita puede realizarse con ecografía y amniocentesis. El análisis mediante la PCR del líquido amniótico para detectar *T. gondii* ofrece unos valores predictivos negativos y positivos excelentes. Dado que existen anticuerpos maternos de tipo IgG en el recién nacido, la detección de anticuerpos IgA e IgM son la base del diagnóstico serológico de la toxoplasmosis en el recién nacido.

La demostración de la presencia de formas trofozoítos y quistes de *Toxoplasma* en los tejidos y líquidos corporales representa el método diagnóstico definitivo (v. figura 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,



traquídeo, 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 competencia inmunitaria del anfitrión. Las infecciones semejantes a mononucleosis en anfitriones 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 epidemia de SIDA, los pacientes inmunodeprimidos aquejados de toxoplasmosis recibían tratamiento durante 4 a 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 sulfadiacina a dosis altas, y posteriormente se continúa con dosis más bajas de ambos fármacos durante un período indefinido. Aunque la combinación de pirimetamina y sulfadiacina 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 atovaquona y acitromicina (en monoterapia o en combinación con pirimetamina) han demostrado alguna actividad, aunque es necesario evaluar su eficacia y seguridad en comparación con la de clindamicina asociada a pirimetamina. La combinación trimetoprim-sulfametoxazol es otra alternativa aceptable para pirimetamina-sulfadiacina 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 pirimetamina en los animales de laboratorio. Se han empleado tanto clindamicina como espiramicina con resultados aparentemente satisfactorios. Al parecer, espiramicina no es eficaz frente al tratamiento de la toxoplasmosis en individuos inmunodeprimidos.

Al aumentar el número de pacientes inmunodeprimidos con riesgo de infección diseminada, se pone más énfasis en las medidas preventivas y en la profilaxis específica. Actualmente se llevan a cabo pruebas rutinarias de detección sero-

6.5 PLASMODIUM

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 (v. cuadro 82-1). Los parásitos causantes del paludismo (género *Plasmodium*) infectan tanto la sangre como los tejidos.

Género *Plasmodium*

Los plasmodios son coccidios o esporozoos que parasitan las células sanguíneas y, al igual que otros coccidios, necesitan dos organismos anfitriones: 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 y 5 miles de millones de episodios de fiebre y 1 a 3 millones de muertes cada año, el 85% de las cuales se registra en África (v. caso clínico 82-1).

Las cuatro especies de plasmodio que infectan al ser humano son *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* y *P. falciparum* (v. 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 **esporozoitos** con su saliva en el sistema circulatorio. Los esporozoitos 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 esporozoitos (denominados **hipnozoitos** o **formas latentes**) no se dividen. La presencia de estos plasmodios 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 plasmodios (denominados en esta fase **merozoitos**), 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, trofozoito, esquizonte), que culminan con la rotura del eritrocito y la liberación de hasta 24 merozoí-

tos, que infectarán otros eritrocitos, con lo que se inicia otro ciclo de replicación. Algunos merozoitos 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 esferozoitos 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 vivax

Fisiología y estructura

P. vivax (v. figura 82-2) es selectivo en cuanto a que sólo invade eritrocitos jóvenes inmaduros que contienen el **antígeno del grupo sanguíneo Duffy** en la superficie celular (v. capítulo 78). En las infecciones debidas a este parásito, los eritrocitos infectados suelen estar agrandados y contienen numerosos gránulos de color rosa o **puntos de Schüffner**, e el trofozoito tiene forma de anillo con aspecto ameboide. Los trofozoitos más maduros y los esquizontes eritrocitarios contienen hasta 24 merozoitos, los gametocitos son redondos. Los esquistozontes maduros suelen contener gránulos de un pigmento pardo-dorado, la **hemozoina (pigmento palúdico)**. Estas características resultan útiles para la identificación de la especie, lo cual tiene importancia para el tratamiento del paludismo.

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*

Epidemiología

P. vivax es el plasmodio humano más frecuente y con distribución geográfica más amplia, que incluye regiones tropicales, subtropicales y templadas.

Enfermedades clínicas

Tras el período de incubación (en general de 10 a 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 merozoítos, 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

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

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 o por falciparum

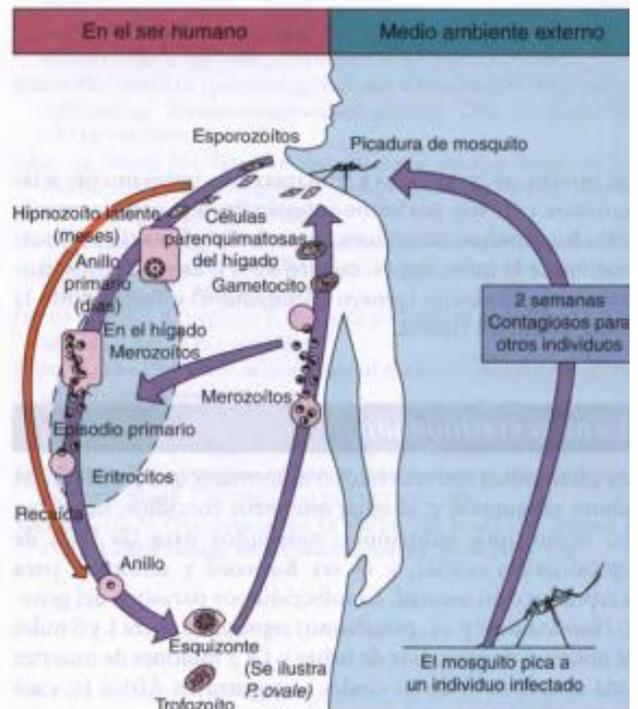


Figura 82-1. Ciclo vital del género *Plasmodium*.



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 y fiebre alta persistente (39,5 °C a 41 °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 al hecho de que la mayoría de los pacientes toleran los episodios y pueden sobrevivir durante años sin tratamiento. Sin embargo, 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 organismos. 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, pero el mejor momento corresponde a los periodos entre los paroxismos de escalofríos y fiebre, cuando existe un mayor número de organismos intracelulares. Quizá sea necesario obtener varias muestras de sangre a intervalos de 4 a 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.

Tratamiento, prevención y control

El tratamiento de la infección por *P. vivax* exige una combinación de medidas complementarias y de quimioterapia.

co 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.

La quimioprofilaxis y la erradicación rápida de las infecciones tienen importancia crucial para romper el ciclo de transmisión mosquito-ser humano. También es esencial el control de la reproducción de los mosquitos, así como la protección de los individuos mediante mallas, mosquiteras, prendas de vestir adecuadas y repelentes de insectos. Los inmigrantes procedentes de áreas endémicas y los individuos que viajan a esas zonas deben ser cribados cuidadosamente por medio de extensiones sanguíneas o pruebas serológicas para identificar posibles infecciones. Se está investigando la obtención de vacunas para la protección de los habitantes que residen en áreas endémicas y o las visitan.

Plasmodium ovale

Fisiología y estructura

P. ovale es similar a *P. vivax* en muchos aspectos, incluyendo la selectividad para infectar los eritrocitos jóvenes flexibles. En consecuencia, la célula anfitriona aumenta de tamaño y se distorsiona, y suele adoptar una forma esférica. Los puntos 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*.

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 Sudamérica.

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 pare-

diagnóstico clínico de paludismo e identificar la especie concreta de plasmodios responsable de la enfermedad. La extensión gruesa es un método de concentración y se puede usar para detectar la presencia de organismos. 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, pero el mejor momento corresponde a los periodos entre los paroxismos de escalofríos y fiebre, cuando existe un mayor número de organismos intracelulares. Quizá sea necesario obtener varias muestras de sangre a intervalos de 4 a 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.

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.

Cloroquina es el fármaco de elección para la supresión y el tratamiento de la infección por *P. vivax*, seguida de 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, por ejemplo, mefloquina ± artesunato, quinina, pirimetamina-sulfadoxina y doxiciclina. El fárma-

Fisiología y estructura

P. ovale es similar a *P. vivax* en muchos aspectos, incluyendo la selectividad para infectar los eritrocitos jóvenes flexibles. En consecuencia, la célula anfitriona aumenta de tamaño y se distorsiona, y suele adoptar una forma esférica. Los puntos 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*.

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 Sudamérica.

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 anfitrionas ovaladas con puntos de Schüffner y pared celular irregular. Las pruebas serológicas presentan reacción cruzada con *P. vivax* y con otros plasmodios.

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 plasmodios.

Plasmodium malariae

Fisiología y estructura

En contraste con *P. vivax* y *P. ovale*, *P. malariae* solamente es capaz de infectar eritrocitos maduros con membranas

tratamiento de la infección por *P. vivax*, seguida de 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, por ejemplo, mefloquina \pm artesunato, quinina, pirimetamina-sulfadoxina y doxiciclina. El fárma-

y los demás plasmodios.

Plasmodium malariae

Fisiología y estructura

En contraste con *P. vivax* y *P. ovale*, *P. malariae* solamente es capaz de infectar eritrocitos maduros con membranas

MICROBIOLOGÍA MÉDICA



celulares relativamente rígidas. En 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*, pero el parásito adopta formas peculiares dentro de la célula anfitriona: «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 acusa agrandamiento ni distorsión del eritrocito y se suele componer de ocho merozoítos que adoptan una disposición en roseta. A veces aparecen en la célula anfitriona gránulos rojizos llamados **puntos 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 periodo de incubación de *P. malariae* es el más largo entre todos los plasmodios y suele durar 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.

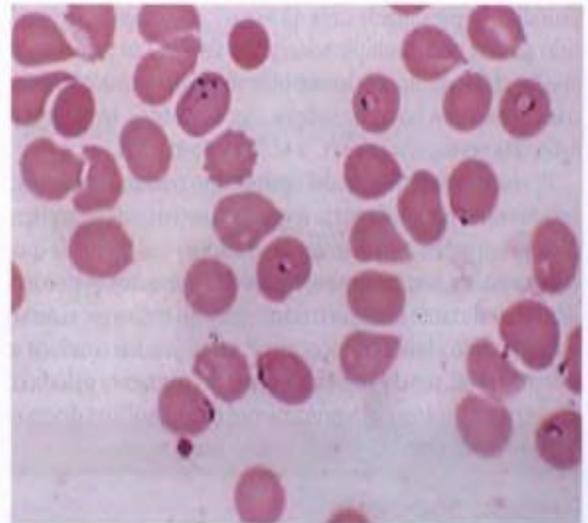


Figura 82-3. Formas anulares de *Plasmodium falciparum*. Obsérvense las múltiples formas anulares presentes en el interior de los eritrocitos individuales, una característica de este organismo.

(v. figura 82-3). Tal posición se conoce como **appliquée** o **accolée** y es distintiva de esta especie.

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 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 (v. figura 82-4). Los eritrocitos infectados no aumentan de tamaño ni se distorsionan, a diferencia de lo que ocurre

entre moderado y grave y duran varias horas. Las infecciones no tratadas pueden persistir hasta 20 años.

Diagnóstico de laboratorio

La observación 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.

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 debido a 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*.

Plasmodium falciparum

Fisiología y estructura

P. falciparum no muestra selectividad por ningún tipo de eritrocitos y puede invadir cualquiera de ellos en cualquiera de sus fases de evolución. Además, es posible que múltiples esporozoítos infecten un solo eritrocito. Así, pueden verse tres o incluso cuatro anillos pequeños en una célula infectada (v. figura 82-3). *P. falciparum* se observa con frecuencia en el borde o en la periferia de la membrana de la célula anfitriona, con aspecto de estar «pegado» en la cara exterior de la misma

gametocitos típicos en forma semilunar son diagnósticos de la especie (v. figura 82-4). 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 puntos de Maurer.

P. falciparum, como *P. malariae*, no produce hipnozoítos en el hígado. No se han detectado recidivas del hígado

Epidemiología

P. falciparum se distribuye casi exclusivamente en regiones tropicales y subtropicales. La coinfección por VIH es frecuen-

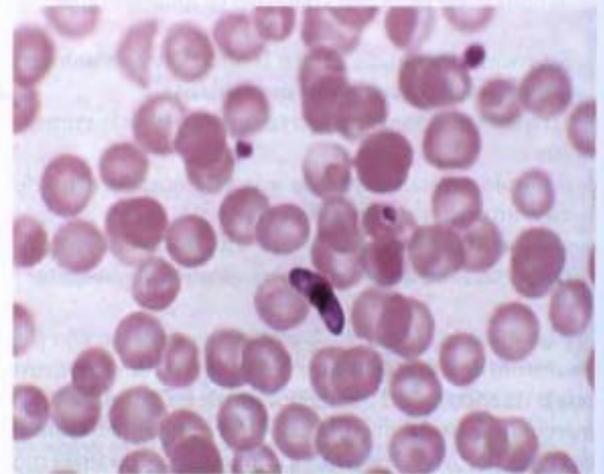


Figura 82-4. Gametocito maduro de *P. falciparum*. La presencia de esta estructura con forma de salchicha es diagnóstica de paludismo por *P. falciparum*.

te 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 nunca 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) acompaña-

co, América del Sur) salvo América Central y el Caribe, los médicos deben revisar todos los protocolos actuales con el objeto de administrar un tratamiento adecuado a los pacientes aquejados de 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

mento 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, 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 *accolé* (v. figura 82-3). También es diagnóstica la presencia de gametocitos con forma semilunar (v. figura 82-4). 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 pero con mayor frecuencia de *P. falciparum* y *P. vivax*. La detección de una infección mixta tiene influencia directa sobre el tratamiento elegido.

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 del mundo existen cepas de *P. falciparum* resistentes a cloroquina (África, sudeste asiáti-

cente 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 10^9 veces en el plazo de 3 días) ocasionada por las artemesininas deja una cantidad relativamente pequeña de organismos a eliminar por el segundo fármaco (por lo general, mefloquina o lumafantrina). Ello comporta un notable descenso de la exposición de la población del parásito a mefloquina o lumafantrina, 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 lumafantrina, han obtenido una tolerancia buena y una señalada eficacia en el tratamiento del paludismo provocado por *P. falciparum* en sujetos semiinmunitarios y no inmunitarios.

Aunque los motivos que justifican la transfusión de intercambio de eritrocitos en el paludismo grave son atractivos, no se han realizado ensayos 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 acidez, shock o parasitemia importante o que aumenta a pesar del tratamiento con antimicrobianos intravenosos adecuado.

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 infección por *P. falciparum* se puede prevenir y controlar de la misma manera que la infección por *P. vivax* y otras formas de paludismo que afectan al ser humano. La resisten-

6.6 LEISHMANIA

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 las moscas flebótomos hembra infectadas. En función del área geográfica, muchas especies distintas pueden infectar a las personas y producir diversas enfermedades, que van desde la enfermedad cutánea, cutánea difusa y mucocutánea a una afectación visceral (v. tabla 82-2). Se están detectando nuevas especies de *Leishmania* con frecuencia. Aunque la bibliografía 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 estado de flujo dinámico. La diferenciación de las especies se realiza ahora con técnicas moleculares, sin emplear la distribución geográfica o la presentación clínica.

Fisiología y estructura

Los ciclos vitales de las leishmanias difieren en cuanto a epidemiología, tejidos afectados y manifestaciones clínicas (v. figura 82-10). La fase **promastigote** (forma larga y fina con un flagelo libre) se encuentra en la saliva de los flebótomos infectados. La infección del ser humano se inicia tras la picadura del flebótomo, el cual 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 anfitrión. Los cambios en las moléculas de superficie del microorganismo juegan un importante papel en el anclaje a los macrófagos y la evasión de la respuesta inmunitaria, que incluye la manipulación de las vías de transmisión de señales de los macrófagos. La reproducción tiene lugar durante la fase de amastigote y conduce a la destrucción de tejidos específicos por rotura de sus células (p. ej., tejidos cutáneos y órganos viscerales como el hígado y el bazo). La presencia de amastigotes (v. figura 82-11) es diagnóstica de leishmaniosis, al tiempo que constituye la fase infecciosa para los flebótomos. En el interior de los insectos, los amastigotes ingeridos se transforman en promastigotes

Parásito	Enfermedad	Distribución geográfica
<i>L. donovani</i>	Leishmaniasis visceral Leishmaniasis mucocutánea Leishmaniasis cutánea Leishmanioide dérmica	África, Asia
<i>L. infantum (L. chagasi)</i>	Leishmaniasis visceral	África, Europa, área mediterránea, sudeste asiático, América Central y del Sur
<i>L. tropica</i>	Leishmaniasis cutánea 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 Leishmaniasis cutánea difusa Leishmaniasis mucocutánea	Etiopía, Kenia, Yemen, antigua Unión Soviética
<i>L. mexicana</i>	Leishmaniasis cutánea Leishmaniasis cutánea difusa	Texas, Belice, Guatemala, México
<i>L. braziliensis</i>	Leishmaniasis cutánea Leishmaniasis mucocutánea	América del Sur y Central
<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, L. shawi</i>	Leishmaniasis cutánea	Brasil
<i>L. amazonensis</i>	Leishmaniasis cutánea Leishmaniasis cutánea difusa	Brasil, Venezuela
<i>L. naiffi</i>	Leishmaniasis cutánea	Brasil, islas del Caribe
<i>L. pifanoi</i>	Leishmaniasis cutánea Leishmaniasis cutánea difusa	Brasil, Venezuela

Datos tomados de Bruckner DA, Labarca JA: *Leishmania and Trypanosoma*. In Murray PR, et al (eds): *Manual of Clinical Microbiology*, 9th ed. Washington, DC, American Society for Microbiology, 2007.

de las *Leishmanias* son similares en las leishmaniasis cutáneas, mucocutáneas y viscerales, salvo porque las células reticuloendoteliales infectadas se encuentran por todo el cuerpo en la forma visceral.

Epidemiología

han diagnosticado casos de leishmaniasis cutánea en personal militar de EE. UU. desplegado en Afganistán, Iraq y Kuwait.

La **leishmaniasis visceral (kala-azar, fiebre dum dum)** muestra una incidencia aproximada de 500.000 casos nuevos al año, de los que el 90% se producen en Bangladesh.

cuerpo en la forma visceral.

Epidemiología

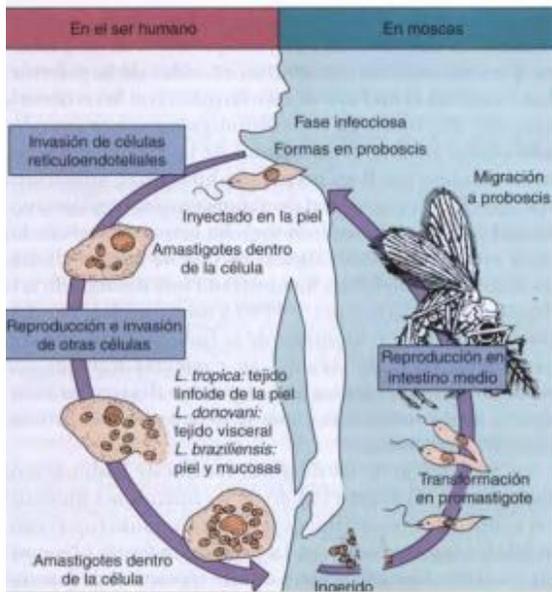
La leishmaniasis es una zoonosis que se transmite por las moscas adultas hembras de los géneros *Phlebotomus* y *Lutzomyia*. Los reservorios naturales son los roedores, oposum, osos hormigueros, osos perezosos, perros y gatos. En las regiones del mundo en las que la leishmaniasis es endémica, la infección 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 el Oriente Medio (Afganistán, Argelia, Irán, Iraq, Arabia Saudí y Siria) y áreas focales de América del Sur (Brasil, Perú). Se

La leishmaniasis visceral (**kala-azar, fiebre dum dum**) 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, en donde el kala-azar («fiebre negra» en hindi) es una antroponosis (humano-vector-humano). Los individuos con una leishmaniasis 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 es 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, África del Sur y la antigua Unión Soviética, mientras que *L. dono-*

846

PROTOZOOS SANGUÍNEOS Y TISULARES



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. Esta 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. Las especies que se suelen asociar a la leishmaniasis cutánea, *L. tropica*, también pueden 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. aethiopicum*.

La leishmaniasis mucocutánea se suele relacionar con el complejo *L. braziliensis*. El período de incubación y el aspecto de las úlceras cutáneas primarias es similar en la enferme-

82

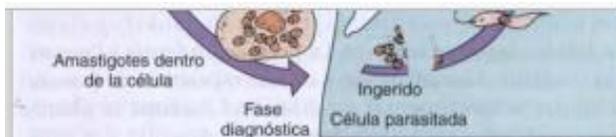


Figura 82-10. Ciclo vital del género *Leishmania*.

vani se concentra en África y Asia. Aunque *L. tropica* suele causar leishmaniasis cutánea, se han descrito algunas cepas viscerótropas poco frecuentes en el 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 sureste asiático y África

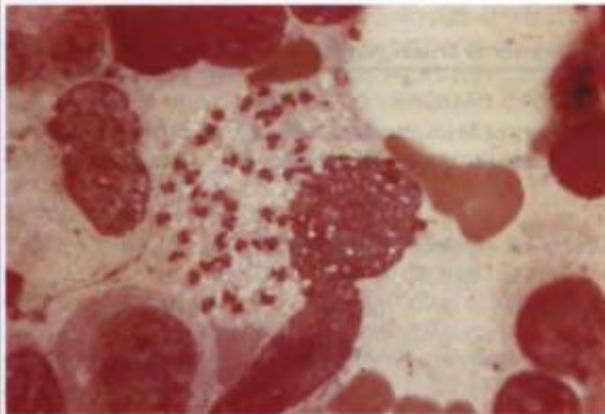


Figura 82-11. Amastigotes teñidos con Giemsa (cuerpos de Leishman-Donovan) de *L. donovani* presentes en una preparación de impronta del bazo. Se puede observar un cinetoplasto pequeño y con tinción oscura, cerca del núcleo esférico de algunos parásitos. (Tomado de Connor DH, et al: *Pathology of Infectious Diseases*, vol 2. Stamford, Conn, Appleton & Lange, 1997.)

La leishmaniasis mucocutánea se suele relacionar con el complejo *L. braziliensis*. El período de incubación y el aspecto de las úlceras cutáneas primarias es similar 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 es frecuente la infección bacteriana secundaria de las mismas, que dan lugar a una mutilación facial grave con deformación de la cara e incluso 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 ser 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, las denominadas leishmaniasis dérmicas post-kala-azar. En este caso las lesiones dérmicas maculares o hipopigmentadas se asocian a pocos parásitos, mientras que las lesiones nodulares y eritematosas contienen 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 iliaca y la capa leucocitaria de la sangre venosa. Estas muestras se pueden analizar al microscopio, cultivarlas o realizar con ellas métodos para la detección molecular. Las técnicas moleculares empleadas para detectar ADN o 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. 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 susceptibilidad 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 anfitrión. 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 son inyecciones de compuestos antimoniales directamente en la lesión o por vía parenteral. Recientemente se ha demostrado la eficacia de fluconazol y miltefosina. Otros compues-

región North Bihar de la 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. Por suerte en estos últimos años se han introducido cuatro posibles tratamientos de la leishmaniasis visceral: anfotericina B en preparado liposomal; miltefosina oral; una forma parenteral de paramomicina, y sitamaquina oral (una 8-aminoquinolona). En la mayor parte de los casos estos compuestos siguen en fase de ensayo clínico; sin embargo, miltefosina ha mostrado una notable eficacia (frecuencia de curaciones >95%) y tolerabilidad. Por desgracia, los datos preliminares de la 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 anfitriones reservorios, junto con el control de los insectos vectores. La protección frente a las moscas mediante identificación y uso de repelentes de insectos también es fundamental. La dificultad máxima se plantea para proteger a los trabajadores de los bosques y la construcción en áreas endémicas y 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 (v. tabla 82-3). La primera se conoce como **tripanosomiasis africana o enfermedad del sueño** y puede estar producida por *Trypanosoma brucei gambiense* o *T. brucei rhodesiense*. Actúa como vector la mosca tsetse. La segunda se conoce como **tripanosomiasis americana o enfermedad de Chagas**, se debe a *T. cruzi* y es transmitida por chinches verdaderas (triatómidas, reduvidas, también llama-

6.7 TRIPANOSOMA CRUZY

Tripanosomas

Los tripanosomas, otros hemoflagelados, causan dos enfermedades distintas (v. tabla 82-3). La primera se conoce como **tripanosomiasis africana o enfermedad del sueño** y puede estar producida por *Trypanosoma brucei gambiense* o *T. brucei rhodesiense*. Actúa como vector la mosca tsetse. La segunda se conoce como **tripanosomiasis americana o enfermedad de Chagas**, se debe a *T. cruzi* y es transmitida por chinches verdaderas (triatómidas, reduvidas, también llamadas *chinches besadoras*; v. caso clínico 82-4).

Trypanosoma cruzi

Fisiología y estructura

El ciclo vital de *T. cruzi* (v. figura 82-14) difiere del de *T. brucei*, con participación de una forma adicional llamada **amastigote** (v. figura 82-15). El amastigote es un organismo 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 **redúvida** («**chinche besadora**»), entra en la herida creada por la picadura. El término «**chinche besadora**» 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 organismos presentes en las heces de la chinche penetran en el anfitrión humano a través de la herida, proceso que resulta facilitado en numerosas ocasiones por el rascado por parte del sujeto.

Los tripomastigotes emigran 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 anfitrionas. Tras la liberación al

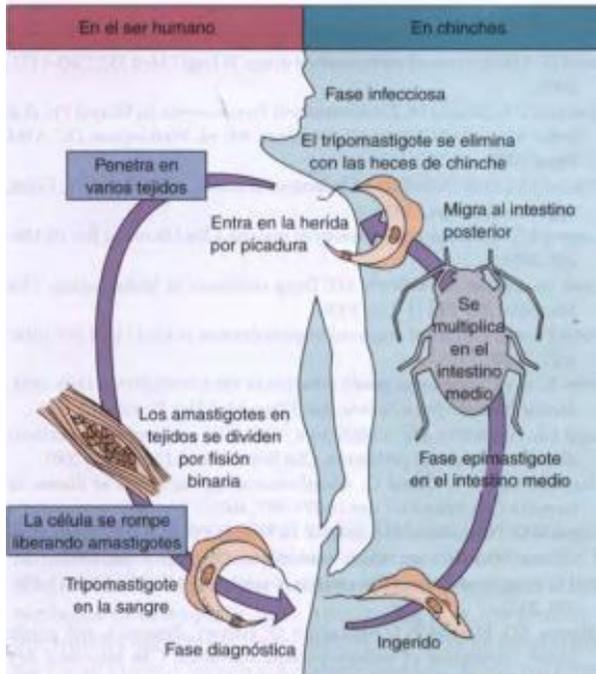


Figura 82-14. Ciclo vital de *Trypanosoma cruzi*.

medio extracelular, pueden pasar a un nuevo tejido como amastigotes intracelulares, o bien convertirse en tripomastigotes infecciosos para los reduvidos. Los tripomastigotes ingeridos por el insecto al alimentarse en el anfitrión humano se convierten en epimastigotes en el intestino medio por fisión binaria longitudinal. Los organismos emigran hacia el intestino posterior, se transforman en tripomastigotes metacíclicos y después salen del reduvido con las heces para iniciar una nueva infección en otra persona.

Epidemiología

T. cruzi existe de forma generalizada en las chinches de tipo reduvidos y en un amplio espectro de animales reservorio de

América del Norte, Central y 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 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 Sudamérica o Centroamérica.

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 aparecen 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 la sintomatología aguda, aunque el paciente también se puede recuperar o pasar la fase crónica si los organismos 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 (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 aquejados de 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

Epidemiología

T. cruzi existe de forma generalizada en las chinches de tipo reduvidos y en un amplio espectro de animales reservorio de

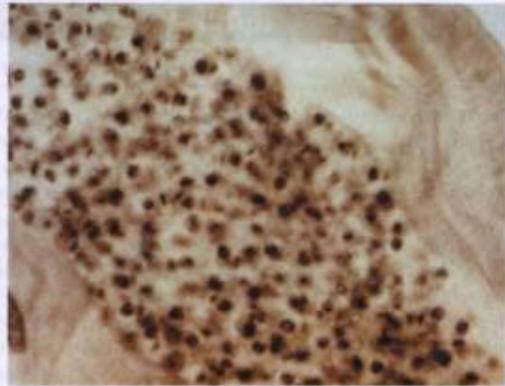


Figura 82-15. Amastigotes de *T. cruzi* en músculo estriado. (Tomado de Ash LR, Orihel TC: *Atlas of Human Parasitology*, 2nd ed. Chicago, American Society of Clinical Pathologists, 1984.)

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 organismos, y se producen casos de muerte súbita por bloqueo cardíaco completo y lesión cerebral.

Diagnóstico de laboratorio

T. cruzi puede ser demostrado 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 organismos 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 ampliación genética, como la reacción en cadena de la polimerasa, se han empleado para detectar el organismo en la sangre. No se dispone ampliamente de estas técnicas y no se han adaptado para su uso en zonas endémicas.

MICROBIOLOGÍA MÉDICA

Tratamiento, prevención y control

El tratamiento de la enfermedad de Chagas está limitado por la falta de fármacos seguros. El fármaco de elección es nifurtimox. Aunque tiene cierta actividad en la fase aguda de la enfermedad, resulta poco efectivo contra los amastigotes tisulares y provoca varios efectos secundarios. Entre los fármacos alternativos se incluyen alopurinol y bencimidazol, un derivado de imidazol. Tiene importancia crítica 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

Bibliografía

- Baird JK: Effectiveness of antimicrobial drugs. *N Engl J Med* 352:1565-1577, 2005.
- Bruckner DA, Labarca JA: *Leishmania and Trypanosoma*. In Murray PR, et al (eds): *Manual of Clinical Microbiology*, 9th ed. Washington, DC, ASM Press, 2007.
- Connor DH, et al: *Pathology of Infectious Diseases*, vol 2. Stamford, Conn, Appleton & Lange, 1997.
- Conway DJ: Molecular epidemiology of malaria. *Clin Microbiol Rev* 20:188-204, 2007.
- Croft SL, Sundar S, Fairlamb AH: Drug resistance in leishmaniasis. *Clin Microbiol Rev* 19:111-126, 2006.
- Hotez PJ, et al: Control of neglected tropical diseases. *N Engl J Med* 357:1018-1027, 2007.
- Jones JL, et al: *Toxoplasma gondii* infection in the United States, 1999-2004, decline from the prior decade. *Am J Trop Med Hyg* 77:405-410, 2007.
- Karp CL, Auwaerter PG: Coinfection with HIV and tropical infectious diseases. I. Protozoal pathogens. *Clin Infect Dis* 45:1214-1220, 2007.



6.8 ENTEROBIUS VERMICULARIS

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, debido a su gran tamaño y a su cuerpo cilíndrico no segmentado. 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, parásitos de la sangre, la linfa y los tejidos subcutáneos y conectivos. Todos esos helmintos son transmitidos a través de mosquitos o moscas picadoras. La mayoría dan lugar a larvas llamadas **microfilarias**, que se demuestran 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 ingestión de los huevos embrionados (v. figura 83-1). Las larvas salen de ellos en el intestino delgado, donde maduran hasta transformarse en adultos al cabo de 2 a 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, los cuales 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, por ejemplo, en las guarderías, los colegios y las instituciones para enfermos mentales. En todo el mundo se declaran alrededor de 500 millones de casos de infección por oxiuros, y es la infección por helmintos más frecuente en Norteamérica.

La infección se contrae como consecuencia de la ingestión de huevos y las larvas se desarrollan en la mucosa intestinal. Los huevos pueden transmitirse por vía mano-boca, cuando el niño se frotta los pliegues perianales como respuesta a la irritación causada por las hembras migratorias, o a través de prendas de vestir y juguetes en las guarderías. También pueden sobrevivir a lo largo de periodos prolongados en el polvo acumulado sobre 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 emigran 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.

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 parásitos adultos a veces invaden el apéndice, no se ha

Tabla 83-1. Nematodos con importancia médica

Parásito	Nombre común	Enfermedad
<i>Enterobius vermicularis</i>	Oxiuro	Enterobiosis
<i>Ascaris lumbricoides</i>	Áscaris	Ascariosis
<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	Triquiriasis
<i>Ancylostoma duodenale</i>	Ancilostoma del Viejo Mundo	Infección por ancilostoma
<i>Necator americanus</i>	Ancilostoma del Nuevo Mundo	Infección por ancilostoma
<i>Ancylostoma braziliense</i>	Ancilostoma del perro o del gato	Larva migratoria cutánea
<i>Strongyloides stercoralis</i>	Triquina	Estrongiloidiasis
<i>Trichinella spiralis</i>		Triquinosis
<i>Wuchereria bancrofti</i>	Filaria de Bancroft	Filariasis
<i>Brugia malayi</i>	Filaria malaya	Filariasis
<i>Loa loa</i>	Gusano africano del ojo	Loiosis
Género <i>Mansonella</i>		Filariasis
<i>Onchocerca volvulus</i>		Oncocercosis
<i>Dirofilaria immitis</i>	Gusano del corazón del perro	Filariasis
<i>Dracunculus medinensis</i>	Gusano de Guinea	Dracunculosis

demostrado la existencia de ninguna relación entre la enterobiosis 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.

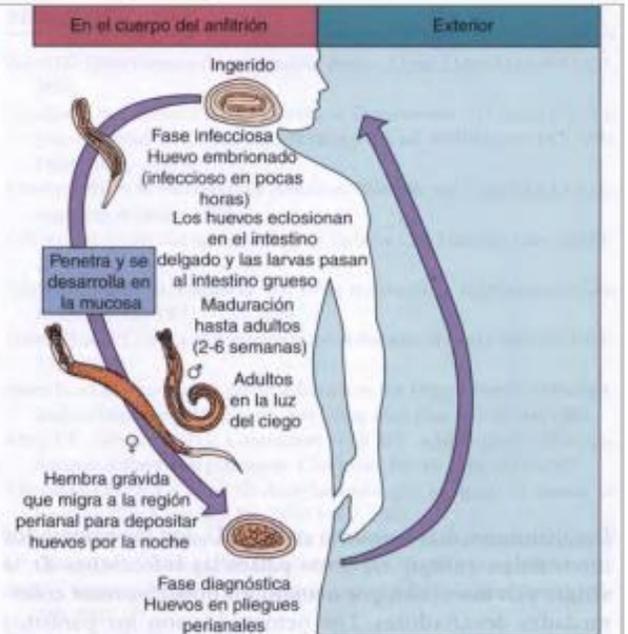


Figura 83-1. Ciclo vital de *Enterobius vermicularis*.

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. Pamoato de pirantel y piperacina 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



Género <i>Mansonella</i>		Filariasis
<i>Onchocerca volvulus</i>		Oncocercosis
<i>Dirofilaria immitis</i>	Gusano del corazón del perro	Filariasis
<i>Dracunculus medinensis</i>	Gusano de Guinea	Dracunculosis

demostrado la existencia de ninguna relación entre la enterobiosis 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 **enterobiosis** 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 peguen los huevos (v. figura 83-2) para así examinarlos al microscopio. Las muestras se pueden obtener con una cinta adhesiva transparente o con las torundas comercializadas. Se deben recoger al despertarse el niño, 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

son poco frecuentes.

Tratamiento, prevención y control

El fármaco de elección es albendazol o mebendazol. Pamoato de pirantel y piperacina 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



Figura 83-2. Huevo de *E. vermicularis*. Los huevos de paredes finas miden de 50 a 60 μm \times 20 a 30 μm , con forma oval y aplanados en un lado (no debido a que el niño se sienta sobre ellos, aunque eso representa una forma fácil de correlacionar la morfología del huevo con la epidemiología de la enfermedad).

854

NEMATODOS

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 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.

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 fecundantes. 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

83

6.9 ÁSCARIS LUMBRICOIDES

dad 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 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

Estos gusanos largos (20 a 35 cm) y de color rosa tienen un ciclo vital más complejo que el de *E. vermicularis* (v. figura 83-3), pero por lo demás son típicos de los nematodos intestinales.

El huevo infeccioso ingerido libera una larva que atraviesa la pared duodenal, entra en el torrente sanguíneo, es 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 machos y hembras 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 a 75 días después de la infección inicial. Los huevos fecundados

damente 2 semanas en el suelo.

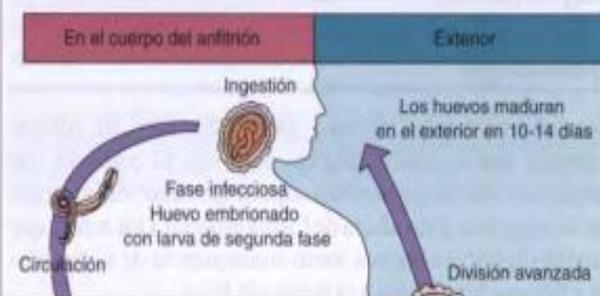
Epidemiología

A. lumbricoides es prevalente en áreas con condiciones sanitarias deficientes y cuando se emplean las heces humanas como fecundantes. 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 ascariosis es la infección por helmintos más común en el mundo y se estima que existen unos mil millones de personas infectadas.

Enfermedades clínicas (v. caso clínico 83-1)

Las infecciones debidas a ingestión 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 lesión tisular importante. A veces, esa migración se produce en respuesta a la fiebre, al empleo de fármacos distintos de los que se emplean en el tratamiento de la ascariosis o de anesté-



intestinales.

El huevo infeccioso ingerido libera una larva que atraviesa la pared duodenal, entra en el torrente sanguíneo, es 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 machos y hembras 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 a 75 días después de la infección inicial. Los huevos fecundados

infectadas.

Enfermedades clínicas (v. caso clínico 83-1)

Las infecciones debidas a ingestión 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 lesión tisular importante. A veces, esa migración se produce en respuesta a la fiebre, al empleo de fármacos distintos de los que se emplean en el tratamiento de la ascariosis o de anestésicos. Los pacientes que portan un elevado número de larvas pueden experimentar también dolor abdominal, fiebre, distensión del abdomen y vómitos.

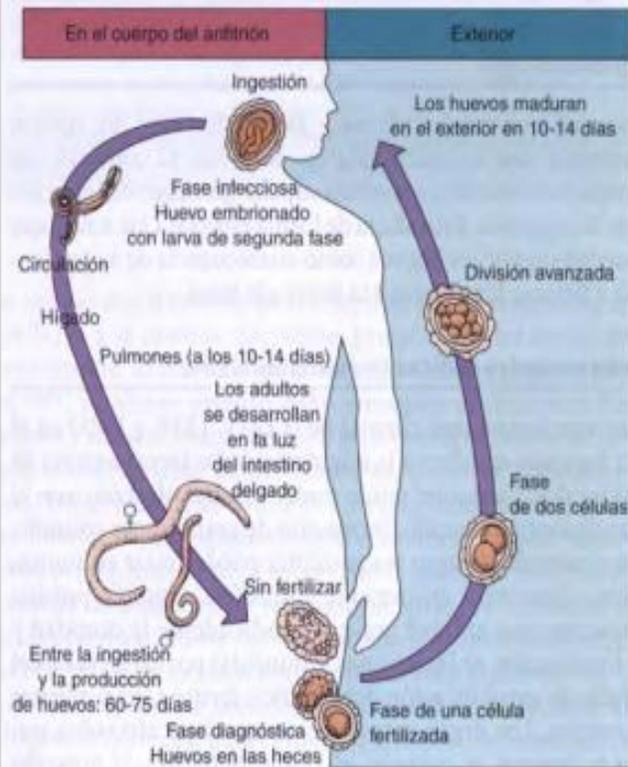


Figura 83-3. Ciclo vital de *Ascaris lumbricoides*.

Diagnóstico de laboratorio

El examen del sedimento de heces concentradas revela la presencia de huevos fecundados y no fecundados con protuberancias y teñidos por la bilis. Los huevos son ovalados con una longitud de 55 a 75 mm y una anchura de 50 mm. 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 a 30 cm de longitud). El radiólogo puede visualizar también los gusanos

7. 0 CLASIFICACION Y ESTRUCTURA DE LOS VIRUS

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-anfitrión y la respuesta de este frente a la infección (v. cuadro 48-1). 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 organismo anfitrión 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. A pesar de que normalmente es benigno, este virus puede poner en peligro la vida de un recién nacido o un individuo inmunodeprimido.

Muchos virus codifican actividades (**factores de virulencia**) que potencian la eficacia de la multiplicación vírica, la transmisión vírica, acceso y unión del virus al tejido objetivo, o la capacidad del virus de escapar de las defensas del organismo anfitrión y la respuesta inmunitaria (v. capítulo 12). 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 anfitrión. 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), organismo anfitrión (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 12.

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 (v. figura 48-1A). Las primeras etapas se describen en el cuadro 48-2.

El período de incubación puede desarrollarse sin sintomatología (**asintomático**) o bien producir síntomas precoces inespecíficos que se denominan **pródromos**. Los síntomas de la enfermedad están provocados por el daño tisular y los efectos sistémicos asociados a la actividad del virus, y posiblemente 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 objetivo

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

Cuadro 48-1. Determinantes de la enfermedad vírica

Naturaleza de la enfermedad

- Tejido objetivo
- Puerta de entrada del virus
- Acceso del virus al tejido objetivo
- Tropismo tisular del virus
- Permisividad de las células a la replicación vírica
- Patógeno vírico (cepa)

Gravedad de la enfermedad

- Capacidad citopática del virus
- Estado inmunitario
- 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

multiplicarse y permanecer en el foco primario, pueden diseminarse hacia otros tejidos a través del torrente circulatorio o los fagocitos mononucleares y el sistema linfático, o pueden diseminarse a través de las neuronas (v. figura 48-1B).

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 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

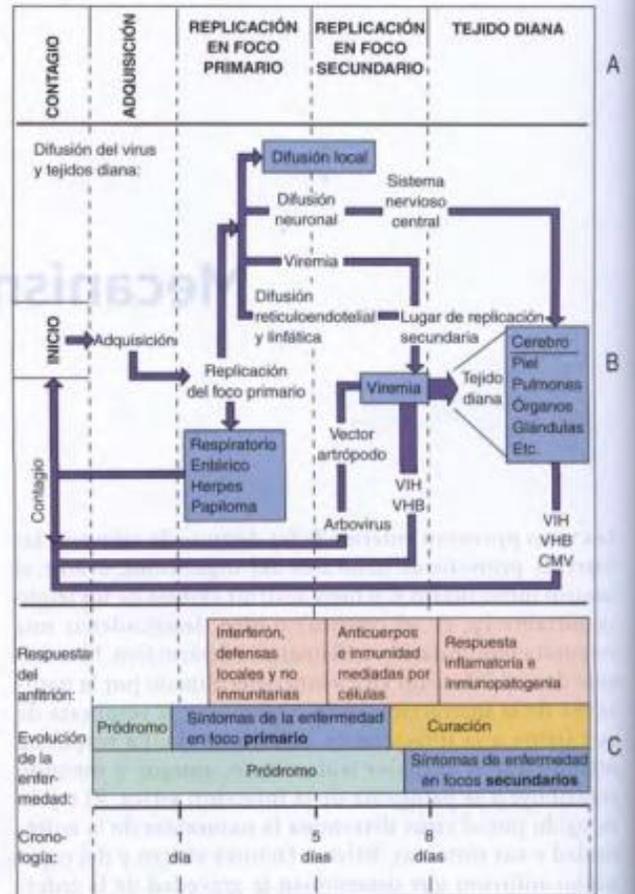


Figura 48-1. A. Las fases de una infección vírica. El virus es liberado por un individuo y adquirido por otro, se replica e inicia una infección primaria en el sitio de entrada. Dependiendo del tipo específico de virus, el patógeno puede extenderse a otras zonas del organismo y finalmente al tejido objetivo 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 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

Patogenia vírica

Citopatogenia

Los tres posibles resultados de la infección de una célula por un virus son los siguientes (v. cuadro 48-3 y tabla 48-1):

1. Fracaso de la infección (infección abortiva).
2. Muerte celular (infección lítica).
3. Infección sin destrucción celular (infección persistente).

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**, o 4) **transformadoras** (inmortalizadoras).

La naturaleza de la infección está determinada por las características tanto del virus como de la célula anfitriona. Una **célula no permisiva** no admite la multiplicación de un tipo concreto o cepa de virus. Por ejemplo, las neuronas y

Cuadro 48-3. Determinantes de la patogenia vírica

Interacción del virus con el tejido objetivo

- Acceso del virus al tejido objetivo
- 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 objetivo
 - Especificidad de las proteínas víricas de adhesión
 - 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)

Tabla 48-1. Tipos de infecciones víricas celulares

Tipo	Producción de virus	Destino de la célula
Abortiva	-	Ningún efecto
Citolítica	+	Muerte
Persistente		
Productiva	+	Envejecimiento
Latente	-	Ningún efecto
Transformadora		
Virus ADN	-	Inmortalización
Virus ARN	+	Inmortalización

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 de eIF2 α (factor 2 alfa de iniciación de la elongación) para evitar la unión de los ribosomas al ARNm, lo que interrumpe la síntesis de 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- α (IFN- α) o interferón- β (IFN- β) a través de un intermedio de replicación de ARN de doble cadena. Los virus herpes y algunos 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 eIF2 α . 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 supera este bloqueo induciendo la degradación de APOBEC3.

Una **célula permisiva** proporciona la infraestructura biosintética (p. ej., factores de transcripción, enzimas de procesamiento postraduccion) para llevar a cabo el ciclo reproductor completo del virus. Una **célula semipermisiva** 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

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., immortalización celular)

Respuestas protectoras del anfitrión

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 del tipo gripal
Respuestas de linfocitos T: hipersensibilidad retardada
Anticuerpos: complemento, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos inmunocomplejos
Otras respuestas inflamatorias

inmunodeficiencia humana supera este bloqueo induciendo la degradación de APOBEC3.

Una **célula permisiva** proporciona la infraestructura biosintética (p. ej., factores de transcripción, enzimas de procesamiento postraducción) para llevar a cabo el ciclo reproductor completo del virus. Una **célula semipermisiva** 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 (v. tabla 48-2).

Infecciones líticas

Se produce una infección lítica cuando la replicación del virus comporta la destrucción de la célula diana. Algunos virus impiden el crecimiento y la reparación celulares 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

MICROBIOLOGÍA MÉDICA

Tabla 48-2. 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 varicela zóster, paramixovirus, virus de la inmunodeficiencia

tos 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 virus Sendai y otros paramixovirus, o bien puede requerir una nueva síntesis proteica (fusión desde el interior)

Tabla 48-2. 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 varicela zóster, paramixovirus, virus de la inmunodeficiencia humana
Alteración del citoesqueleto	Virus sin envoltura (acumulación), virus del herpes simple
Permeabilidad	Togavirus, herpesvirus
Cuerpos de inclusión	Ejemplos
Corpúsculos de Negri (intracitoplásmicos)	Rabia
Ojo de búho (intranuclear)	Citomegalovirus
Cowdry tipo A (intranuclear)	Virus del herpes simple, virus de la panencefalitis esclerosante subaguda (sarampión)
Basófilos intranucleares	Adenovirus
Acidófilos intracitoplásmicos	Poxvirus
Acidófilos citoplásmicos perinucleares	Reovirus
Toxicidad de los componentes del virión	Fibras de adenovirus, proteína NSP4 de reovirus

producen proteínas que inhiben la síntesis del ácido desoxirribonucleico (ADN) y el ARN mensajero (ARNm) celulares y sintetizan otras proteínas que degradan el ADN de la célula anfitriona con el fin de obtener sustratos necesarios para la replicación del genoma vírico. La

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 virus Sendai y otros 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 el virus se disemine 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 el virus de la inmunodeficiencia humana (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 característicos de cada infección vírica, su detección facilita el diagnóstico de laboratorio (v. tabla 48-2). La infección vírica también puede provocar la vacuolización o 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.

7. I PAPILOMA VIRUS

La familia que antes se llamaba **papovavirus** (Papovaviridae) se ha dividido en dos familias, Papillomaviridae y Poliomaviridae (v. tabla 51-1). Estos virus son capaces de producir infecciones líticas, crónicas, latentes y transformadoras en función de la identidad de la célula anfitriona. 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 renopatía 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 no encapsulados con cápside icosaédrica y un genoma de ácido desoxirribonucleico (ADN) circular bicatenario (v. cuadro 51-1). 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 humano

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 pertenecientes a grupos semejantes 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 (v. figura 51-1). El genoma de PVH es **circular** y consta aproximadamente de 8.000 pares de bases. El ADN del PVH codifica

rales (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) (v. figura 51-2).

La maquinaria de transcripción de la célula controla la replicación del PVH según determina la diferenciación de la piel o el epitelio mucoso (v. figura 51-3). 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 anfitriona 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 (verruga o papiloma). A medida que la célula basal se diferencia, los factores nucleares específicos expresados en la 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 membranas mucosas (**papiloma genital, oral y conjuntival**), donde inducen la proliferación epitelial. Los tipos de PVH se caracterizan por su notable especificidad histica 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 (v. figura 51-4). La infección vírica suele permanecer localizada y generalmente remite de forma

Virus	Enfermedad
<i>Papilomavirus</i>	Verrugas
<i>Poliomavirus</i>	
Virus BK	Renopatía*
Virus JC	Leucoencefalopatía multifocal progresiva*

*La enfermedad afecta a pacientes inmunodeprimidos.

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 registran un mayor número de recurrencias y manifestaciones más graves de las infecciones por papilomavirus y otros papovavirus.

Se ha estudiado detalladamente el potencial oncogénico del PVH. Se ha encontrado ADN vírico en tumores benignos y malignos, en especial en los papilomas mucosos. Los virus PVH-16 y PVH-18 originan papilomas cervicales y displasia, y **al menos un 85% de los carcinomas cervicales contiene ADN integrado de PVH**. 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 E6 y E7 (v. figura 51-5). Las proteínas E6 y E7 de PVH-16 y PVH-18 se han identificado como **oncogenes** debido a su capacidad de unirse e inactivar las proteínas supresoras (supresoras de transformación) del cre-

Pequeño virión con cápside icosaédrica

El **ADN circular bicatenario** del genoma se replica y ensambla en el núcleo

Papilomavirus: tipos **PVH 1 a 58+** (dependiendo del genotipo; tipos definidos por la homología del ADN, tropismo histico y asociación a oncogenia)

Poliomavirus: **SV40, virus JC y virus BK**

Los virus tienen tropismos histicos bien definidos determinados por interacciones entre el receptor y la maquinaria de transcripción en la célula

Los virus codifican proteínas que estimulan el crecimiento celular al unirse a las proteínas supresoras del crecimiento p53 y p105RB (producto p105 del gen del retinoblastoma). El antígeno T del poliomavirus se une a p105RB y p53. **El antígeno E6 del papilomavirus se une a p53, mientras que el E7 lo hace a p105RB**

Los virus provocan infecciones líticas en las células permisivas y pueden causar infecciones abortivas, persistentes o latentes o bien **inmortalizar (transformar)** a las células no permisivas

El crecimiento celular, p53 y el producto p105 del gen del retinoblastoma (p105RB). E6 se une a la proteína p53 y la marca para su degradación, mientras que E7 se une e inactiva p105RB. En ausencia de estas barreras al crecimiento celular, la célula sería más vulnerable a la mutación, aberraciones cromosómicas, o la acción de un cofactor y, por tanto, daría 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, suelos del cuarto de baño y toallas (v. cuadro 51-3). 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.

El genoma es una molécula circular bicatenaria.

La proteína se une al ADN en ori, promueve la replicación del ADN viral y presenta actividad helicasa (al igual que el antígeno T de SV40). La proteína E2 se une al ADN, colabora con la E1 y activa la síntesis del ARNm viral.

La oncoproteína E5 activa el receptor del FCE para estimular el crecimiento. E4 disgrega las citoqueratinas para facilitar su liberación. E6 y E7 de PVH-16 y PVH-18 pueden transformarse en genes inmortalizadores. PVH-16 se asocia al cáncer cervical humano.

Los productos génicos L1 y L2 son proteínas estructurales (de cápside) tardías.

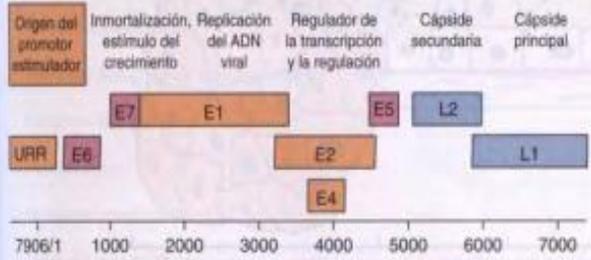


Figura 51-2. Genoma del papilomavirus humano del tipo 16 (PVH-16). Generalmente, el ADN es una molécula circular bicatenaria, aunque aquí se presenta de forma lineal. E6, oncogén que se une a la proteína p53 y estimula su degradación; E7, oncogén que se une a p105RB (producto génico p105 del gen retinoblastoma); L1, proteína principal de la cápside; L2, proteína secundaria de la cápside; rep ori, origen de replicación; URR, región de regulación en dirección 5'. (Por cortesía de Tom Broker, Baltimore.)

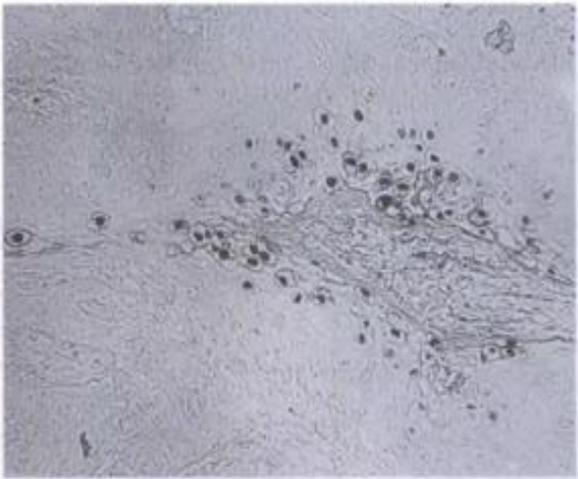
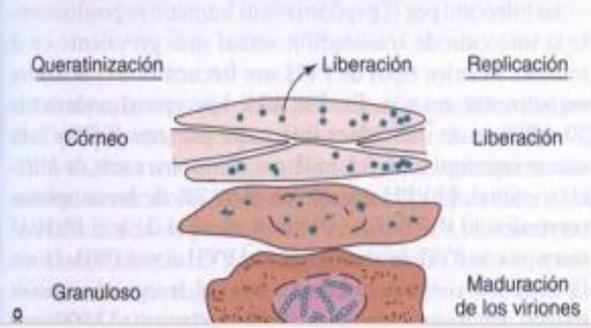


Figura 51-4. Análisis con sondas de ADN de un condiloma anogenital inducido por PVH-6. Se localizó una sonda de ADN marcada con biotina mediante la conversión de un sustrato con avidina conjugada a peroxidasa de rábano para formar un precipitado cromógeno. Se observa la tinción oscura sobre los núcleos de las células coilocitóticas. (Tomado de Belshe RB: Textbook of Human Virology, 2nd ed. St Louis, Mosby, 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.

Cuadro 51-2. Mecanismos patógenos de los papilomavirus y los poliomasvirus

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.

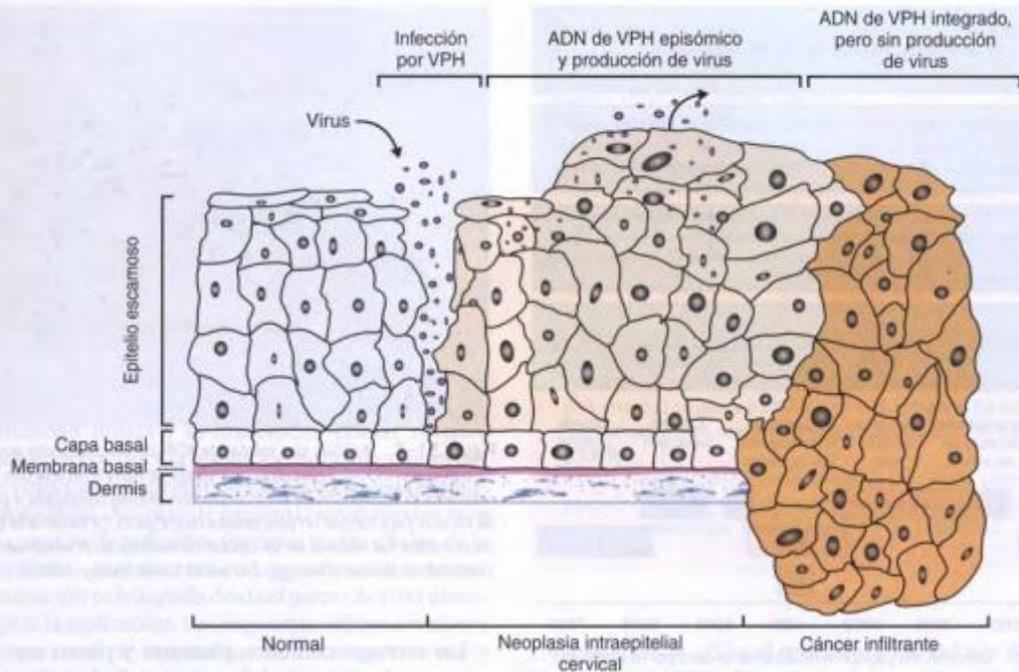


Figura 51-5. Progresión del carcinoma mediado por VPH. El VPH infecta a las células epiteliales del cuello uterino, dentro de las cuales se replica, para madurar y liberar el virus cuando las células epiteliales sufren una diferenciación terminal. La estimulación del crecimiento de las células basales da origen a una verruga. En algunas células, el genoma circular se integra en los cromosomas del anfitrión, 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. [Adaptado de Woodman CB, Collins SI, Young LS: *The natural history of cervical HPV infection: Unresolved issues. Nat Rev Cancer* 7:11-22, 2007.]

Cuadro 51-3. Epidemiología de los poliomavirus y los papilomavirus

Factores patógenos/víricos

- La cápside vírica es resistente a la inactivación
- El virus persiste en el anfitrión
- Es probable la difusión asintomática

Transmisión

Papilomavirus: **contacto directo, contacto sexual** (enfermedad de transmisión sexual) en determinados tipos celulares, o paso a

La infección por el papilomavirus humano 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 este PVH y cada año se registran unos 5,5 millones de nuevos casos de infección genital. El VPH aparece en el 99,7% de las neoplasias cervicales. El PVH-16, el PVH-18, el PVH-31 y el PVH-45 son tipos de PVH de alto riesgo, y el PVH-6 y el PVH-11 son tipos de bajo riesgo de carcinoma cervical, la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres (aproximadamente 12.000 casos y 4.000 muertes al año en EE. UU.). Otros tipos de VPH

¿Quién corre riesgo?

Papilomavirus: las verrugas son frecuentes; los individuos sexualmente activos tienen riesgo de contraer una infección por tipos de PVH relacionados con el cáncer oral y genital

Poliomavirus: ubicuos; las personas inmunodeprimidas corren el riesgo de padecer una leucoencefalopatía multifocal progresiva

Distribución geográfica/estacionalidad

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

dos 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.

Enfermedades clínicas

Las enfermedades clínicas y los tipos de PVH que los provocan se resumen en la tabla 51-2.

Verrugas

Una **verruca** es una proliferación benigna de resolución espontánea de la piel que termina por desaparecer con el paso

502

PAPILOMAVIRUS Y POLIOMAVIRUS

Tabla 51-2. Síndromes clínicos asociados a los papilomavirus

Síndrome	Tipos de PVH	
	Habituales	Infrecuentes
Síndromes cutáneos		
Verrugas cutáneas		
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
Síndromes mucosos		
Tumores benignos de cabeza y cuello		
Papiloma laríngeo	6, 11	—
Papiloma oral	6, 11	2, 16
Papiloma conjuntival	11	—
Verrugas anogenitales		
Condiloma	6, 11	1, 2, 10, 16, 30, 44



Figura 51-6. Verrugas comunes. (Tomado de Habif TP: *Clinical Dermatology: A Color Guide to Diagnosis and Therapy*. St Louis, Mosby, 1985.)

51

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 (v. figura 51-6). 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 laringeos** se asocian habitualmente al PVH-6 y al PVH-11, y constituyen los tumores epiteliales benignos más frecuentes de la laringe. Los papilomas laringeos 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

lesiones anogenitales infectadas por estos tipos víricos en raras ocasiones se tornan neoplásicas en sujetos, por lo demás, sanos.

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 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) (v. figura 51-7). La infección del tracto genital femenino por los tipos PVH-16, PVH-18, PVH-31, PVH-45 y, rara vez, otros tipos de este virus, se asocia a una neoplasia cervical intraepitelial y cáncer. Las primeras alteraciones neoplásicas identificadas mediante la microscopia óptica se denominan **displasia**. Una proporción de las displasias leves comprendida entre un 40% y 70% desaparece espontáneamente.

Se cree que el cáncer cervical se desarrolla través de una serie de cambios celulares graduales, desde una neoplasia leve (neoplasia intraepitelial cervical [NIC I], pasando por una neoplasia moderada [NIC II], hasta una neoplasia grave o un carcinoma *in situ* (v. figura 51-5). 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.

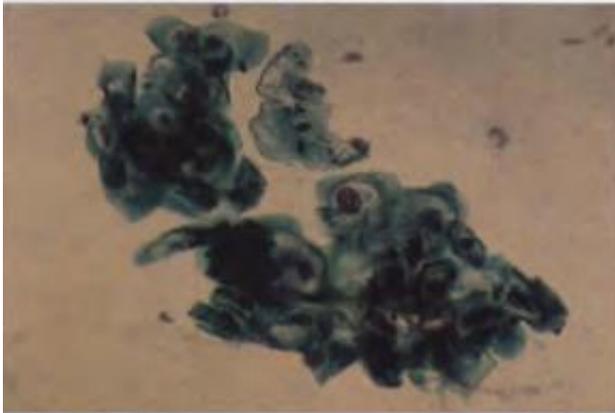


Figura 51-7. Tinción de Papanicolaou de células epiteliales escamosas cervicovaginales exfoliadas que presentan la vacuolización citoplásmica perinuclear denominada coilocitosis (citoplasma vacuolado), la cual es característica de la infección por papilomavirus ($\times 400$).

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. figura 51-7). 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 agrupadas (v. tabla 51-3 y figura 51-4). La utilización de **sondas moleculares de ADN** y la **reacción en cadena de la polimerasa (PCR)** 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.

Tabla 51-3. 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
Tinción de inmunofluorescencia e inmunoperoxidasa	Antígenos víricos estructurales
Microscopía electrónica	Virus
Cultivo	Carente de utilidad

*Método de elección.

antes de iniciar la actividad sexual. Las mujeres vacunadas no quedan protegidas frente a todas las cepas posibles de VPH. La vacuna frente a VPH **no sustituye a la triple toma cervicovaginal**, que las mujeres deben seguir realizando.

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. Son difíciles de cultivar en cultivos celulares. En concreto, SV40, un poliomavirus de los simios, y los poliomavirus de los múri-

7.2 ADENOVIRUS

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 47 son capaces de infectar al ser humano. Todos los serotipos humanos están incluidos en un único género de la familia Adenoviridae. Basándose en los resultados de los estudios de homología del ácido desoxirribonucleico (ADN) y de los patrones de hemaglutinación, los 47 serotipos se han clasificado en seis subgrupos (A a F) (v. tabla 52-1). 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, conjuntivitis (ojos enrojecidos), cistitis hemorrágica y gastroenteritis**. Algunos adenovirus presentan un potencial oncógeno en los animales 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 la *splicing* del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de las células eucariotas. Los adenovirus también se utilizan para obtener ADN para la terapia genética (p. ej., fibrosis quística).

Estructura y replicación

Los adenovirus son virus de ADN bicatenario con un genoma compuesto por unas 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 **deltaicosaedros no encapsulados** de un diámetro comprendido entre 70 y 90 nm (v. figura 52-1 y cuadro 52-1). La cápside consta de 240 cap-

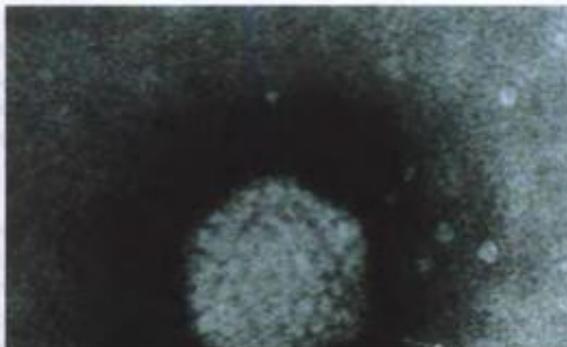
nina. La base pentona y las fibras son tóxicas para las células. Los pentones y las fibras también transportan antígenos específicos de tipo.

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 polipéptidos, de los cuales nueve tienen una función estructural identificada (v. tabla 52-2).

Un mapa del genoma de un adenovirus muestra la localización de cada gen vírico (v. figura 52-2). 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 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.

La replicación de los adenovirus se ha estudiado con detalle en cultivos de células HeLa. Un ciclo vírico dura aproximadamente de 32 a 36 horas, y produce 10.000 viriones. Los adenovirus se unen a la superficie celular a través de dos pasos. Las proteínas de la fibra vírica interaccionan con una glucoproteína perteneciente a la superfamilia proteica de las inmunoglobulinas (cada célula posee, aproximadamente, 100.000 receptores de estas fibras). 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 de tipo I del complejo principal de histocompatibilidad I (CPH I) como receptor. A continuación, la base pentona interacciona con una α_3 integrina para estimular la internalización por endocitosis mediada por receptores en una vesícula recubierta de clatrina. El virus lisa la vesícula endosómica y la

Enfermedad	Población de pacientes
Enfermedades respiratorias	
Infección febril e indiferenciada de las vías respiratorias superiores	Lactantes, niños pequeños
Fiebre faringoconjuntival	Niños, adultos
Enfermedad respiratoria aguda	Personal militar
Síndrome del tipo tos ferina	Lactantes, niños pequeños
Neumonía	Lactantes, niños pequeños; personal militar; pacientes inmunodeprimidos
Otras enfermedades	
Cistitis hemorrágica aguda	Niños; receptores de trasplante de médula ósea
Queratoconjuntivitis epidémica	Cualquier edad; receptores de trasplantes renales
Gastroenteritis	Lactantes, niños pequeños
Hepatitis	Receptores de trasplantes hepáticos; otros pacientes inmunodeprimidos
Meningoencefalitis	Niños; pacientes inmunodeprimidos



La cápsula **deltaicosaédrica 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, incluyendo su propia **ADN polimerasa**.
 Los adenovirus humanos se clasifican en los grupos A a F, basándose en las homologías de ADN y el serotipo (más de 42 tipos).
 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**.

Los fenómenos iniciales de transcripción llevan a la formación de productos genéticos 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 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 (reparación 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 pre-



Tabla 52-2. Principales proteínas de los adenovirus

Gen	Número (kDa)	Peso molecular	Función
E1A*			Activa la transcripción genética vírica Se une al supresor del crecimiento celular: el p105RB estimula la transformación Altera el crecimiento celular Inhibe la activación de los elementos de respuesta del interferón
E1B			Se une al supresor de crecimiento celular: p53 estimula la transformación Inhibe la apoptosis
E2			Activa algunos promotores Proteína terminal en el ADN ADN polimerasa
E3			Impide la inflamación por el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)
E4			Limita el efecto citopatológico del virus
AV ARN			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 Tóxico para las células de los cultivos tisulares
	IV	62	Fibra Responsable de la adhesión y la hemaglutinación; contiene algunos antígenos de serotipo
	VI	24	Proteínas asociadas al hexón
	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; RB, producto genético del retinoblastoma.

*Los genes iniciales codifican diversos ARN mensajeros y proteínas mediante diversos patrones de corte y empalme.

Los genes se transcriben desde ambas cadenas (1 y 1') en direcciones opuestas. Los genomas precoces se transcriben a partir de cuatro secuencias promotoras y generan diversos ARN mensajeros. Los patrones alternativos de corte y empalme de las transcripciones del ARN primarios producen un amplio repertorio de proteínas víricas. A modo de ejemplo, se presenta solamente el patrón de corte y empalme de la transcripción E2. Todos los genes tardíos se transcriben a partir de una secuencia promotora. E, proteína precoz; L, proteína tardía. (Modificado de Jawetz E, et al: *Review of Medical Microbiology*, 17th ed. Norwalk, Conn, Appleton & Lange, 1987.)

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 (v. cuadro 52-2). Las proteínas de la fibra vírica 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, 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 (v. figura 52-3). Estas inclusiones pueden parecerse a las que se observan en las células infectadas por citomegalovirus, pero los adenovirus no provocan dilatación 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

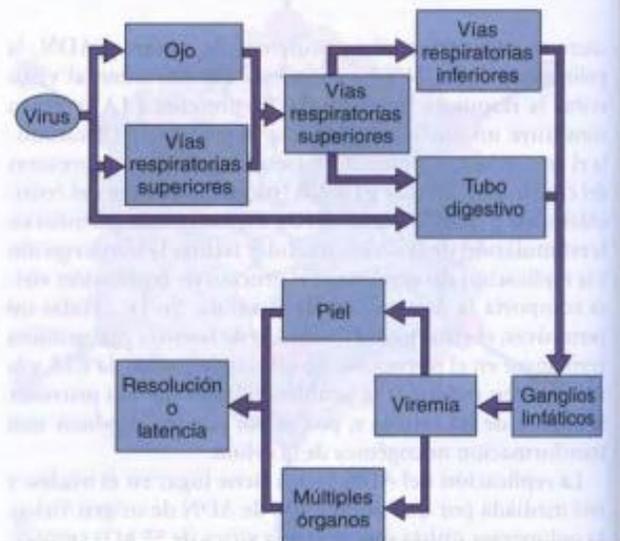
Cuadro 52-2. Mecanismos patógenos de los adenovirus

- El virus se transmite por **gotas respiratorias, contacto directo o vía fecal-oral**, dando lugar a una infección faríngea. Los dedos transmiten los virus a los ojos.
- El virus infecta las **células mucoepiteliales** de las vías respiratorias, tubo digestivo y conjuntiva o 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 linfóide (p. ej., amígdalas, adenoides, placas de Peyer).

Figura 52-3. Imagen histológica de células infectadas por adenovirus. El ensamblaje ineficaz de los viriones provoca la aparición de cuerpos de inclusión basófilos oscuros que contienen ADN, proteínas y cápsidas.

viscerales (v. figura 52-4). 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 adenoides, las amígdalas y las placas de Peyer; y se puede reactivar en pacientes inmunodeprimidos o que han sido infectados por otros microorganismos. A pesar de que algunos adenovirus (grupos A y B) se pueden transformar y son **oncogénicos en algunos roedores**, en las células humanas no se ha observado esta transformación como consecuencia de la infección por dichos virus.

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, como se comprueba por el hecho que los individuos inmunodeprimidos padecen cuadros recurrentes de la enfermedad. Los adenovirus poseen varios mecanismos para eludir las defensas del organismo anfitrión que les permiten mante-



nerse 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 TNF- α). Algunas cepas de adenovirus pueden inhibir la acción de los linfocitos T citotóxicos CD8+ evitando la expresión adecuada de las moléculas del CPH 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 (v. cuadro 52-3). Por eso pueden difundirse por vía fecal-oral, dedos, fómites (como toallas e instrumental médico) y piscinas sometidas a una cloración inadecuada.

Los adenovirus del ser humano se difunden por transmisión de una persona a otra, principalmente por vía respiratoria o contacto fecal-oral, sin que exista ningún reservorio animal del virus. El estrecho contacto entre individuos, 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 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 capaces de extenderse entre el personal militar debido a su gran proximidad y estilo de vida riguroso.

Enfermedades clínicas (v. cuadro 52-4)

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 diversas enfermedades clínicas diferentes asociados a la infección por adenovirus (v. tabla 52-1). La evolución temporal de la infección respiratoria por adenovirus se representa en la figura 52-5.

Faringitis febril aguda y fiebre faringoconjuntival

El adenovirus provoca cuadros de **faringitis** que, a menudo, se acompañan de **conjuntivitis (ojos rojos)** 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

Cuadro 52-3. Epidemiología de los adenovirus

Factores de la enfermedad/viricos

La cápside vírica es resistente a la inactivación en el tracto gastrointestinal y a la desecación

Cuadro 52-4. Resúmenes clínicos

Fiebre faringoconjuntival: un estudiante de 7 años de edad desarrolla de manera repentina ojos enrojecidos, 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.

nasal, tos, secreción 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, tos, faringitis y adenitis cervical (v. caso clínico 52-1). Por lo general se debe a la infección por los serotipos adenovíricos 4 a 7. La elevada incidencia de la infección en los reclutas impulsó el desarrollo y la utilización de una vacuna dirigida frente a estos serotipos.

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 (v. figura 52-6). 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



Figura 52-6. Conjuntivitis provocada por un adenovirus.

ojo por un cuerpo extraño, polvo, residuos y similares, existe riesgo de adquirir esta infección.

Gastroenteritis y diarrea

Los adenovirus constituyen la causa principal de la gastroenteritis vírica aguda. Los serotipos 40, 41 y 42 del adenovirus se han agrupado como adenovirus entéricos (grupo F) y parecen ser los responsables de episodios de diarrea en lactantes. Estos adenovirus entéricos 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 a una enfermedad similar a la tos ferina, invaginación en niños pequeños, cistitis hemorrágica aguda con disuria y hematuria en varones jóvenes, trastornos musculoesqueléticos e infecciones genitales y cutáneas.

atleta universitario de 18 años de edad desarrolló síntomas pseudogripales 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 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 huyen de los anticuerpos o muestran resistencia frente a los antivirales.

(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 de 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 fluorescentes y análisis de inmunoadsorción unida a enzimas, y las pruebas genómicas, como distintas modalidades de la reacción en cadena de la polimerasa 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 o para confirmar el significado de un aislamiento fecal o de vías respiratorias superiores mediante la identificación del serotipo implicado.

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. 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.

la creación de cepas atenuadas (vacunales). Sin embargo, a pesar de la atenuación lograda por métodos de ingeniería genética, estos virus provocan aún enfermedades graves en algunas personas.

ADENOVIRUS

Estudio de un caso 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 a 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 este 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?

carcinoma epidermoide humano). En un plazo de 2 a 20 días, el virus provoca una infección lítica con los cuerpos de inclusión característicos. 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.

Terapia de sustitución genética

Los adenovirus se han utilizado y se está considerando su uso en otras aplicaciones de transferencia de genes para el tratamiento de diversas enfermedades humanas, como las inmunodeficiencias (p. ej., deficiencia de adenosina desaminasa), la fibrosis quística, las enfermedades por depósito en lisosomas, e incluso el cáncer. El virus se inactiva mediante la eliminación o la mutación de *E1* y otros genes víricos (p. ej., *E2* y *E4*). En el genoma 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. Los adenovirus de los tipos 4 y 7 se han utilizado más extensamente tras

¿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?

Bibliografía

- Balows A, Hausler WJ Jr, Lennette EH: *Laboratory Diagnosis of Infectious Diseases: Principles and Practice*, vol 2. New York, Springer-Verlag, 1988.
- 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, Wiley, 2007.
- Cohen J, Powderly WG: *Infectious Diseases*, 2nd ed. St Louis, Mosby, 2004.
- Collier L, Oxford J: *Human Virology*, 3rd ed. Oxford, Oxford University Press, 2006.
- Doerfler W, Böhm P: Adenoviruses: Model and Vectors in Virus-Host Interactions. (*Curr Top Microbiol Immunol*, vols 272-273). New York: Springer, 2003.
- Flint SJ, et al: *Principles of Virology: Molecular Biology, Pathogenesis, and Control of Animal Viruses*, 2nd ed. Washington, DC, ASM Press, 2003.
- Ginsberg HS: *The Adenoviruses*. New York, Plenum, 1984.
- Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR: *Infectious Diseases*, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2004.
- Knipe DM, Howley PM: *Fields Virology*, 4th ed. New York, Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
- Mandell GL, Bennet JE, Dolin R: *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2005.
- Robbins PD, Ghivizzani SC: Viral vectors for gene therapy. *Pharmacol Ther* 80:35-47, 1998.
- Strauss JM, Strauss EG: *Viruses and Human Disease*, 2nd ed. San Diego, Academic, 2007.
- Voyles BA: *The Biology of Viruses*, 2nd ed. Boston, McGraw-Hill, 2002.

7.3 HERPES VIRUS

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 organismo anfitrión. Los virus herpes pueden provocar infecciones líticas, persistentes, latentes o recurrentes, y en el caso del virus de Epstein-Barr (VEB) y del VHH8 se asocian a cánceres humanos (v. cuadro 53-1).

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 la patogenia de la enfermedad y su manifestación (v. tabla 53-1). Los virus herpes humanos son los virus herpes simple de los tipos 1 y 2 (VHS-1 y VHS-2), el virus varicela zóster (VVZ), el virus de Epstein-Barr, el citomegalovirus (CMV), el virus herpes humano 6, el virus herpes humano 7 (VHH6 y VHH7) y recién descubierto virus herpes humano 8 (VHH8) relacionado con el sarcoma de Kaposi.

Las infecciones por virus herpes son frecuentes y los virus son **ubícuos**. 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 antivíricos. Existe una vacuna elaborada con virus vivos frente al VVZ.

Estructura de los virus herpes

Los virus herpes son virus **encapsulados 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 53-1. El núcleo de ADN está rodeado de una **cápside deltaicosáedrica** que con-

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 encapsulados, 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 (v. figura 53-2). 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, CMV y 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. capítulo 4, figura 4-12). El tropismo de algunos virus herpes (p. ej., VEB) está restringido debido a la expresión de receptores específicos de tejido. En ese caso, la nucleocápside se introduce en el citoplasma por fusión de la envoltura con la membrana plasmática. 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.

La transcripción del genoma vírico se realiza de forma coordinada y regulada en tres fases:

1. **Proteínas precoces inmediatas (α)**, que engloban proteínas importantes para la regulación de la transcripción genética y el control de la célula.
2. **Proteínas precoces (β)**, que incluyen diversos factores de transcripción y enzimas, incluida la polimerasa de ADN.

Estructura de los virus herpes

Los virus herpes son virus encapsulados 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 53-1. El núcleo de ADN está rodeado de una **cápside deltaicososaédrica** 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,

La transcripción del genoma vírico se realiza de forma coordinada y regulada en tres fases:

1. **Proteínas precoces inmediatas (α)**, que engloban proteínas importantes para la regulación de la transcripción genética y el control de la célula.
2. **Proteínas precoces (β)**, que incluyen diversos factores de transcripción y enzimas, incluida la polimerasa de ADN.
3. **Proteínas tardías (γ)**, formadas principalmente por proteínas estructurales que aparecen tras el comienzo de la replicación del genoma vírico.

517

MICROBIOLOGÍA MÉDICA

Cuadro 53-1. 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 anfitriona 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 antivíricos**.

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 Epstein-Barr, **inmortalizantes**.

Los virus herpes son ubicuos.

Para su control se necesita inmunidad mediada por células.

El genoma vírico se transcribe mediante la polimerasa celular de ácido ribonucleico (ARN) dependiente de ADN, siendo regulado el proceso 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.

ca el genoma vírico. Las enzimas depuradoras codificadas por el virus proporcionan desoxirribonucleótidos que actúan como sustrato para dicha polimerasa. Estas y otras enzimas víricas facilitan la replicación del virus en células en estado estacionario y que carecen de los desoxirribonucleótidos y enzimas suficientes para la síntesis vírica del ADN (p. ej., neuronas).

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 herpes simple

El VHS fue el primer virus herpes humano identificado. El nombre de «herpes» se 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 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 síntomas de enfermedad. De todos

Tabla 53-1. Propiedades que distinguen a los virus herpes

Subfamilia	Virus	Principal célula diana	Zona de latencia	Formas de contagio
Alfaherpesvirinae				
Virus herpes humano 1	Herpes simple tipo 1	Células mucoepiteliales	Neurona	Contacto directo
Virus herpes humano 2	Herpes simple tipo 2	Células mucoepiteliales	Neurona	Contacto directo (enfermedad de transmisión sexual)
Virus herpes humano 3	Virus varicela zóster	Células mucoepiteliales y linfocitos T	Neurona	Respiratoria y contacto directo
Gammaherpesvirinae				
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 (¿?)
Betaherpesvirinae				
Virus herpes humano 5	Citomegalovirus	Monocitos, linfocitos y células epiteliales	Monocitos, linfocitos y (¿?)	Contacto directo, transfusiones, trasplantes de tejidos y congénita
Virus herpes humano 6	Virus herpes linfótropo	Igual que CMV, glándulas salivales, neuronas	Linfocitos T y (¿?)	Saliva
Virus herpes humano 7	Virus herpes humano 7	Igual que CMV	Linfocitos T y (¿?)	Saliva

(¿?), indica que existen otras células que también pueden ser dianas principales o zonas de latencia.

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 anfitrionas y la respuesta inmunitaria. El genoma del VHS codifica enzimas, como una polimerasa de ADN dependiente de ADN y algunas enzimas depuradoras, como desoxirribonucleasa, timidina cinasa, ribonucleótido reductasa y proteasa. La ribonucleótido reductasa transforma los ribonucleótidos en desoxirribonucleósidos 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 polimerasa de ADN 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, gH, gE/gI),

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. capítulo 4, diagrama en la figura 4-12).

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 interacciona con mayor intensidad con proteínas receptoras localizadas en la superficie celular. La penetración al interior de la célula precisa de la interacción con nectina-1 (HveC [mediador C de entrada de virus herpes]), una molécula de adhesión intercelular que pertenece a la familia de

MICROBIOLOGÍA MÉDICA



proteínas inmunoglobulinas y es semejante al receptor de los poliovirus. La nectina-1 se encuentra en la mayor parte de las células y 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 penetra en la célula anfitriona 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)**, pero estos ARN no se traducen en proteínas.

Entre las **proteínas precoces** se encuentra una polimerasa de ADN 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.

otros alfa herpesvirus, el VHS codifica una timidina cinasa (enzima scavenging) que facilita la replicación en las células que no se dividen, como las neuronas. Igualmente, este virus codifica una proteína, ICP34.5, que facilita su proliferación en las neuronas al desactivar un mecanismo de inhibición celular de la síntesis proteica activada como respuesta a la infección, de manera semejante al interferón alfa.

Patogenia e inmunidad

Los mecanismos involucrados en la patogenia de los virus VHS-1 y VHS-2 son muy parecidos (v. cuadro 53-2). Inicialmente ambos virus infectan las células mucoepiteliales 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 esta (v. figura 53-3), 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 mayor capacidad para causar una vire-

de ADN 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 alteradas 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. La replicación vírica se desarrolla cuando la célula es capaz de transcribir los genes precoces inmediatos del virus. Al igual que en el caso de

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 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, infecciones **persistentes** en linfocitos y macrófagos 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 anfitriona, permeabilidad de la membrana, destrucción del citoesqueleto y senescencia de la célula. Además, se producen cambios 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**. En los cultivos tisulares, el VHS destruye rápidamente las células.

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. figura 53-5). 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 pro-

Cuadro 53-2. Mecanismos patogénicos de los virus herpes simple

- La 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 diseminación célula a célula (sincitios).
- El virus establece su latencia en las neuronas (se oculta a la respuesta inmunitaria).
- El virus se reactivará desde la latencia por el estrés o supresión inmunitaria.
- Es imprescindible la inmunidad mediada por células para su curación, y es limitado el papel de los anticuerpos.
- Los efectos inmunopatológicos mediados por células contribuyen a la aparición de los síntomas.

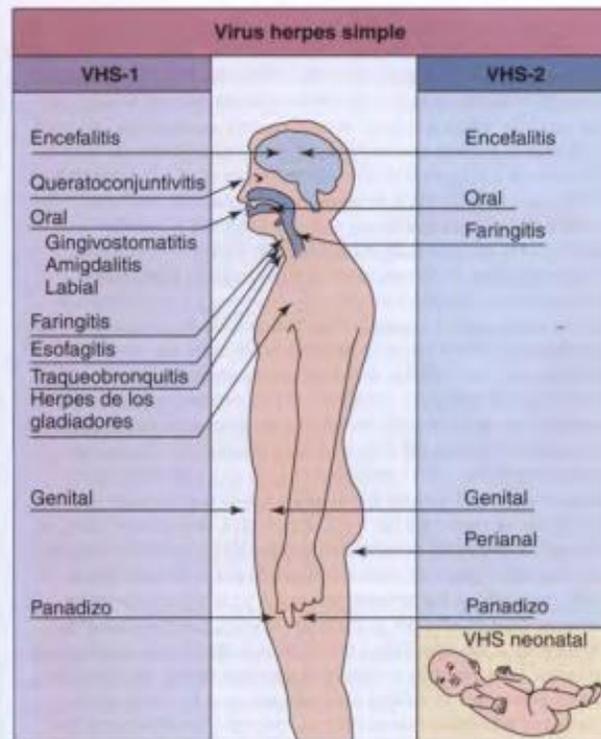


Figura 53-3. Síndromes clínicos asociados a la infección por el virus herpes simple (VHS). El VHS-1 y el VHS-2 pueden infectar los mismos tejidos y provocar enfermedades similares, pero tienen predilección por los sitios y las enfermedades indicadas.

vocar **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 linfoci-*

humoral por medio de su disseminación 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]) (v. cuadro 53-3). 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 disseminación 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 (v. cuadro 53-4). Como cualquier otro virus encapsulado, el VHS se transmite a través de secreciones y por contacto íntimo. El virus es muy lábil y se inactiva con facilidad con la desecación, 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 determinada fundamentalmente por el tipo de combinación de membranas mucosas. Ambos tipos de VHS pueden provocar lesiones bucales y genitales.

Cuadro 53-4. Epidemiología del virus 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, secreciones vaginales y por contacto con el líquido de la lesión (mezcla y amasado 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

¿Quién corre riesgos?

Niños y adultos sexualmente activos: riesgo de presentación clásica del VHS-1 y 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/estacionalidad

El virus se encuentra por todo el mundo
 No tiene incidencia por estación

Métodos de control

Existen fármacos antivíricos
 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

La infección por el VHS-1 es frecuente. Más del 90% de los individuos que viven en regiones subdesarrolladas tienen

Caso clínico 53-1. Virus herpes simple 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 estaba 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, palmas, narinas y 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.

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 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 posterior-

el panadizo herpético

Los pacientes con lesiones genitales activas deben evitar las relaciones sexuales hasta que las lesiones estén completamente reepitelizadas

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. Este fenómeno puede ser consecuencia del hacinamiento o de una higiene deficiente.

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 (v. caso clínico 53-1), 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 22% de los adultos están

Enfermedades clínicas

El VHS-1 y 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 (v. figura 53-4). Sin embargo, *ambos virus pueden provocar una morbimortalidad 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. La gingivostomatitis herpética primaria de los lactantes y los niños casi siempre se relaciona con el VHS-1, mientras que los adultos jóvenes pueden estar infectados por el VHS-1 o VHS-2. Las lesiones debutan en forma de vesículas transparentes que se ulceran rápidamente. Estas zonas blanquecinas pueden estar ampliamente distribuidas por la boca, y afectan al paladar, la faringe, las encías, la mucosa bucal y la lengua (v. figura 53-5). Muchos trastornos (infección por virus Coxsackie, úlceras bucales, acné) pueden remedar las lesiones bucales características del VHS.

Algunos sujetos pueden padecer infecciones mucocutáneas recurrentes por VHS (**herpes labial, herpes febril**) (v. figura 53-6), 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,

Síntomas locales

Figura 53-4. 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 herpes simple de tipo 2 (VHS-2). Arriba, infección primaria. Abajo, enfermedad recurrente. (Datos tomados de Corey L, et al: *Ann Intern Med* 98:958-973, 1983.)

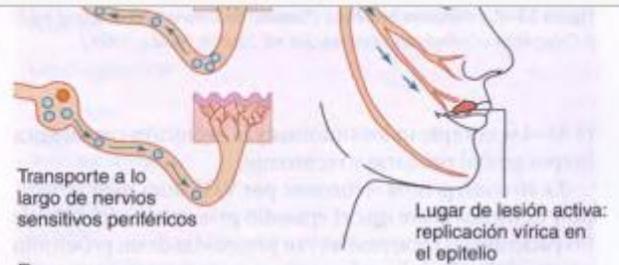
Las infecciones faciales recurrentes por herpes se activan desde los ganglios trigéminos. Los síntomas de los episodios recurrentes son menos graves, más localizados y de duración menor que los del episodio primario. La **faringitis herpética** es un diagnóstico cada vez más frecuente en adultos jóvenes aquejados de dolor de garganta. En los pacientes inmunodeprimidos puede darse una estomatitis grave por VHS semejante a una gingivostomatitis primaria.

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 (v. figura 53-7) 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 **eccema herpético**. La enfermedad subyacente facilita la diseminación de la infección por toda la piel, pudiendo alcanzar a las glándulas adrenales, el hígado y otros órganos.

El **herpes genital** suele estar provocado por el VHS-2, aunque también puede deberse a la infección por el VHS-1 (responsable de, al menos, el 10% de las infecciones genitales). 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, y a menudo van acompañadas de prurito y secreción vaginal mucóide. Las lesiones suelen ser dolorosas. En los pacientes de ambos sexos la infección primaria puede ir acompaña-



B

Figura 53-5. A. Gingivostomatitis herpética primaria. B. El virus herpes simple establece una infección latente y puede recurrir a partir de los ganglios trigéminos. (A, tomado de Hart CA, Broadhead RL: *A Color Atlas of Pediatric Infectious Diseases*. London, Wolfe, 1992; B, modificado de Straus SE: *Herpes simplex virus and its relatives*. In Schaechter M, Eisenstein BI, Medoff G (eds): *Mechanisms of Microbial Disease*, 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1993.)

da de fiebre, malestar, mialgias y adenitis inguinal, que son síntomas relacionados con una viremia transitoria. La proctitis por VHS es una enfermedad dolorosa en la que las lesiones se localizan en la zona baja del recto y el ano. En la figu-



Figura 53-6. Lesiones de un herpes labial recurrente. Es menos grave que la enfermedad primaria. (Tomado de Hart CA, Broadhead RL: *A Color Atlas of Pediatric Infectious Diseases*. London, Wolfe, 1992.)



Figura 53-7. Panadizo herpético. (Tomado de Emond RTD, Rowland HAK: *A Color Atlas of Infectious Diseases*, 3rd ed. London, Mosby, 1995.)

ra 53-4 se comparan los síntomas y la evolución cronológica 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 puede 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 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. Con mayor frecuencia, la **menin-**

nasta 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 (v. tabla 53-2). Entre los ECP se incluyen los sincitios, el citoplasma «balonizante» e inclusiones intranucleares de Cowdry de tipo A. (v. capítulo 50, figura 50-2.) 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. El **análisis por PCR** del líquido cefalorraquídeo ha sustituido el análisis por inmunofluorescencia de una biopsia cerebral en el diagnóstico de la encefalitis herpética.

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 ECPs tras un período de incubación de 1 a 3 días en células HeLa, fibroblastos embrionarios humanos y células de riñón de conejo. Las células infectadas aumentan de tamaño y tienen un aspecto hinchado (v. capítulo 50, figura 50-4). Algunas cepas inducen la fusión de las células vecinas dando lugar a células gigantes multinucleadas (sincitios).

Tabla 53-2. Diagnóstico de laboratorio de las infecciones por virus herpes simple (VHS)

Planteamiento	Prueba/comentario
Examen directo al microscopio de las células	El frotis de Tzanck muestra células gigantes multinucleadas y cuerpos de la base de la lesión de inclusión de Cowdry de tipo A
Cultivo celular	El VHS se replica y provoca efectos

Tratamiento, prevención y control

El VHS codifica diversas enzimas que actúan como diana para los fármacos antivíricos (v. cuadro 53-5) (v. capítulo 49). La mayoría de los fármacos antiherpéticos son análogos de nucleótidos y otros inhibidores de la polimerasa de ADN vírica, una enzima esencial para la replicación vírica y el mejor objetivo de los fármacos antivíricos. 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 aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) estadounidense es **aciclovir** (ACV). **Valaciclovir** (éster valilo de ACV), **penciclovir**, y **famciclovir** (un derivado del penciclovir) tienen mecanismos de acción similares a ACV, aunque sus propiedades farmacológicas son distintas. Vidarabina (arabinósido de adenosina, [Ara A]), idoxuridina (iododesoxiuridina) y trifluridina, también aprobadas por la FDA para el tratamiento de la infección por VHS, son menos eficaces. Aunque **cidofovir** y **adefovir** disponen de actividad frente a VHS, únicamente se ha autorizado la administración del primero como tratamiento de la infección por CMV.

El fármaco ACV es el fármaco anti-VHS dotado de una mayor eficacia. La fosforilación de ACV y penciclovir por parte de la **timidina cinasa** y otras enzimas celulares activa el fármaco como sustrato para la **polimerasa vírica de ADN**. Estos fármacos se incorporan al **ADN vírico e impiden su elongación** (v. capítulo 49, figura 49-2). ACV, valaciclovir, penciclovir y 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 polimerasa vírica de ADN también genera resistencia. Afortunadamente, las cepas resistentes parecen ser menos virulentas.

Ara A es menos soluble, menos potente y más tóxica que ACV. Trifluridina, penciclovir y ACV han sustituido a la

Ninguno

Citomegalovirus

Ganciclovir*
Valganciclovir*
Yododesoxiuridina
Foscarnet*
Trifluridina
Cidofovir*

*FDA, *Food and Drug Administration* estadounidense.

*También inhibe los virus herpes simple y varicela zóster.

iododesoxiuridina como agentes tópicos para el tratamiento de la queratitis herpética. 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.

El VHS-1 se transmite casi siempre a partir de una lesión mucocutánea activada, por lo que la evitación del contacto directo con las lesiones reduce el riesgo de contraer 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 virus se inactiva con rapidez al lavarlo 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 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.

BIBLIOGRAFIA

- MICROBIOLOGIA Y PARASITOLOGIA HUMANA. Autor, **Romero Cabello**. Raúl. Editorial, Medica Panamericana. Categoría, **Microbiología**/Parasitología. Edición, 5ta.
- MICROBIOLOGIA MEDICA **Microbiología** médica. 9 edition. Patrick R. **Murray** & Ken Rosenthal & Michael A. ... <https://tienda.elsevier.es/microbiologia-medica>
- MICROBIOLOGIA MEDICA **Jawetz**, Melnick & Adelberg **Microbiología** Médica, 28e · SECCIÓN I: FUNDAMENTOS DE LA **MICROBIOLOGÍA**
- <https://www.youtube.com/watch?v=VzPD009qTN4>
- <https://www.youtube.com/watch?v=tWrk30zMRoo>
- <https://www.youtube.com/watch?v=NMIc49qGt2g>